

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-527510
(P2004-527510A)

(43) 公表日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 0
A61K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A61P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A61P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A61P 3/10	A 6 1 P 3/10	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 157 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-573019 (P2002-573019)	(71) 出願人	503053011 ファイザー インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100 17-5755 ニューヨーク イースト フォーティセカンド ストリート 23 5
(86) (22) 出願日	平成14年3月7日 (2002.3.7)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月12日 (2003.9.12)	(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(86) 国際出願番号	PCT/IB2002/000679	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(87) 国際公開番号	W02002/074312	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開日	平成14年9月26日 (2002.9.26)		
(31) 優先権主張番号	0106651.3		
(32) 優先日	平成13年3月16日 (2001.3.16)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0106561.4		
(32) 優先日	平成13年3月16日 (2001.3.16)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

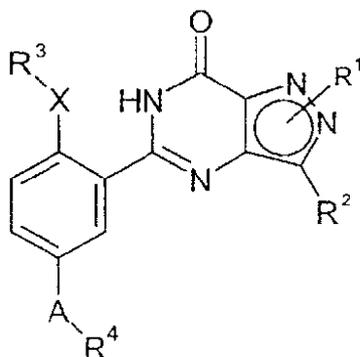
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CGMP PDE阻害剤としてのピラゾロ [4, 3-d] ピリミジノン化合物

(57) 【要約】

一般式 (I) (式中、R¹、R²、R³、R⁴、XおよびAは本明細書で定義された通りである) の化合物、あるいはその薬学的または獣医学的に許容しうる塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグは環状グアノシン^{3,5}-モノホスフェートホスホジエステラーゼ (例えばcGMP PDE5) の阻害が求められる症状の治癒的および予防的治療において有用である。

【化 1】

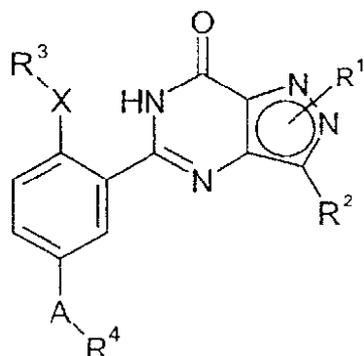


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



I

10

の化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容しうる塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグ。

上記式 I 中、A は C(O) または CH(OH) であり；

X は O または NR⁵ であり；

R¹、R³、R⁴ および R⁵ は独立して H、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリール または C₁ ~ C₆ アルキルアリール（ここで後者の 5 個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリール または C₁ ~ C₆ アルキルアリールから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結されてよく、ここで後者の 5 個の置換基および / または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される）であり；または X が NR⁵ である場合、R³ および R⁵ はそれらが結合している窒素原子と一緒にする場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される複素環式環を形成することができ；

R² は H、ハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリール または C₁ ~ C₆ アルキルアリール（ここで後者の 5 個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリール または C₁ ~ C₆ アルキルアリールから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結されてよく、ここで後者の 5 個の置換基および / または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される）であり；

R⁶ は H、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリール または C₁ ~ C₆ アルキルアリール（ここで後者の 5 個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される）であり；

R⁷ および R⁸ は独立して H、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリール または C₁ 50

~C₆アルキルアリアル(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であるか、またはR⁷およびR⁸はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R⁹およびR¹⁰は独立してH、C(O)R⁶、SO₂R¹¹、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリアルまたはC₁~C₆アルキルアリアル(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であるか、またはR⁹およびR¹⁰はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R⁷およびR⁸、またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成する場合、その複素環式環は場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され;

R¹¹はC₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリアルまたはC₁~C₆アルキルアリアル基であり、場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され;

R¹²はHまたはC₁~C₆アルキルであり;

R¹³およびR¹⁴は独立してHまたはC₁~C₆アルキルであるか、またはR¹³およびR¹⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R¹⁵およびR¹⁶は独立してH、C(O)R¹²、SO₂R¹⁷またはC₁~C₆アルキルであるか、またはR¹⁵およびR¹⁶はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R¹⁷はC₁~C₆アルキルであり;

Hetは場合により置換される4~12員の複素環基であり、その基は窒素、酸素、硫黄およびそれらの混合物から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する;

但し、XがOであり、R¹がH、場合によりフルオロまたはC₃~C₅シクロアルキルで置換されるC₁~C₃アルキルである場合、

R²はH、場合により1個またはそれ以上のフルオロ置換基またはC₃~C₆シクロアルキルで置換されるC₁~C₆アルキルではなく;または

R³は場合により1個またはそれ以上のフルオロ置換基またはC₃~C₆シクロアルキルで置換されるC₁~C₆アルキル、C₃~C₅シクロアルキル、C₃~C₆アルケニル;もしくはC₃~C₆アルケニルではなく;または

R⁴は場合によりOH、NR⁹R¹⁰、CN、CONR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰またはCO₂R⁶で置換されるC₁~C₄アルキル(ここでR⁶はHまたはC₁~C₄アルキルであり、そしてR⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立してHまたはC₁~C₄アルキルであり、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、4-置換ピペリジニルまたはイミダゾリル基を形成し、その基は場合によりC₁~C₄アルキルまたはOHで置換される);場合によりCN、CONR⁹R¹⁰またはCO₂R⁶で置換されるC₂~C₄アルケニル;場合によりNR⁹R¹⁰で置換されるC₂~C₄アルカノイル;場合によりNR⁹R¹⁰で置換される(C₂~C₄)OH;場合によりOHまたはNR⁹R¹⁰で置換される(C₂~C₃)アルコキシ(C₁~C₂)アルキルではない。

【請求項2】

XはOであり;

AはC(O)またはCH(OH)であり;

R¹はOR⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁹R¹⁰またはNR⁹R¹⁰(これらの4個の基は場合により請求項1で定義されたように置換および/または終結される)で置換および/または終結されるC₁~C₆アルキルであるか、または

R^1 は場合によりハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ および NR^9R^{10} （ここで後者の5個の基は場合により上記で定義されたように置換および/または終結される）から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるHet、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリアルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリアルであり；

R^2 および R^3 は独立して場合によりハロ、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ および NR^9R^{10} （ここで後者の3個の基は場合により上記で定義されたように置換および/または終結される）から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリアルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリアルであり；

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 （ここで OR^6 基は場合により上記で定義されたように置換および/または終結される）から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリアルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリアルであり；

10

ここで、 R^6 、 R^9 および R^{10} は請求項1で定義された通りである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

AはC(O)であり、XはOであり；

R^1 は場合により OR^6 、 $C(O)OR^6$ および $C(O)NR^9R^{10}$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または

R^1 は場合により $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ および $C(O)NR^9R^{10}$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるHetまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルHetであり；

20

R^2 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^3 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

ここで、 R^6 、 R^9 および R^{10} は請求項1で定義された通りである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

AはC(O)であり、XはOであり；

30

R^1 は $C_3 \sim C_4$ アルキル、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ および $C(O)NR^9R^{10}$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_4$ アルキル、アゼチジニル基であるか、または

R^1 は場合により $C_3 \sim C_4$ アルキル、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ および $C(O)NR^9R^{10}$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換される($C_1 \sim C_6$)ピリジニル基であり；

R^2 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^3 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

40

ここで、 R^6 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、 R^9 および R^{10} は独立してメチルまたはエチル基から選択される、請求項1～3の何れかの項記載の化合物。

【請求項5】

AはC(O)であり、XはOであり；

R^1 は OR^6 または $C(O)OR^6$ から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_2 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^2 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_2 \sim C_3$ アルキル、好ましくはエチルであり；

R^3 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および

50

ノまたは終結される $C_3 \sim C_4$ アルキル、好ましくはプロピルであり；

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および

ノまたは終結される $C_1 \sim C_2$ アルキル、好ましくはエチルであり；

ここで、 R^6 はHまたは $C_2 \sim C_4$ アルキル基である、請求項1～4の何れかの項記載の化合物。

【請求項6】

薬剤として、または動物用薬剤として使用される請求項1～5の何れかの項記載の化合物。

【請求項7】

請求項1～5の何れかの項記載の化合物を薬学的または獣医学的に許容しうる補助剤、希釈剤または担体と混合して含有する製剤。 10

【請求項8】

cGMP PDE5の阻害が求められる病状の治療的または予防的処置のための薬剤の製造における請求項1～5の何れかの項記載の化合物の使用。

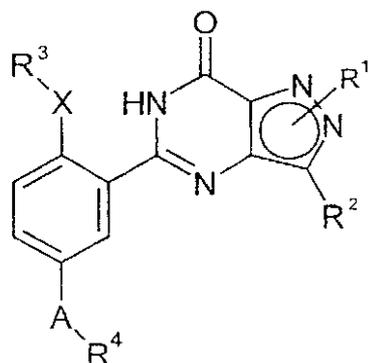
【請求項9】

病状は男性勃起障害(MED)、インポテンス、女性の性機能不全(FSD)、陰核の機能不全、女性の性的欲求低下障害、女性の性的興奮障害、女性の性交疼痛障害または女性のオルガズム障害(FSOD)または心臓血管疾患である請求項8記載の使用。

【請求項10】

早期分娩、月経困難症、硝酸誘導耐性、子癇前症、川崎症候群、硝酸耐性、多発性硬化症、糖尿病性腎症、神経障害、例えば自律性および末梢性神経障害、特に糖尿病性神経障害およびその症候(例えば胃不全麻痺)、糖尿病性末梢神経障害、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、ガン、転移、脱毛症、ナツクラッカー食道、裂肛、痔核、低酸素性血管収縮、糖尿病、II型糖尿病、インシュリン抵抗性症候群、インシュリン抵抗性、耐糖能異常から選択される病状の治療的または予防的処置、並びに血液透析中の血圧安定化のための薬剤の製造における一般式I 20

【化2】



30

の化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容しうる塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグの使用。 40

上記式I中、AはC(O)またはCH(OH)であり；

XはOまたは NR^5 であり；

R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリールから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換およびノまたは終結され、ここで後者の5個の置換基およびノまたは末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択され 50

る1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であるか、またはXがNR⁵である場合、R³およびR⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される複素環式環を形成することができ;

R²はH、ハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリールから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され、ここで後者の5個の置換基および/または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり;

R⁶はH、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり;

R⁷およびR⁸は独立してH、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であるか、またはR⁷およびR⁸はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R⁹およびR¹⁰は独立してH、C(O)R⁶、SO₂R¹¹、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であるか、またはR⁹およびR¹⁰はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R⁷およびR⁸、またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成する場合、この複素環式環は場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され;

R¹¹はC₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリール基であり、場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され;

R¹²はHまたはC₁~C₆アルキルであり;

R¹³およびR¹⁴はそれぞれ独立してHまたはC₁~C₆アルキルであるか、またはR¹³およびR¹⁴はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R¹⁵およびR¹⁶は独立してH、C(O)R¹²、SO₂R¹⁷またはC₁~C₆アルキルであるか、またはR¹⁵およびR¹⁶はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ;

R¹⁷はC₁~C₆アルキルであり;

10

20

30

40

50

Hetは場合により置換される4～12員の複素環基であり、その基は窒素、酸素、硫黄およびそれらの混合物から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は薬学的に有用な化合物、特に環状グアノシン3,5-モノホスフェートホスホジエステラーゼ(cGMP PDE)、例えば5型環状グアノシン3,5-モノホスフェートホスホジエステラーゼ(cGMP PDE5)の阻害において有用な化合物に関する。したがって、本化合物は男性勃起障害(MED)を含む様々な治療分野において有用である。

【0002】

国際特許出願WO 01/27112は様々な症状、特にMEDの治療における特定のピラゾロ[4,3-d]ピリミジノン化合物の使用を開示している。

【0003】

本出願は別のピラゾロ[4,3-d]ピリミジノン化合物を提供する。

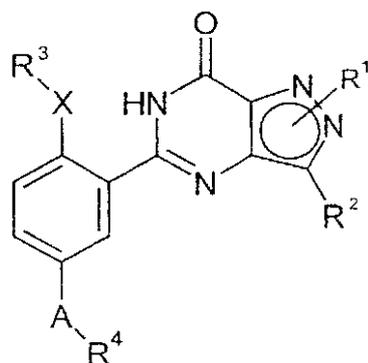
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明によれば、一般式I

【化1】



【0005】

[式中、AはC(O)またはCH(OH)であり；

XはOまたはNR⁵であり；

R¹、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立してH、C₁～C₆アルキル、Het、C₁～C₆アルキルHet、アリールまたはC₁～C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁～C₆アルキル、Het、C₁～C₆アルキルHet、アリールまたはC₁～C₆アルキルアリールから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され、さらに後者の5個の置換基および/または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；またはXがNR⁵である場合、R³およびR⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒に場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR¹²、OC(O)R¹²、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹²C(O)OR¹²、OC(O)NR¹³R¹⁴、C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵R¹⁶、SO₂NR¹⁵R¹⁶、SO₂R¹⁷から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される複素環式環を形成することができる；

R²はH、ハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁～C₆アルキル、Het、C₁～C₆アルキルHet、アリールまたはC₁～C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はす

10

20

30

40

50

べて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリールから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され、さらに後者の5個の置換基および/または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；

R^6 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；

R^7 および R^8 はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；または R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環式環を形成することができ；

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立してH、 $C(O)R^6$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環式環を形成することができ；

R^7 および R^8 、または R^9 および R^{10} がそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環式環を形成する場合、前記複素環式環は場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され；

【0006】

R^{11} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール基であり、場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され；

R^{12} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環式環を形成することができ；

R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立してH、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{17} または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

または R^{15} および R^{16} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環式環を形成することができ；

R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Hetは場合により置換される4～12員の複素環基であり、その基は窒素、酸素、硫黄およびそれらの混合物から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する；

【0007】

但し、XがOであり、 R^1 がH、場合によりフルオロまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルで置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルである場合、

R^2 はH、場合により1個またはそれ以上のフルオロ置換基または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルではなく；または

R^3 は場合により1個またはそれ以上のフルオロ置換基または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルで置換

10

20

30

40

50

される $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_6$ アルケニル；または $C_3 \sim C_6$ アルキニルではなく；または

R^4 は場合によりOH、 NR^9R^{10} 、CN、 $CONR^9R^{10}$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ または CO_2R^6 で置換される $C_1 \sim C_4$ アルキル(ここで R^6 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、4-置換ピペリジニルまたはイミダゾリル基を形成し、その基は場合により $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはOHで置換される)；場合によりCN \sim $CONR^9R^{10}$ または CO_2R^6 で置換される $C_2 \sim C_4$ アルケニル；場合により NR^9R^{10} で置換される $C_2 \sim C_4$ アルカノイル；場合により NR^9R^{10} で置換される($C_2 \sim C_4$)OH；場合によりOHまたは NR^9R^{10} で置換される($C_2 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_2$)アルキルではない]

10

の化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容しうる塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグが提供される。以後、これらの化合物は総合して「本発明の化合物」と呼ばれる。

【0008】

本明細書で使用される「アリール」なる用語は6～10員環の炭素環式芳香族基、例えばフェニルおよびナフチルを包含する。

【0009】

本明細書で使用される「Het」なる用語は環が窒素、酸素、硫黄およびその混合物から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、さらに1個またはそれ以上の二重結合を含有するか、または非芳香族、部分的に芳香族、または完全に芳香族である4～12員、好ましくは4～10員の環系を包含する。環系は単環式、二環式であるか、または縮合している。したがって、この用語は場合により置換されるアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリダジニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピペリジニル、ピラゾリル、イミダゾピリジニルおよびピペラジニルのような基を包含する。Hetの置換はHet環の炭素原子または適切ならば1個またはそれ以上のヘテロ原子上で行なわれる。

20

【0010】

「Het」基はN-オキシドの形態であってもよい。

30

【0011】

R^3 および R^5 、 R^7 および R^8 、 R^9 および R^{10} 、 R^{13} および R^{14} または R^{15} および R^{16} が(それらが結合している窒素原子と一緒にあって)示す複素環式環は少なくとも1個の窒素原子を含有し、その環が必須窒素原子(疑いなく、それは R^3 および R^5 、 R^7 および R^8 、 R^9 および R^{10} 、 R^{13} および R^{14} または R^{15} および R^{16} が結合している原子である)を介して残りの分子と結合する時に安定な構造を形成する複素環式環である。これに関して、 R^3 および R^5 、 R^7 および R^8 、 R^9 および R^{10} 、 R^{13} および R^{14} または R^{15} および R^{16} が(それらが結合している窒素原子と一緒にあって)示す複素環式環は環が少なくとも1個の窒素原子を含有し、場合により窒素、酸素および/または硫黄から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、さらに1個またはそれ以上の二重結合を含有するか、または非芳香族、部分的に芳香族、または完全に芳香族である4～12員、好ましくは4～10員の環系を包含する。したがって、この用語はアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、トリアゾリル、テトラゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラゾリルおよびピペラジニルのような基を包含する。

40

【0012】

本明細書で使用される「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」(アルキルHetおよびアルキルアリール基のアルキル部分を含む)なる用語はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシル基を包含する。特に断りがなければ、十分な数の炭素原子がある場合のアルキル基は直鎖状または分枝状であり、飽和または不飽和であり、または環状、非環状または部分的に環状/非環状である。使用するのに好ましい $C_1 \sim C_6$ アルキル基は $C_1 \sim C_3$ アルキル基である

50

。本明細書で使用される「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」および「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」なる用語はそれぞれ1個またはそれ以上の二重または三重炭素 - 炭素結合を有する $C_2 \sim C_6$ 基を包含する。さもなければ、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」および「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」なる用語は「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」なる用語と同様に定義される。また、本明細書で使用される「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」なる用語はその基の2ヶ所で結合することができる $C_1 \sim C_6$ 基を包含し、さもなければ「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」と同様に定義される。「アシル」なる用語は $C(0) - (C_1 \sim C_6)$ アルキルを包含する。

【0013】

前記で定義されたような置換アルキルHetおよびアルキルアリールは環上および/またはアルキル鎖上に置換基を有し得る。

10

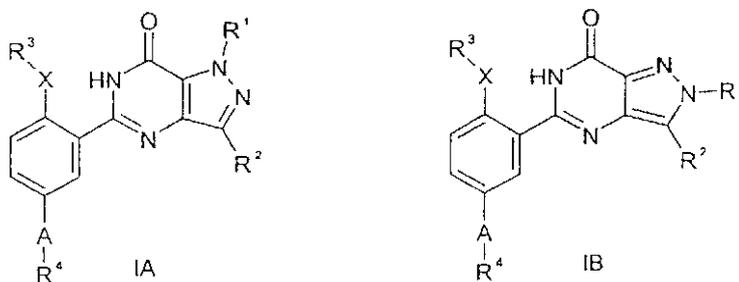
【0014】

上記の基が置換または終結され得るハロ基はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードである。

【0015】

一般式(I)の化合物は式IAおよびIB

【化2】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびXは前記で定義された通りである)により表すことができる。

【0016】

別の見地において、好ましい本発明の化合物は前記で定義されたような式IAまたはIB

30

[式中、XはOであり；

Aは $C(0)$ または $CH(OH)$ であり；

R^1 は OR^6 、 $C(0)OR^6$ 、 $C(0)NR^9R^{10}$ または NR^9R^{10} (これらの4個の基は場合により前記で定義されたように置換および/または終結される)で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または

R^1 は場合によりハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^6 、 $C(0)OR^6$ 、 $C(0)NR^9R^{10}$ および NR^9R^{10} (ここで後者の5個の基は場合により前記で定義されたように置換および/または終結される)から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるHet、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリールであり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して場合によりハロ、 OR^6 、 $C(0)OR^6$ および NR^9R^{10} (ここで後者の3個の基は場合により前記で定義されたように置換および/または終結される)から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリールであり；

40

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 (ここで OR^6 基は場合により前記で定義されたように置換および/または終結される)から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリールであり；

R^6 、 R^9 および R^{10} は前記で定義された通りである]の化合物である。

【0017】

非常に好ましい化合物は、Aは $C(0)$ または $CH(OH)$ であり；

50

XはOであり；

R¹はC₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルキルアールであり、これらの基は共に八口、NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁶またはC(O)NR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され；または

R¹はHetまたはC₁～C₆アルキルHetであり、これらの基は共に場合により八口、OR⁶、C₁～C₆アルキルおよびNR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され；

R²は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキルであり；または

R²は場合により八口、OR⁶およびNR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるアールまたはHetであり；

R³は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキル、Het、C₁～C₆アルキルHet、アールまたはC₁～C₆アルキルアールであり；

R⁴は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキルであり；

R⁶、R⁹およびR¹⁰は前記で定義された通りである、化合物である。

【0018】

他の好ましい化合物は、AはC(O)であり、XはOであり；

R¹は場合によりOR⁶、C(O)OR⁶およびC(O)NR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキルであり；または

R¹は場合によりC₁～C₆アルキル、OR⁶、C(O)OR⁶およびC(O)NR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるHetまたはC₁～C₆アルキルHetであり；

R²は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキルであり；

R³は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキルであり；

R⁴は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₆アルキルであり；

R⁶、R⁹およびR¹⁰は前記で定義された通りである、化合物である。

【0019】

さらに好ましい化合物は、AはC(O)であり、XはOであり；

R¹はC₃～C₄アルキル、OR⁶～C(O)OR⁶およびC(O)NR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₄アルキル、アゼチジニル基であり；またはR¹は場合によりC₃～C₄アルキル、OR⁶、C(O)OR⁶およびC(O)NR⁹R¹⁰から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換される(C₁～C₆)ピリジニル基であり；

R²は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₃アルキルであり；

R³は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₄アルキルであり；

R⁴は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₁～C₃アルキルであり；

R⁶はHまたはC₁～C₄アルキル基であり、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立してメチルまたはエチル基から選択される、化合物である。

【0020】

特に好ましい化合物は、AはC(O)であり、XはOであり；

R¹はOR⁶またはC(O)OR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結されるC₂～C₃アルキル基であり；

R²は場合により八口およびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および

ノまたは終結されるC₂~C₃アルキル、好ましくはエチルであり；

R³は場合によりハロおよびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および

ノまたは終結されるC₃~C₄アルキル、好ましくはプロピルであり；

R⁴は場合によりハロおよびOR⁶から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および

ノまたは終結されるC₁~C₂アルキル、好ましくはエチルであり；

R⁶はHまたはC₂~C₄アルキル基である、化合物である。

【0021】

特に好ましいのは実施例部分に記載したような式Iの化合物、特に

5-(5-アセチル-2-プトキシフェニル)-2-(1-シクロブチル-3-アゼチジニル)-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

10

t-ブチル-5-[(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-アセテート；

t-ブチル-5-[(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-アセテート；

t-ブチル-3-[(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]-2-メチルプロパノエート；

エチル-2-[5-(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-2-イル]プロパノエート；

メチル-4-[5-(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]ブタノエート；

20

メチル-4-[5-(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]ブタノエート；

4-[5-(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-1-イル]ブタン酸；

4-[5-(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-2-イル]ブタン酸；

2-[5-(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド；

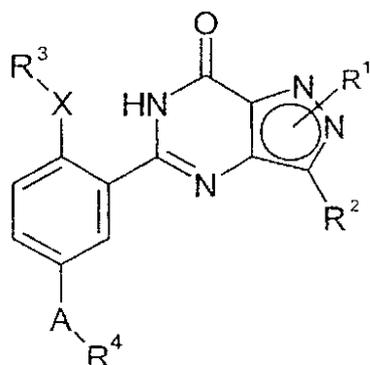
並びにその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物および多形体である。

【0022】

30

さらに、本発明は一般式I

【化3】



I

40

[式中、AはC(O)またはCH(OH)であり；

XはOまたはNR⁵であり；

R¹、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立してH、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、OR⁶、OC(O)R⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶C(O)NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁶、OC(O)NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、SO₂NR⁹R¹⁰、SO₂R¹¹、C₁~C₆アルキル、Het、C₁~C₆アルキルHet、アリールまたはC₁~C₆アルキルアリールから選択される1個またはそれ以上の置

50

換基で置換および/または終結され、さらに後者の5個の置換基および/または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；

または R^3 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される複素環式環を形成することができ；

R^2 はH、ハロ、シアノ、ニトロ、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^6C(O)OR^6$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリールから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され、さらに後者の5個の置換基および/または末端基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；

R^6 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；

【0023】

R^7 および R^8 はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；または R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ；

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立してH、 $C(O)R^6$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール(ここで後者の5個の基はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される)であり；または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ；

R^{11} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキルHet、アリールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール基であり、場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され；

R^{12} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ；

R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立してH、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{17} または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

または R^{15} および R^{16} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成することができ；

R^7 および R^8 、または R^9 および R^{10} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環式環を形成する場合、前記複素環式環は場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$

、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結され；

R^{17} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

Hetは場合により置換される4～12員の複素環基であり、その基は窒素、酸素、硫黄およびそれらの混合物から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有する；

但し、XがOである場合、 R^1 はH、未置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または1個またはそれ以上のハロ置換基で置換および/または終結される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルではない]

の化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容しうる塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグを提供する。

【0024】

式Iの化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩はそれらがcGMP PDE5酵素の阻害剤であり、望ましい効力を有し、望ましい選択性を示すという利点を有し、または従来の化合物よりも望ましい他の特性を有する。

【0025】

製薬産業でうまく利用するためには、活性物質は良好な物理化学的性質、例えば溶解性を有することが望ましい。活性化合物そのものが不十分な物理的性質、例えば乏しい化学的または加工特性を有するため適当な医薬組成物に直接変換することができない化合物が望ましい薬理作用を示す場合もある。

【0026】

本発明において、非常に好ましい化合物は望ましい薬理学的特性、効力および選択性と共に望ましい溶解性を示す。

【0027】

以後、一般式(I)、(IA)または(IB)の化合物は「本発明の化合物」または「本化合物」と呼ばれる。

【0028】

塩基性中心を含有する化合物の薬学的または獣医学的に許容しうる塩は例えば塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸、カルボン酸または有機スルホン酸を用いて生成した非毒性の酸付加塩である。例としてHCl塩、HBr塩、HI塩、硫酸塩または重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カンシル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩が挙げられる。本発明の化合物は塩基との薬学的または獣医学的に許容しうる金属塩、特に非毒性のアルカリおよびアルカリ土類金属塩を提供することもできる。例としてナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛およびジエタノールアミン塩が挙げられる。適当な薬用塩について再検討するためには、BergeらのJ.Pharm., Sci., 66, 1~19 (1977年)を参照。

【0029】

本化合物の薬学的に許容しうる溶媒和物はその水和物を包含する。

本化合物の様々な塩およびそれらの多形体もまた、本発明の範囲内に包含される。

【0030】

化合物が1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有する場合、それは2種またはそれ以上の立体異性形態として存在する。化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、シス(E)およびトランス(Z)異性もまた生じる。本発明は本化合物の個々の立体異性体、適当ならば個々の互変異性体をそれらの混合物と共に包含する。ジアステレオ異性体またはシスおよびトランス異性体の分離は慣用の方法により、例えば式(I)の化合物またはその適当な塩または誘導体の立体異性混合物の分別結晶、クロマトグラフィーまたはHPLCにより行なうことができる。化合物の個々のエナンチオマーはまた、相当する光学的に純粋な中間体から、または分割により、例えば適当なキラル支持体を使用して相当するラセミ化合物のHPLCにより、または適当ならば相当するラセミ化合物と適当な光学的に活性な酸または塩基の反応により生成したジアステレオマー塩の分別結晶により製造すること

10

20

30

40

50

ができる。本化合物の立体異性体はすべて本発明の範囲内に包含される。

【0031】

本化合物は互変異性を示すことがある。本化合物のすべての互変異性体およびそれらの混合物は本発明の範囲内に包含される。

【0032】

生物学的研究に適した化合物の放射性標識誘導体もまた、本発明の範囲内に包含される。

【0033】

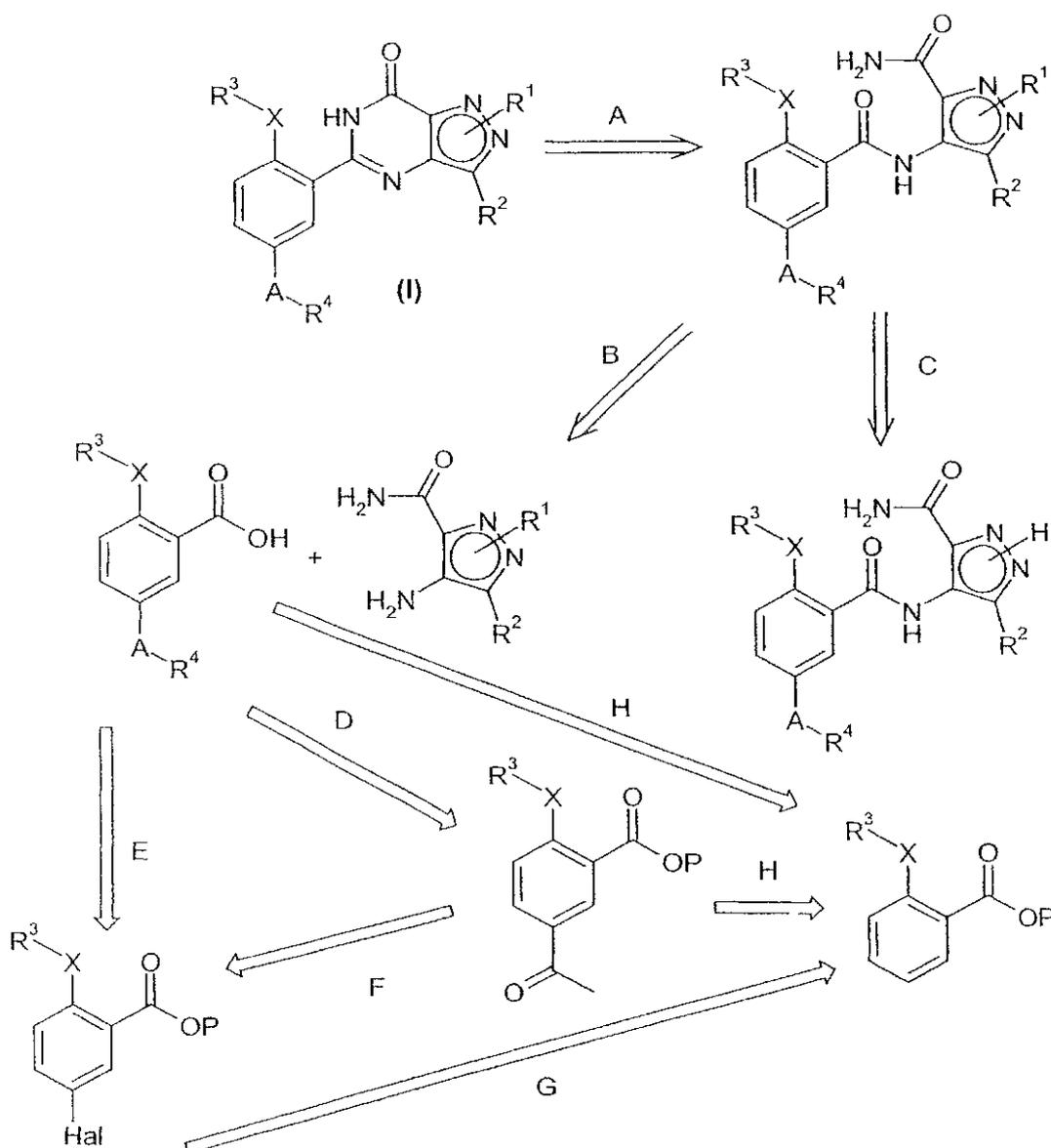
製造

本化合物は下記の実施例部分で詳細に説明する方法に従って製造することができる。さらに詳しくは、本化合物を製造することができる経路は下記のスキーム1、2、3および4に示した通りである。

【0034】

【化4】

スキーム1



20

30

40

【0035】

スキーム1の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A および X は前記で定義された通りであり、 P は H または保護基、例えばメチル、エチルまたは n -ブチル基であり、そしてHal

50

はハロゲン、好ましくはBrまたはIである。Pがエステル保護基である場合、このような基は適当な加水分解によって容易に相当する酸に変換することができる。A = CH(OH)であるスキーム1の化合物は図示した経路の任意の適当な段階でA = C(O)であるスキーム1の化合物から製造することができる。このような変換は適当な還元剤、好ましくはメタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを使用して行なうことができる。逆の変換は適当な酸化条件を使用して、例えば二酸化マグネシウム酸化により行なうことができる。

【0036】

工程Aの環化脱水反応はピリミドン環の生成に関して知られている方法を使用して塩基性、中性または酸性条件下で行なうことができる。好ましくは、環化はアルコールまたはアミンのアルカリ金属塩、例えばナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、炭酸セシウムまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドをエタノールのような適当なアルコール性溶媒の存在下、例えば還流温度および場合により高圧(または密閉容器で行なわれる場合、還流温度より高い温度)で使用するような塩基性条件下で行なわれ、または環化はポリリン酸を使用する酸性条件下で行なうことができる。XがOであり、アルコールが溶媒として選択される場合、フェニルの2-位におけるアルコキシド変換を抑制するために式R³OHの適当なアルコールを使用することができることは当業者ならば理解できよう。

10

【0037】

一般に、工程Aは例えばCs₂CO₃、K₂CO₃、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(KHMDS)またはKO^tBuのようなアルカリ金属塩を好ましくは式R³OHのアルコール性溶媒中で使用することにより、または溶媒として立体的に障害のあるアルコール(例えば3-メチル-3-ペンタノール)を約70 ~ 選択した溶媒の還流温度で6 ~ 約30時間、場合により高圧で、また場合により水酸化物捕捉剤、好ましくはR³OAcの存在下で使用することにより塩基が媒介することができる。

20

【0038】

同様に、工程Aは例えば約130 ~ 約150 でポリリン酸により、または約200 ~ 約220 で無水塩化亜鉛のようなルイス酸により処理して酸が媒介することができる。

【0039】

好ましくは、工程Aは約2 ~ 3当量のCs₂CO₃またはKO^tBuを使用してR³OH中、場合により約1 ~ 2当量のR³OAcの存在下、溶媒の還流温度および場合により高圧で例えば約6時間 ~ 約5日間行なわれる。

30

【0040】

工程Aから得られる化合物のX-R³が-OR³である場合、工程Aを-OR³または-OR^{3a}基(ここで-OR^{3a}は-OR³または-OR³と置換可能なアルコキシ基を意味する)を有する化合物から開始させることができる。好適なOR^{3a}基はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、および-OR³(ここでR³は前記で定義された通りである)と交換可能な他のアルコキシ基である。ここで定義されたように、例えば-OR³がエトキシである場合、OR^{3a}はエトキシまたはエトキシと置換可能なアルコキシ基である。

【0041】

工程Bのカップリング反応は当業者によく知られている慣用のアミド結合生成法により行なわれる。例えば、出発物質の安息香酸のハロゲン化(例えば塩化)アシル誘導体をピラゾール化合物と過剰の第3アミン、例えばトリエチルアミンまたはピリジンの存在下、場合により適当な触媒、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下、ジクロロメタンまたはTHFのような適当な溶媒中、約0 ~ 室温の温度で反応させる。

40

【0042】

様々な他のアミノ酸カップリング法を使用して安息香酸化合物をスキーム1に例示したピラゾール化合物と結合させることができる。例えば、酸または適当なその塩(例えばナトリウム塩)を適当な活性化試薬、例えば場合により1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および/または4-ジメチルアミノピリジンのような触媒が存在する1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のようなカルボジイミド; プロモ-トリス(ピロリジニル)ホスホニウムヘキ

50

サフルオロホスフェートのようなハロトリスアミノホスホニウム塩；2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムクロライドのような適当なピリジニウム塩；または他の適当なカップリング剤、例えば O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N,N - テトラメチル - ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) で活性化することができる。どのタイプのカップリング反応もジクロロメタン、テトラヒドロフランまたは N,N - ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中、場合により N - メチルモルホリンまたは N - エチルジイソプロピルアミンのような第 3 アミンの存在下 (例えばピラゾール化合物または活性化剤が酸付加塩の形態で存在する場合)、約 0 ~ 室温の温度で行なうことができる。好ましくは、約 1 ~ 2 モル当量の活性化試薬および 1 ~ 3 モル当量の第 3 アミンを使用することができる。

10

【0043】

別法として、安息香酸化合物のカルボン酸基を N,N - カルボニルジイミダゾールのような過剰の適当な酸受容体試薬を使用して適当な溶媒、例えば酢酸エチル、ジクロロメタンまたはブタン - 2 - オン中、室温 ~ 約 80 で活性化し、次に中間体イミダゾリドをピラゾール化合物と約 20 ~ 約 90 で反応させることができる。

【0044】

さらに別法として、最終の (スキーム 1 の一般法に例示した前記で定義されたような一般式 (I)、(IA) または (IB) の) 環化化合物はピラゾール化合物およびスキーム 1 に例示した安息香酸の塩化アシル誘導体をカップリングし、得られた中間体化合物を前記のような方法を使用して環化することによりワンポット工程で製造することができる。ワンポット工程はさらに式 (I)、(IA) または (IB) の化合物を生成する原位置カップリングおよび環化反応を含んでもよい。好ましくは、ピリジンは原位置カップリングおよび環化反応において酸捕捉剤および溶媒として働く。

20

【0045】

工程 B の典型的な条件は (安息香酸化合物の) 酸塩化物、ピラゾール化合物およびトリメチルアミンまたはピリジンを必要とし、0 ~ 室温で約 16 時間まで反応させる。別の工程 B の条件は酸、ピラゾール化合物、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N,N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ - ホスフェート (HATU 試薬) / (PyBOP^(R)) ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート / (PyBrOP) プロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート / 向山試薬 (2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨージド) または 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSCDI) / N,N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) および (HOBT) / 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (HOAT) を過剰の N - メチルモルホリン (NMM)、またはトリエチルアミン、または THF、ジクロロメタンもしくは酢酸エチル中の Hunig 塩基と共に必要とし、室温で約 1 ~ 約 48 時間反応させる。

30

【0046】

工程 B の好ましい条件は約 1 当量の酸塩化物および約 1 当量のピラゾールを過剰 (約 3 当量) のトリエチルアミンと共にジクロロメタン中で使用することであり、室温で約 3 時間反応させる。

40

【0047】

工程 C は R¹L (ここで L は適当な脱離基、例えばハロ、トシレート、メシレートである) を使用し、0 ~ 溶媒の還流温度において塩基の存在下、場合により触媒の存在下、溶媒中に行なうアルキル化反応である。典型的な条件は少過剰の R¹L、少過剰の塩基、例えば K₂CO₃ または Cs₂CO₃ を使用して DMF または MeCN 中、約 40 ~ 約 100 で反応させることである。

【0048】

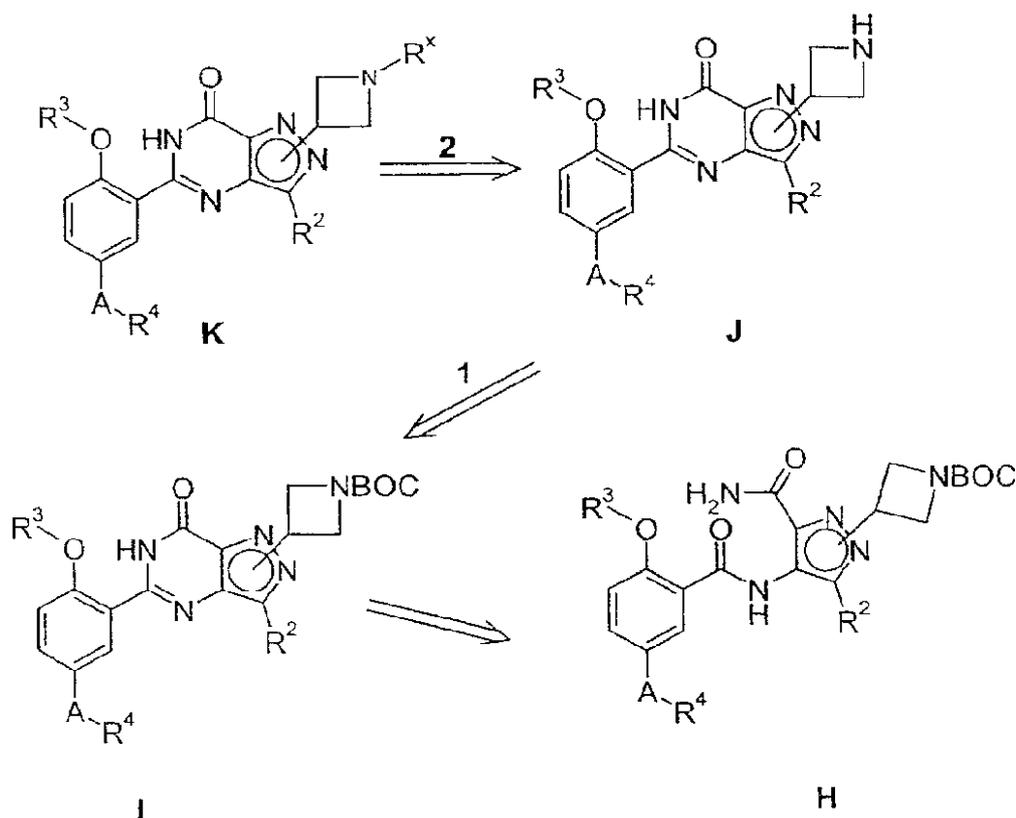
工程 C の好ましい条件は約 1.2 ~ 約 2 当量の R¹L (ここで L は好ましくは Cl、I、メシレートまたはトシレートである) および約 1.2 ~ 約 1.5 当量の Cs₂CO₃ を使用して DMF 中、約 50 ~ 約 90 で約 16 ~ 約 34 時間反応させることである。

【0049】

50

工程Cにおいて、R¹基は下記に例示したような保護基である：

【化5】



10

20

【0050】

工程Dは(フェニル環上の5位の)ケトン置換基の - 位における官能化をもたらす。例えばメチルケトンの置換メチルケトンへの官能化は何れかの工程および何れかの経路で行なわれる。AがC=Oであり、R⁴が前記で定義された基で置換されるメチレンである場合に工程Dが適用される。ケトンの - 位のハロゲン化、好ましくは臭素化を可能にする標準条件を使用すると - ハロケトンが生成し、またケトンの - 位の酸化を可能にする条件では得られる - ヒドロキシ基が脱離基に変換される。次に、ハロゲンまたは酸素化脱離基は適当な求核試薬、例えば第1または第2アミンと交換することができる。

30

【0051】

工程Dの好ましい条件は約1.1当量のN-プロモスクシンイミド、約3当量のトリフルオロ酸およびジクロロメタンを使用する臭素化である。別法として、塩基の添加はエノラートの生成を可能にし、次にそれを適当な求電子物質(例えばハロゲン化低級アルキル)上で急冷することができる。このような変換の典型的な条件はTHFまたはエーテル中で約1.1~約2当量の適当な塩基(例えばLDA、NaH)、約1.1~約2当量の適当な求電子物質(例えばハロゲン化低級アルキル)を使用し、次にR⁴L(ここでLは適当な脱離基である)基と反応させることである。有利には、工程Dの間にエステル加水分解もまた行なわれ、それによりピラゾールアミンとの酸カップリング、その後の酸性生成物の単離が可能になる。これらの変換はP=Hまたは(前記のような)保護基である場合に行なわれる。

40

【0052】

工程Eは官能化したケトン部分をフェニル化合物に導入する。HalのA-R⁴への変換は何れかの経路の何れかの工程で行なわれる。これは下記に説明した経路の何れかにより達成することができる：

(a) いわゆる“Heck”条件(例えば2当量のアシルアニオン源等価物(例えばブチルビニルエーテル)、1.7当量のEt₃N、並びに触媒量のPd(OAc)₂およびP(o-トル)₃を使用してMeCN中、室温~還流温度で反応させる)。アルキルアルケニルエーテルについてのHeck反応(A

50

が $C = O$ である生成物を与える)。このような反応は R^4 がアリールである場合には適していない；または

【0053】

(b) いわゆる“Sonogashira”条件(例えばSynthesis, 8, 627 (1980年)に記載のようにして、例えば1.5~5当量の末端アルキンおよび0.024~0.03当量の $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 CuI を使用して Et_3N および $MeCN$ 中、室温~60 で反応させる)、次に得られたアルキンの加水分解(典型的な条件: 0.3当量の $HgSO_4$ 、 H_2SO_4 、アセトン、還流下)。この操作はAが $C = O$ である生成物を与えることに注意。このような反応は R^4 がアリールである場合には適していない；または

【0054】

(c) ハロゲン/リチウム交換の後、塩化アシル上で急冷する(Aが $C = O$ である生成物を与える)。別法として、アニオンをアルデヒド上で急冷してAが $CH(OH)$ である生成物を得ることができる。次に、このアルコールを前記の方法により相当するケトンに再び酸化することができる。塩化アシル反応の好ましい条件: 1~2当量のN-ブチルリチウム、1~2当量の R^4COCl 、THF、約-78 ~ 室温。例えば R^4COCl が LCH_2COCl (ここでLは前記で定義されたような脱離基である)ならば、上記の操作を行ってからLを求核試薬(例えば第1または第2アミン)で置換することにより生成物をさらに官能化することができる。

【0055】

(d) マグネシウムまたは亜鉛源(例えば亜鉛、塩化亜鉛、Rieke亜鉛)の添加によりグリニャールまたは亜鉛酸塩を生成した後、塩化アシル上で急冷する(Aが $C = O$ である生成物を与える)。別法として、グリニャールまたは亜鉛試薬をアルデヒド上で急冷してAが $CH(OH)$ である生成物を得ることができる。また、生成したアルコールを前記で説明したように酸化して必要なケトンを得ることができる。

【0056】

(e) カルボニル化してカルボン酸、エステルまたはWeinrebアミドを生成する。好ましい条件、 $CO(50psi)$ 、 $Pd(OAc)_2(0.03当量)$ 、1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.045当量)、トリエチルアミン(5当量)および適当な求核試薬(例えばアルコール、アミン)、40~約80 。別法として、Weinrebアミドはカルボン酸から合成することができる、アルデヒドはエステルまたはカルボン酸から合成することができる。酸塩化物はカルボン酸から生成することができる。酸から酸塩化物を生成する好ましい条件: $(COCl)_2(1.2当量)$ 、DMF(滴)、DCM。次に、グリニャール試薬または亜鉛酸塩のような求核試薬をエステル、Weinrebアミドまたは酸塩化物と反応させてAが $C = O$ である生成物を得ることができる。別法として、アルデヒドとの同様な反応はAが $CH(OH)$ である生成物を与える。グリニャール試薬を酸塩化物に加えるための好ましい条件: $R^4MgBr(1当量)$ 、 $Fe(acac)_3(0.03当量)$ 、THF。

【0057】

有利には、工程Eの間にエステル保護基の“原位置”加水分解が行なわれ、それによりピラゾールアミンとの酸カップリング、その後の酸性生成物の単離が可能になる。これらの変換は $P = H$ または(前記のような)保護基である場合に行なわれる。

【0058】

工程Fは適当なハロゲン化フェニル化合物からのメチルケトンの生成を示す。 Hal の $C(O)Me$ への変換は上記E(a)~(e)で説明した方法により何れかの経路の何れかの工程で行なうことができる。

【0059】

工程Gは2-アルコキシベンゾエートのハロゲン化を示し、 Hal は Cl 、 Br または I 、好ましくは Br または I である。ハロゲン化の典型的な条件はN-ヨードスクシンイミド(1~2当量)、トリフルオロ酢酸: 無水トリフルオロ酢酸(溶媒としての4:1混合物)、室温~還流温度である。ハロゲン化を行ってから、2-アルコキシ置換基を他のアルコキシまたはアミノ置換基と交換することができる。この2 交換反応はまた、一般式(I)の化合物の合成の何れかの工程で行なうことができる。他のアルコキシ置換基との2 交換

10

20

30

40

50

の典型的な条件は Cs_2CO_3 (2 ~ 4 当量)または KO^tBu (1 ~ 3 当量)または KHMDs (2 ~ 5 当量)、溶媒としての ROH 、室温 ~ 還流温度である。アミノ置換基との2 交換の典型的な条件は硫酸銅(触媒量)、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}_2$ 、室温 ~ 還流温度である。

【0060】

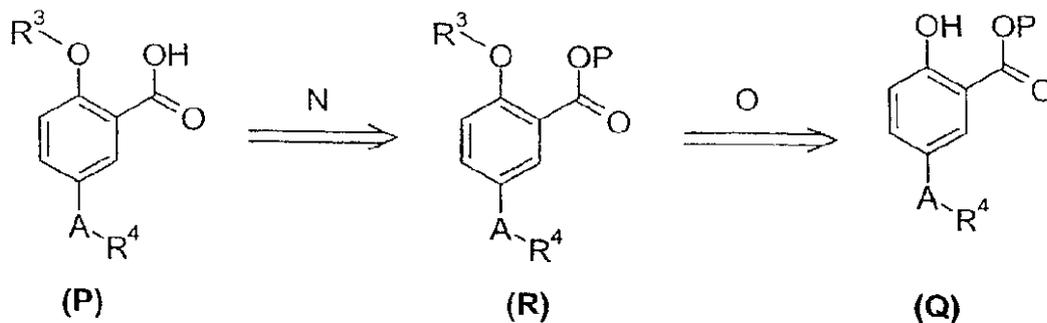
工程Hはフリーデル・クラフツ反応を使用してフェニル環のC - 5 位のアシル化をもたらす(A が $\text{C}=\text{O}$ である生成物を与える)。典型的な条件： AlCl_3 (2 ~ 10当量)、 RCOCl (1 ~ 3 当量)、 DCM 、0 ~ 還流温度。

【0061】

別法として、A - R^4 がアセチルである反応Bの出発物質の酸(化合物P)の合成は下記に示されるように保護酸(化合物Q)から2工程(反応OおよびN)で行なうことができる：

10

【化6】



20

【0062】

工程Nにおいて、保護酸Rのエステル加水分解は標準条件下で、典型的には約2当量の水酸化ナトリウムを使用して容量比が10：1のジオキサン：水混合物中、室温で約18時間行なわれる。

工程Oにおいて、(OH基の)アルキル化反応は典型的に約4.5 ~ 約6当量の R^3L (ここでLは適当な脱離基、好ましくはIである)を約3 ~ 約4.5当量の適当な塩基、例えば K_2CO_3 と共に使用してアセトニトリルのような適当な溶媒中、60 ~ 約80 で3 ~ 4日間行なわれる。

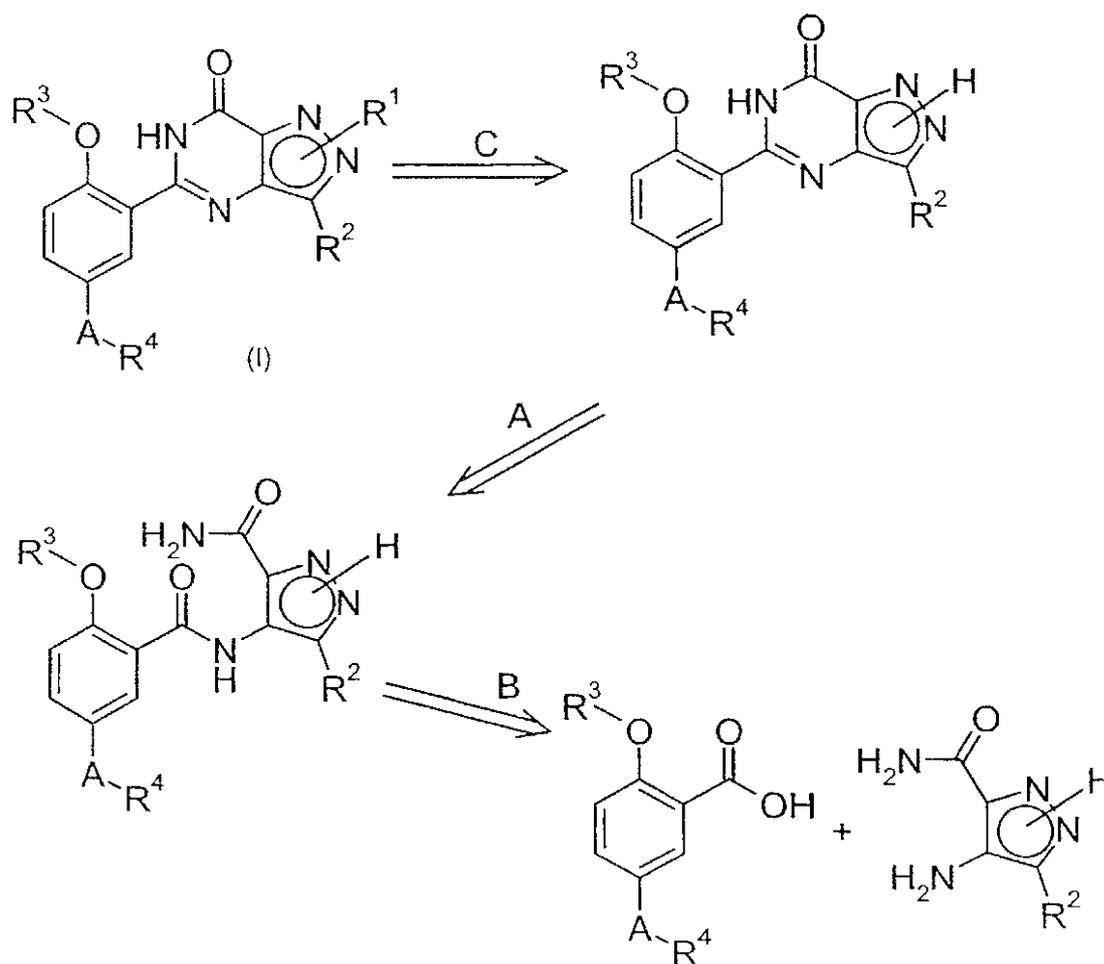
【0063】

スキーム2は最終工程で R^1 置換基が導入される方法による化合物の製造を示す。

30

【化7】

スキーム 2



10

20

30

40

【0064】

スキーム 2 において、A、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記で定義された通りである。工程 C は R^1L (ここで L は適当な脱離基、例えばハロ、トシレート、メシレートである) を使用し、0 ~ 40 において塩基の存在下、場合により触媒の存在下、溶媒中で行なうアルキル化反応である。典型的な条件は過剰の R^1L 、少過剰の塩基、例えば K_2CO_3 または Cs_2CO_3 を使用して DMF または MeCN 中、約 0 ~ 約 40 で反応させることである。

【0065】

工程 C の好ましい条件は約 1.0 ~ 約 1.1 当量の R^1L (ここで L は好ましくは Cl である) および約 1.4 ~ 約 1.6、より好ましくは約 1.5 当量の Cs_2CO_3 を使用して DMF 中、室温で 24 ~ 約 72 時間反応させることである。

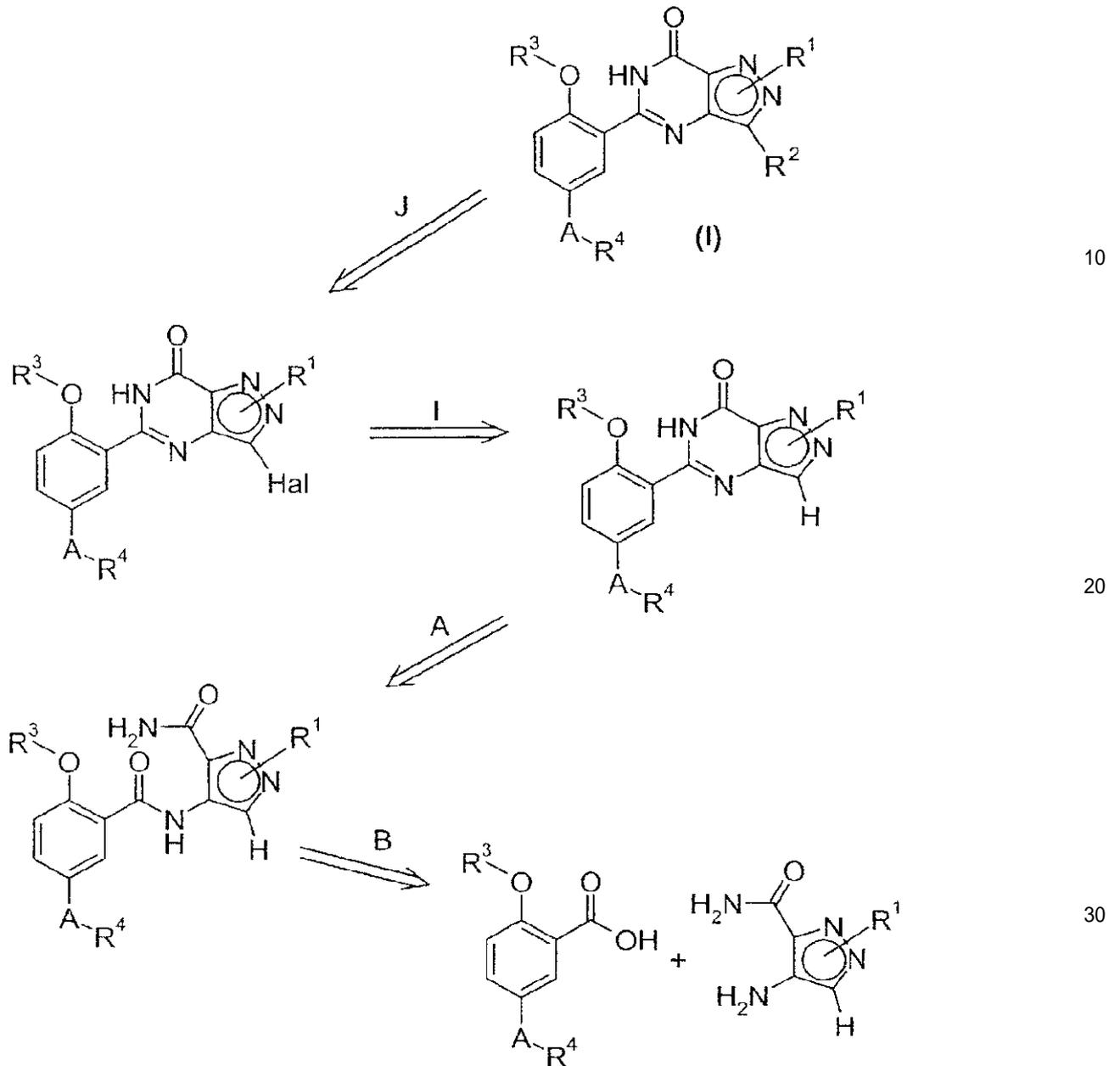
工程 A および B はスキーム 1 に関して前記で説明したような条件および試薬を使用して行なうことができる。

【0066】

R^2 が一般式に加えられる一般法をスキーム 3 に示す。

【化 8】

スキーム 3



【 0 0 6 7 】

スキーム 3 において、A、X、R¹、R²、R³およびR⁴は前記で定義された通りであり、HalはCl、BrまたはIである。

工程 I はピラゾール環の C - 3 位のハロゲン化をもたらす。工程 I において、HalはCl、BrまたはIであり、好ましくはBrである。臭素化の典型的な条件は臭素(1.5~2当量)および酢酸ナトリウム(1.5~2当量)を使用して適当な溶媒(例えば酢酸)中、室温~溶媒の還流温度で反応させることである。場合により、このハロゲン化工程はスキーム 3 に示した連続する反応工程の他の段階で行なうことができる(すなわち環化前またはカップリング前)。

40

【 0 0 6 8 】

Hal = I である工程 J において、Pdカップリングを使用してR²基が導入される。このような試薬は当業者に知られているようなカップリング条件を使用してR²がアルキル、アルキルHet、Het、アリールまたはアルキルアリール(すべて場合により前記で定義されたように置換される)、並びにシアノ、C(O)R⁶およびC(O)OR⁶(ここでR⁶は前記の通りである)であ

50

る場合に適用される。

【0069】

(a) いわゆる“Suzuki”条件(例えば1.2当量のボロン酸、2当量の K_2CO_3 および0.1当量の $Pd(PPh_3)_4$ を使用してジオキサン：水の約4：1混合物中で還流する、または2.5～3当量のCsF、0.05～0.1当量の $Pd_2(dba)_3$ および0.01～0.04当量の $P(o\text{-トル})_3$ を使用してDME中で還流する)；

(b) いわゆる“Stille”条件(例えば1.5当量のスタンナン、10当量のLiCl、0.15当量のCuIおよび0.1当量の $Pd(PPh_3)_4$ を使用してジオキサン中で還流する、または5当量のスタンナン、3.6当量の Et_3N 、 $Pd_2(dba)_3$ および $P(o\text{-トル})_3$ を使用してMeCN中で還流する)；

(c) いわゆる“Heck”条件(例えば2当量のアシルアニオン源等価物(例えばブチルビニルエーテル)、1.7当量の Et_3N 、並びに触媒量の $Pd(OAc)_2$ および $P(o\text{-トル})_3$ を使用してMeCN中、室温～還流温度で反応させる)；または

(d) いわゆる“Sonogashira”条件(例えばSynthesis, 8, 627 (1980年)に記載のようにして、例えば1.5～5当量の末端アルキンおよび0.024～0.03当量の $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、CuIを使用して Et_3N およびMeCN中、室温～60℃で反応させる)；または

(e) カルボニル化条件、例えば適当なパラジウム触媒系(例えば1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プロパン(DPPP)と化合させた酢酸パラジウム(II))を使用して一酸化炭素(例えば約482.6kPa(70psi)の圧力)の雰囲気下、過剰のアルコール、過剰の第3アミン塩基(例えば Et_3N)の存在下、また場合により適当な溶媒(例えばジメチルスルホキシド)の存在下で反応させる。

10

20

【0070】

熟練した化学者ならば、上記の工程は任意の順序で行なうことができ、例えばHalの-AR⁴への変換は場合によりC(O)Meを経てカップリングの前後または環化の前後に行なうことができることは理解できよう。

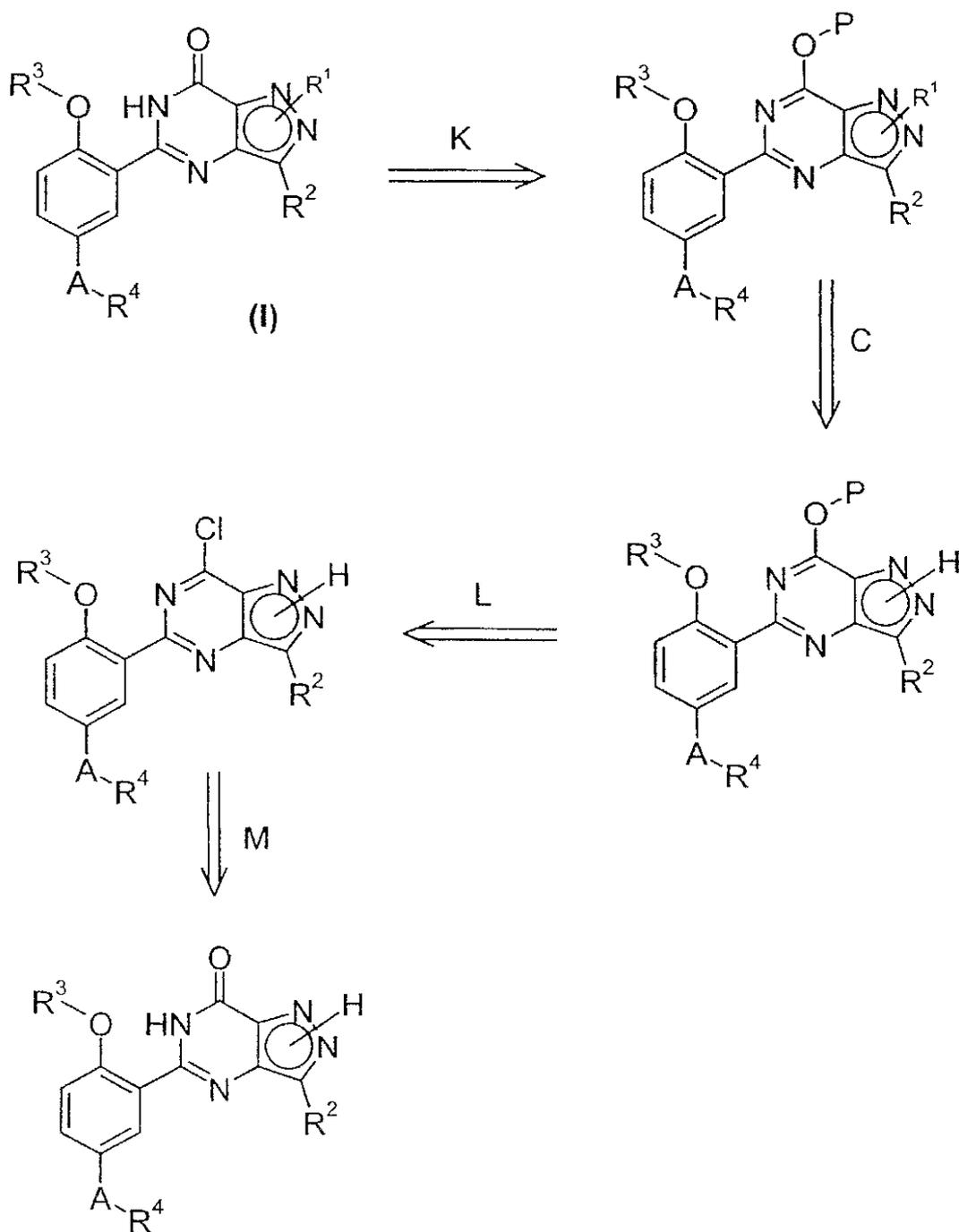
工程AおよびBは前記で説明した通りである。

【0071】

スキーム4は式(I)の化合物をR¹が保護ピリミジノンに導入される同様の化合物から製造することができる一般法を示す。

【化9】

スキーム4



10

20

30

40

50

【0072】

スキーム4において、A、X、R¹、R²、R³およびR⁴は前記で定義された通りである。工程Kはピリミジノン保護基(ここでPはヒドロキシ保護基、好ましくはMeである)の除去を含む。メチルを除去するための典型的な条件は6M HClを使用して室温～約70の温度で行なうことである。

【0073】

工程Lはアルコキシ基をハロゲン化(塩素化)ピリミジン環に導入する。典型的な条件はクロロピリミジンに適切な塩基(例えばカリウムt-ブトキシド)の存在下、POH(ここでPは上記で定義された通りである)と室温～還流温度で反応させることである。

【0074】

工程Mはピリミジノン環の塩素化を含む。典型的な条件は塩素化剤(例えばPOCl₃)と場合

により適当な溶媒中、また場合により約 1 ~ 約 2 当量の適当な添加剤 (例えば N,N - ジメチルホルムアミドまたは N,N - ジメチルアニリン) の存在下、室温 ~ 還流温度で反応させることである。

【0075】

必要に応じて、文献で知られているような保護 / 脱保護技術を使用することができる。本発明で使用するのに適した保護基は "Protecting Groups", P.J. Kocienski 編, Thieme, New York (1999年); および "Protective Groups in Organic Synthesis", 第2版, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley - Interscience (1991年) に記載されている。

【0076】

当業者ならば、最終脱保護工程の前に生成した特定の式 (I) の化合物の保護誘導体はそのままでは薬理活性を示さないこともあるが、特定の場合には経口的または非経口的に投与され、その後体内で代謝されて薬理的に活性な本発明の化合物を生成することは理解できよう。したがって、このような誘導体は "プロドラッグ" として記載する。さらに、特定の式 (I) の化合物は他の式 (I) の化合物のプロドラッグとして働くこともある。

【0077】

式 (I) の化合物のすべての保護誘導体およびプロドラッグは本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物に適したプロドラッグの例は "Drugs of Today", 第19巻, 第9号, 第499 - 538頁 (1983年); "Topics in Chemistry", 第31章, 第306 - 316頁; および H. Bundgaard の "Design of Prodrugs", Elsevier, 第1章 (1985年) に記載されている (これらの文献の開示は参照により本明細書に加入される)。

【0078】

さらに、当業者ならば、例えば H. Bundgaard の "design of Prodrugs" (この文献の開示は参照により本明細書に加入される) に記載されているような "プロ部分" として当業者に知られている特定の部分を式 (I) の化合物に適当な官能基が存在する場合にそのような官能基上に配置できることは理解できよう。

【0079】

式 (I) の化合物の好ましいプロドラッグにはアルコール、エステル、カーボネートエステル、半エステル、ホスフェートエステル、ニトロエステル、スルフェートエステル、スルホキシド、アミド、カルバメート、アゾ - 化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタールおよびケタールがある。

【0080】

塩基性中心を含有する化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩は慣用の方法で製造することができる。例えば、遊離塩基の溶液をニートまたは適当な溶媒中の適当な酸で処理し、次に得られた塩をろ過により、または真空下で反応溶媒を蒸発させることにより単離することができる。薬学的に許容しうる塩基付加塩は同様にして化合物の溶液を適当な塩基で処理することにより得られる。両方のタイプの塩はイオン交換樹脂法を使用して生成または相互変換することができる。

【0081】

本発明はまた、本化合物またはその薬学的に許容しうる塩のすべての適当な同位体化合物を包含する。本化合物またはその薬学的に許容しうる塩の同位体化合物とは少なくとも 1 個の原子が同じ原子番号を有するが通常天然に存在する原子量とは異なる原子量を有する原子と置換されたものと定義される。本化合物およびその薬学的に許容しうる塩に導入することができる同位元素の例はそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素である。本化合物およびその薬学的に許容しうる塩の特定の同位体化合物、例えば ^3H または ^{14}C のような放射性同位体が導入された化合物は薬物および / または基質組織分布研究において有用である。トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素 - 14、すなわち ^{14}C 同位体は製造が容易であり、検出能力が高いため特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H のような同位体との置換はより大きな代謝安定性の結果として特定の治療上の利点、例えば生体内での半減期の増加または必要な投与量の減少をもたらすため、ある状況では好ましい。

本発明の化合物およびその薬学的に許容しうる塩の同位体化合物は一般に慣用の方法により、例えば適当な同位体の適当な試薬を使用して下記実施例および製造例で例示した方法または説明した製造法により製造することができる。

【0082】

当業者ならば、最終脱保護工程の前に生成した化合物の特定の保護誘導体はそのままでは薬理活性を示さないこともあるが、特定の場合には経口的または非経口的に投与され、その後体内で代謝されて薬理的に活性な本発明の化合物を生成することは理解できよう。したがって、このような誘導体は“プロドラッグ”として記載する。さらに、特定の化合物は他の化合物のプロドラッグとして働くこともある。

本化合物のすべての保護誘導体およびプロドラッグは本発明の範囲内に包含される。

10

【0083】

本発明はさらに本明細書で定義されたようなcGMP PDE₅阻害剤化合物と下記化合物の組み合わせを包含し、この組み合わせは連続、同時または複合投与により投与することができる：

(1) 1種またはそれ以上の天然に存在するまたは合成プロスタグランジンまたはそのエステル。本発明で使用するのに適したプロスタグランジンにはアルプロスタジル、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₀、13,14-ジヒドロプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、エプロスチノール(eprostinol)；2000年3月14日に発行された米国特許第6,037,346号(参照により本明細書に加入される)に記載されているような天然、合成および半合成プロスタグランジンおよびその誘導体；PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁、19-ヒドロキシPGA₁、19-ヒドロキシ-PGB₁、PGE₂、PGB₂、19-ヒドロキシ-PGA₂、19-ヒドロキシ-PGB₂、PGE₃、カルボプロストトロメタミンジノプロスト(carboprost trom ethamine dinoprost)、トロメタミン、ジノプロストン、リポプロスト(lipo prost)、ゲメプロスト、メテノプロスト(metenoprost)、スルプロスチューン(sulprostone)、チアプロスト(tiaprost)およびモキシシレート(moxisylylate)がある；および/または

20

【0084】

(2) 1種またはそれ以上の α -アドレナリン作動性受容体拮抗薬化合物は α -アドレナリン受容体または β -受容体または β -遮断薬としても知られている。本発明で使用するのに適した化合物には1998年6月14日に公開されたPCT出願W099/30697(α -アドレナリン作動性受容体に関する開示は参照により本明細書に加入される)に記載されているような α -アドレナリン作動性受容体、例えば選択的 α_1 -アドレナリン受容体または α_2 -アドレナリン受容体および非選択的アドレナリン受容体があり、適当な α_1 -アドレナリン受容体はフェントラミン、メシル酸フェントラミン、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、ダピプラゾール(dapiprazole)、フェノキシベンズアミン、イダゾキサ、エファラキサ(efaraxan)、ヨヒンビン、ラウオルフィアアルカロイド、レコルダティ15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル(abanoquil)およびプラゾシンである；米国第6,037,346号[2000年3月14日]に記載の α_2 -遮断薬ジベナミン、トラゾリン、トリマゾシン(trimazosin)およびジベナミン；米国特許第4,188,390号；第4,026,894号；第3,511,836号；第4,315,007号；第3,527,761号；第3,997,666号；第2,503,059号；第4,703,063号；第3,381,009号；第4,252,721号および第2,599,000号(それぞれ参照により本明細書に加入される)に記載されているような α -アドレナリン作動性受容体； α_2 -アドレナリン受容体にはクロニジン、パパベリン、パパベリン塩酸塩があり、場合によりピルキサミン(pirxamine)のようなカリオトニック剤(cariotonic agent)が存在する；および/または

30

40

【0085】

(3) 1種またはそれ以上のNO-ドナー(NO-アゴニスト)化合物。本発明で使用するのに適したNO-ドナー化合物には一、二または三硝酸塩のような有機硝酸塩、または有機硝酸エステル、例えば三硝酸グリセリル(ニトログリセリンとしても知られている)、5-一硝酸イソソルピド、二硝酸イソソルピド、四硝酸ペンタエリスリトール、四硝酸エリスリチル、ニトロプルシドナトリウム(SNP)、3-モルホリノシドノニミンモルシドミン、S

50

- ニトロソ - N - アセチルペニシラミン (SNAP)、S - ニトロソ - N - グルタチオン (SNO - GLU)、N - ヒドロキシ - L - アルギニン、硝酸アミル、リンシドミン (linsidomine)、リンシドミンクロロヒドリン (SIN - 1)、S - ニトロソ - N - システイン、ジアゼニウムジオラート (diazonium diolates) (NONOates)、1,5 - ペンタンジニトレート、L - アルギニン、朝鮮人参、タイソウ、モルシドミン (molsidomine)、Re - 2047、ニトロシル化マキシシライト (maxisylyte) 誘導体、例えば公開された PCT 出願 WO 0012075 に記載されているような NMI - 678 - 11 および NMI - 937 がある ; および / または

【 0 0 8 6 】

(4) 1 種またはそれ以上のカリウムチャンネル開口薬。本発明で使用するのに適したカリウムチャンネル開口薬にはニコランジル (nicorandil)、クロモカリム (cromokalim)、レブクロマカリム、レマカリム (lemakalim)、ピナシジル (pinacidil)、クリアゾキシド (cliazoxide)、ミノキシジル、チャリブドトキシン (charybdotoxin)、グリブリド (glyburide)、4 - アミノピリジン、BaCl₂ がある ; および / または

10

(5) 1 種またはそれ以上のドーパミン作動薬、好ましくはアポモルヒネまたは選択的 D₂、D₃ または D₂ / D₃ アゴニスト、例えば (WO 0023056 で特許請求されたような) プラミペキソールおよびロピリノール、L - ドーパまたはカルピドーパ、(WO 00 40226 で特許請求されたような) PNU 95666 ; および / または

【 0 0 8 7 】

(6) 1 種またはそれ以上の血管拡張薬。本発明で使用するのに適した血管拡張薬にはニモデピン (nimodepine)、ピナシジル (pinacidil)、シ克蘭デレート (cyclandelate)、イソクスブリン、クロルブルマジン、ハロペリドール、Rec 15 / 2739、トラゾドンがある ; および / または

20

(7) 1 種またはそれ以上のトロンボキサン A₂ アゴニスト ; および / または

(8) 1 種またはそれ以上の麦角アルカロイド ; 適当な麦角アルカロイドは 2000 年 3 月 14 日に発行された米国第 6,037,346 号に記載されており、アセテルガミン (acetergamine)、ブラゼルゴリン (brazergoline)、プロメルグリド (bromerguride)、シアネルゴリン (ciane rgoline)、デロルゴトリル (delorgotriole)、ジスレルギン (disulergine)、マレイン酸エルゴノピン、酒石酸エルゴタミン、エチスレルギン (etisulergine)、レルゴトリル (lergo trile)、リゼルギド、メスレルギン (mesulergine)、メテルゴリン (metergoline)、メテルゴタミン (metergotamine)、ニセルゴリン、ペルゴリド、プロピセルギド (propisergide) 、プロテルグリド (proterguride)、テルグリドがある ; および / または

30

【 0 0 8 8 】

(9) 心房性ナトリウム利尿因子 (心房性ナトリウム利尿ペプチドとしても知られている)、B および C 型ナトリウム利尿因子の作用を調節する 1 種またはそれ以上の化合物、例えば中性エンドペプチダーゼ阻害剤 ; および / または

(10) アンジオテンシン変換酵素を阻害する 1 種またはそれ以上の化合物、例えばエナプリル、並びにアンジオテンシン変換酵素および中性エンドペプチダーゼの 1 種またはそれ以上の複合阻害剤、例えばオマパトリラト ; および / または

(11) 1 種またはそれ以上のアンジオテンシン受容体拮抗薬、例えばロサルタン ; および / または

40

(12) 1 種またはそれ以上の NO - シンターゼの基質、例えば L - アルギニン ; および / または

(13) 1 種またはそれ以上のカルシウムチャンネル遮断薬、例えばアムロジピン ; および / または

(14) 1 種またはそれ以上のエンドセリン受容体拮抗薬およびエンドセリン変換酵素阻害剤 ; および / または

(15) 1 種またはそれ以上のコレステロール低下剤、例えばスタチン (例えばアトルバスタチン / リピトール - 商標) およびフィブラート ; および / または

【 0 0 8 9 】

(16) 1 種またはそれ以上の抗血小板薬および抗トロンピン薬、例えば tPA、uPA、ワーフ

50

ァリン、ヒルジンおよび他のトロンピン阻害剤、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害剤；および/または

(17) 1種またはそれ以上のインシュリン増感剤、例えばレズリン、および血糖降下剤、例えばグリピザイド；および/または

(18) 1種またはそれ以上のCOX 2阻害剤；および/または

(19) プレギャパレン (pregabalone)；および/または

(20) ギャバペンチン (gabapentene)；および/または

(21) 1種またはそれ以上のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネジピル (donezipil)；および/または

(22) 1種またはそれ以上のステロイド性抗炎症剤；および/または

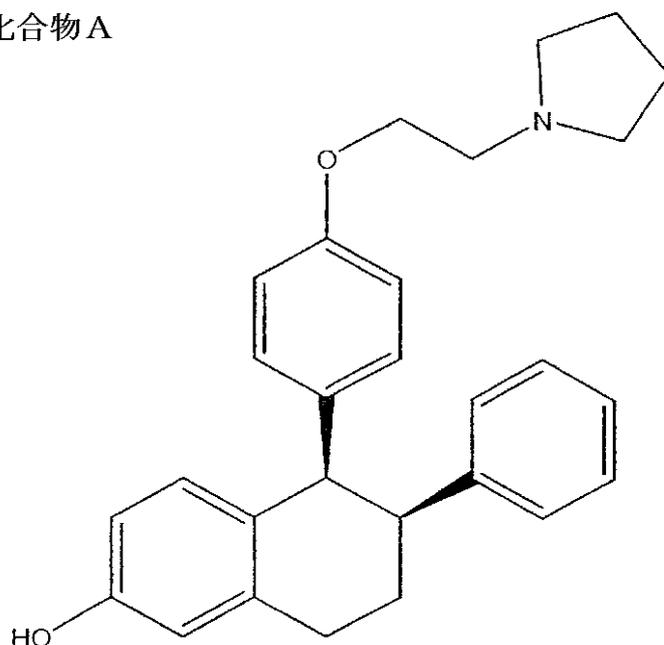
10

【0090】

(23) 1種またはそれ以上のエストロゲンアゴニストおよび/またはエストロゲンアンタゴニスト、好ましくはラロキシフェンまたはラソフォキシフェン、(-)-シス-6-フェニル-5-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オールおよびその薬学的に許容しうる塩(下記化合物A；その製造はW096/21656に開示されている)。

【化10】

化合物A



20

30

【0091】

(24) 1種またはそれ以上の別のPDE阻害剤、特にPDE2、4、7または8阻害剤、好ましくはPDE2阻害剤。前記阻害剤は好ましくはそれぞれの酵素に対して100nM未満のIC₅₀を有する；および/または

40

(25) 1種またはそれ以上のNPY(神経ペプチドY)阻害剤、特にNPY1またはNPY5阻害剤、好ましくはNPY1阻害剤。前記NPY阻害剤(NPY Y1およびNPY Y5を含む)は好ましくは100nM未満、より好ましくは50nM未満のIC₅₀を有し、適当なNPY、特にNPY1阻害剤化合物はEP-A-1097718に記載されている；および/または

【0092】

(26) 1種またはそれ以上の血管作用性小腸ペプチド(VIP)、特に1種またはそれ以上のVIP受容体サブタイプVPAC1、VPACまたはPACAP(脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド)が関与するVIPミメティック、1種またはそれ以上のVIP受容体アゴニストまたはVIP類似体(例えばRo-125-1553)またはVIPフラグメント、VIP(例えばインビコルプ(Invicorp)、アピプタジル(Aviptadil))と組み合わせた1種またはそれ以上の - アドレナリン受容体

50

拮抗薬；および/または

(27) 1種またはそれ以上のメラノコルチン受容体アゴニストまたはモジュレーターまたはメラノコルチンエンハンサー、例えばメラノタンII、PT-14、PT-141またはWO-09964002、WO-00074679、WO-09955679、WO-00105401、WO-00058361、WO-00114879、WO-00113112、WO-09954358で特許請求された化合物；および/または

【0093】

(28) 1種またはそれ以上のセロトニン受容体アゴニスト、アンタゴニストまたはモジュレーター、特にWO-09902159、WO-00002550および/またはWO-00028993に記載のものを含む5HT1A(VML670を含む)、5HT2A、5HT2C、5HT3および/または5HT6受容体のアゴニスト、アンタゴニストまたはモジュレーター；および/または

10

(29) 1種またはそれ以上のノルアドレナリン、ドーパミンおよび/またはセロトニン輸送体のモジュレーター、例えばブプロピオン、GW-320659；および/または

(30) 1種またはそれ以上のプリン作動性受容体アゴニストおよび/またはモジュレーター；および/または

(31) 1種またはそれ以上のニューロキニン(NK)受容体アンタゴニスト。WO-09964008に記載のものを含む；および/または

(32) 1種またはそれ以上のオピオイド受容体アゴニスト、アンタゴニストまたはモジュレーター、好ましくはORL-1受容体のアゴニスト；および/または

【0094】

(33) 1種またはそれ以上のオキシトシン/バソプレシン受容体のアゴニストまたはモジュレーター、好ましくは選択的オキシトシンアゴニストまたはモジュレーター；および/または

20

(34) 1種またはそれ以上のカンナビノイド受容体のモジュレーター；および/または

(35) 1種またはそれ以上のNEP阻害剤。好ましくは前記NEPはEC 3.4.24.11であり、より好ましくは前記NEP阻害剤はEC 3.4.24.11の選択的阻害剤であり、より好ましくは選択的NEP阻害剤は100nM未満のIC₅₀を有するEC 3.4.24.11の選択的阻害剤である(例えばオマパトリラト、サムパトリラト(sampatrilat))。適当なNEP阻害剤化合物はEP-A-1097719に記載されている；および/または

(36) アンジオテンシン変換酵素を阻害する1種またはそれ以上の化合物、例えばエナラプリル、並びにアンジオテンシン変換酵素および中性エンドペプチダーゼの1種またはそれ以上の複合阻害剤、例えばオマパトリラト；および/または

30

【0095】

(37) 1種またはそれ以上の三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン；および/または

(38) 1種またはそれ以上の非ステロイド性抗炎症剤；および/または

(39) 1種またはそれ以上のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばキナプリル；および/または

(40) 1種またはそれ以上の抗うつ薬(例えばクロミプラミン)およびSSRI(例えばパロキセチンおよびセルトラリン)。

前記組み合わせは複合投与、同時投与、併用投与または逐次投与の形態で投与される。

【0096】

40

医療用途

本発明の化合物は動物、特に哺乳動物、例えばヒトにおいて薬理活性を示すため有用である。したがって、これらは動物用薬剤として使用されるだけでなく、医薬製剤としても適用される。

【0097】

本発明の別の見地において、医薬製剤および動物用薬剤として使用される本発明の化合物が提供される。

【0098】

特に、本発明の化合物は例えば下記の試験で証明されたようにcGMP PDE5のようなcGMP PDEの強力な選択的阻害剤であることがわかった。したがって、これらはcGMP PDE5のような

50

cGMP PDEが適用され、cGMP PDE5のようなcGMP PDEの阻害が求められるヒトおよび動物の症状の治療において有用である。

ここで、「治療」なる用語は治療的(治癒的)、苦痛緩和的または予防的処置を意味する。

【0099】

したがって、本発明の別の見地において、cGMP PDE (例えばcGMP PDE5)が適用される症状を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用が提供される。さらに、cGMP PDE (例えばcGMP PDE5)の阻害が求められる症状を治療するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用が提供される。

【0100】

したがって、本発明の化合物は哺乳動物の性的障害の治癒的、苦痛緩和的または予防的治療において有用であることが予想される。特に、本化合物は男性勃起障害(MED)、インポテンス、女性の性機能不全(FSD)、陰核の機能不全、女性の性的欲求低下障害、女性の性的興奮障害、女性の性交疼痛障害または女性オルガズム障害(FSOD)のような哺乳動物の性機能不全、および脊髄損傷による性機能不全または選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SRI)が誘発する性機能不全の治療において有用であるが、明らかに、強力で選択的なcGMP PDE5阻害剤が適用される他の症状を治療するのにも有用である。このような症状には早期分娩、月経困難症、良性前立腺肥大症(BPH)、膀胱下尿道閉塞、失禁；安定、不安定および異型(プリンツメタル)狭心症；高血圧症、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、血管開通性の低下、例えば冠動脈血管形成術後(PTCA後)、末梢血管疾患、脳卒中、硝酸誘導耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎；緑内障、視神経症、黄斑変性症、眼圧上昇、網膜または動脈閉塞症のような目の疾患および症状；並びに消化管運動の障害を特徴とする疾患、例えば過敏性腸症候群(IBS)がある。

10

20

【0101】

さらに、強力で選択的なcGMP PDE5阻害剤が適用され、本発明の化合物による治療が有用である症状には子癇前症、川崎症候群、硝酸耐性、多発性硬化症、糖尿病性腎症、神経障害、例えば自律性および末梢性神経障害、特に糖尿病性神経障害およびその症候(例えば胃不全麻痺)、糖尿病性末梢神経障害、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、ガン、転移、はげ頭症、ナツクラッカー食道、裂肛、痔核、低酸素性血管収縮、糖尿病、2型糖尿病、インシュリン抵抗性症候群、インシュリン抵抗性、耐糖能異常、並びに血液透析中の血圧安定化がある。

30

【0102】

特に好ましい症状はMEDおよびFSDである。

したがって、本発明は治療的に有効な量の本発明の化合物を治療に必要な哺乳動物に投与することからなる、動物(例えばヒトを含む哺乳動物)においてcGMP PDE5阻害剤が適用される症状を治療または予防する方法を提供する。

【0103】

医薬製剤

本化合物は一般に経口的にまたは何れかの非経口的経路により、薬学的に許容しうる投与形態として場合により非毒性の有機または無機の酸または塩基付加塩の形態の活性成分を含有する医薬製剤の形態で投与される。投与経路だけでなく、治療する症状および患者に応じて本組成物を様々な投与量で投与することができる。

40

【0104】

本化合物はまた、cGMP - PDE5のようなcGMP - PDEの阻害において有用な他の薬剤と組み合わせることができる。

【0105】

本化合物、それらの薬学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる溶媒和物は単独で投与することができるが、ヒトの治療では一般に対象とする投与経路および標準製薬実務に従って選択された適当な薬用賦形剤、希釈剤または担体と混合して投与される。

【0106】

50

例えば、本化合物、その塩または溶媒和物は持続的、二元的または周期的デリバリーシステムのような即時、遅延、調節または制御放出製剤として芳香剤または着色剤を含有する錠剤、カプセル剤(ソフトゲルカプセル剤を含む)、膣坐剤、エリキシル剤、液剤または懸濁剤の形態で経口的、頬側または舌下の投与することができる。本化合物はまた、空洞内注射により投与することができる。さらに、本化合物はすぐ分散または溶解する投与形態で投与することができる。

【0107】

このような錠剤は微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、グリシンおよびスターチ(好ましくはコーン、ポテトまたはタピオカスターチ)のような添加剤；グリコール酸ナトリウムスターチ、クロスカルメロースナトリウム、および特定の複合ケイ酸塩のような崩壊剤；ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチンおよびアカシアのような粒状化結合剤を含有することができる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ペヘン酸グリセリルおよびタルクのような潤滑剤もまた含まれてもよい。

10

【0108】

同様のタイプの固体組成物はゼラチンカプセル剤の充填物としても使用することができる。これに関して、好ましい添加剤はラクトース、スターチ、セルロース、乳糖または高分子量ポリエチレングリコールである。水性懸濁剤および/またはエリキシル剤では、本発明の化合物を種々の甘味剤または芳香剤、着色剤または色素；乳化剤および/または懸濁化剤；さらに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびこれらの混合物のような希釈剤と混合することができる。

20

【0109】

調節放出および周期的放出投与形態は即時放出投与形態に関して説明したような添加剤を放出速度調節剤として働く他の添加剤と一緒に含有することができ、それらは本体にコーティングしたり、そして/またはその中に含ませたりすることができる。放出速度調節剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリエチレンオキシド、キサンタンゴム、カルボマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、硬化ヒマシ油、カルナウバワックス、パラフィンワックス、酢酸セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマーおよびこれらの混合物があるが、これらに限定されない。調節放出および周期的放出投与形態は1種以上の放出速度を調節する添加剤を含有することができる。放出速度を調節する添加剤は投与形態中、すなわちマトリックス中に、そして/または投与形態上、すなわち表面またはコーティング上に存在する。

30

【0110】

すぐに分散または溶解する製剤(FDDF)は次の成分：アスパルテーム、アセスルファムカリウム、クエン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ジアスコルピン酸、アクリル酸エチル、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メタクリル酸メチル、ミント香料、ポリエチレングリコール、ヒュームドシリカ、二酸化ケイ素、グリコール酸ナトリウムスターチ、ステアリルフマル酸ナトリウム、ソルビトール、キシリトールを含有することができる。本明細書でFDDFを説明するのに使用される「すぐに分散または溶解する」なる用語は使用する薬物の溶解度に依存する、すなわち薬物が不溶性である場合はすぐ分散する投与形態を製造することができ、また薬物が溶解性である場合はすぐ溶解する投与形態を製造することができる。

40

【0111】

本化合物はまた、非経口的に、例えば空洞内的、静脈内的、動脈内的、腹腔内的、鞘内的、脳室内的、尿道内的、胸骨内的、頭蓋内、筋肉内または皮下に投与ことができ、または注入法により投与することができる。このような非経口的投与において、これらは他の物質、例えば溶液を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコースを含有する無菌

50

水溶液の形態で最良に使用される。必要に応じて、(好ましくは3～9のpHまで)水溶液は適当に緩衝化される。無菌状態での適当な非経口製剤の製造は当業者によく知られている標準製薬技術により容易に行なわれる。

【0112】

ヒト患者への経口および非経口投与において、本化合物、その塩または溶媒和物の1日の投与量は通常、10～50mg(単回または分割投与量)である。

【0113】

したがって、例えば本化合物、その塩または溶媒和物の錠剤またはカプセル剤は1回の、または適当ならば一度に2回またはそれ以上の投与のために5mg～250mgの活性化化合物を含有する。担当の医師は個々の患者に最も適した実際の投与量を決定し、それは特定の患者の年齢、体重および反応に応じて変わる。上記投与量は平均的な症例に関する例示である。もちろん、場合により高めまたは低めの投与量が好ましいこともあり、これらも本発明の範囲内である。また、当業者ならば、特定の症状(MEDおよびFSDを含む)において、本化合物が“要求”に応じて(すなわち必要または所望ならば)単回投与として投与されうることは理解できよう。

10

【0114】

製剤例(錠剤)

一般に、錠剤は典型的に約0.01mg～500mgの化合物(またはその塩)を含有するが、錠剤の充填量は50mg～1000mgである。10mg錠剤の製剤例を示す：

成分	%w/w
“活性”化合物	10.000*
ラクトース	64.125
スターチ	21.375
クロスカルメロースナトリウム	3.000
ステアリン酸マグネシウム	1.500

20

*この量は典型的に薬物の活性に従って調整される。

【0115】

このような錠剤は標準法により、例えば直接圧縮法、または湿式または乾式造粒法により製造することができる。錠剤のコア層は適当な保護膜で被覆してもよい。

30

【0116】

本化合物はまた、鼻内的にまたは吸入により投与することができ、好都合には適当な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA 134A [商標]または1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFA 227EA [商標]))、二酸化炭素または他の適当な気体を使用する加圧容器、ポンプ、スプレーまたは噴霧器としての乾燥粉末吸入器またはエアゾールスプレーの形態で投与される。加圧エアゾール剤の場合、その投与単位は計量した量を供給するバルブを備えることにより決定される。加圧容器、ポンプ、スプレーまたは噴霧器は例えば溶媒としてエタノールおよび噴射剤の混合物を使用して活性化化合物の溶液または懸濁液を含有し、それはさらに潤滑剤、例えばトリオレイン酸ソルビタンを含有することができる。吸入器または通気器で使用されるカプセル剤またはカートリッジ剤(例えばゼラチンから作られる)は本化合物およびラクトースまたはスターチのような適当な粉末基剤の粉末混合物を含有するように製剤化される。

40

【0117】

エアゾールまたは乾燥粉末製剤は好ましくは患者に投与するためにそれぞれ計量した投与量または“ひと吹き”が1～50mgの化合物を含有するように設定される。エアゾール剤の1日量は1～50mgの範囲であり、それは1日に単回投与量で、より一般的には分割投与量で投与される。

50

【0118】

本化合物はまた、アトマイザー投与用として製剤化することができる。アトマイザー用製剤は可溶化剤、乳化剤または懸濁剤のような次の成分：水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、フルオロカーボン、ポリエチレングリコールエーテル、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸を含有することができる。

【0119】

別法として、本化合物、その塩または溶媒和物は坐剤またはペッサリーの形態で投与することができる、またはゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤またはパウダーの形態で局所的に適用することができる。本化合物、その塩または溶媒和物はまた、経皮的に投与することができる。さらに、本化合物、その塩または溶媒和物はまた、例えば皮膚用パッチ剤を使用して経皮的に投与することができる。これらはまた、眼、肺または直腸経路により投与することができる。

10

【0120】

眼科用として、本化合物は場合により塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤と組み合わせて等張のpH調整した無菌塩水中の超微粉懸濁液、または好ましくは等張のpH調整した無菌塩水中の溶液として製剤化することができる。別法として、これらはワセリンのような軟膏剤として製剤化することができる。

【0121】

皮膚への局所投与用として、本化合物、その塩または溶媒和物は例えば1種またはそれ以上の次の成分：鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水の混合物中に懸濁または溶解させた活性化化合物を含有する適当な軟膏剤として製剤化することができる。別法として、これらは例えば1種またはそれ以上の次の成分：鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の混合物中に懸濁または溶解させた適当なローション剤またはクリーム剤として製剤化することができる。

20

【0122】

本化合物はまた、シクロデキストリンと組み合わせて使用することができる。シクロデキストリンは薬物分子と封入および非封入複合体を生成することが知られている。薬物シクロデキストリン複合体の生成は薬物分子の溶解度、溶解速度、生体利用率および/または安定性を変えることができる。薬物シクロデキストリン複合体は一般に殆どどの投与形態および投与経路において有用である。薬物との直接複合体化の代わりに、シクロデキストリンは補助添加剤、例えば担体、希釈剤または可溶化剤として使用することができる。

30

-、 - および - シクロデキストリンは最も一般に使用されており、適当な例はW0 - A - 91 / 11172、W0 - A - 94 / 02518およびW0 - A - 98 / 55148に記載されている。

【0123】

一般に、ヒトでは本化合物の経口投与が好ましい経路であり、最も好都合であり、例えばMEDに対して空洞内(i.c.)投与に伴うよく知られている欠点を回避する。典型的な人の場合、MEDに対する好ましい経口投与量は必要な時に25~250mgの化合物である。患者が経口投与後の嚥下障害または薬物吸収障害にかかっている状況では、薬剤は非経口的、舌下のまたは頬側に投与することができる。

40

【0124】

獣医用として、本化合物またはその獣医学的に許容しうる塩、またはその獣医学的に許容しうる溶媒和物またはプロドラッグは通常獣医学診療に従って適当な許容しうる製剤として投与され、獣医は特定の動物に対して最も適当な投与量および投与経路を決定する。したがって、別の見地において、前記で説明したような化合物を薬学的または獣医学的に許容しうる補助剤、希釈剤または担体と混合して含有する医薬製剤が提供される。

【0125】

50

本化合物は環状グアノシン3',5'-モノホスフェートホスホジエステラーゼ(cGMP PDE)を阻害し、特にcGMP PDE5の強力な選択的阻害剤であるという事実の他に、本化合物はまた、従来の既知化合物よりも有効であり、毒性が低く、幅広い活性を有し、強力であり、副作用が少なく、容易に吸収され、または他の有用な薬理学的特性を有するという利点を持つ。

【0126】

生体利用率

好ましくは、本発明の化合物は経口的に生体利用可能である。経口生体利用率は経口的に投与された薬剤が体循環に到達する割合を意味する。薬剤の経口生体利用率を決定する要因は溶解度、膜透過性および代謝安定性である。典型的には、最初に試験管内、次に生体内でのカスケードスクリーニング法を使用して経口生体利用率が測定される。

10

【0127】

溶解度、すなわち胃腸管(GIT)の水分による薬剤の可溶化はGITとよく似た適当なpHで行なわれる試験管内での溶解度実験から予想することができる。好ましくは、本発明の化合物は50mcg/mlの最小溶解度を有する。溶解度はAdv. Drug Deliv. Rev., 23, 3~25 (1997年)に記載されているような当該技術分野で知られている標準法により測定することができる。

【0128】

膜透過性は本化合物がGITの細胞を通過する程度を意味する。これを予想するのに親油性は重要な性質であり、有機溶媒および緩衝剤を使用する試験管内でのLogD_{7.4}測定法により決定される。好ましくは、本発明の化合物は-2~+4、より好ましくは-1~+2のLogD_{7.4}を有する。logDはJ. Pharm. Pharmacol., 42: 144 (1990年)に記載されているような当該技術分野で知られている標準法により測定することができる。

20

【0129】

CaCO₂のような細胞単層アッセイはp-糖タンパクのような排出輸送担体の存在下での好ましい膜透過性の予想を実質的に捕捉する(いわゆるcaco-2流量)。好ましくは、本発明の化合物は $2 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$ 以上、より好ましくは $5 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$ 以上のcaco-2流量を有する。Caco流量値はJ. Pharm. Sci., 79, 595~600 (1990年)に記載されているような当該技術分野で知られている標準法により測定することができる。

【0130】

代謝安定性は吸収プロセス中におけるGITまたは肝臓の化合物を代謝する能力：初回通過効果に関する。代謝安定性はミクロソーム、肝細胞などのようなアッセイ系により予想される。好ましくは、実施例の化合物は0.5未満の肝抽出に相応するアッセイ系で代謝安定性を示す。アッセイ系およびデータ操作の例はCurr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36~44; Drug Met. Disp., 28, 1518~1523 (2000年)に記載されている。

30

【0131】

上記プロセスの相互作用のため、さらに薬剤がヒトで経口的に生体利用可能であるということは動物の生体内実験により裏付けられる。絶対生体利用率はこれらの試験で本化合物を経口経路により単独でまたは混合物として投与することによって測定される。絶対測定(吸収率)では、静脈内経路もまた使用される。動物の経口生体利用率の評価の例はDrug Met. Disp., 29, 82~87 (2001年); J. Med. Chem., 40, 827~829 (1997年); Drug Met. Disp., 27, 221~226 (1999年)に記載されている。

40

次の試験法により本化合物の生物学的活性を定量した。

【0132】

ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害活性

本発明の化合物は強力な選択的cGMP PDE5阻害剤である。試験管内での環状グアノシン3',5'-モノホスフェート(cGMP)および環状アデノシン3',5'-モノホスフェート(cAMP)ホスホジエステラーゼに対するPDE阻害活性はそれらのIC₅₀値(酵素活性を50%阻害するのに必要な化合物の濃度)を測定することにより定量した。

【0133】

50

必要なPDE酵素はヒト海綿体、ヒト血小板、ヒト心室、ヒト骨格筋、並びにヒトおよびイヌ網膜を含む様々な供給源から、本質的にW.J. ThompsonおよびM.M. ApplemanのBiochem., 10, 311 (1971年)に記載の方法により単離した。特に、cGMP - 特異的PDE(PDE5)およびcGMP - 阻害cAMP PDE(PDE3)はヒト海綿体組織またはヒト血小板から、cGMP - 刺激PDE(PDE2)はヒト海綿体組織またはヒト血小板から；カルシウム/カルモジュリン(Ca、CAM) - 依存型PDE(PDE1)はヒト心室から、cAMP - 特異的PDE(PDE4)は組み換えクローンまたはヒト骨格筋から；そして光受容体PDE(PDE6)はイヌまたはヒト網膜から得た。ホスホジエステラーゼ7～11はSF9細胞に感染させた全長ヒト組み換えクローンから生成した。

【0134】

アッセイはW.J. ThompsonらのBiochem., 18, 5228 (1979年)に記載の“バッチ”法の修正法を使用して、またはAmersham plcの製品コードTRKQ7090/7100に記載のプロトコルを修正して使用するAMP/GMPの直接検出用シンチレーション近接アッセイを使用して行なった。要約すると、PDE阻害剤の効果は固定量の酵素を $IC_{50} = K_i$ となるように様々な濃度の阻害剤および低濃度の基質(cGMPまたはcAMP；3：1比の非標識対 $[^3H]$ -標識；濃度 $\sim 1/2 K_m$)の存在下でアッセイすることにより調べた。最終アッセイ容量をアッセイ緩衝液[20 mMのトリス-HCl(pH 7.4)、5 mMのMgCl₂、1 mg/mlのウシ血清アルブミン]で102 μ lにした。反応を酵素で開始し、30 で30～60分間インキュベートして<30%の基質回転を得、50 μ lのケイ酸イットリウムSPAビーズ(PDE3、9および11に対してそれぞれ3 mMの非標識環状ヌクレオチドを含有する)で終了させた。プレートを再び密閉し、20分間振とうし、その後ビーズを暗所で30分間沈降させ、トップカウントプレート読取装置(Packard社、Meriden、CT)で計数した。放射能の単位を非阻害コントロール(100%)の活性(%)に変換し、阻害剤濃度および“適合曲線”マイクロソフトエクセルエクステンションまたは社内でそれに相当するものを使用して得られた阻害剤の IC_{50} 値に対してプロットした。これらの試験結果から本発明の化合物はcGMP - 特異的PDE5の強力な選択的阻害剤であることがわかる。

【0135】

好ましい式(I)の化合物はPDE5酵素に対して約30nM以下の IC_{50} 値を有する。より好ましい化合物群はPDE5酵素に対して約10nM以下の IC_{50} 値を有する。さらに、PDE5酵素に対して約5 nM未満の IC_{50} 値を有する化合物群がより好ましい。

【0136】

特に好ましいのはPDE5酵素に対してPDE6酵素の10倍以上の選択性を有すると共にPDE5酵素に対して約10nM未満、より好ましくは約5 nM未満の IC_{50} 値を有する化合物である。非常に好ましいのはPDE5酵素に対してPDE6酵素の20倍以上、好ましくは30倍以上、特に好ましくは40倍以上の選択性を有すると共にPDE5酵素に対して約10nM未満、より好ましくは約5 nM未満の IC_{50} 値を有する化合物である。

【0137】

機能活性

これはナトリウムニトロプルシドが誘発する予め収縮させたウサギ海綿体組織ストリップの緩和を高める本発明の化合物の能力をS.A. BallardらのBrit. J. Pharmacol., 118(補足), 抄録153P (1996年)に記載のようにして試験管内で定量することにより評価した。

【0138】

生体内活性

生体内活性はTrigo - RochaらのNeurorol.およびUrodyn., 13, 71 (1994年)に記載の方法と同様にして、麻酔をかけたイヌにおいてナトリウムニトロプルシドの空洞内注射により誘発される陰茎海綿体の血圧上昇を高める静脈内投与後の試験化合物の能力を定量してスクリーニングすることにより試験される。

【0139】

安全性プロファイル

本化合物はマウスおよびイヌのような動物において種々の静脈内および経口投与量で試験して有害作用を観察することができる。

10

20

30

40

50

【0140】

生物学的活性

表1は試験管内での本発明の化合物のcGMP PDE5阻害活性を示す。

【表1】

表 1

実施例	PDE5 IC ₅₀ (nM)	PDE6 IC ₅₀ (nM)
13	11.9	609
2	13.8	592
3	23.0	922
12	1.8	163
6	2.2	85
10	3.2	152

10

【実施例】

【0141】

実施例および製造例

一般式(I)の化合物および使用される中間体の合成は下記の実施例および製造例の方法と同様にして行なうことができる。

20

【0142】

¹H核磁気共鳴(NMR)スペクトルはVarian Unity 300またはVarian Inova 400分光計を使用して測定し、すべての場合において提示した構造式と合致した。特性化学シフト()は主要なピークの表示に関して慣用の略語を使用してテトラメチルシランからダウンフィールドのppmで示す：例えばs, 一重項；d, 二重項；t, 三重項；q, 四重項；m, 多重項；br, ブロード。

【0143】

質量スペクトル(m/z)はサーモスプレーイオン化モード(TSP)のFisons Instruments Trio質量分析計を使用して、またはエレクトロスプレーイオン化モード(ES) - 陽イオンおよび/または陰イオン化モードのFinniganナビゲーターを使用して測定した。

30

【0144】

本明細書で使用される「カラムクロマトグラフィー」なる用語はシリカゲル(0.04~0.06mm)を使用する順相クロマトグラフィーを意味する。

室温は20~25℃である。

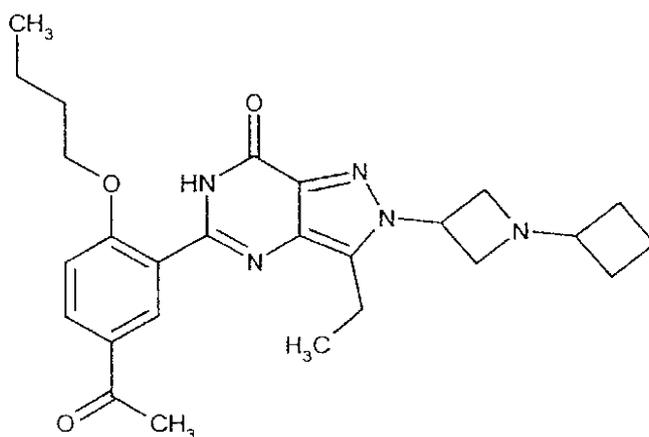
【0145】

〔実施例1〕

5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシフェニル) - 2 - (1 - シクロブチル - 3 - アゼチジニル) - 3 - エチル - 2,6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 7 - オン

40

【化11】



10

ジクロロメタン(4 ml)中における製造例14からのアゼチジン(500mg、0.785ミリモル)およびシクロブタノン(176 μ l、2.36ミリモル)の溶液を室温で10分間攪拌し、ホウ水素化トリアセトキシ(419mg、1.86ミリモル)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(25ml)で希釈し、水および重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。合一した水溶液をジクロロメタン(2 \times 25ml)で抽出し、次に合一した有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗生成物を溶離剤としてジクロロメタン：メタノール(97.5：2.5)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して油状物を得た。これをジエチルエーテルから結晶させて表題化合物を白色の固体として得た(210mg)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.00 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.66-1.99 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.80 (d, 4H), 4.25 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.54 (s, 1H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 464.2 [MH⁺]

微量分析(C₂₆H₃₃N₅O₃ \cdot 0.05H₂Oとして):

理論値: C 67.23%; H 7.18%; N 15.08%

実測値: C 66.88%; H 7.30%; N 14.85%

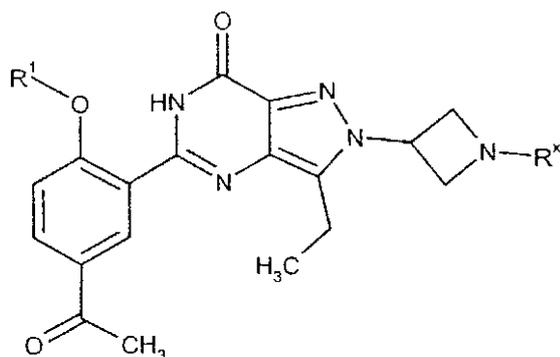
30

【0146】

〔実施例2〕

実施例1に記載の手順と同様にして次の一般式

【化12】

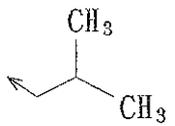
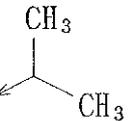
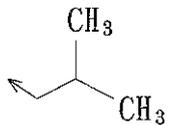
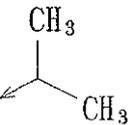


40

の化合物を適当なアゼチジン化合物(製造例14および15)およびケトンから製造した。

【0147】

【表2】

実施例	R ³	R ^x	収率 (%)	データ	
2			50 白色の 固体	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.08(d, 6H), 1.36(t, 3H), 1.63-1.92(m, 4H), 2.01(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.60(s, 3H), 3.00(q, 2H), 3.30(m, 1H), 3.79(d, 4H), 4.00(d, 2H), 5.15(m, 1H), 7.05(d, 1H), 8.02(d, 1H), 8.88(s, 1H), 10.48(s, 1H) LRMS: m/z(TSP ⁺) 464.2[MH ⁺] 微量分析(C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₃ ;0.5H ₂ O として): C% H% N% 理論値: 66.08 7.25 14.82 実測値: 66.24 7.34 14.43	10
3 ¹			18 白色の 固体	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.01(m, 9H), 1.39(t, 3H), 1.58(m, 2H), 1.98(m, 2H), 2.62(m, 4H), 3.02(q, 2H), 3.78(dd, 2H), 3.92(dd, 2H), 4.28(t, 2H), 5.15(m, 1H), 7.10(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.98(d, 1H), 10.55(s, 1H) LRMS: m/z(TSP ⁺) 452.2[MH ⁺] 微量分析(C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₃ ;0.25H ₂ O として): C% H% N% 理論値: 65.84 7.40 15.36 実測値: 65.97 7.37 15.36	20
4 ¹			38 白色の 固体	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.00(d, 6H), 1.10(d, 6H), 1.38(t, 3H), 2.30(m, 1H), 2.61(m, 4H), 3.01(q, 2H), 3.78(dd, 2H), 3.90(dd, 2H), 4.02(d, 2H), 5.15(m, 1H), 7.09(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 8.94(d, 1H), 10.50(s, 1H) LRMS: m/z 452.1[MH ⁺] 微量分析(C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₃ ;0.5H ₂ O として): C% H% N% 理論値: 66.08 7.25 14.82 実測値: 65.32 7.36 14.92	40

1:2当量のトリエチルアミンもまた反応で使用した。

〔実施例 5〕

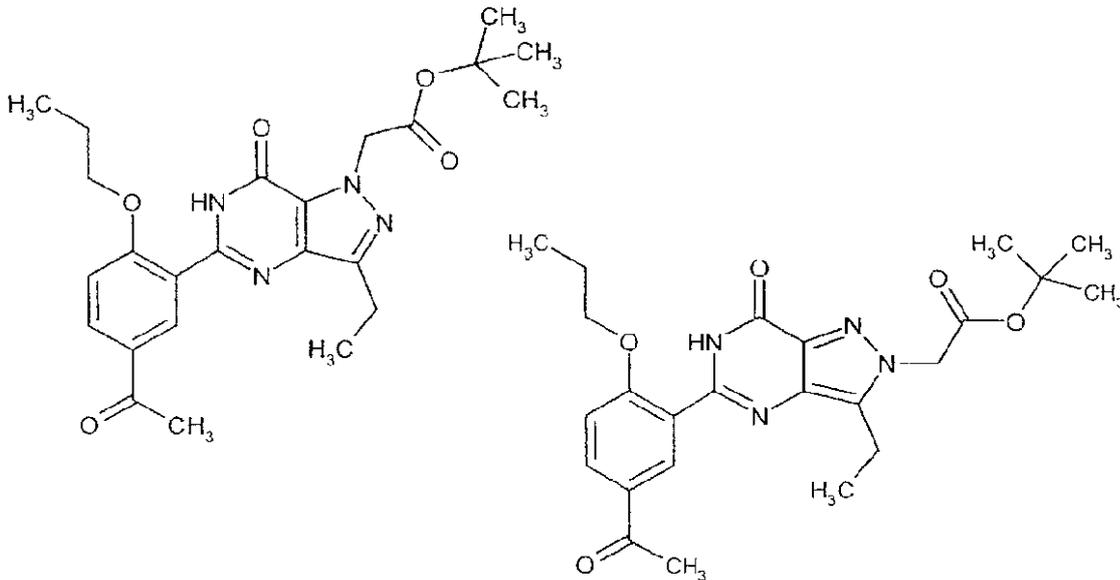
t - ブチル - 5 - [(5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 1 - イル] - アセテート

および

〔実施例 6〕

t - ブチル - 5 - [(5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 2 - イル] - アセテート

【化 1 3】



10

20

【0149】

t - ブチルプロモアセテート (295 μ l、2 ミリモル) を室温で N,N - ジメチルホルムアミド (15ml) 中における炭酸セシウム (652mg、2 ミリモル) および製造例 17 からのピラゾール (680 mg、2 ミリモル) の懸濁液に加え、反応混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水で急冷し、ジエチルエーテル (5 \times 30ml) および酢酸エチル (3 \times 20ml) で抽出した。ジエチルエーテル抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (95 : 5 : 0.5) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物をジクロロメタン / ジイソプロピルエーテルから再結晶して実施例 5 の表題化合物を白色の固体として得た (171mg)。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.19 (t, 3H), 1.47 (m, 12H), 2.03 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.92 (brs, 1H)

LRMS: m/z (TSP^+) 455.7 [MH^+]

微量分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ として) :

理論値 : C 63.42% ; H 6.65% ; N 12.33%

実測値 : C 63.29% ; H 6.66% ; N 12.24%

40

【0150】

酢酸エチル抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、溶離剤としてジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (95 : 5 : 0.5) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物をジクロロメタン / ジイソプロピルエーテルから再結晶して実施例 6 の表題化合物を白色の固体として得た (112mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.17 (t, 3H), 1.46 (m, 12H), 2.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 4.24 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.60 (brs, 1H)

LRMS: m/z (TSP^+) 455.4 [MH^+]

微量分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ として) :

50

理論値 : C 63.42% ; H 6.65% ; N 12.33%

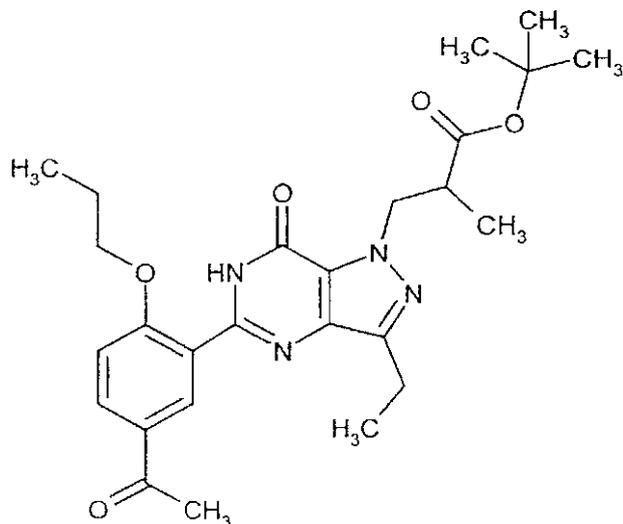
実測値 : C 62.96% ; H 6.65% ; N 12.21%

【 0 1 5 1 】

〔 実施例 7 〕

t - ブチル - 3 - [(5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパノエート

【 化 1 4 】



10

20

2 - ブロモ - t - ブチルイソブチレート (446mg、2 ミリモル) を室温で N,N - ジメチルホルムアミド (15ml) 中における炭酸セシウム (652mg、2 ミリモル) および製造例 17 からのピラゾール (680mg、2 ミリモル) の懸濁液に加え、反応混合物を 18 時間攪拌した。TLC 分析により出発物質の残留を確認したので、反応混合物を 60 に 36 時間加熱し、室温まで冷却し、水 (50ml) で急冷した。混合物をジエチルエーテル (5 × 30ml) で抽出し、合一した有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、溶離剤としてジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (95 : 5 : 0.5) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物をジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物を白色の固体として得た (55mg)。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 1.17 (m, 6H), 1.44 (m, 12H), 2.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.22 (m, 3H), 4.60 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.60 (brs, 1H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 483.3 [MH⁺]

微量分析 (C₂₆H₃₄N₄O₅ として) :

理論値 : C 64.70% ; H 7.10% ; N 11.61%

実測値 : C 64.44% ; H 7.09% ; N 11.63%

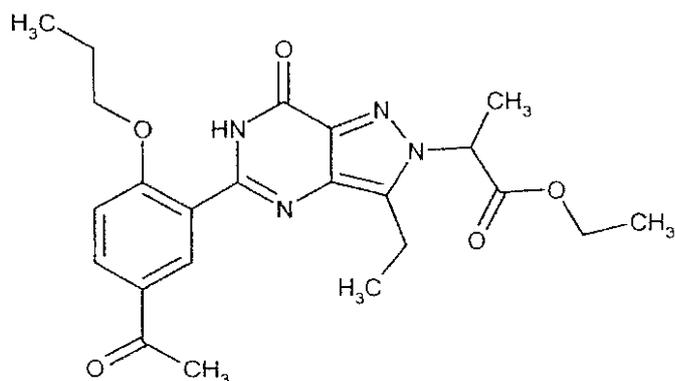
【 0 1 5 2 】

〔 実施例 8 〕

エチル 2 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 2 - イル]プロパノエート

【 化 1 5 】

40



10

エチル 2 - プロモプロパノエート (362mg、2 ミリモル) を室温で N,N - ジメチルホルムアミド (15ml) 中における炭酸セシウム (652mg、2 ミリモル) および製造例 17 からのピラゾール (680mg、2 ミリモル) の懸濁液に加え、反応混合物を 60 で 13 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (50ml) で急冷した。混合物をジエチルエーテル (3 × 50ml) および酢酸エチル (3 × 50ml) で抽出し、合一した有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、溶離剤としてジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (97.5 : 2.5 : 0.25) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより 2 つの生成物が得られ、そのうち極性の高い方をジイソプロピルエーテルから結晶させて表題化合物を白色の固体として得た (98mg)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 1.13 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.00 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.21 (m, 4H), 5.21 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.55 (brs, 1H)

LRMS : m/z (ESP⁺) 441 [MH⁺], 463 [MNa⁺]

微量分析 (C₂₃H₂₈N₄O₅ として) :

理論値 : C 62.71% ; H 6.41% ; N 12.66%

実測値 : C 62.53% ; H 6.39% ; N 12.66%

【 0 1 5 3 】

〔 実施例 9 〕

メチル 4 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジ

30

ヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - d]ピリミジン - 1 - イル]ブタノエート

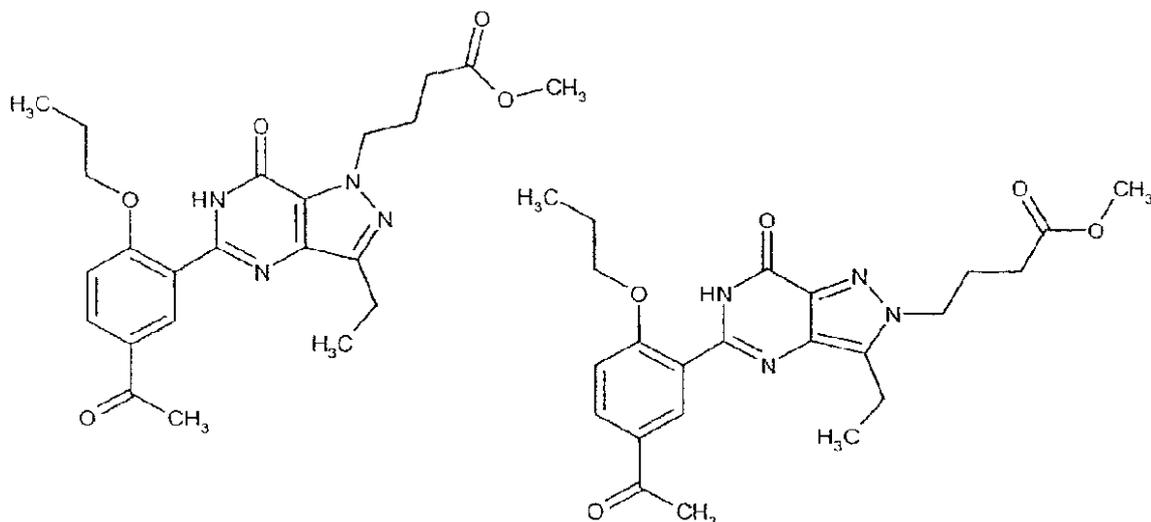
および

〔 実施例 10 〕

メチル 4 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジ

ヒドロ - 2H - ピラゾロ [4,3 - d]ピリミジン - 1 - イル]ブタノエート

【 化 1 6 】



10

【0154】

メチル 4 - プロモブタノエート (370mg、2 ミリモル) を室温で N,N - ジメチルホルムアミド (15ml) 中における炭酸セシウム (652mg、2 ミリモル) および製造例 17 からのピラゾール (680mg、2 ミリモル) の懸濁液に加え、反応混合物を 64 時間攪拌した。混合物を水で急冷し、ジエチルエーテル (4 × 20ml) および酢酸エチル (2 × 20ml) で抽出した。酢酸エチル抽出物を水 (2 × 20ml)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン : メタノール : 0.88 アンモニア (97.5 : 2.5 : 0.25) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、極性の低い方のフラクションを集め、アセトニトリルから 2 回再結晶して実施例 9 の表題化合物を白色の固体として得た (31mg)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.19 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.66 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.91 (brs, 1H)

LRMS: m/z (ESP⁺) 441 [MH⁺], 439 [MH]

微量分析 (C₂₃H₂₈N₄O₅ · 0.2 モル H₂O として) :

理論値 : C 62.21% ; H 6.45% ; N 12.62%

実測値 : C 62.21% ; H 6.45% ; N 12.51%

30

【0155】

他のフラクションを合一し、再びペンタン : イソプロピルアルコール : 0.88 アンモニア (80 : 20 : 1.5) で溶離するクロマトグラフィーにより処理した。これにより 2 つの主要な生成物が得られ、そのうち極性の高い方をジイソプロピルエーテルで摩砕して実施例 10 の表題化合物を白色の固体として得た (12.4mg)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : 1.16 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.59 (brs, 1H)

LRMS: m/z (ESP⁺) 441 [MH⁺], 463 [MNa⁺], 439 [MH]

微量分析 (C₂₃H₂₈N₄O₅ として) :

理論値 : C 62.71% ; H 6.41% ; N 12.72%

実測値 : C 62.24% ; H 6.37% ; N 12.57%

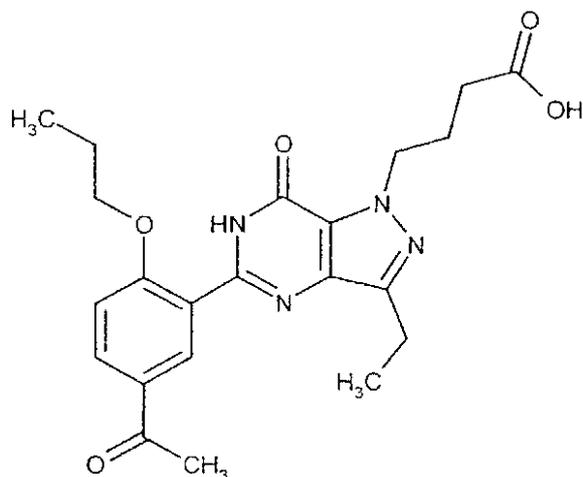
40

【0156】

[実施例 11]

4 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4,3 - d] ピリミジン - 1 - イル] ブタン酸

【化 17】



10

1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1 ml、1 ミリモル) をジオキサン (1 ml) 中における実施例 9 からのエステル (30mg、0.07 ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を 2N 塩酸で pH 2 に調整し、30 分間攪拌し、得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄した。生成物を真空乾燥して表題化合物を白色の固体として得た (13mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.18 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 11.06 (brs, 1H)

20

LRMS: m/z (ESP^+) 427 [MH^+], 449 [MNa^+], 425 [MH]

微量分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2$ モル H_2O として):

理論値: C 61.44%; H 6.19%; N 13.03%

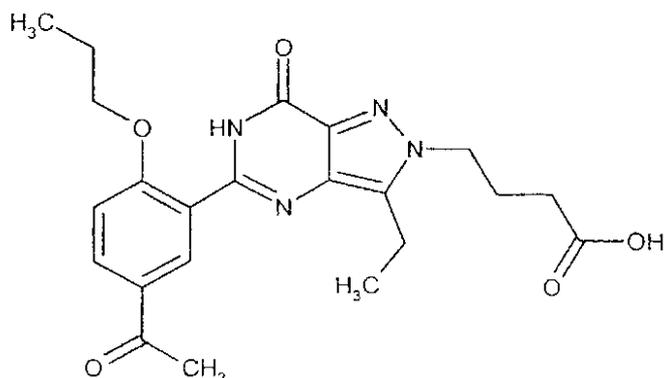
実測値: C 61.45%; H 6.16%; N 12.92%

【0157】

〔実施例 12〕

4 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 2 - イル]ブタン酸

【化 18】



30

40

1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1 ml、1 ミリモル) をジオキサン (1 ml) 中における実施例 10 からのエステル (25mg、0.06 ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 2N 塩酸で pH 2 に調整し、水 (5 ml) で希釈し、溶媒の半分を減圧下で除去した。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥し、アセトニトリルでスラリーにした。次に、スラリーをろ過し、固体を真空乾燥して表題化合物を白色の固体として得た (13mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : 1.15 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.09 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.73 (brs, 1H)

50

LRMS: m/z (ESP⁺) 427 [MH⁺], 449 [MNa⁺]

微量分析 (C₂₂H₂₆N₄O₅ · 0.2モルH₂Oとして):

理論値: C 61.44%; H 6.19%; N 13.03%

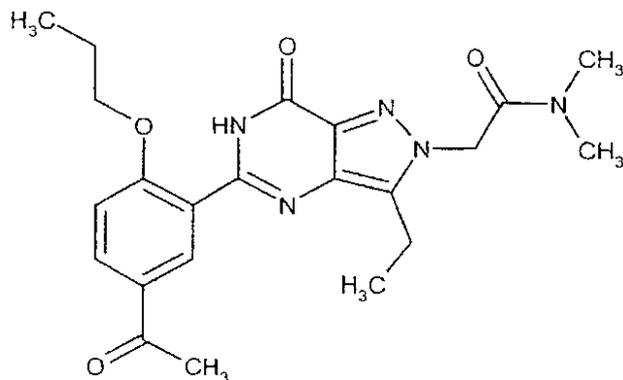
実測値: C 61.41%; H 6.12%; N 12.85%

【0158】

〔実施例13〕

2 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 2 - イル] - N,N - ジメチルアセトアミド

【化19】



10

20

2 - クロロ - N,N - ジメチルアセトアミド (178mg、1.47ミリモル)を室温でN,N - ジメチルホルムアミド (10ml)中における炭酸セシウム (480mg、1.47ミリモル)および製造例17からのピラゾール (500mg、1.47ミリモル)の懸濁液に加え、反応混合物を84時間攪拌した。

混合物を水で急冷し、室温で18時間放置し、得られた白色の固体をろ過により単離し、水で洗浄してから真空乾燥した。固体をジクロロメタン:メタノール:0.88アンモニア (95:5:0.5)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して2つの生成物を得、そのうち極性の高い方を集め、アセトニトリルから結晶させて表題化合物を白色の固体として得た (132mg)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.15 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.05 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 11.04 (brs, 1H)

30

LRMS: m/z (ESP⁺) 426 [MH⁺], 448 [MNa⁺]

微量分析 (C₂₂H₂₇N₅O₄として):

理論値: C 61.95%; H 6.40%; N 16.46%

実測値: C 61.95%; H 6.38%; N 16.55%

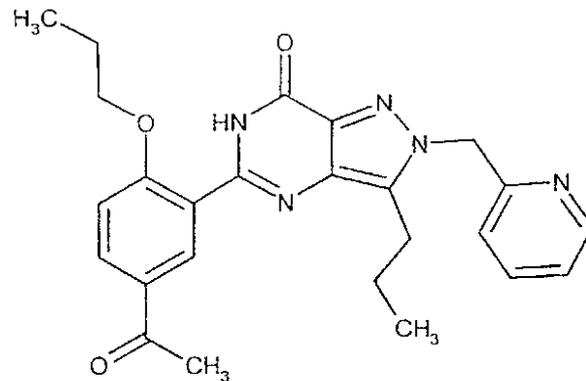
【0159】

〔実施例14〕

5 - (5 - アセチル - 2 - プロポキシフェニル) - 3 - プロピル - 2 - (2 - ピリジニルメチル) - 2,6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 7 - オン

【化20】

40



10

ポリリン酸 (20 g) および製造例 18 からのピラゾールカルボキサミド (1.3 g、2.8 ミリモル) を 190 ~ 200 に 15 分間加熱し、反応混合物を室温まで冷却した。混合物を水で急冷し、炭酸ナトリウムで pH 8 まで塩基性にし、ジクロロメタン (× 2) で抽出した。合一した有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタン : メタノール (100 : 0 から 99 : 1、次に 94 : 6 まで変える) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物をオフホワイト色の固体として得た (30 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.98 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.69 (s, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H)
LRMS: m/z (TSP^+) 446.2 [MH^+]

20

【 0 1 6 0 】

〔 製造例 1 〕

4 - (2 - n - プロポキシベンズアミド) - 3 - n - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

ジクロロメタン (50 ml) 中における 2 - n - プロポキシベンゾイルクロライド (57.6 g、0.291 モル) の溶液を乾燥ピリジン (350 ml) 中における 4 - アミノ - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W0 98 / 49166 の製造例 8 の化合物) (35.0 g、0.208 モル) の攪拌氷冷懸濁液に滴加し、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物をトルエン (2 × 100 ml) と共沸させ、得られた褐色の固体をエーテル (100 ml) で摩砕して表題化合物 (83.0 g) をベージュ色の固体として得た。

30

(CH_3OH_d_4) : 0.92 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.65 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.80 (2H, t), 4.20 (2H, t), 7.08 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.52 (1H, m), 8.04 (1H, d)

LRMS: m/z 331 ($\text{M}+1$)⁺

【 0 1 6 1 】

〔 製造例 2 〕

5 - (2 - n - プロポキシフェニル) - 3 - n - プロピル - 1,6 - ジヒドロ - 7H - ピラゾロ [4,3 - d] ピリミジン - 7 - オン

カリウム t - ブトキシド (93.0 g、0.832 モル) を窒素下でプロパン - 2 - オール (800 ml) 中における製造例 1 の表題化合物 (83.0 g、0.25 モル) の攪拌溶液に少しずつ加え、混合物を 18 時間加熱還流し、その後冷却した。水 (100 ml) を加えて均質な溶液を得、それを 2M 塩酸で pH 6 まで酸性にした。得られた白色の沈殿物を集め、吸引乾燥して表題化合物 (37.4 g) を得た。

40

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ として) :

理論値 : C 65.37% ; H 6.45% ; N 17.94%

実測値 : C 65.36% ; H 6.49% ; N 17.99%

(CDCl_3) : 1.05 (3H, t), 1.16 (3H, t), 2.00 (4H, m), 3.04 (2H, t), 4.20 (2H, t), 7.07 (1H, d), 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, m), 8.52 (1H, d), 11.30 (1H, s), 12.25 (1H, s)

LRMS: m/z 313 ($\text{M}+1$)⁺

50

【 0 1 6 2 】

〔 製造例 3 〕

2 - シアノメチル - 5 - (2 - n - プロポキシフェニル) - 3 - n - プロピル - 2,6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4,3 - d] ピリミジン - 7 - オン

テトラヒドロフラン中におけるナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの2M溶液(4.42ml、8.8ミリモル)をテトラヒドロフラン(25ml)中における製造例2の表題化合物(2.3g、7.4ミリモル)の攪拌氷冷溶液に加え、得られた溶液を30分間攪拌してから約 - 70 °C まで冷却した。プロモアセトニトリル(0.54ml、7.7ミリモル)を滴加し、冷却浴を取り除き、さらに20時間後、反応混合物を注意しながらメタノール(5ml)で急冷し、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン：メタノール(99：1～95：5)のグラジエント溶離を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、次にヘキサン：酢酸エチルから結晶させて表題化合物(1.89g)を白色の固体として得た。

10

元素分析値(C₁₉H₂₁N₅O₂として)：

理論値：C 64.94%；H 6.02%；N 19.93%

実測値：C 64.84%；H 5.98%；N 19.71%

(CDCl₃)：1.12 (6H, m), 1.98 (4H, m), 3.08 (2H, t), 4.20 (2H, t), 5.26 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, m), 8.42 (1H, d), 11.00 (1H, s)

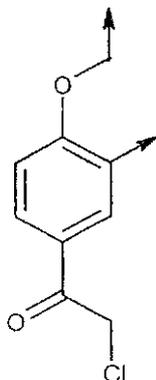
LRMS: m/z 703 (2M+1)⁺

【 0 1 6 3 】

例示した構造式：

20

【 化 2 1 】



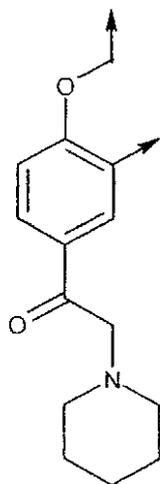
30

のハロケトンとは当該技術分野で知られているように製造例3の表題化合物のような中間体のフリーデル・クラフツ反応により製造することができる。

【 0 1 6 4 】

このハロケトンを実アミンと反応させると前記で説明したようなR⁴官能基を有する化合物

【 化 2 2 】



10

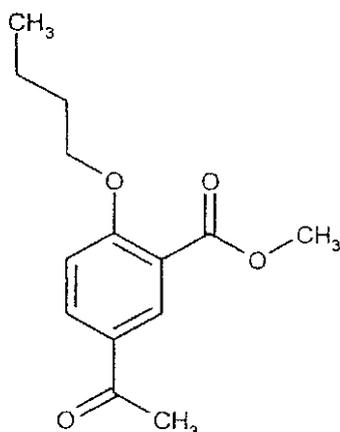
が得られる。

【0165】

〔製造例4〕

メチル5-アセチル-2-プトキシベンゾエート

【化23】



20

30

沃化n-ブチル(13.2ml、117ミリモル)をアセトニトリル(500ml)中におけるメチル5-アセチルサリチレート(15g、77ミリモル)および炭酸カリウム(16g、117ミリモル)の混合物に加え、反応混合物を60℃で18時間攪拌した。出発物質が残っていることをTLC分析が示したので、追加の沃化n-ブチル(26.4ml、234ミリモル)および炭酸カリウム(16g、117ミリモル)を加え、反応混合物を60℃でさらに72時間攪拌した。冷却した混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルおよび水に分配した。相を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で蒸発させて表題化合物を黄色の油状物として得、それを真空乾燥して結晶させた(17.4g)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.99 (t, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H)

40

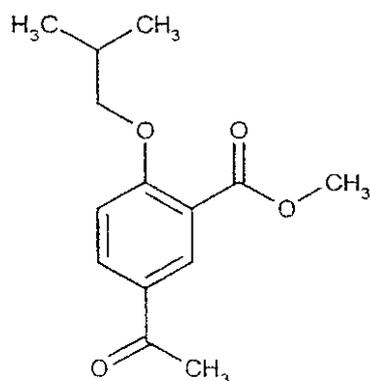
LRMS: m/z (TSP⁺) 251.1 [MH⁺]

【0166】

〔製造例5〕

メチル5-アセチル-2-イソプトキシベンゾエート

【化24】



10

1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (13.35ml、117ミリモル) をアセトニトリル (500ml) 中におけるメチル 5 - アセチルサリチレート (15g、77ミリモル) および炭酸カリウム (16g、17ミリモル) の混合物に加え、反応混合物を 60 で 18時間攪拌した。出発物質が残っていることを TLC 分析が示したので、追加の 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (26.7ml、234ミリモル) および炭酸カリウム (16g、117ミリモル) を加え、反応混合物を 60 でさらに 72時間攪拌した。出発物質がまだ残っていることを TLC 分析が示したので、追加の 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (13.35ml、117ミリモル) および炭酸カリウム (16g、117ミリモル) を加え、反応混合物を還流下でさらに 3時間攪拌した。冷却した混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルおよび 1N 水酸化ナトリウム溶液に分配した。相を分離し、水相をさらに酢酸エチルで抽出し、合一した有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で蒸発させて表題化合物を褐色の油状物として得た (8.3g)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.05 (d, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H)

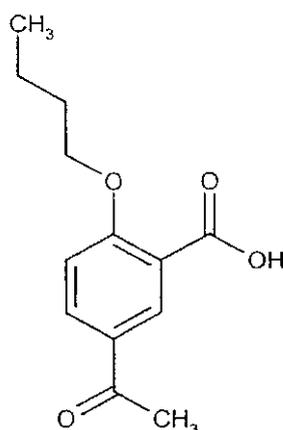
LRMS: m/z (TSP⁺) 251.2 [MH⁺]

【 0 1 6 7 】

〔 製造例 6 〕

5 - アセチル - 2 - ブトキシ安息香酸

【 化 2 5 】



30

40

水酸化ナトリウムペレット (5.6g、139ミリモル) をジオキサン (400ml) および水 (40ml) 中における製造例 4 からエステル (17.4g、70ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を室温で 18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、2N 塩酸を使用して残留物を pH 1 まで酸性にし、水溶液をジクロロメタン (250ml、3 × 100ml) で抽出した。合一した有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で蒸発させて表題化合物をオレンジ色の固体として得た (15.16g)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.02 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.74 (s, 1H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 237.1 [MH⁺]

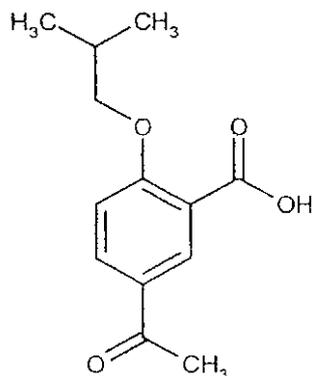
50

【 0 1 6 8 】

〔 製造例 7 〕

5 - アセチル - 2 - イソブトキシ安息香酸

【 化 2 6 】



10

製造例 6 に記載の手順に従って表題化合物を製造例 5 からのエステルから収率 83% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.14 (d, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)

LRMS: m/z (TSP^+) 254.2 [MNH_4^+]

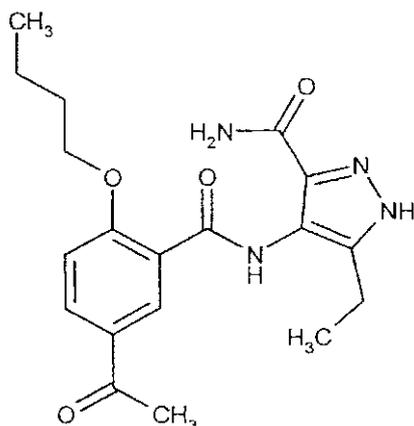
20

【 0 1 6 9 】

〔 製造例 8 〕

4-[(5-アセチル-2-ブトキシベンゾイル)アミノ]-5-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【 化 2 7 】



30

塩化オキサリル (16.8ml、193ミリモル) を N,N -ジメチルホルムアミド (0.5ml) およびジクロロメタン (300ml) 中における製造例 6 からの酸 (15.16g、64ミリモル) の氷冷溶液に加えた。添加が終了した後、溶液を室温まで加温し、1.5時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン (2 ×) と共沸させ、真空乾燥した。この中間体の酸塩化物をジクロロメタン (100ml) に溶解し、トリエチルアミン (27ml、193ミリモル)、次にジクロロメタン (200ml) 中における 4-アミノ-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (W0 984 9166) (9.9g、64ミリモル) の溶液を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、この水溶液を再びジクロロメタン (4 × 100ml) で抽出し、合一した有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、減圧下で蒸発させた。残留する褐色の固体を酢酸エチルで摩砕し、固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。この固体をさらにジクロロメタン : メタノール : 0.88アンモニア (95 : 5 : 0.5) を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物をベージュ色の固体として得た (20.12g)。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.98 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.35 (t, 2H), 5.38 (brs, 1H), 6.78 (brs, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.38 (brs, 1H)

LRMS: m/z (TSP^+) 373.0 [MH^+]

微量分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ として) :

理論値 : C 61.28% ; H 6.50% ; N 15.04%

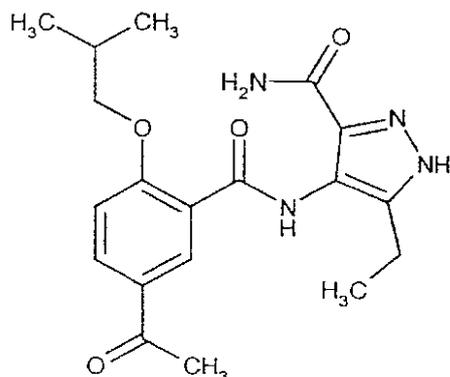
実測値 : C 60.85% ; H 6.58% ; N 14.73%

【 0 1 7 0 】

〔 製造例 9 〕

4 - [(5 - アセチル - 2 - イソブトキシベンゾイル)アミノ] - 5 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 化 2 8 】



20

製造例 8 に記載の手順と同様にして表題化合物を製造例 7 からの酸および 4 - アミノ - 3 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (W0 9849166) から収率 86% でベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.02 (d, 6H), 1.25 (t, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.06 (d, 2H), 5.33 (brs, 1H), 6.78 (brs, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)

LRMS: m/z (ES^+) 395 [MNa^+]

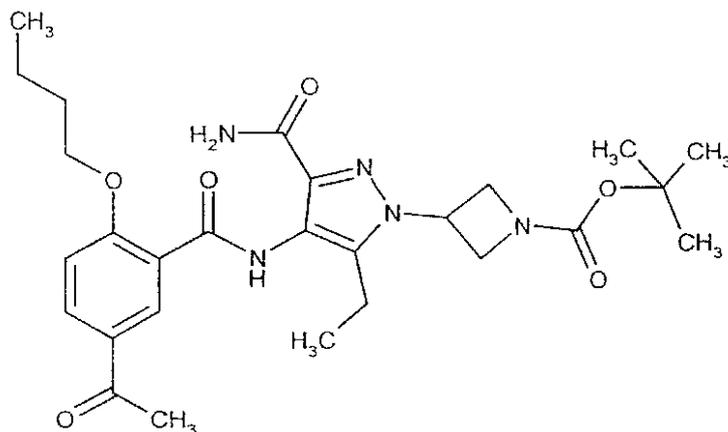
30

【 0 1 7 1 】

〔 製造例 10 〕

t - ブチル 3 - [4 - [(5 - アセチル - 2 - ブトキシベンゾイル)アミノ] - 3 - (アミノカルボニル) - 5 - エチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - アゼチジンカルボキシレート

【 化 2 9 】



40

炭酸セシウム (19.7 g、60.0ミリモル) を N,N - ジメチルホルムアミド (200ml) 中における製造例 8 からのピラゾールカルボキサミド (15 g、40ミリモル) および t - ブチル - 3 - ヨー

50

ド - 1 - アゼチジンカルボキシレート (EP 992493) (17.4 g、60.0ミリモル)の混合物に加え、反応混合物を50 で16時間攪拌した。出発物質が残っていることをTLC分析が示したので、追加の t - ブチル - 3 - ヨード - 1 - アゼチジンカルボキシレート (EP 992493) (6.0 g、18.4ミリモル)を加え、反応混合物をさらに18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム溶液に分配した。得られた固体をろ過し、エーテルで洗浄し、乾燥して表題化合物を白色の固体として得た(6.8 g)。

ろ液を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で蒸発させて褐色の固体を得た。これを酢酸エチルおよび温ジエチルエーテルで摩砕し、ろ過し、真空乾燥して追加の生成物を白色の固体(8.2 g)として得た(合計15.0 g)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 0.88 (t, 3H), 1.06 (t, 3H), 1.40 (m, 11H), 1.82 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 4.26 (m, 6H), 5.32 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)

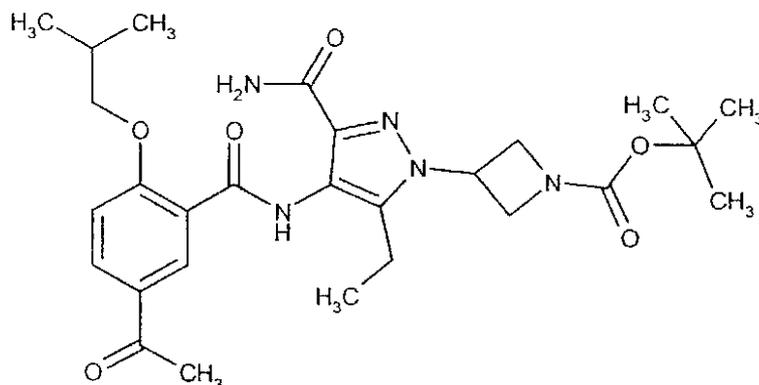
LRMS: m/z (TSP⁺) 528.1 [MH⁺]

【0172】

〔製造例11〕

t - ブチル 3 - [4 - [(5 - アセチル - 2 - イソプトキシベンゾイル)アミノ] - 3 - (アミノカルボニル) - 5 - エチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - アゼチジンカルボキシレート

【化30】



炭酸セシウム(11.4 g、35ミリモル)をN,N - ジメチルホルムアミド(100ml)中における製造例9からのピラゾール(8.7 g、23ミリモル)および t - ブチル - 3 - ヨード - 1 - アゼチジンカルボキシレート (EP 992493) (19.9 g、35ミリモル)の混合物に加え、反応混合物を50 で16時間攪拌した。冷却した混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水(250ml)/飽和重炭酸ナトリウム溶液(200ml)および酢酸エチル(100ml)に分配した。層を分離し、水溶液を酢酸エチル(4 x 100ml)で抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で蒸発させて褐色の固体を得た。これをジクロロメタン : メタノール : 0.88アンモニア(100 : 0 : 0 ~ 97.5 : 2.5 : 0.25)のグラジエント溶離を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで摩砕した後、表題化合物を白色の固体として得た(6.33 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.02 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.28 (brs, 1H), 6.74 (brs, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.17 (s, 1H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 528.2 [MH⁺]

【0173】

〔製造例12〕

t - ブチル 3 - [5 - (5 - アセチル - 2 - プトキシフェニル) - 3 - エチル - 7 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 2H - ピラゾロ[4,3 - d]ピリミジン - 2 - イル] - 1 - アゼチジンカルボキシレート

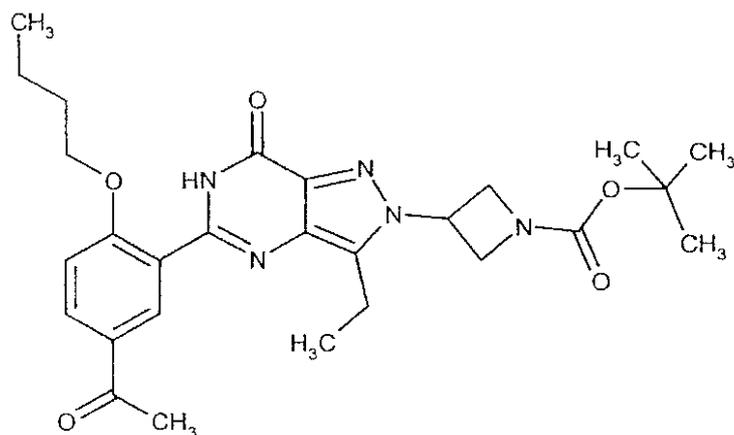
【化31】

20

30

40

50



10

炭酸セシウム (26.8 g、83ミリモル) を *n*-ブタノール (150ml) 中における製造例10からの化合物 (14.5 g、28ミリモル)、モレキュラーシーブおよび酢酸 *n*-ブチル (3.6ml、28ミリモル) の混合物に加え、反応混合物を 140 で 10時間攪拌した。冷却した混合物を減圧下で濃縮し、褐色の残留物を酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム溶液に分配し (幾らか音波処理が必要であった)、ろ過した。ろ液を分離し、水層をさらに酢酸エチル (4 ×) で抽出し、合一した有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で蒸発させて表題化合物を得た (8.3 g)。

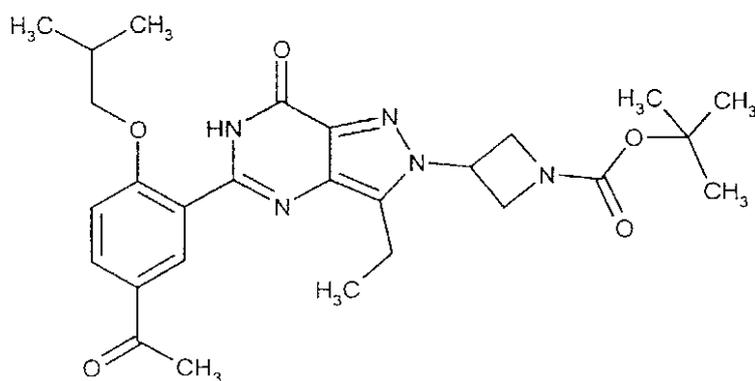
20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.02 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.65 (bm, 2H), 5.23 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 10.60 (s, 1H) 【0174】

〔製造例13〕

t-ブチル 3-[5-(5-アセチル-2-イソ-プトキシフェニル)-3-エチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-2-イル]-1-アゼチジンカルボキシレート

【化32】



30

製造例12に記載の手順と同様にして表題化合物を製造例11からの化合物、イソブタノールおよび酢酸イソブチルから収率90%でオレンジ色の泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.08 (d, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.63 (bm, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.52 (s, 1H)

LRMS: *m/z* (TSP⁺) 410.1 [M-Boc]⁺

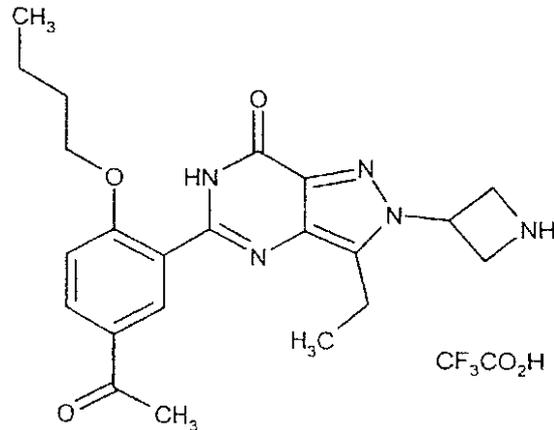
【0175】

〔製造例14〕

5-(5-アセチル-2-プトキシフェニル)-2-(3-アゼチジニル)-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オントリフルオロアセテート

50

【化 3 3】



10

トリフルオロ酢酸 (4.3ml) をジクロロメタン (15ml) 中における製造例 12 からの保護アゼチジン (2.84 g、5.58 ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、残留する褐色のゴム状物をジクロロメタン (20ml) およびジエチルエーテル (150ml) で摩砕した。得られた固体をろ過し、さらにジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥して表題化合物をベージュ色の固体として得た (3.06 g)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 0.97 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.65 (m, 4H), 5.72 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (s, 1H)

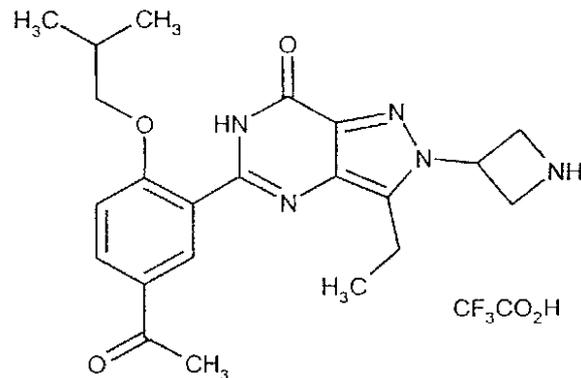
LRMS: m/z (TSP^+) 410.1 [MH^+]

【 0 1 7 6 】

〔 製造例 1 5 〕

5-(5-アセチル-2-イソプロキシフェニル)-2-(3-アゼチジニル)-3-エチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オントリフルオロアセテート

【化 3 4】



30

製造例 14 に記載の手順と同様にして表題化合物を製造例 13 からの保護アゼチジンからベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 1.01 (d, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.65 (m, 4H), 5.72 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H)

LRMS: m/z (TSP^+) 410.1 [MH^+]

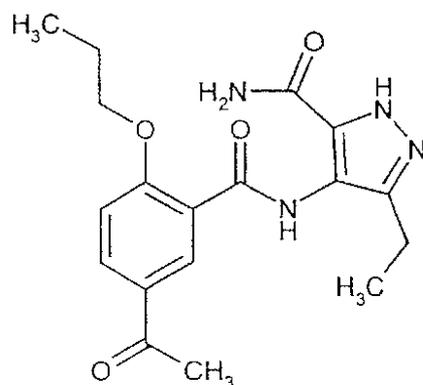
【 0 1 7 7 】

〔 製造例 1 6 〕

4-[(5-アセチル-2-プロポキシベンゾイル)アミノ]-5-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 3 5】

50



10

塩化オキサリル(5.45ml、46.4ミリモル)を窒素下、室温でN,N-ジメチルホルムアミド(0.1ml)およびジクロロメタン(200ml)中における5-アセチル-2-n-プロポキシ-安息香酸(WO 9312095)(11.1g、30.9ミリモル)の溶液に加えた。添加が終了した後、溶液を1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、トルエンと共沸させ、中間体の酸塩化物をジクロロメタン(200ml)に溶解した。トリエチルアミン(10.4ml、46.4ミリモル)、次に4-アミノ-3-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(WO 9849166)(7.7g、30.9ミリモル)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を1N塩酸(2×100ml)、10%重炭酸ナトリウム溶液(100ml)およびブライン(100ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をアセトニトリルから再結晶して表題化合物を結晶性固体として得た(14.8g)。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.06 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 5.43 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.39 (brs, 2H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 359.1 [MH⁺]

微量分析(C₁₈H₂₂N₄O₄として) :

理論値 : C 60.27% ; H 6.18% ; N 15.62%

実測値 : C 60.04% ; H 6.18% ; N 15.79%

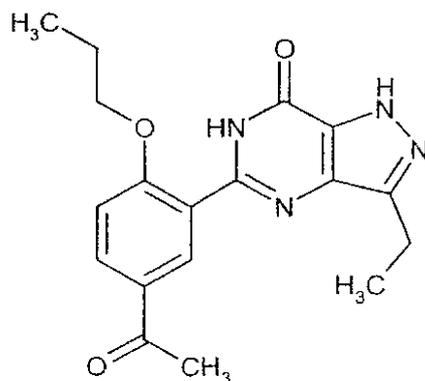
【0178】

〔製造例17〕

5-[(5-アセチル-2-プロポキシフェニル)-3-エチル-1,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン

30

【化36】



40

カリウム t - ブトキシド(4.37g、39ミリモル)を n - プロパノール(120ml)および酢酸エチル(10ml)中における製造例16からのピラゾールカルボキサミド(14g、39ミリモル)の溶液に加え、反応混合物を還流下で24時間攪拌した。出発物質が残っていることをTLC分析が示したので、追加のカリウム t - ブトキシド(4.37g、39ミリモル)を加え、反応混合物を還流下でさらに18時間攪拌した。TLC分析がまだ出発物質が残っていることを示したので、追加のカリウム t - ブトキシド(4.37g、39ミリモル)を加え、反応混合物をさらに70

50

時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。有機層を取り出し、水(2×)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン：メタノール：0.88アンモニア(95：5：0.5)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物をアセトニトリルから再結晶して表題化合物を白色の固体として得た(4.94g)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.18 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.59 (br s, 1H), 11.93 (brs, 1H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 341.3 [MH⁺]

微量分析 (C₁₈H₂₀N₄O₅として) :

理論値 : C 63.51% ; H 5.92% ; N 16.46%

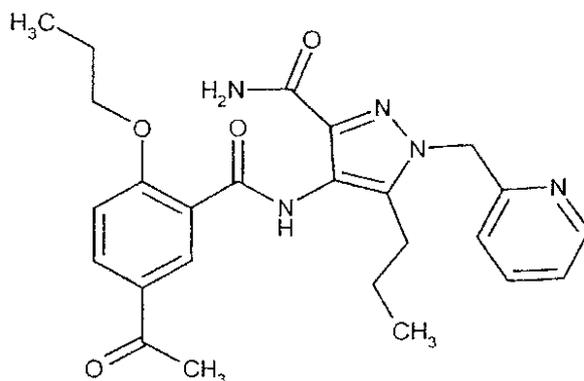
実測値 : C 63.18% ; H 5.93% ; N 12.22%

【0179】

〔製造例18〕

4-[(5-アセチル-2-プロポキシベンゾイル)アミノ]-5-プロピル-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化37】



塩化オキサリル(1.6ml、18ミリモル)を窒素下でN,N-ジメチルホルムアミド(0.2ml)およびジクロロメタン(200ml)中における5-アセチル-2-n-プロポキシ安息香酸(WO 931 2095)(2g、9ミリモル)の氷冷溶液に加えた。添加が終了した後、溶液を室温まで3時間加温し、溶媒を減圧下で除去した。中間体の酸塩化物をピリジン(50ml)および4-アミノ-5-プロピル-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(WO 9954333)(1.5g、5.8ミリモル)に溶解し、反応混合物を還流下で3時間、次に室温で18時間攪拌した。混合物を希炭酸ナトリウム溶液およびジクロロメタンに分配し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン：メタノール(100：0から98：2、次に92：8まで変える)を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物をベージュ色の固体として得た(1.5g)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.81 (t, 3H), 1.06 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 5.36 (brs, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.70 (brs, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H)

LRMS: m/z (TSP⁺) 464.3 [MH⁺]

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/074312 A1

- (51) **International Patent Classification:** **A61K 31/505**,
C07D 487/04, A61P 3/00, 15/00, 25/00 // (C07D 487/04,
239:00, 231:00) Pfizer Central Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
- (21) **International Application Number:** PCT/IB02/00679 (74) **Agents:** **WOOD, David, J.** et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
- (22) **International Filing Date:** 7 March 2002 (07.03.2002) (81) **Designated States (national):** AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
0106651.3 16 March 2001 (16.03.2001) GB
0106651.4 16 March 2001 (16.03.2001) GB
- (71) **Applicant (for GB only):** **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). (84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **ALLERTON, Charlotte, Moira, Norfor** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **BARBER, Christopher, Gordon** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **KEMP, Mark, Ian** [GB/GB].
- Published:**
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/074312 A1

(54) **Title:** PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINONE COMPOUNDS AS CGMP PDE INHIBITORS

(57) **Abstract:** Compounds of general formula (I), or pharmaceutically or veterinarily acceptable salts, solvates, polymorphs or pro-drugs thereof wherein: wherein R¹, R², R³, R⁴, X and A have the meanings given herein which are useful in the curative and prophylactic treatment of a medical condition for which inhibition of a cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase (e.g. cGMP PDE5) is desired.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

1

PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINONE COMPOUNDS AS CGMP PDE INHIBITORS

Field of the Invention

5

This invention relates to pharmaceutically useful compounds, in particular compounds which are useful in the inhibition of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterases (cGMP PDEs), such as type 5 cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterases (cGMP PDE5). The compounds therefore have utility in a variety of therapeutic areas, including male erectile dysfunction (MED).

International patent application WO 01/27112 discloses the use of certain pyrazolo[4,3-d]pyrimidinone compounds in the treatment of a variety of conditions and in particular MED.

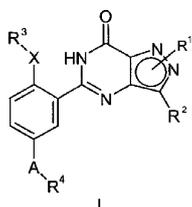
15

The present application provides further pyrazolo[4,3-d]pyrimidinone compounds.

Disclosure of the Invention

20

According to the present invention, there are provided compounds of general formula I:



25 or pharmaceutically or veterinarily acceptable salts, solvates, polymorphs or pro-drugs thereof wherein:

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

2

A represents C(O) or CH(OH);

X represents O or NR⁵;

- 5 R¹, R³, R⁴ and R⁵ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or when X represents NR⁵ then R³ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring which is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;
- 20 R² represents H, halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);
- 25 NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);
- 30 OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);

R⁶ represents H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

3

substituents selected from halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} ;

- 5 R^7 and R^8 independently represent H, C_1 - C_6 alkyl, Het, C_1 - C_6 alkylHet, aryl or C_1 - C_6 alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17}); or R^7 and R^8
10 together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

- R^9 and R^{10} independently represent H, $C(O)R^9$, SO_2R^{11} , C_1 - C_6 alkyl, Het, C_1 - C_6 alkylHet, aryl or C_1 - C_6 alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17}); or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

- 20 wherein when R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are bound form a heterocyclic ring, said heterocyclic ring is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from: halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$,
25 $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} ;

- R^{11} represents a C_1 - C_6 alkyl, Het, C_1 - C_6 alkylHet, aryl or C_1 - C_6 alkylaryl group is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$,
30 $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} ;

R^{12} represents H or C_1 - C_6 alkyl;

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

4

R¹³ and R¹⁴ independently represent H or C₁-C₆ alkyl; or R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

5 R¹⁵ and R¹⁶ independently represent H, C(O)R¹², SO₂R¹⁷ or C₁-C₆ alkyl; or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

R¹⁷ represents C₁-C₆ alkyl;

10 Het represents an optionally substituted four- to twelve-membered heterocyclic group, which group contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulphur and mixtures thereof;

15 with the proviso that when X represents O and R¹ represents H, C₁-C₃ alkyl optionally substituted with fluoro or C₃-C₅ cycloalkyl then

R² does not represent H, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one or more fluoro substituents or with C₃-C₆ cycloalkyl; or

20 R³ does not represent C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one or more fluoro substituents or with C₃-C₆ cycloalkyl; C₃-C₅ cycloalkyl; C₃-C₆ alkenyl; or C₃-C₆ alkynyl; or

25 R₄ does not represent C₁-C₄ alkyl optionally substituted with OH, NR⁹R¹⁰, CN, CONR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰ or CO₂R⁶ wherein R⁶ is H or C₁-C₄ alkyl and R⁹ and R¹⁰ are each independently H or C₁-C₄ alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-substituted piperiziny or imidazolyl group wherein said group is optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or OH; C₂-C₄ alkenyl optionally substituted with CN, CONR⁹R¹⁰ or
30 CO₂R⁶; C₂-C₄ alkanoyl optionally substituted with NR⁹R¹⁰; (C₂-C₄)OH optionally substituted with NR⁹R¹⁰; (C₂-C₃)alkoxy(C₁-C₂)alkyl optionally substituted with OH or NR⁹R¹⁰.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

5

which compounds are referred to together hereinafter as "the compounds of the invention".

The term "aryl", when used herein, includes six- to ten-membered carbocyclic aromatic groups, such as phenyl and naphthyl.

The term "Het", when used herein, includes four- to twelve-membered, preferably four- to ten-membered, ring systems, which rings contain one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur and mixtures thereof, and which rings may contain one or more double bonds or be non-aromatic, partly aromatic or wholly aromatic in character. The ring systems may be monocyclic, bicyclic or fused. The term thus includes groups such as optionally substituted azetidiny, pyrrolidiny, imidazolyl, indolyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxatriazolyl, thiatriazolyl, pyridazinyl, morpholinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, piperidinyl, pyrazolyl, imidazopyridinyl and piperazinyl. Substitution at Het may be at a carbon atom of the Het ring or, where appropriate, at one or more of the heteroatoms.

"Het" groups may also be in the form of an *N*-oxide.

The heterocyclic ring that R³ and R⁵, R⁷ and R⁸, R⁹ and R¹⁰, R¹³ and R¹⁴ or R¹⁵ and R¹⁶ (together with the nitrogen atom to which they are bound) may represent any heterocyclic ring that contains at least one nitrogen atom, and which ring forms a stable structure when attached to the remainder of the molecule *via* the essential nitrogen atom (which, for the avoidance of doubt, is the atom to which R³ and R⁵, R⁷ and R⁸, R⁹ and R¹⁰, R¹³ and R¹⁴ or R¹⁵ and R¹⁶ are attached). In this respect, heterocyclic rings that R³ and R⁵, R⁷ and R⁸, R⁹ and R¹⁰, R¹³ and R¹⁴ or R¹⁵ and R¹⁶ (together with the nitrogen atom to which they are bound) may represent include four- to twelve-membered, preferably four- to ten-membered, ring systems, which rings contain at least one nitrogen atom and optionally contain one or more further heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and/or sulfur, and which rings may contain one or more double bonds or

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

6

be non-aromatic, partly aromatic or wholly aromatic in character. The term thus includes groups such as azetidiny, pyrrolidinyl, imidazolyl, indolyl, triazolyl, tetrazolyl, morpholinyl, piperidinyl, pyrazolyl and piperazinyl.

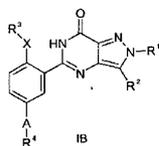
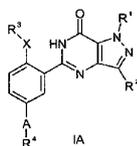
- 5 The term "C₁-C₆ alkyl" (which includes the alkyl part of alkylHet and alkylaryl groups), when used herein, includes methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl and hexyl groups. Unless otherwise specified, alkyl groups may, when there is a sufficient number of carbon atoms, be linear or branched, be saturated or unsaturated or be cyclic, acyclic or part cyclic/acyclic. Preferred C₁-C₆ alkyl groups for use
 10 herein are C₁-C₃ alkyl groups. The terms "C₂-C₆ alkenyl" and "C₂-C₆ alkynyl", when used herein, include C₂-C₆ groups having one or more double or triple carbon-carbon bonds, respectively. Otherwise, the terms "C₂-C₆ alkenyl" and "C₂-C₆ alkynyl" are defined in the same way as the term "C₁-C₆ alkyl". Similarly, the term "C₁-C₆ alkylene", when used herein, includes C₁-C₆ groups which can be
 15 bonded at two places on the group and is otherwise defined in the same way as "C₁-C₆ alkyl". The term "acyl" includes C(O)-(C₁-C₆)alkyl.

Substituted alkylHet and alkylaryl as defined hereinbefore may have substituents on the ring and/or on the alkyl chain.

20

Halo groups with which the above-mentioned groups may be substituted or terminated include fluoro, chloro, bromo and iodo.

- 25 Compounds of general formula (I) can be represented by formulae IA and IB:



WO 02/074312

PCT/LB02/00679

7

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A and X are as defined hereinbefore.

A preferred group of compounds according to a further aspect of the invention,
5 are compounds of formulae IA or IB as hereinbefore defined, wherein:

X represents O;

A represents C(O) or CH(OH);

10

R^1 represents C_1 - C_6 alkyl substituted and/or terminated with OR^6 , $C(O)OR^6$, $C(O)NR^9R^{10}$ or NR^9R^{10} wherein said latter four groups are optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

or

15

R^1 represents Het, C_1 - C_6 alkylHet, aryl or C_1 - C_6 alkylaryl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, C_1 - C_6 alkyl, OR^6 , $C(O)OR^6$, $C(O)NR^9R^{10}$ and NR^9R^{10} wherein said latter five groups are optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

20

R^2 and R^3 independently represent C_1 - C_6 alkyl, Het, C_1 - C_6 alkylHet, aryl or C_1 - C_6 alkylaryl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, OR^6 , $C(O)OR^6$ and NR^9R^{10} wherein said latter three groups are optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

25

R^4 represents C_1 - C_6 alkyl, Het, C_1 - C_6 alkylHet, aryl or C_1 - C_6 alkylaryl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR^6 wherein said OR^6 group is optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

wherein R^6 , R^9 and R^{10} are as hereinbefore defined.

30

A highly preferred group of compounds herein are those wherein:

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

8

A represents C(O) or CH(OH);

X represents O;

5 R¹ represents C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkylaryl wherein both groups are substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, NR⁹R¹⁰, C(O)OR⁶ or C(O)NR⁹R¹⁰

or

10 R¹ represents Het or C₁-C₆ alkylHet wherein both groups are optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo, OR⁶, C₁-C₆ alkyl and NR⁹R¹⁰;

R² represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or
15 more substituent groups selected from halo and OR⁶;

or

R² represents aryl or Het optionally substituted and/or terminated with one or
20 more substituent groups selected from halo, OR⁶ and NR⁹R¹⁰;

R³ represents C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

25

R⁴ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

wherein R⁶, R⁹ and R¹⁰ are as hereinbefore defined.

30

A further preferred group of compounds are those wherein:

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

9

A represents C(O) and X represents O;

5 R¹ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

or

R¹ represents Het or C₁-C₆ alkylHet optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from C₁-C₆ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

10

R² represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo and OR⁶;

15 R³ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

R⁴ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

20 wherein R⁶, R⁹ and R¹⁰ are as hereinbefore defined.

An additional preferred group of compounds are those wherein:

A represents C(O) and X represents O;

25

R¹ represents C₁-C₄ alkyl, an azetidiny group substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from C₃-C₄ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

or

30

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

10

R¹ represents a (C₁-C₆)pyridinyl group which may be optionally substituted with one or more substituent groups selected from C₃-C₄ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

5 R² represents C₁-C₃ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo and OR⁶;

R³ represents C₁-C₄ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

10

R⁴ represents C₁-C₃ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

15 wherein R⁶ is H or a C₁-C₄ alkyl group and wherein R⁹ and R¹⁰ are independently selected from methyl or ethyl groups.

An especially preferred group of compounds are those wherein:

A represents C(O) and X represents O;

20

R¹ represents C₂-C₃ alkyl group substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from OR⁶ or C(O)OR⁶;

25 R² represents C₂-C₃ alkyl, and is preferably ethyl, optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo and OR⁶;

R³ represents C₃-C₄ alkyl, and is preferably propyl, optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

30 R⁴ represents C₁-C₂ alkyl, and is preferably ethyl, optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

11

wherein R⁶ is H or a C₂-C₄ alkyl group.

Especially preferred herein are compounds of formula 1 as described in the

5 Examples section herein and in particular:

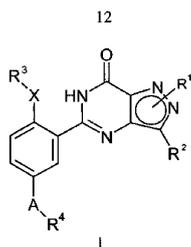
- 5-(5-Acetyl-2-butoxyphenyl)-2-(1-cyclobutyl-3-azetidiny)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one ;
tert-Butyl-5-[(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-acetate ;
 10 *tert*-Butyl-5-[(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-acetate ;
tert-Butyl-3-[(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-2-methylpropanoate ;
 15 Ethyl-2-[5-(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]propanoate ;
 Methyl-4-[5-(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-butanoate ;
 Methyl-4-[5-(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-butanoate ;
 20 4-[5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]butanoic acid ;
 4-[5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]butanoic acid ;
 25 2-[5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-*N,N*-dimethylacetamide

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and polymorphs thereof.

30 The present invention additionally provides compounds of general formula 1:

WO 02/074312

PCT/IB02/00679



or pharmaceutically or veterinarily acceptable salts, solvates, polymorphs or pro-
drugs thereof wherein:

5

A represents C(O) or CH(OH);

X represents O or NR⁵;

- 10 R¹, R³, R⁴ and R⁵ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl
- 15 or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or R³ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they
- 20 are bound can form a heterocyclic ring which is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;
- 25 R² represents H, halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

13

groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter

5 five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);

10 R⁶ represents H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);

15

R⁷ and R⁸ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

R⁹ and R¹⁰ independently represent H, C(O)R⁵, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a

25 heterocyclic ring;

30

R¹¹ represents a C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl group is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

14

from halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} ;

R^{12} represents H or C₁-C₆ alkyl;

5

R^{13} and R^{14} independently represent H or C₁-C₆ alkyl; or R^{13} and R^{14} together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

R^{15} and R^{16} independently represent H, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{17} or C₁-C₆ alkyl; or R^{15} and R^{16} together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

wherein when R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are bound form a heterocyclic ring, said heterocyclic ring is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from: halo, cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} ;

R^{17} represents C₁-C₆ alkyl;

20

Het represents an optionally substituted four- to twelve-membered heterocyclic group, which group contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulphur and mixtures thereof;

with the proviso that when X represents O then R^1 does not represent H, unsubstituted C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkyl substituted and/or terminated by one or more halo substituents.

The compounds of formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, have the advantage that they are inhibitors of the cGMP PDE5 enzyme, they have desirable potency, they demonstrate desirable selectivity or have other more desirable properties versus the compounds of the prior art

30

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

15

For successful utility within the pharmaceutical industry it is desirable that an active material should have good physical chemical properties, such as for example solubility. In some cases compounds can exhibit desirable medicinal properties which cannot be translated directly into a suitable pharmaceutical composition because the active compound itself has unsatisfactory physical properties such as for example poor chemical or processing properties.

The highly preferred compounds herein demonstrate desirable solubility characteristics in conjunction with desirable pharmacological properties, potency and selectivity.

Compounds of general formulae (I), (IA) or (IB) are referred to herein after as "the compounds of the invention" or "the compounds".

The pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of the compounds which contain a basic centre are, for example, non-toxic acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulphuric and phosphoric acid, with carboxylic acids or with organo-sulphonic acids. Examples include the HCl, HBr, HI, sulphate or bisulphate, nitrate, phosphate or hydrogen phosphate, acetate, benzoate, succinate, saccharate, fumarate, maleate, lactate, citrate, tartrate, gluconate, camsylate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluenesulphonate and pamoate salts. Compounds of the invention can also provide pharmaceutically or veterinarily acceptable metal salts, in particular non-toxic alkali and alkaline earth metal salts, with bases. Examples include the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc and diethanolamine salts. For a review on suitable pharmaceutical salts see Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds include the hydrates thereof.

Also included within the scope herein are various salts of the compounds and polymorphs thereof.

Where a compound contains one or more asymmetric carbon atoms it therefore exists in two or more stereoisomeric forms. Where a compound contains an alkenyl or alkenylene group, cis (E) and trans (Z) isomerism may also occur. The present invention includes the individual stereoisomers of the compound and, where appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures thereof. Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate. All stereoisomers of the compounds are included within the scope herein.

The compounds may exhibit tautomerism. All tautomeric forms of the compounds, and mixtures thereof, are included within the scope herein.

Also included within the scope of the application are radiolabelled derivatives of the compounds which are suitable for biological studies.

Preparation

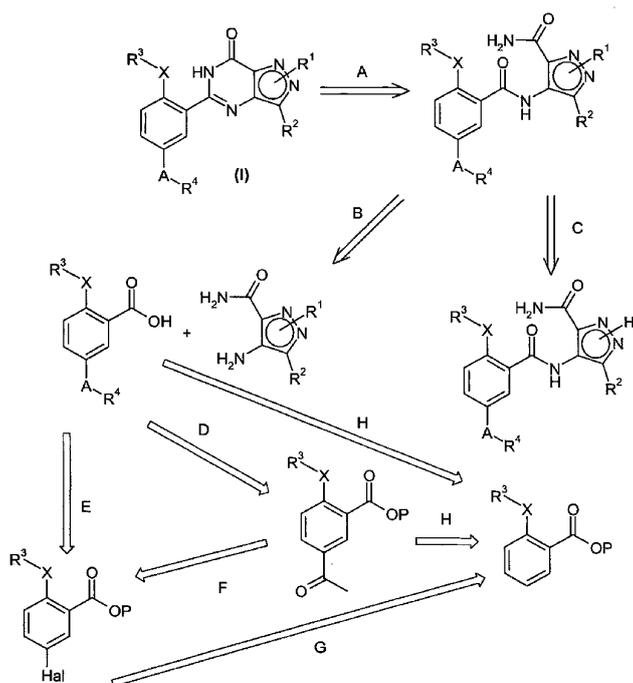
The compounds may be prepared in accordance with the methods detailed in the example and preparations section herein after. More specifically, routes by which the compounds herein may be prepared are as illustrated in Schemes 1, 2, 3 and 4 below:

SCHEME 1

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

17



5

In the compounds of Scheme 1 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A and X are as hereinbefore defined, P is either H or a protecting group, such as for example a methyl, ethyl or n-butyl group and Hal is a halogen, preferably Br or I. When P is an ester protecting group such group may be readily converted to the corresponding acid

10 via suitable hydrolysis.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

18

The compounds of Scheme 1 wherein A = CH(OH) can be prepared from the compounds of Scheme 1 wherein A = C(O) at any suitable stage in the route illustrated. Such transformation may be effected via use of a suitable reducing agent, preferably sodium borohydride in methanol. The reverse transformation
5 can be effected via use of suitable oxidising conditions, such as for example magnesium dioxide oxidation.

The cyclodehydration reaction of Step A may be accomplished under basic, neutral or acidic conditions using known methods for pyrimidone ring formation.
10 Preferably, the cyclisation is performed under either basic conditions such as by using an alkali metal salt of an alcohol or amine, such as sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, cesium carbonate or potassium bis(trimethylsilyl)amide, in the presence of a suitable alcoholic solvent, such as ethanol, for example at reflux temperature and optionally elevated pressure (or, if performed in a sealed
15 vessel, at greater than reflux temperature), or the cyclisation can be performed under acidic conditions using polyphosphoric acid. The skilled person will appreciate that, when X represents O and an alcohol is selected as solvent, an appropriate alcohol of formula R³OH, may be used if it is intended to mitigate alkoxide exchange at the 2-position of the phenyl.

20 In general, Step A can be base mediated by using an alkali metal salt such as for example Cs₂CO₃, K₂CO₃, potassium bis(trimethylsilyl)amide (KHMDs) or KO^tBu, in an alcoholic solvent, preferably of formula R³OH, or using a sterically hindered alcohol as solvent (e.g. 3-methyl-3-pentanol) at between about 70°C to the reflux
25 temperature of the selected solvent, for from 6 to about 30 hours, optionally at elevated pressure and optionally in the presence of a hydroxide scavenger, preferably R³OAc.

Similarly, Step A can be acid mediated such as by treatment with either
30 polyphosphoric acid at from about 130 to about 150°C or with a Lewis acid, e.g. anhydrous zinc chloride at from about 200 to about 220°C.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

19

Preferably Step A is carried out with from about 2 to 3 equivalents of Cs_2CO_3 or KOtBu^1 in R^3OH , optionally in the presence of about 1 to 2 equivalents of R^3OAc , at the reflux temperature of the solvent, and optionally at elevated pressure, for between about 6 hours and about 5 days.

5

When X-R^3 is $-\text{OR}^3$ in the compound obtained from Step A, then it is possible to start Step A from a compound having either an $-\text{OR}^3$ or an $-\text{OR}^{3a}$ group wherein $-\text{OR}^{3a}$ represents $-\text{OR}^3$ or any alternative alkoxy group which is replaceable by $-\text{OR}^3$. Suitable OR^{3a} groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy and any other alkoxy group capable of being exchanged for $-\text{OR}^3$ wherein R^3 is as defined hereinbefore. As defined herein OR^{3a} , for example when $-\text{OR}^3$ is ethoxy may either be ethoxy or be any alternative alkoxy group which is replaceable by ethoxy.

- 15 The coupling reaction of Step B may be achieved by conventional amide bond forming techniques which are well known to those skilled in the art. For example, an acyl halide (e.g. chloride) derivative of the starting benzoic acid with the pyrazole compound in the presence of an excess of a tertiary amine, such as triethylamine or pyridine, optionally in the presence of a suitable catalyst, such as
- 20 4-dimethylaminopyridine, in a suitable solvent such as dichloromethane or THF, at a temperature of about 0°C to room temperature.

A variety of other amino acid coupling methodologies may be used to couple the benzoic acid compounds to the pyrazole compounds illustrated in Scheme 1.

- 25 For example, the acid or a suitable salt thereof (e.g. sodium salt) may be activated with an appropriate activating reagent, e.g. a carbodiimide, such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride optionally in the presence of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and/or a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine; a halotrisaminophosphonium salt such as bromo-tris(pyrrolidiny)phosphonium hexafluorophosphate; a suitable
- 30 pyridinium salt such as 2-chloro-1-methyl pyridinium chloride; or another suitable coupling agent such as O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyl-uronium hexafluorophosphate (HATU). Either type of coupling reaction may be

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

20

conducted in a suitable solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide, optionally in the presence of a tertiary amine such as *N*-methylmorpholine or *N*-ethyl-diisopropylamine (for example when either the pyrazole compound, or the activating agent is presented in the form of an acid addition salt), at from about 0°C to about room temperature. Preferably, from about 1 to 2 molecular equivalents of the activating reagent and from 1 to 3 molecular equivalents of any tertiary amine present may be employed.

Alternatively, the carboxylic acid function of the benzoic acid compound may be activated using an excess of a suitable acid acceptor reagent such as *N,N'*-carbonyldiimidazole in an appropriate solvent, e.g. ethyl acetate, dichloromethane or butan-2-one, at from about room temperature to about 80°C, followed by reaction of the intermediate imidazolide with a pyrazole compound at from about 20°C to about 90°C.

In a further variation, the final cyclised compound (of general formula (I), (IA) or (IB), as defined previously herein and as illustrated in the general process of Scheme 1), may be formed in a one-pot procedure by coupling the pyrazole compound and the acyl chloride derivative of the benzoic acid illustrated in Scheme 1 and by cyclising the resultant intermediate compound using the methods as described previously. The one-pot procedure may further involve an *in-situ* coupling and cyclisation reaction to form a compound of formula (I), (IA) or (IB). Preferably, pyridine may serve as an acid scavenger and as the solvent for the *in-situ* coupling and cyclisation reaction.

Typical conditions for Step B require the acid chloride (of the benzoic acid compound), the pyrazole compound and trimethylamine or pyridine at from 0°C to about room temperature for up to about 16 hours. Alternative conditions for Step B require the acid, the pyrazole compound, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU reagent)/(PyBOP®) Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate / (PYBrOP) bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate / Mukaiyama's reagent (2-chloro-1-methylpyridinium iodide) or 1-(3-

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

21

dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (WSCDI) / N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and (HOBT) / 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), with an excess of N-methyl morpholine (NMM), or triethylamine, or Hünigs base in THF, dichloromethane or ethyl acetate, at room temperature for
5 from about 1 to about 48 hrs.

Preferred conditions for Step B are using about 1 equivalent of the acid chloride and about 1 equivalent of the pyrazole with an excess (about 3 equivalents) of triethylamine in dichloromethane for about 3 hours at room temperature.
10

Step C is an alkylation reaction with R^1L , where L is a suitable leaving group, such as halo, tosylate, mesylate, in the presence of a base, optionally in the presence of a catalyst, in a solvent at between 0°C and the reflux temperature of
15 the solvent. Typical conditions utilise a slight excess of R^1L , a slight excess of base, such as K_2CO_3 or Cs_2CO_3 , in DMF or MeCN, at between about 40°C and about 100°C.

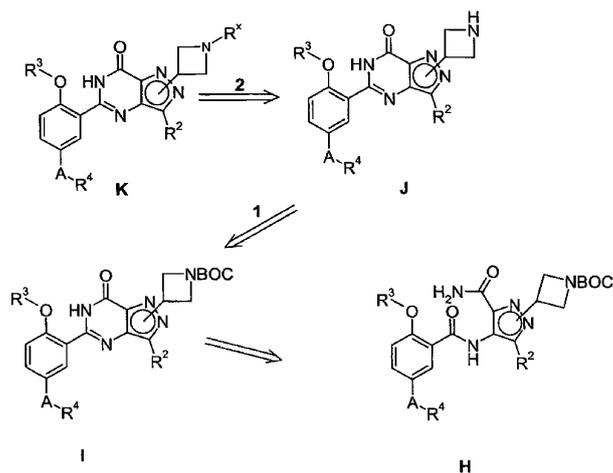
Preferred conditions for Step C use from about 1.2 to about 2 equivalents of R^1L ,
20 (wherein L is preferably Cl, I or mesylate or tosylate), and from about 1.2 to about 1.5 equivalents of Cs_2CO_3 in DMF at between about 50°C and about 90°C for from about 16 to about 34 hours.

In Step C the R^1 group may be a protected group as illustrated below:
25

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

22



Step D provides functionalisation at a position alpha to the ketone substituent (at the 5' position on the phenyl ring). Such functionalisation of for example a methyl ketone to a substituted methyl ketone can occur at any step and in any route. Step D applies when A represents C=O and R⁴ represents methylene substituted with groups defined hereinbefore. Using standard conditions to enable halogenation, preferably bromination, alpha- to the ketone to form alpha-halo ketones, or conditions to enable oxidation alpha- to the ketone where the resulting alpha-hydroxy group is converted to a leaving group. The halogen or oxygenated leaving group can then be displaced by a suitable nucleophile, e.g. primary or secondary amine.

Preferred conditions for step D are bromination using about 1.1 equivalent of *N*-bromosuccinimide, about 3 equivalents of triflic acid and dichloromethane. Alternatively, addition of a base will allow formation of the enolate, which can then be quenched on to a suitable electrophile (e.g. lower alkyl halide). Typical conditions for such transformation are from about 1.1 to about 2 equivalents of

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

23

suitable base (e.g. LDA, NaH), from about 1.1 to about 2 equivalents of suitable electrophile (e.g. lower alkyl halides) in THF or ether followed by reaction with an R^4L group wherein L is a suitable leaving group. Advantageously, during Step D ester hydrolysis can also occur thereby enabling acid coupling with the pyrazole amine following isolation of the acidic product.

These transformations can occur when P = H or protecting group (as detailed hereinbefore).

10 Step E introduces a functionalised ketone moiety into the phenyl compound. Conversion of Hal to A- R^4 can occur at any step in any of the routes. This can be achieved by any one of the routes outlined below:-

(a) so-called "Heck" conditions (e.g. 2 eq. of a source of an acyl anion equivalent (such as butyl vinyl ether), 1.7 eq. of Et_3N and catalytic amounts of $Pd(OAc)_2$ and P(o-tol)₃, in MeCN at between room temperature and reflux). Performing a Heck reaction on an alkyl alkenyl ether (will give products where A represents C=O). Such reactions are not suitable when R^4 is aryl; or

(b) so-called "Sonogashira" conditions (for example as described in *Synthesis* **1980**, 8, 627, such as 1.5 to 5 eq. of a terminal alkyne and 0.024 to 0.03 eq. of $Pd(PPh_3)_2Cl_2 / CuI$, in Et_3N and MeCN at between room temperature and 60°C), followed by hydrolysis of the resultant alkyne (typical conditions 0.3 equiv. $HgSO_4$, H_2SO_4 , acetone at reflux). Note, this procedure will give products where A represents C=O. Such reactions are not suitable when R^4 is aryl; or

25 (c) Halogen/ lithium exchange followed by quenching onto an acyl chloride (to give products where A represents C=O). Alternatively, the anion could be quenched onto an aldehyde to give products where A represents $CH(OH)$. This alcohol could then be re-oxidised to the corresponding ketone by methods described hereinbefore. Preferred conditions for acyl chloride reaction: 1 – 2 equivalents of n-Butyl Lithium, 1 – 2 equivalents of R^4COCl , THF, at from about -78°C to about room temperature. If for example R^4COCl is LCH_2COCl (where L is a leaving group as defined earlier), then once the above procedure has been performed the product can be further

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

24

- functionalised by displacement of L with a nucleophile (e.g. primary or secondary amine)
- (d) Formation of Grignard or zincate through addition of magnesium or a zinc source (e.g. zinc, zinc chloride, Reike zinc), followed by quenching onto an acyl chloride (to give products where A represents C=O). Alternatively the Grignard or zinc reagent could be quenched onto an aldehyde to give products where A represents CH(OH). Again, the alcohol formed could be oxidised to give the required ketone as detailed hereinbefore.
- (e) Carbonylation to yield a carboxylic acid, ester, or Weinreb amide. Preferred conditions: CO (50psi), Pd(OAc)₂ (0.03eq.), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.045eq.), triethylamine (5eq.), and suitable nucleophile (e.g. alcohol, amine) at from 40 to about 80°C. Alternatively the Weinreb amide can be synthesised from the carboxylic acid and the aldehyde could be synthesised from the ester or carboxylic acid. The acid chloride can be formed from the carboxylic acid. Preferred conditions to form acid chloride from acid: (COCl)₂ (1.2eq.), DMF (drop), DCM. A nucleophile such as a Grignard reagent or zincate can then be reacted with the ester, Weinreb amide or acid chloride to yield products where A represents C=O. Alternatively, analogous reactions with the aldehyde would yield products where A represents CH(OH). Preferred conditions for addition of Grignard reagent into acid chloride: R¹MgBr (1eq.), Fe(acac)₃ (0.03eq.), THF.

Advantageously, during Step E "in-situ" hydrolysis of the ester protecting group can occur thereby enabling acid coupling with the pyrazole amine following isolation of the acidic product.

These transformations can occur when P = H or protecting group (as detailed hereinbefore).

Step F illustrates the formation of a methyl ketone from the appropriate halogenated phenyl compound. Conversion of Hal to C(O)Me can occur at any step in any of the routes, by the methods outlined in E(a) to (e) above.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

25

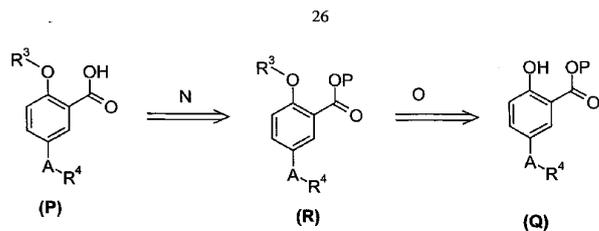
Step G illustrates the halogenation of 2-alkoxy benzoates wherein Hal represents Cl, Br or I, preferably Br or I. Typical conditions for halogenation are *N*-iodosuccinimide (1 to 2eq.), trifluoroacetic acid:trifluoroacetic anhydride (4:1 mixture as solvent) at temperatures between room temperature and reflux. Once halogenation has occurred the 2-alkoxy substituent can be exchanged with alternative alkoxy or amino substituents. This 2' exchange reaction can also occur at any subsequent step in the synthesis of the compounds of general formula (I). Typical conditions for 2' exchange with alternative alkoxy substituents are Cs₂CO₃ (2 to 4eq.) or KO^tBu (1 to 3 eq.) or KHMDS (2 to 5 eq.), ROH as solvent at temperatures between room temperature and reflux. Typical conditions for 2' exchange with amino substituents are copper sulphate (catalytic), R'R''NH₂ at temperatures between room temperature and reflux.

Step H provides for acylation at the C-5 position of the phenyl ring using Friedel Crafts reactions (to give products where A represents C=O). Typical conditions: AlCl₃ (2 to 10 eq.), RCOCl (1 to 3 eq.), DCM at 0°C to reflux.

An alternative synthesis of the starting acid in reaction B (compound P), where A-R⁴ is acetyl can be accomplished in two steps (reactions O and N) from a protected acid (compound Q) as illustrated below:

WO 02/074312

PCT/IB02/00679



In Step N the protected acid R undergoes ester hydrolysis under standard conditions, typically using about 2 equivalents of sodium hydroxide in a dioxan : water mixture with a volume ratio of 10 : 1 at room temperature for about 18 hours.

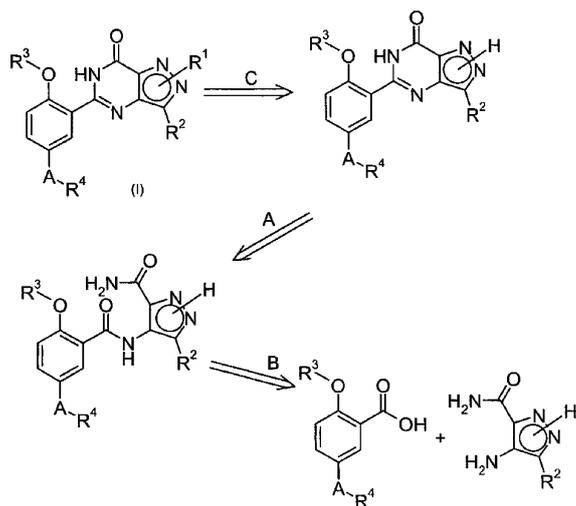
In Step O the alkylation reaction (of the OH group) is typically accomplished by use of from about 4.5 to about 6 equivalents of R^3L wherein L is a suitable leaving group, and wherein L is preferably I, with about 3 to about 4.5 equivalents of a suitable base, such as K_2CO_3 in an appropriate solvent such as acetonitrile for 3 to 4 days at 60°C to about 80°C .

Scheme 2 illustrates the preparation of the compounds via a process wherein the R^1 substituent is included as the final step.

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

27



5 In Scheme 2, A, X, R¹, R², R³ and R⁴ are as hereinbefore defined.

Step C is an alkylation reaction with R¹L, where L is a suitable leaving group, such as halo, tosylate, mesylate, in the presence of a base, optionally in the presence of a catalyst, in a solvent at between 0 and 40°C. Typical conditions

10 utilise an excess of R¹L, a slight excess of base, such as K₂CO₃ or Cs₂CO₃, in DMF or MeCN, at between about 0 and about 40°C.

Preferred conditions for step C use from about 1.0 to about 1.1 equivalents of R¹L, (wherein L is preferably Cl), and about 1.4 to about 1.6, more preferably

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

28

about 1.5 equivalents of Cs_2CO_3 in DMF at room temperature from 24 to about 72 hours.

Steps A and B can be carried out using the conditions and reagents as detailed
5 herein before in relation to Scheme 1.

Illustrated in Scheme 3 is a general process whereby, when R^2 may be added to the general structure.

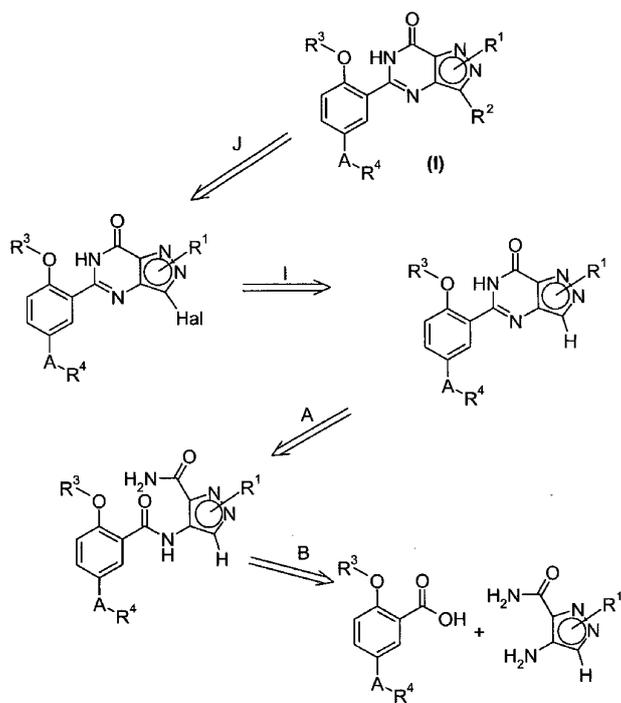
10

SCHEME 3

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

29



In Scheme 3, A, X, R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as hereinbefore defined and Hal is Cl, Br or I.

Step I provides for halogenation at the C-3 position on the pyrazole ring. In Step I, Hal represents Cl, Br or I in this instance and is preferably Br. Typical conditions for bromination are bromine (1.5 to 2 equiv.) and sodium acetate (1.5

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

30

to 2 equiv.) in a suitable solvent (e.g. acetic acid) at temperatures between room temperature and the reflux temperature of the solvent. Optionally, this halogenation step can be performed at other stages in the reactions sequence illustrated in Scheme 3 (i.e. before cyclisation or before coupling).

5

In Step J, wherein Hal = I, Pd coupling is used to introduce the R² group. Such reagents are applicable where R² is alkyl, alkylHet, Het, Aryl or alkylAryl (all optionally substituted as defined hereinbefore), as well as cyano, C(O)R⁶ and C(O)O R⁶ (wherein R⁶ is as described hereinbefore) using coupling conditions

10 such as are known to those skilled in the art.

- (a) so-called "Suzuki" conditions (e.g. 1.2 eq. of boronic acid, 2 eq. of K₂CO₃ and 0.1 eq. of Pd(PPh₃)₄, refluxing in an approximately 4:1 mixture of dioxane:water, or 2.5 to 3 eq. of CsF, 0.05 to 0.1 eq. of Pd₂(dba)₃ and 0.01 to 0.04 eq of P(o-tol)₃, refluxing in DME);
- 15 (b) so-called "Stille" conditions (e.g. 1.5 eq. of stannane, 10 eq. of LiCl, 0.15 eq. of CuI, and 0.1 eq. of Pd(PPh₃)₄, refluxing in dioxane, or 5 eq. of stannane, 3.6 eq. of Et₃N, Pd₂(dba) and P(o-tol)₃, refluxing in MeCN);
- (c) so-called "Heck" conditions (e.g. 2 eq. of a source of an acyl anion equivalent (such as butyl vinyl ether), 1.7 eq. of Et₃N and catalytic amounts
- 20 of Pd(OAc)₂ and P(o-tol)₃, in MeCN at between room temperature and reflux); or
- (d) so-called "Sonogashira" conditions (for example as described in *Synthesis* **1980**, 8, 627, such as 1.5 to 5 eq. of a terminal alkyne and 0.024 to 0.03 eq. of Pd(PPh₃)₂Cl₂ / CuI, in Et₃N and MeCN at between room temperature and
- 25 60°C); or
- (e) carbonylation conditions such as reaction with an appropriate palladium catalyst system (e.g. palladium(II) acetate combined with 1,2-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP)) under an atmosphere of carbon monoxide (e.g. at a pressure of around 482.6 kPa (70 psi)) in the presence
- 30 of an excess of an alcohol, an excess of a tertiary amine base (e.g. Et₃N), and optionally in the presence of a suitable solvent (e.g. dimethylsulfoxide).

The skilled chemist would appreciate that the steps described above can be

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

31

carried out in any order, for example the conversion of Hal to $-AR^4$, optionally via $C(O)Me$, can take place either before or after coupling or before or after cyclisation.

5 Steps A and B are as hereinbefore detailed.

Scheme 4 illustrates a general process wherein compounds of formula (I) can be prepared from similar compounds wherein R^1 is introduced onto a protected pyrimidinone.

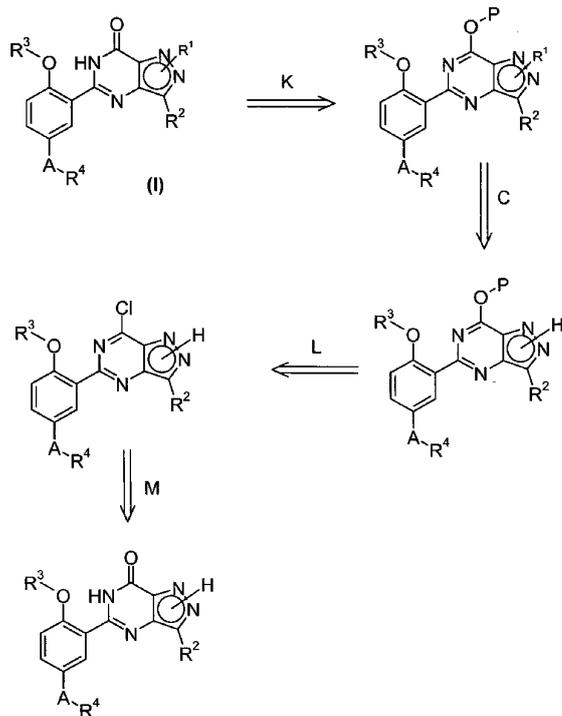
10

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

32

SCHEME 4



In Scheme 4, A, X, R¹, R², R³ and R⁴ are as hereinbefore defined.

- 5 Step K involves the removal of pyrimidinone protecting group wherein P is a hydroxy protecting group, preferably Me. Typical conditions for removing methyl are *via* use of 6M HCl at temperatures of between room temperature and about 70°C.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

33

Step L introduces an alkoxy group onto the halogenated (chlorinated) pyrimidine ring. Typical conditions are to react the chloropyrimidine with POH (where P is defined as above) at between room and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. potassium *tert*-butoxide).

Step M involves chlorination of pyrimidinone ring. Typical conditions are to react with a chlorinating agent (e.g. POCl₃) at between room and reflux temperature, optionally in a suitable solvent and optionally in the presence of from about 1 to about 2 equivalents of a suitable additive (e.g. N,N-dimethylformamide or N,N-dimethylaniline).

Protection / deprotection strategies as appropriate may be employed such as are known in the literature. Suitable protecting groups for use in accordance with the invention can be found in "Protecting Groups" edited by P.J. Kocienski, Thieme, New York, 1994; and "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley -Interscience (1991).

It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of formula (I), which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds of formula (I) may act as prodrugs of other compounds of formula (I).

All protected derivatives, and prodrugs, of compounds of formula (I) are included within the scope of the invention. Examples of suitable pro-drugs for the compounds of the present invention are described in Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 and in Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 – 316 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference).

It will further be appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "design of Prodrugs" (the disclosure in which document is incorporated herein by reference) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within compounds of formula (I).

Preferred prodrugs for compounds of formula (I) include : alcohols, esters, carbonate esters, hemi-esters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds which contain a basic centre may be prepared in a conventional manner. For example, a solution of the free base may be treated with the appropriate acid, either neat or in a suitable solvent, and the resulting salt may then be isolated either by filtration or by evaporation under vacuum of the reaction solvent. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be obtained in an analogous manner by treating a solution of a compound with the appropriate base. Both types of salt may be formed or interconverted using ion-exchange resin techniques.

The present application also includes all suitable isotopic variations of the compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof. An isotopic variation of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine and chlorine such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F and ^{36}Cl , respectively. Certain isotopic variations of the compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, for example, those in which a radioactive isotope such as ^3H or ^{14}C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

35

preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances.

5 Isotopic variations of the compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof of this invention can generally be prepared by conventional procedures such as by the illustrative methods or by the preparations described in the Examples and Preparations hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

10

It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of the compounds, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form

15 compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds may act as prodrugs of other compounds.

All protected derivatives, and prodrugs, of the compounds are included within the

20 scope.

The present invention additionally comprises the combination of a cGMP PDE₅ inhibitor compound as defined herein, wherein said combination can be administered by sequential, simultaneous or joint administration of a compound

25 with:

(1) one or more naturally occurring or synthetic prostaglandins or esters thereof.

Suitable prostaglandins for use herein include compounds such as alprostadil, prostaglandin E₁, prostaglandin E₀, 13, 14 - dihydroprostaglandin

30 E₁, prostaglandin E₂, eprostamol, natural synthetic and semi-synthetic prostaglandins and derivatives thereof including those described in US 6,037,346 issued on 14th March 2000 and incorporated herein by reference, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α , 19-hydroxy PGA₁, 19-hydroxy - PGB₁,

PGE₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE₃ α , carboprost tromethamine dinoprost, tromethamine, dinoprostone, lipo prost, gemeprost, metenoprost, sulprostune, tiaprost and moxislyate; and/or

- (2) one or more α - adrenergic receptor antagonist compounds also known as α - adrenoceptors or α -receptors or α -blockers. Suitable compounds for use herein include: the α -adrenergic receptors as described in PCT application WO99/30697 published on 14th June 1998, the disclosures of which relating to α -adrenergic receptors are incorporated herein by reference and include, selective α_1 -adrenoceptors or α_2 -adrenoceptors and non-selective adrenoceptors, suitable α_1 -adrenoceptors include: phentolamine, phentolamine mesylate, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, dapiprazole, phenoxybenzamine, idazoxan, efaraxan, yohimbine, rauwolfia alkaloids, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanoquil and prazosin; α_2 -blockers from US 6,037,346 [14th March 2000] dibenamine, tolazoline, trimazosin and dibenamine; α -adrenergic receptors as described in US patents: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 and 2,599,000 each of which is incorporated herein by reference; α_2 -Adrenoceptors include: clonidine, papaverine, papaverine hydrochloride, optionally in the presence of a cariotonic agent such as pircamine; and/or
- (3) one or more NO-donor (NO-agonist) compounds. Suitable NO-donor compounds for use herein include organic nitrates, such as mono- di or tri-nitrates or organic nitrate esters including glyceryl brinitrate (also known as nitroglycerin), isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol tetranitrate, erythryl tetranitrate, sodium nitroprusside (SNP), 3-morpholinosydnonimine molsidomine, S-nitroso- N-acetyl penicilliamine (SNAP) S-nitroso-N-glutathione (SNO-GLU), N-hydroxy - L-arginine, amylnitrate, linsidomine, linsidomine chlorohydrate, (SIN-1) S-nitroso - N-cysteine, diazenium diolates,(NONOates), 1,5-pentanedinitrate, L-arginene, ginseng, zizphi fructus, molsidomine, Re - 2047, nitrosylated maxislyte

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

37

derivatives such as NMI-678-11 and NMI-937 as described in published PCT application WO 0012075 ; and/or

- (4) one or more potassium channel openers. Suitable potassium channel openers for use herein include nicorandil, cromokalim, levcromakalim, 5 lemakalim, pinacidil, cliazoxide, minoxidil, charybdotoxin, glyburide, 4-amini pyridine, BaCl₂ ; and/or
- (5) one or more dopaminergic agents, preferably apomorphine or a selective D2, D3 or D2/D3 agonist such as pramipexol and ropirinol (as claimed in WO 0023056), L-Dopa or carbi dopa, PNU 95666 (as claimed in WO 00 40226); 10 and/or
- (6) one or more vasodilator agents. Suitable vasodilator agents for use herein include nimodopine, pinacidil, cyclandelate, isoxsuprine, chlorpromazine, halo peridol, Rec 15/2739, trazodone; and/or
- (7) one or more thromboxane A2 agonists; and/or
- 15 (8) one or more ergot alkaloids; Suitable ergot alkaloids are described in US patent 6,037,346 issued on 14th March 2000 and include acetergamine, brazergoline, bromerguride, cianergoline, delorgotriole, disulergine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotriole, lysergide, mesulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, 20 proterguride, terguride; and/or
- (9) one or more compounds which modulate the action of atrial naturetic factor (also known as atrial naturetic peptide), B and C type naturetic factors such as inhibitors or neutral endopeptidase; and/or
- (10) one or more compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme 25 such as enapril, and one or more combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat; and/or
- (11) one or more angiotensin receptor antagonists such as losartan; and/or
- (12) one or more substrates for NO-synthase, such as L-arginine; and/or

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

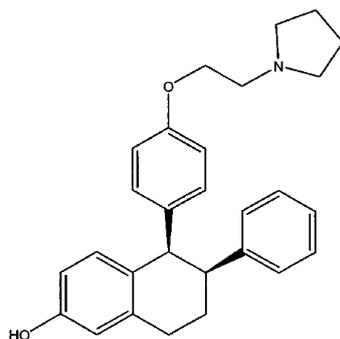
38

- (13) one or more calcium channel blockers such as amlodipine; and/or
- (14) one or more antagonists of endothelin receptors and inhibitors of endothelin-converting enzyme; and/or
- (15) one or more cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin /
5 Lipitor - trade mark) and fibrates; and/or
- (16) one or more antiplatelet and antithrombotic agents, e.g. tPA, uPA, warfarin, hirudin and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activating factor inhibitors; and/or
- (17) one or more insulin sensitising agents such as rezulin and hypoglycaemic
10 agents such as glipizide; and/or
- (18) one or more COX 2 inhibitors; and/or
- (19) pregabalene; and/or
- (20) gabapentene; and/or
- (21) one or more acetylcholinesterase inhibitors such as donepezil; and/or
- 15 (22) one or more steroidal anti-inflammatory agents; and/or
- (23) one or more estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof (compound A below) the preparation of which is detailed in WO
20 96/21656.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

39

*Compound A*

- 5
- (24) one or more one or more of a further PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 4, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 inhibitor, said inhibitors preferably having an IC₅₀ against the respective enzyme of less than 100nM; and/or
- 10
- (25) one or more of an NPY (neuropeptide Y) inhibitor, more particularly NPY1 or NPY5 inhibitor, preferably NPY1 inhibitor, preferably said NPY inhibitors (including NPY Y1 and NPY Y5) having an IC₅₀ of less than 100nM, more preferably less than 50nM, suitable NPY and in particular NPY1 inhibitor compounds are described in EP-A-1097718; and/or
- 15
- (26) one or more of vasoactive intestinal peptide (VIP), VIP mimetic, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1, VPAC or PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (eg Ro-125-1553) or a VIP fragment, one or more of a α -adrenoceptor antagonist with VIP combination (eg Invicorp, Aviptadil); and/or
- 20

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

40

- 5 (27) one or more of a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer, such as melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds claimed in WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358; and/or
- 10 (28) one or more of a serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT1A (including VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 and/or 5HT6 receptors, including those described in WO-09902159, WO-00002550 and/or WO-00028993; and/or
- 15 (29) one or more of a modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320659; and/or
- (30) one or more of a purinergic receptor agonist and/or modulator; and/or
- 20 (31) one or more of a neurokinin (NK) receptor antagonist, including those described in WO-09964008; and/or
- (32) one or more of an opioid receptor agonist, antagonist or modulator, preferably agonists for the ORL-1 receptor; and/or
- (33) one or more of an agonist or modulator for oxytocin/vasopressin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator; and/or
- 25 (34) one or more modulators of cannabinoid receptors; and/or
- (35) one or more of an NEP inhibitor, preferably wherein said NEP is EC 3.4.24.11 and more preferably wherein said NEP inhibitor is a selective inhibitor for EC 3.4.24.11, more preferably a selective NEP inhibitor is a selective inhibitor for EC 3.4.24.11, which has an IC_{50} of less than 100nM (e.g. ompatrilat, sampatrilat) suitable NEP inhibitor compounds are described in EP-A-1097719; and/or
- 30

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

41

- (36) one or more compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enalapril, and one or more combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat; and/or
- 5 (37) one or more tricyclic antidepressants, e.g. amitriptyline; and/or
- (38) one or more non-steroidal anti-inflammatory agents; and/or
- (39) one or more angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, e.g.
- 10 quinapril; and/or
- (40) one or more anti-depressants (such as clomipramine and SSRIs (such as paroxetine and sertraline).

15

wherein said combination can be in the form of co-administration, simultaneous administration, concurrent administration, or stepwise administration.

20

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

42

Medical Use

The compounds of the invention are useful because they possess pharmacological activity in animals, especially mammals, including humans.

5 They are therefore indicated as pharmaceuticals, as well as for use as animal medicaments.

According to a further aspect of the invention there is provided the compounds of the invention for use as pharmaceuticals, and for use as animal medicaments.

10

In particular, compounds of the invention have been found to be potent and selective inhibitors of cGMP PDEs, such as cGMP PDE5, for example as demonstrated in the tests described below, and are thus useful in the treatment of medical conditions in humans, and in animals, in which cGMP PDEs, such as

15 cGMP PDE5, are indicated, and in which inhibition of cGMP PDEs, such as cGMP PDE5, is desirable.

By the term "treatment", we include both therapeutic (curative), palliative or prophylactic treatment.

20

Thus, according to a further aspect of the invention there is provided the use of the compounds of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a medical condition in which a cGMP PDE (e.g. cGMP PDE5) is indicated. There is further provided the use of the compounds of the invention in

25 the manufacture of a medicament for the treatment of a medical condition in which inhibition of a cGMP PDE (e.g. cGMP PDE5) is desirable.

The compounds of the invention are thus expected to be useful for the curative, palliative or prophylactic treatment of mammalian sexual disorders. In particular,

30 the compounds are of value in the treatment of mammalian sexual dysfunctions such as male erectile dysfunction (MED), impotence, female sexual dysfunction (FSD), clitoral dysfunction, female hypoactive sexual desire disorder, female sexual arousal disorder, female sexual pain disorder or female sexual orgasmic

WO 02/074312

43

PCT/IB02/00679

dysfunction (FSOD) as well as sexual dysfunction due to spinal cord injury or selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) induced sexual dysfunction but, clearly, will be useful also for treating other medical conditions for which a potent and selective cGMP PDE5 inhibitor is indicated. Such conditions include

5 premature labour, dysmenorrhoea, benign prostatic hyperplasia (BPH), bladder outlet obstruction, incontinence, stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina, hypertension, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, congestive heart failure, atherosclerosis, conditions of

10 reduced blood vessel patency, e.g. post-percutaneous transluminal coronary angioplasty (post-PTCA), peripheral vascular disease, stroke, nitrate induced tolerance, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, diseases and conditions of the eye such as glaucoma, optic neuropathy, macular degeneration, elevated intra-ocular pressure, retinal or arterial occlusion and diseases characterised by disorders of gut motility, e.g. irritable bowel syndrome

15 (IBS).

Further medical conditions for which a potent and selective cGMP PDE5 inhibitor is indicated, and for which treatment with compounds of the present invention may be useful, include pre-eclampsia, Kawasaki's syndrome, nitrate tolerance,

20 multiple sclerosis, diabetic nephropathy, neuropathy including autonomic and peripheral neuropathy and in particular diabetic neuropathy and symptoms thereof (e.g. gastroparesis), peripheral diabetic neuropathy, Alzheimer's disease, acute respiratory failure, psoriasis, skin necrosis, cancer, metastasis, baldness, nutcracker oesophagus, anal fissure, haemorrhoids, hypoxic vasoconstriction, ,

25 hypoxic vasoconstriction, diabetes, type 2 diabetes mellitus, the insulin resistance syndrome, insulin resistance, impaired glucose tolerance, as well as the stabilisation of blood pressure during haemodialysis.

Particularly preferred conditions include MED and FSD.

30

Thus, the invention provides a method of treating or preventing a medical condition for which a cGMP PDE5 inhibitor is indicated, in an animal (e.g. a mammal, including a human being), which comprises administering a

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

44

therapeutically effective amount of a compound of the invention to a mammal in need of such treatment.

Pharmaceutical Preparations

5

The compounds will normally be administered orally or by any parenteral route, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient, optionally in the form of a non-toxic organic, or inorganic, acid, or base, addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated, as well as the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

The compounds may also be combined with any other drugs useful in the inhibition of cGMP-PDEs, such as cGMP-PDE5.

15

The compounds, their pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutically acceptable solvates of either entity can be administered alone but, in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

20

For example, the compounds or salts or solvates thereof can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules (including soft gel capsules), ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, or controlled-release such as sustained-, dual-, or pulsatile delivery applications. The compounds may also be administered via intracavernosal injection. The compounds may also be administered via fast dispersing or fast dissolving dosages forms.

25

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycollate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation

30

binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

5

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the invention may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

Modified release and pulsatile release dosage forms may contain excipients such as those detailed for immediate release dosage forms together with additional excipients that act as release rate modifiers, these being coated on and/or included in the body of the device. Release rate modifiers include, but are not exclusively limited to, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyethylene oxide, Xanthan gum, Carbomer, ammonio methacrylate copolymer, hydrogenated castor oil, carnauba wax, paraffin wax, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, methacrylic acid copolymer and mixtures thereof. Modified release and pulsatile release dosage forms may contain one or a combination of release rate modifying excipients. Release rate modifying excipients maybe present both within the dosage form i.e. within the matrix, and/or on the dosage form i.e. upon the surface or coating.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, xylitol. The

30

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

46

terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

5

The compounds can also be administered parenterally, for example, intracavernosally, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds or salts or solvates thereof will usually be from 10 to 500 mg (in single or divided doses).

Thus, for example, tablets or capsules of the compounds or salts or solvates thereof may contain from 5mg to 250 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also appreciate that, in the treatment of certain conditions (including MED. and FSD), compounds may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

47

Example Tablet Formulation

In general a tablet formulation could typically contain between about 0.01mg and 500mg of the compound (or a salt thereof) whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example formulation for a 10mg tablet is illustrated:

<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
"Active" Compound	10.000*
10 Lactose	64.125
Starch	21.375
Croscarmellose Sodium	3.000
Magnesium Stearate	1.500

15 * This quantity is typically adjusted in accordance with drug activity.

Such tablets can be manufactured by standard processes, for example, direct compression or a wet or dry granulation process. The tablet cores may be coated with appropriate overcoats.

20

The compounds can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, 25 dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark] or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may 30 contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

48

powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

5 Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of the compound for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

10 The compounds may also be formulated for delivery via an atomiser. Formulations for atomiser devices may contain the following ingredients as solubilisers, emulsifiers or suspending agents: water, ethanol, glycerol, propylene glycol, low molecular weight polyethylene glycols, sodium chloride, fluorocarbons, polyethylene glycol ethers, sorbitan trioleate, oleic acid.

15 Alternatively, the compounds or salts or solvates thereof can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds or salts or solvates thereof may also be dermally administered. The
20 compounds or salts or solvates thereof may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the ocular, pulmonary or rectal routes.

For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised
25 suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

30 For application topically to the skin, the compounds or salts or solvates thereof can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol,

polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

Generally, in humans, oral administration of the compounds is the preferred route, being the most convenient and, for example in MED, avoiding the well-known disadvantages associated with intracavernosal (i.c.) administration. A preferred oral dosing regimen in MED for a typical man is from 25 to 250 mg of compound when required. In circumstances where the recipient suffers from a swallowing disorder or from impairment of drug absorption after oral administration, the drug may be administered parenterally, sublingually or buccally.

For veterinary use, the compound, or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

50

Thus, according to a further aspect there is provided a pharmaceutical formulation including a compound as detailed hereinbefore in admixture with a pharmaceutically or veterinarily acceptable adjuvant, diluent or carrier.

- 5 In addition to the fact that the compounds inhibit cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterases (cGMP PDEs) and in particular, are potent and selective inhibitors of cGMP PDE5, the compounds may also have the advantage that they may be more efficacious than, be less toxic than, have a broader range of activity than, be more potent than, produce fewer side effects
10 than, be more easily absorbed than, or they may have other useful pharmacological properties over, compounds known in the prior art.

BIOAVAILABILITY

- 15 Preferably the compounds of the invention are orally bioavailable. Oral bioavailability refers to the proportion of an orally administered drug that reaches the systemic circulation. The factors that determine oral bioavailability of a drug are dissolution, membrane permeability and metabolic stability. Typically, a screening cascade of firstly *in vitro* and then *in vivo* techniques is used to
20 determine oral bioavailability.

- Dissolution, the solubilisation of the drug by the aqueous contents of the gastrointestinal tract (GIT), can be predicted from *in vitro* solubility experiments conducted at appropriate pH to mimic the GIT. Preferably the compounds of the
25 invention have a minimum solubility of 50 mcg/ml. Solubility can be determined by standard procedures known in the art such as described in Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3-25, 1997.

- Membrane permeability refers to the passage of the compound through the cells
30 of the GIT. Lipophilicity is a key property in predicting this and is defined by *in vitro* Log $D_{7.4}$ measurements using organic solvents and buffer. Preferably the compounds of the invention have a Log $D_{7.4}$ of -2 to +4, more preferably -1 to +2. The log D can be determined by standard procedures known in the art such as

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

51

described in J. Pharm. Pharmacol. 1990, 42:144.

Cell monolayer assays such as CaCo₂ add substantially to prediction of favourable membrane permeability in the presence of efflux transporters such as p-glycoprotein, so-called caco-2 flux. Preferably, compounds of the invention have a caco-2 flux of greater than $2 \times 10^{-6} \text{cms}^{-1}$, more preferably greater than $5 \times 10^{-6} \text{cms}^{-1}$. The caco flux value can be determined by standard procedures known in the art such as described in J. Pharm. Sci, 1990, 79, 595-600

- 10 Metabolic stability addresses the ability of the GIT or the liver to metabolise compounds during the absorption process: the first pass effect. Assay systems such as microsomes, hepatocytes etc are predictive of metabolic liability. Preferably the compounds of the Examples show metabolic stability in the assay system that is commensurate with an hepatic extraction of less then 0.5.
- 15 Examples of assay systems and data manipulation are described in Curr. Opin. Drug Disc. Devel., 201, 4, 36-44, Drug Met. Disp.,2000, 28, 1518-1523

Because of the interplay of the above processes further support that a drug will be orally bioavailable in humans can be gained by *in vivo* experiments in animals.

- 20 Absolute bioavailability is determined in these studies by administering the compound separately or in mixtures by the oral route. For absolute determinations (% absorbed) the intravenous route is also employed. Examples of the assessment of oral bioavailability in animals can be found in Drug Met. Disp.,2001, 29, 82-87; J. Med Chem , 1997, 40, 827-829, Drug Met. Disp.,1999, 25 27, 221-226

The biological activities of the compounds were determined by the following test methods.

30

Phosphodiesterase (PDE) inhibitory activity

The compounds of the present invention are potent and selective cGMP PDE5 inhibitors. *In vitro* PDE inhibitory activities against cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) phosphodiesterases were determined by measurement of their IC_{50} values (the concentration of compound required for 50% inhibition of enzyme activity).

The required PDE enzymes were isolated from a variety of sources, including human corpus cavernosum, human platelets, human cardiac ventricle, human skeletal muscle and human and canine retina, essentially by the method of W.J. Thompson and M.M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311). In particular, the cGMP-specific PDE (PDE5) and the cGMP-inhibited cAMP PDE (PDE3) were obtained from human corpus cavernosum tissue or human platelets; the cGMP-stimulated PDE (PDE2) was obtained from human corpus cavernosum or human platelets; the calcium/calmodulin (Ca/CAM)-dependent PDE (PDE1) from human cardiac ventricle; the cAMP-specific PDE (PDE4) from recombinant clone or human skeletal muscle; and the photoreceptor PDE (PDE6) from canine or human retina. Phosphodiesterases 7-11 were generated from full length human recombinant clones transfected into SF9 cells.

Assays were performed either using a modification of the "batch" method of W.J. Thompson *et al.* (Biochem., 1979, 18, 5228) or using a scintillation proximity assay for the direct detection of AMP/GMP using a modification of the protocol described by Amersham plc under product code TRKQ7090/7100. In summary, the effect of PDE inhibitors was investigated by assaying a fixed amount of enzyme in the presence of varying inhibitor concentrations and low substrate, (cGMP or cAMP in a 3:1 ratio unlabelled to [3 H]-labeled at a conc $\sim 1/2 K_m$) such that $IC_{50} \approx K_i$. The final assay volume was made up to 102 μ l with assay buffer [20 mM Tris-HCl pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mg/ml bovine serum albumin]. Reactions were initiated with enzyme, incubated for 30-60 min at 30°C to give <30% substrate turnover and terminated with 50 μ l yttrium silicate SPA beads (containing 3 mM of the respective unlabelled cyclic nucleotide for PDEs 3, 9 and 11). Plates were re-sealed and shaken for 20 min, after which the beads were allowed to settle for 30 min in the dark and then counted on a TopCount plate

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

53

reader (Packard, Meriden, CT). Radioactivity units were converted to % activity of an uninhibited control (100%), plotted against inhibitor concentration and inhibitor IC_{50} values obtained using the 'Fit Curve' Microsoft Excel extension or in-house equivalent. Results from these tests show that the compounds of the present invention are potent and selective inhibitors of cGMP-specific PDE5.

Preferred compounds of formula (I) herein have IC_{50} values of less than or equal to about 30nM for the PDE5 enzyme. A more preferred group of compounds have IC_{50} values of less than or equal to about 10nM for the PDE5 enzyme. An additional group of compounds having IC_{50} values of less than about 5nM for the PDE5 enzyme are further preferred.

Especially preferred herein are compounds which have an IC_{50} value of less than about 10, more preferably less than about 5 nM for the PDE5 enzyme in combination with greater than 10-fold selectivity for the PDE5 enzyme versus the PDE6 enzyme. Highly preferred are compounds having IC_{50} values of less than about 10, more preferably less than about 5 nM for the PDE5 enzyme in combination with greater than 20-fold, preferably greater than 30-fold and especially greater than 40-fold selectivity for the PDE5 enzyme versus the PDE6 enzyme.

Functional activity

25

This was assessed in vitro by determining the capacity of a compound of the invention to enhance sodium nitroprusside-induced relaxation of pre-contracted rabbit corpus cavernosum tissue strips, as described by S.A. Ballard et al. (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (suppl.), abstract 153P).

30

In vivo activity

In vivo activity is tested by screening test compounds in anaesthetised dogs to determine their capacity, after i.v. administration, to enhance the pressure rises in the corpora cavernosa of the penis induced by intracavernosal injection of sodium nitroprusside, using a method based on that described by Trigo-Rocha et al. (Neurorol. and Urolyn., 1994, 13, 71).

Safety Profile

The compounds may be tested at varying i.v and p.o. doses in animals such as mouse and dog, observing for any untoward effects.

Biological Activity

Table 1 illustrates the *in vitro* cGMP PDE5 inhibitory activities for a range of compounds of the invention.

TABLE 1

Example	PDE5 IC ₅₀ (nM)	PDE6 IC ₅₀ (nM)
13	11.9	609
2	13.8	592
3	23.0	922
12	1.8	163
6	2.2	85
10	3.2	152

20

Examples and Preparations

The synthesis of the compounds of general formula (I) and of the intermediates for use therein can be achieved by analogy with the processes of the Examples and Preparations hereinafter.

25

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

55

¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using either a Varian Unity 300 or a Varian Inova 400 spectrometer and were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad.

Mass spectra (m/z) were recorded using a Fisons Instruments Trio mass spectrometer in the thermospray ionisation mode (TSP) or using a Finnigan navigator in electrospray ionisation mode (ES) - positive and/or negative ionisation mode.

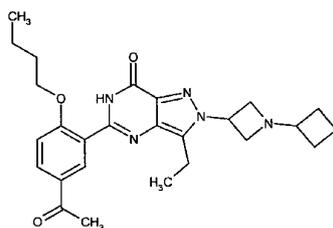
As used herein, the term "column chromatography" refers to normal phase chromatography using silica gel (0.04-0.06 mm).

15

Room temperature includes 20 to 25°C.

Example 1

20 5-(5-Acetyl-2-butoxyphenyl)-2-(1-cyclobutyl-3-azetidiny)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one



A solution of the azetidine from preparation 14 (500mg, 0.785mmol) and cyclobutanone (176μl, 2.36mmol) in dichloromethane (4ml) was stirred at room temperature for 10 minutes, then sodium triacetoxyborohydride (419mg, 1.86mmol) added, and the reaction mixture stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (25ml) and washed with

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

56

water and sodium bicarbonate solution. The combined aqueous solutions were extracted with dichloromethane (2x25ml), and the combined organic solutions then washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (97.5:2.5) as eluant to give an oil. This was crystallised from diethyl ether, to afford the title compound as a white solid, 210mg.

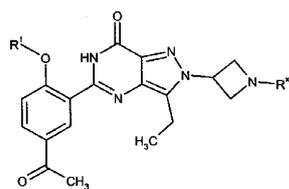
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.66-1.99 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.80 (d, 4H), 4.25 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.54 (s, 1H).

LRMS : m/z (TSP⁺) 464.2 [MH⁺]

Microanalysis found: C, 66.88; H, 7.30; N, 14.85. C₂₆H₃₃N₅O₃·0.05H₂O requires C, 67.23; H, 7.18; N, 15.08%.

15 Examples 2 to 4

The following compounds of general formula:



were prepared from the appropriate azetidine compounds (preparations 14 and 15) and ketones, following similar procedures to that described in example 1.

Ex	R ³	R ^x	Yield (%)	Data
2			50 white solid	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.08 (d, 6H), 1.36 (t, 3H), 1.63-1.92 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.60 (s,

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

57

			<p>3H), 3.00 (q, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.79 (d, 4H), 4.00 (d, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).</p> <p>LRMS : m/z (TSP⁺) 464.2 [MH⁺]</p> <p>Microanalysis found: C, 66.24; H, 7.34; N, 14.43. C₂₆H₃₃N₅O₃·0.5H₂O requires C, 66.08; H, 7.25; N, 14.82%.</p>
3 ¹			<p>18</p> <p>white solid</p> <p>¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.01 (m, 9H), 1.39 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 3.02 (q, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.92 (dd, 2H), 4.28 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).</p> <p>LRMS : m/z (TSP⁺) 452.2 [MH⁺]</p> <p>Microanalysis found: C, 65.97; H, 7.37; N, 15.36. C₂₅H₃₃N₅O₃·0.25H₂O requires C, 65.84; H, 7.40; N, 15.36%.</p>
4 ¹			<p>38</p> <p>white solid</p> <p>¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.00 (d, 6H), 1.10 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 3.01 (q, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.90 (dd, 2H), 4.02 (d, 2H), 5.15 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).</p> <p>LRMS : m/z 452.1 [MH⁺]</p> <p>Microanalysis found: C, 65.32; H, 7.36; N, 14.92. C₂₆H₃₃N₅O₃·0.5H₂O requires C, 66.08; H, 7.25; N, 14.82%.</p>

1= 2 eq of triethylamine were also used in the reaction

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

58

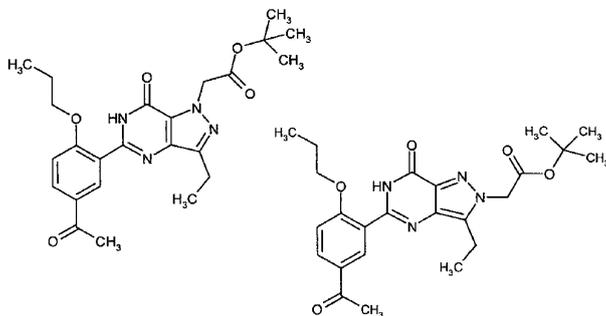
Example 5

tert-Butyl-5-[(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1*H*-
pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-1-yl]-acetate

and

5 Example 6

tert-Butyl-5-[(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2*H*-
pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-acetate



10

tert-Butyl bromoacetate (295 μ l, 2mmol) was added to a suspension of cesium carbonate (652mg, 2mmol) and the pyrazole from preparation 17 (680mg, 2mmol) in *N,N*-dimethylformamide (15ml) at room temperature, and the reaction was stirred for 18 hours. The mixture was quenched with water and extracted

15 with diethyl ether (5x30ml) and ethyl acetate (3x20ml). The diethyl ether extracts were dried over Na_2SO_4 , concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) and the product was recrystallised from dichloromethane/diisopropylether to afford the title compound of example 5 as a

20 white solid, 171mg.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H), 1.47 (m, 12H), 2.03 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

59

LRMS : m/z (TSP⁺) 455.7 [MH⁺].Microanalysis found: C, 63.29; H, 6.66; N, 12.24. C₂₄H₃₀N₄O₅ requires C, 63.42; H, 6.65; N, 12.33%.

5 The ethyl acetate extracts were dried over Na₂SO₄, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant and the product was recrystallised from dichloromethane/diisopropylether to afford the title compound of example 6 as a white solid, 112mg.

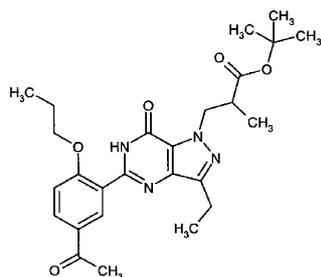
10 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.46 (m, 12H), 2.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 4.24 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H).

LRMS : m/z (TSP⁺) 455.4 [MH⁺].Microanalysis found: C, 62.96; H, 6.65; N, 12.21. C₂₄H₃₀N₄O₅ requires C, 63.42;

15 H, 6.65; N, 12.33%.

Example 7

tert-Butyl-3-[(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-2-methylpropanoate



20

2-Bromo-*tert*-butylisobutyrate (446mg, 2mmol) was added to a suspension of cesium carbonate (652mg, 2mmol) and the pyrazole from preparation 17 (680mg, 2mmol) in N,N-dimethylformamide (15ml) at room temperature, and the

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

61

silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97.5:2.5:0.25) as eluant. This gave two products, the most polar of which was crystallised from diisopropylether to afford the title compound as a white solid, 98mg.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.00 (m, 5H),
 2.65 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.21 (m, 4H), 5.21 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.08 (d, 1H),
 8.98 (s, 1H), 10.55 (br s, 1H).

LRMS : m/z (ESP⁺) 441 [MH⁺], 463 [MNa⁺].

Microanalysis found: C, 62.53; H, 6.39; N, 12.66. C₂₃H₂₈N₄O₅ requires C, 62.71; H, 6.41; N, 12.66%.

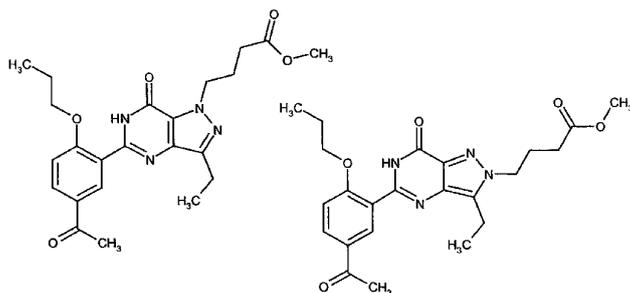
10

Example 9

Methyl-4-[5-(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-butanoate
and

15 **Example 10**

Methyl-4-[5-(5-acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-butanoate



20

Methyl 4-bromobutanoate (370mg, 2mmol) was added to a suspension of cesium carbonate (652mg, 2mmol) and the pyrazole from preparation 17 (680mg, 2mmol) in N,N-dimethylformamide (15ml) at room temperature, and the reaction was stirred for 64 hours. The mixture was quenched with water and extracted

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

62

with diethyl ether (4x20ml) and ethyl acetate (2x20ml). The ethyl acetate extracts were washed with water (2x20ml), brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97.5:2.5:0.25) and the least polar fraction was collected and recrystallised twice from acetonitrile to afford the title compound of example 9 as a white solid, 31mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.66 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H).

LRMS : m/z (ESP⁺) 441 [MH⁺], 439 [MH].

Microanalysis found: C, 62.21; H, 6.45; N, 12.51. C₂₃H₂₈N₄O₅. 0.2mol H₂O requires C, 62.21; H, 6.45; N, 12.62%.

The other fractions were combined and re-chromatographed eluting with pentane:isopropyl alcohol:0.88 ammonia (80:20:1.5). This gave two major products, the most polar of which was triturated with diisopropylether to afford the title compound of example 10 as a white solid, 12.4mg.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.59 (br s, 1H).

LRMS : m/z (ESP⁺) 441 [MH⁺], 463 [MNa⁺], 439 [MH].

Microanalysis found: C, 62.24; H, 6.37; N, 12.57. C₂₃H₂₈N₄O₅ requires C, 62.71; H, 6.41; N, 12.72%.

25

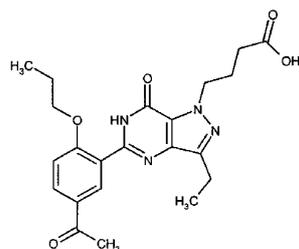
Example 11

4-[5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-1-yl]butanoic acid

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

63



1N Sodium hydroxide solution (1ml, 1mmol) was added to a solution of the ester from example 9 (30mg, 0.07mmol) in dioxan (1ml) and the reaction was stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction was adjusted to pH 2 with 2N hydrochloric acid, stirred for 30 min and the resulting precipitate was filtered and washed with water. The product was dried *in vacuo* to afford the title compound as a white solid, 13mg.

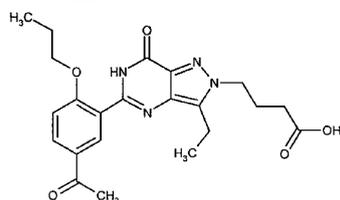
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 11.06 (br s, 1H).

LRMS : m/z (ESP $^+$) 427 [MH $^+$], 449 [MNa $^+$], 425 [MH $^-$].

Microanalysis found: C, 61.45; H, 6.16; N, 12.92. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$. 0.2mol H_2O requires C, 61.44; H, 6.19; N, 13.03%.

15 Example 12

4-[5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]butanoic acid



WO 02/074312

PCT/IB02/00679

64

1N Sodium hydroxide solution (1ml, 1mmol) was added to a solution of the ester from example 10 (25mg, 0.06mmol) in dioxan (1ml) and the reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was adjusted to pH 2 with 2N hydrochloric acid, diluted with water (5ml) and half of the solvent was removed under reduced pressure. The resulting precipitate was filtered, washed with water, dried *in vacuo* and slurried with acetonitrile. The slurry was then filtered and the solid was dried *in vacuo* to afford the title compound as a white solid, 13mg.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.15 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.09 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

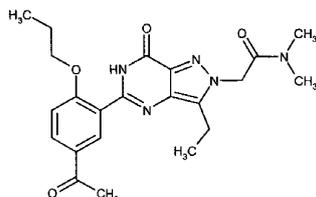
LRMS : m/z (ESP $^+$) 427 [MH^+], 449 [MNa^+]

Microanalysis found: C, 61.41; H, 6.12; N, 12.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$. 0.2mol H_2O requires C, 61.44; H, 6.19; N, 13.03%.

15

Example 13

2-[5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimethylacetamide



20

2-Chloro-N,N-dimethylacetamide (178mg, 1.47mmol) was added to a suspension of cesium carbonate (480mg, 1.47mmol) and the pyrazole from preparation 17 (500mg, 1.47mmol) in N,N-dimethylformamide (10ml) at room temperature, and the reaction was stirred for 84 hours. The mixture was quenched with water and stood at room temperature for 18 hours, and the resultant white solid was isolated by filtration and washed with water, before being dried *in vacuo*. The solid was purified by column chromatography on silica gel using

25

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

65

dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to give two products, the most polar of which was collected and crystallised from acetonitrile to afford the title compound as a white solid, 132mg.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.15 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.05 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H).

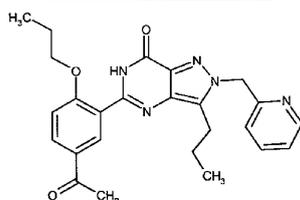
LRMS : m/z (ESP^+) 426 [MH^+], 448 [MNa^+].

Microanalysis found: C, 61.95; H, 6.38; N, 16.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ requires C, 61.95; H, 6.40; N, 16.46%.

10

Example 14

5-(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-propyl-2-(2-pyridinylmethyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one



15

Polyphosphoric acid (20g) and the pyrazole carboxamide from preparation 18 (1.3g, 2.8mmol) were heated to 190-200°C for 15 min and the reaction was cooled to room temperature. The mixture was quenched with water, basified to pH 8 with sodium carbonate and extracted with dichloromethane (x2). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 changing to 99:1 then 94:6) to afford the title compound as an off-white solid, 30mg.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.98 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 5.69 (s, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H).

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

66

LRMS : m/z (TSP⁺) 446.2 [MH⁺].**PREPARATION 1**5 4-(2-n-Propoxybenzamido)-3-n-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

A solution of 2-n-propoxybenzoyl chloride (57.6 g, 0.291 mol) in dichloromethane (50 ml) was added dropwise to a stirred, ice-cooled suspension of 4-amino-3-propyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (the compound of Preparation 8 of WO 98/49166) (35.0 g, 0.208 mol) in dry pyridine (350 ml) and the resulting mixture

10 stirred for 18 hours at room temperature, then evaporated under reduced pressure. The residue was azeotroped with toluene (2 x 100ml) and the resulting brown solid triturated with ether (100 ml) to give the title compound (83.0 g) as a beige solid.

δ (CH₃OH_{dd}): 0.92 (3H,t), 1.14 (3H,t), 1.65 (2H,m), 1.94 (2H,m), 2.80 (2H,t), 4.20

15 (2H,t), 7.08 (1H,m), 7.18 (1H,d), 7.52 (1H,m), 8.04 (1H,d). LRMS: m/z 331 (M+1)⁺.

PREPARATION 220 5-(2-n-Propoxyphenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

Potassium t-butoxide (93.0 g, 0.832 mol) was added portionwise to a stirred solution of the title compound of Preparation 1 (83.0 g, 0.25 mol) in propan-2-ol (800 ml) under nitrogen and the mixture heated for 18 hours under reflux, then

25 allowed to cool. Water (100 ml) was added, to produce a homogeneous solution which was acidified to pH 6 with 2M hydrochloric acid. The resulting white precipitate was collected and dried by suction to provide the title compound (37.4 g). Found: C, 65.36; H, 6.49; N, 17.99. C₁₇H₂₆N₄O₂ requires C, 65.37; H, 6.45; N, 17.94%. δ (CDCl₃): 1.05 (3H,t), 1.16 (3H,t), 2.00 (4H,m), 3.04 (2H,t), 4.20

30 (2H,t), 7.07 (1H,d), 7.16 (1H,m), 7.48 (1H,m), 8.52 (1H,d), 11.30 (1H,s), 12.25 (1H,s). LRMS: m/z 313 (M+1)⁺.

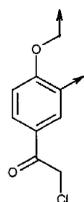
WO 02/074312

PCT/LB02/00679

67

PREPARATION 32-Cyanomethyl-5-(2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-
2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

- 5 A 2M solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (4.42 ml, 8.8 mmol) was added to a stirred, ice-cooled solution of the title compound of Preparation 2 (2.3 g, 7.4 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml) and the resulting solution stirred for 30 minutes, before being cooled to about -70°C. Bromoacetonitrile (0.54 ml, 7.7 mmol) was added dropwise, the cooling bath
- 10 removed and, after a further 20 hours, the reaction mixture carefully quenched with methanol (5 ml) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using an elution gradient of dichloromethane:methanol (99:1 to 95:5), followed by crystallisation from hexane:ethyl acetate, to afford the title compound (1.89 g) as a white solid.
- 15 Found: C, 64.84; H, 5.98; N, 19.71. C₁₉H₂₁N₅O₂ requires C, 64.94; H, 6.02; N, 19.93%. δ (CDCl₃): 1.12 (6H,m), 1.98 (4H,m), 3.08 (2H,t), 4.20 (2H,t), 5.26 (2H,s), 7.05 (1H,d), 7.16 (1H,m), 7.48 (1H,m), 8.42 (1H,d), 11.00 (1H,s). LRMS: m/z 703 (2M+1)⁺.
- 20 Haloketones of the structure illustrated may be prepared *via* Friedel-Crafts chemistry on intermediates such as the title compound of Preparation 3 such as in known in the art.

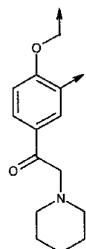


- 25 Reaction of this halo ketone with an amine provides compounds having R⁴ functionality as detailed hereinbefore.

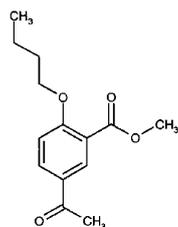
WO 02/074312

PCT/IB02/00679

68



5

*Preparation 4**Methyl 5-acetyl-2-butoxybenzoate*

n-Butyl iodide (13.2ml, 117mmol) was added to a mixture of methyl 5-
10 acetylsalicylate (15g, 77mmol) and potassium carbonate (16g, 117mmol) in
acetonitrile (500ml), and the reaction stirred at 60°C for 18 hours. TLC
analysis showed starting material remaining, so additional n-butyl iodide
(26.4ml, 234mmol) and potassium carbonate (16g, 117mmol) were added
and the reaction stirred at 60°C for a further 72 hours. The cooled mixture
15 was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned
between ethyl acetate and water. The phases were separated, the organic
layer washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced
pressure to afford the title compound as a yellow oil that crystallised on

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

69

drying *in vacuo*, 17.4g.

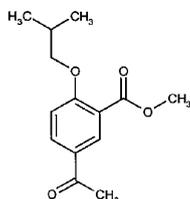
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.99 (t, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H).

LRMS : m/z (TSP $^+$) 251.1 [MH^+]

5

Preparation 5

Methyl 5-acetyl-2-isobutoxybenzoate



1-iodo-2-methylpropane (13.35ml, 117mmol) was added to a mixture of methyl 5-acetylsalicylate (15g, 77mmol) and potassium carbonate (16g, 117mmol) in acetonitrile (500ml), and the reaction stirred at 60°C for 18 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional 1-iodo-2-methylpropane (26.7ml, 234mmol) and potassium carbonate (16g, 117mmol) were added and the reaction stirred at 60°C for a further 72 hours. TLC analysis showed starting material still remaining, so additional 1-iodo-2-methylpropane (13.35ml, 117mmol) and potassium carbonate (16g, 117mmol) were added and the reaction stirred at reflux for a further 3 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 1N sodium hydroxide solution. The phases were separated, the aqueous extracted with further ethyl acetate, and the combined organic solutions washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil, 8.3g.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.05 (d, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H).

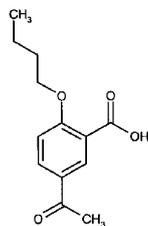
LRMS : m/z (TSP $^+$) 251.2 [MH^+]

25

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

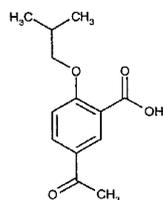
70

*Preparation 6**5-Acetyl-2-butoxybenzoic acid*

- 5 Sodium hydroxide pellets (5.6g, 139mmol) were added to a solution of the ester from preparation 4 (17.4g, 70mmol) in dioxan (400ml) and water (40ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue acidified to pH 1 using 2N hydrochloric acid, and the aqueous extracted with dichloromethane (250ml, 3x100ml). The combined organic solutions were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as an orange solid, 15.16g.
- 10

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.02 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

- 15 LRMS : m/z (TSP⁺) 237.1 [MH⁺]

*Preparation 7**5-Acetyl-2-isobutoxybenzoic acid*

- 20 The title compound was obtained in 83% yield from the ester from

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

71

preparation 5, following the procedure described in preparation 6.

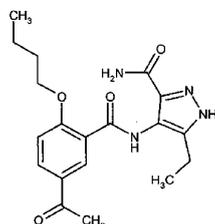
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.14 (d, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.77 (s, 1H).

LRMS : m/z (TSP*) 254.2 [MNH_4^+]

5

Preparation 8

4-[(5-Acetyl-2-butoxybenzoyl)amino]-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide



- Oxalyl chloride (16.8ml, 193mmol) was added to an ice-cooled solution of the acid from preparation 6 (15.16g, 64mmol) in N,N-dimethylformamide (0.5ml) and dichloromethane (300ml). Once addition was complete, the solution was allowed to warm to room temperature, and stirred for 1.5 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and azeotroped with dichloromethane (2x), then dried *in vacuo*. This intermediate acid chloride was dissolved in dichloromethane (100ml), triethylamine (27ml, 193mmol) added, followed by a solution of 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (WO 9849166) (9.9g, 64mmol) in dichloromethane (200ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was washed with sodium bicarbonate solution, this aqueous solution re-extracted with dichloromethane (4x100ml), and the combined organic extracts dried (MgSO_4) and evaporated under reduced pressure. The residual brown solid was triturated with ethyl acetate, the solid filtered, washed with diethyl ether and dried. This solid was further purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) to afford the title compound as a beige solid, 20.12g.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

72

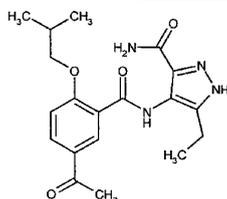
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.98 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.35 (t, 2H), 5.38 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.38 (br s, 1H).

LRMS : m/z (TSP $^+$) 373.0 [MH^+]

- 5 Microanalysis found: C, 60.85; H, 6.58; N, 14.73. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ requires C, 61.28; H, 6.50; N, 15.04%.

Preparation 9

4-[(5-Acetyl-2-isobutoxybenzoyl)amino]-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide



10

The title compound was obtained as a beige solid in 86% yield from the acid from preparation 7 and 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (WO 9849166), following a similar procedure to that described in preparation 8.

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.02 (d, 6H), 1.25 (t, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.06 (d, 2H), 5.33 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).

15 LRMS : m/z (ES $^+$) 395 [MNa^+]

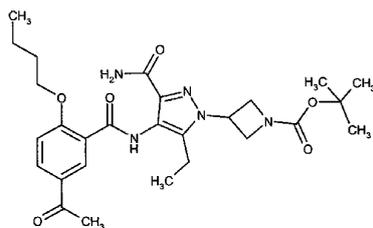
Preparation 10

- 20 tert-Butyl 3-[4-[(5-acetyl-2-butoxybenzoyl)amino]-3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-azetidincarboxylate

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

73



Cesium carbonate (19.7g, 60.0mmol) was added to a mixture of the pyrazole
 carboxamide from preparation 8 (15g, 40mmol) and *tert*-butyl-3-iodo-1-
 azetidinedicarboxylate (EP 992493) (17.4g, 60.0mmol) in N,N-dimethylformamide
 5 (200ml) and the reaction stirred at 50°C for 16 hours. TLC analysis showed
 starting material remaining, so additional *tert*-butyl-3-iodo-1-azetidinedicarboxylate
 (EP 992493) (6.0g, 18.4mmol) was added and the reaction stirred for a further 18
 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue
 10 solid was filtered off, washed with ether and dried to give the title compound as a
 white solid, 6.8g.

The filtrate was separated, the organic layer washed with brine, dried (MgSO₄)
 and evaporated under reduced pressure to give a brown solid. This was triturated
 with ethyl acetate and warm diethyl ether, filtered and dried *in vacuo*, to afford
 15 additional product as a white solid, 8.2g, (15.0g in total).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 0.88 (t, 3H), 1.06 (t, 3H), 1.40 (m, 11H), 1.82 (m,
 2H), 2.54 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 4.26 (m, 6H), 5.32 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (br
 s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

LRMS : m/z (TSP⁺) 528.1 [MH⁺]

20

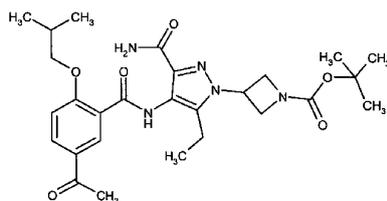
Preparation 11

tert-Butyl 3-[4-((5-acetyl-2-isobutoxybenzoyl)amino)-3-(aminocarbonyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl]-1-azetidinedicarboxylate

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

74



Cesium carbonate (11.4g, 35mmol) was added to a mixture of the pyrazole from preparation 9 (8.7g, 23mmol) and *tert*-butyl-3-iodo-1-azetidinecarboxylate (EP 992493) (19.9g, 35mmol) in N,N-dimethylformamide (100ml) and the reaction

5 stirred at 50°C for 16 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between water (250ml)/saturated sodium bicarbonate solution (200ml) and ethyl acetate (100ml). The layers were separated, and the aqueous solution extracted with ethyl acetate (4x100ml). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated

10 under reduced pressure to give a brown solid. This was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 97.5:2.5:0.25) to afford the title compound as a white solid, after trituration from ethyl acetate, 6.33g.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.02 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.38 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.28 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.17 (s, 1H).

LRMS : m/z (TSP⁺) 528.2 [MH⁺]

20

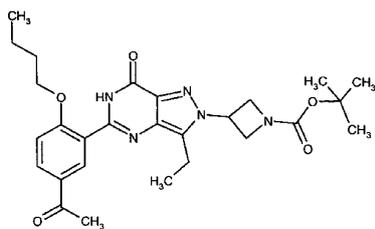
Preparation 12

tert-Butyl 3-[5-(5-acetyl-2-butoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-azetidinecarboxylate

WO 02/074312

PCT/LB02/00679

75

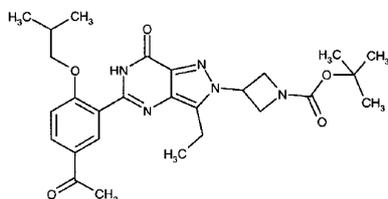


Cesium carbonate (26.8g, 83mmol) was added to a mixture of the compound from preparation 10 (14.5g, 28mmol), molecular sieves, and n-butyl acetate (3.6ml, 28mmol) in n-butanol (150ml) and the reaction stirred at 140°C for 10 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure, the brown residue partitioned between ethyl acetate and sodium bicarbonate solution, (some sonication required), then filtered. The filtrate was separated, the aqueous layer further extracted with ethyl acetate (4x), and the combined organic solutions washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure, to give the title compound, 8.3g.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.02 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.65 (bm, 2H), 5.23 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.98 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

15 Preparation 13

tert-Butyl 3-[5-(5-acetyl-2-iso-butoxyphenyl)-3-ethyl-7-oxo-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-2-yl]-1-azetidinecarboxylate



WO 02/074312

PCT/LB02/00679

76

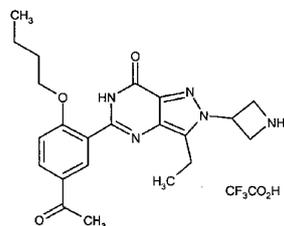
The title compound was obtained in 90% yield as an orange foam, from the compound from preparation 11, iso-butanol and iso-butyl acetate, following a similar procedure to that described in preparation 12.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.08 (d, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.63 (bm, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.52 (s, 1H).

LRMS : m/z (TSP $^+$) 410.1 [M-Boc] $^+$

Preparation 14

10 5-(5-Acetyl-2-butoxyphenyl)-2-(3-azetidinyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate



Trifluoroacetic acid (4.3ml) was added to a solution of the protected azetidine from preparation 12 (2.84g, 5.58mmol) in dichloromethane (15ml), and the reaction stirred at room temperature for 1.5 hours. The solution was evaporated under reduced pressure, and the residual brown gum triturated from dichloromethane (20ml) and diethyl ether (150ml). The resulting solid was filtered, washed with further diethyl ether and dried *in vacuo*, to afford the title compound as a beige solid, 3.06g.

20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 0.97 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.65 (m, 4H), 5.72 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

LRMS : m/z (TSP $^+$) 410.1 [MH] $^+$

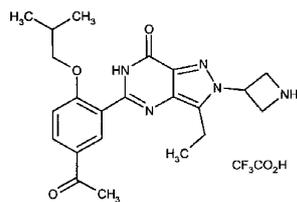
WO 02/074312

PCT/IB02/00679

77

Preparation 15

5-(5-Acetyl-2-isobutoxyphenyl)-2-(3-azetidinyl)-3-ethyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate



5

The title compound was obtained as a beige solid, from the protected azetidine from preparation 13, following a similar procedure to that described in preparation 14.

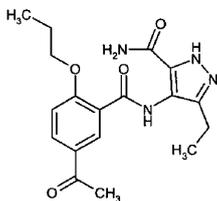
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 1.01 (d, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.1.0 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.65 (m, 4H), 5.72 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H).

10

LRMS : m/z (TSP $^+$) 410.1 [MH^+]

Preparation 16

15 **4-[(5-Acetyl-2-propoxybenzoyl)amino]-5-ethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide**



Oxalyl chloride (5.45ml, 46.4mmol) was added to a solution of 5-acetyl-2-*n*-propoxy-benzoic acid (WO 9312095) (11.1g, 30.9mmol) in *N,N*-dimethylformamide (0.1ml) and dichloromethane (200ml) under nitrogen at room

20

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

78

temperature. Once addition was complete the solution was stirred for 1 hour. The solution was concentrated under reduced pressure and azeotroped with toluene, and the intermediate acid chloride was dissolved in dichloromethane (200ml). Triethylamine (10.4ml, 46.4mmol) was added followed by 4-amino-3-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (WO 9849166) (7.7g, 30.9mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was washed with 1N hydrochloric acid (2x100ml), 10% sodium bicarbonate solution (100ml) and brine (100ml), dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was recrystallised from acetonitrile to afford the title compound as a crystalline solid, 14.8g.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.06 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 5.43 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.39 (br s, 2H) .

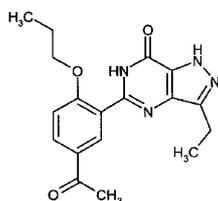
LRMS : m/z (TSP*) 359.1 [MH⁺].

Microanalysis found: C, 60.04; H, 6.18; N, 15.79. C₁₈H₂₂N₄O₄ requires C, 60.27; H, 6.18; N, 15.62%.

Preparation 17

5-[(5-Acetyl-2-propoxyphenyl)-3-ethyl-1,6-dihydro-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one

20



Potassium *tert*-butoxide (4.37g, 39mmol) was added to a solution of the pyrazole carboxamide from preparation 16 (14g, 39mmol) in *n*-propanol (120ml) and ethyl acetate (10ml) and the reaction was stirred at reflux for 24 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional potassium *tert*-butoxide (4.37g, 39mmol) was added and the reaction was stirred at reflux for a further 18 hours.

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

79

TLC analysis still showed starting material, so another addition of potassium *tert*-butoxide (4.37g, 39mmol) was made and the reaction was refluxed for a further 70 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was removed, washed with water (2x), brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) and the product was recrystallised from acetonitrile to afford the title compound as a white solid, 4.94g.

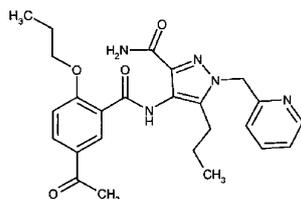
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : 1.18 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.59 (br s, 1H), 11.93 (br s, 1H).

LRMS : m/z (TSP⁺) 341.3 [MH⁺].

Microanalysis found: C, 63.18; H, 5.93; N, 12.22. C₁₈H₂₀N₄O₅ requires C, 63.51; H, 5.92; N, 16.46%.

Preparation 18

4-[(5-Acetyl-2-propoxybenzoyl)amino]-5-propyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide



Oxalyl chloride (1.6ml, 18mmol) was added to an ice-cooled solution of 5-acetyl-2-*n*-propoxybenzoic acid (WO 9312095) (2g, 9mmol) in N,N-dimethylformamide (0.2ml) and dichloromethane (200ml) under nitrogen. Once addition was complete the solution was allowed to warm to room temperature for 3 hours and the solvent was removed under reduced pressure. The intermediate acid chloride was dissolved in pyridine (50ml) and 4-amino-5-propyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

80

pyrazole-3-carboxamide (WO 9954333) (1.5g, 5.8mmol) and the reaction was stirred at reflux for 3 hours, then at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between dilute sodium carbonate solution and dichloromethane, and the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 changing to 98:2 then 92:8) to afford the title compound as a beige solid, 1.5g.

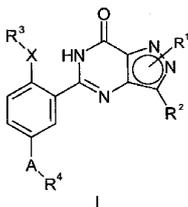
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : 0.81 (t, 3H), 1.06 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 5.36 (br s, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H).

LRMS : m/z (TSP⁺) 464.3 [MH⁺].

15

Claims

1. A compound of general formula I:



5

or pharmaceutically or veterinarily acceptable salts, solvates, polymorphs or pro-drugs thereof wherein:

A represents C(O) or CH(OH);

10

X represents O or NR⁵;

R¹, R², R³ and R⁴ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or when X represents NR⁵ then R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring which is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹²,

15

20

25

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

82

$C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$,
 $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17} ;

5 R^2 represents H, halo, cyano, nitro, OR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$,
 $NR^6C(O)NR^7R^8$, $NR^6C(O)OR^6$, $OC(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ,
 $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} , C_1-C_6 alkyl, Het, C_1-C_6 alkylHet, aryl or C_1-C_6
 alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or
 terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro,
 OR^6 , $OC(O)R^6$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $NR^6C(O)NR^7R^8$, $NR^6C(O)OR^6$,
 10 $OC(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $SO_2NR^9R^{10}$, SO_2R^{11} , C_1-C_6 alkyl, Het,
 C_1-C_6 alkylHet, aryl or C_1-C_6 alkylaryl wherein said latter five substituent
 and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with
 one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR^{12} ,
 $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$,
 15 $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17});

R^6 represents H, C_1-C_6 alkyl, Het, C_1-C_6 alkylHet, aryl or C_1-C_6 alkylaryl
 (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated
 with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR^{12} ,
 20 $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$,
 $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, SO_2R^{17});

R^7 and R^8 independently represent H, C_1-C_6 alkyl, Het, C_1-C_6 alkylHet, aryl
 or C_1-C_6 alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted
 and/or terminated with one or more substituents selected from halo,
 25 cyano, nitro, OR^{12} , $OC(O)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$,
 $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $OC(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$,
 SO_2R^{17}); or R^7 and R^8 together with the nitrogen atom to which they are
 bound can form a heterocyclic ring;

30 R^9 and R^{10} independently represent H, $C(O)R^9$, SO_2R^{11} , C_1-C_6 alkyl, Het,
 C_1-C_6 alkylHet, aryl or C_1-C_6 alkylaryl (which latter five groups are all
 optionally substituted and/or terminated with one or more substituents

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

83

selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

5

wherein when R⁷ and R⁸, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are bound form a heterocyclic ring, said heterocyclic ring is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from: halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;

10

R¹¹ represents a C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl group is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;

15

R¹² represents H or C₁-C₆ alkyl;

20

R¹³ and R¹⁴ independently represent H or C₁-C₆ alkyl; or R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

25

R¹⁵ and R¹⁶ independently represent H, C(O)R¹², SO₂R¹⁷ or C₁-C₆ alkyl; or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

30

R¹⁷ represents C₁-C₆ alkyl;

Het represents an optionally substituted four- to twelve-membered heterocyclic group, which group contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulphur and mixtures thereof;

with the proviso that when X represents O and R¹ represents H, C₁-C₃ alkyl optionally substituted with fluoro or C₃-C₅ cycloalkyl then

5 R² does not represent H, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one or more fluoro substituents or with C₃-C₆ cycloalkyl; or

10 R³ does not represent C₁-C₆ alkyl optionally substituted with one or more fluoro substituents or with C₃-C₆ cycloalkyl; C₃-C₅ cycloalkyl; C₃-C₆ alkenyl; or C₃-C₆ alkynyl; or

15 R₄ does not represent C₁-C₄ alkyl optionally substituted with OH, NR⁹R¹⁰, CN, CONR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰ or CO₂R⁶ wherein R⁶ is H or C₁-C₄ alkyl and R⁹ and R¹⁰ are each independently H or C₁-C₄ alkyl, or together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 4-substituted piperiziny or imidazolyl group wherein said group is optionally substituted with C₁-C₄ alkyl or OH; C₂-C₄ alkenyl optionally substituted with CN, CONR⁹R¹⁰ or CO₂R⁶; C₂-C₄ alkanoyl optionally substituted with NR⁹R¹⁰; (C₂-C₄)OH optionally substituted with NR⁹R¹⁰; (C₂-C₃)alkoxy(C₁-C₂)alkyl optionally substituted with OH or NR⁹R¹⁰.

2. A compound as defined in Claim 1 wherein:

25 X represents O;

A represents C(O) or CH(OH);

30 R¹ represents C₁-C₆ alkyl substituted and/or terminated with OR⁸, C(O)OR⁸, C(O)NR⁹R¹⁰ or NR⁹R¹⁰ wherein said latter four groups are optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

or

R¹ represents Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl optionally

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

85

substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, C₁-C₆ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶, C(O)NR⁹R¹⁰ and NR⁹R¹⁰ wherein said latter five groups are optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

5

R² and R³ independently represent C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, OR⁶, C(O)OR⁶ and NR⁹R¹⁰ wherein said latter three groups are optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

10

R⁴ represents C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶ wherein said OR⁶ group is optionally substituted and/or terminated as defined hereinbefore;

15

wherein R⁶, R⁹ and R¹⁰ are as hereinbefore defined.

3. A compound as defined in Claim 1 or 2 wherein:

20

A represents C(O) and X represents O;

R¹ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

25

or

R¹ represents Het or C₁-C₆ alkylHet optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from C₁-C₆ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

30

R² represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo and OR⁶;

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

86

R³ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

5 R⁴ represents C₁-C₆ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

wherein R⁶, R⁹ and R¹⁰ are as hereinbefore defined.

4. A compound as defined in any of the preceding claims wherein:

10

A represents C(O) and X represents O;

15 R¹ represents C₁-C₄ alkyl, an azetidiny group substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from C₃-C₄ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

or

20 R¹ represents a (C₁-C₆)pyridinyl group which may be optionally substituted with one or more substituent groups selected from C₃-C₄ alkyl, OR⁶, C(O)OR⁶ and C(O)NR⁹R¹⁰;

R² represents C₁-C₃ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo and OR⁶;

25 R³ represents C₁-C₄ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

R⁴ represents C₁-C₃ alkyl optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR⁶;

30

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

87

wherein R^6 is H or a C_1 - C_4 alkyl group and wherein R^9 and R^{10} are independently selected from methyl or ethyl groups.

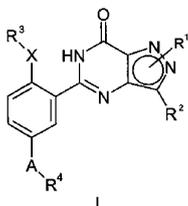
5. A compound according to any of the preceding claims wherein:
- 5 A represents C(O) and X represents O;
- R^1 represents C_2 - C_3 alkyl group substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from OR^6 or $C(O)OR^6$;
- 10 R^2 represents C_2 - C_3 alkyl, and is preferably ethyl, optionally substituted and/or terminated with one or more substituent groups selected from halo and OR^6 ;
- 15 R^3 represents C_3 - C_4 alkyl, and is preferably propyl, optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR^6 ;
- 20 R^4 represents C_1 - C_2 alkyl, and is preferably ethyl, optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo and OR^6 ;
- wherein R^6 is H or a C_2 - C_4 alkyl group.
- 25 6. Compound as defined in any of Claims 1 to 5 for use as a pharmaceutical or as an animal medicament.
7. A formulation comprising a compound as defined in any of Claims 1 to 5 in admixture with a pharmaceutically or veterinarily acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 30

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

88

8. The use of a compound as defined in any of Claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament for the curative or prophylactic treatment of a medical condition for which inhibition of cGMP PDE5 is desired.
9. Use as claimed in Claim 8 wherein the condition is male erectile dysfunction (MED), impotence, female sexual dysfunction (FSD), clitoral dysfunction, female hypoactive sexual desire disorder, female sexual arousal disorder, female sexual pain disorder or female sexual orgasmic dysfunction (FSOD) or a cardiovascular disorder.
10. The use of a compound of general formula I:



- 15 or pharmaceutically or veterinarily acceptable salts, solvates, polymorphs or pro-drugs thereof wherein:

A represents C(O) or CH(OH);

- 20 X represents O or NR⁵;

- R¹, R², R³ and R⁵ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆
- 25

alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or when X represents NR⁵ then R³ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring which is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;

R² represents H, halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups may all be optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR⁶, OC(O)R⁶, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, NR⁶C(O)NR⁷R⁸, NR⁶C(O)OR⁶, OC(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, SO₂NR⁹R¹⁰, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl wherein said latter five substituent and/or terminal groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);

R⁸ represents H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷);

R⁷ and R⁸ independently represent H, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo,

cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or R⁷ and R⁸ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

5

R⁹ and R¹⁰ independently represent H, C(O)R⁶, SO₂R¹¹, C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl (which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷); or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

10

wherein when R⁷ and R⁸, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are bound form a heterocyclic ring, said heterocyclic ring is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from: halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;

15

20

R¹¹ represents a C₁-C₆ alkyl, Het, C₁-C₆ alkylHet, aryl or C₁-C₆ alkylaryl group is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, OR¹², OC(O)R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹²C(O)OR¹², OC(O)NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SO₂R¹⁷;

25

R¹² represents H or C₁-C₆ alkyl;

R¹³ and R¹⁴ independently represent H or C₁-C₆ alkyl; or R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

30

WO 02/074312

PCT/IB02/00679

91

R¹⁵ and R¹⁶ independently represent H, C(O)R¹², SO₂R¹⁷ or C₁-C₆ alkyl; or R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen atom to which they are bound can form a heterocyclic ring;

5 R¹⁷ represents C₁-C₆ alkyl;

Het represents an optionally substituted four- to twelve-membered heterocyclic group, which group contains one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulphur and mixtures thereof in the
10 manufacture of a medicament for the curative or prophylactic treatment of a medical condition selected from premature labour, dysmenorrhoea, nitrate induced tolerance, pre-eclampsia, Kawasaki's syndrome, nitrate tolerance, multiple sclerosis, diabetic nephropathy, neuropathy including autonomic and peripheral neuropathy and in particular diabetic neuropathy
15 and symptoms thereof (e.g. gastroparesis), peripheral diabetic neuropathy, Alzheimer's disease, acute respiratory failure, psoriasis, skin necrosis, cancer, metastasis, baldness, nutcracker oesophagus, anal fissure, haemorrhoids, hypoxic vasoconstriction, , hypoxic vasoconstriction, diabetes, type 2 diabetes mellitus, the insulin resistance
20 syndrome, insulin resistance, impaired glucose tolerance, as well as the stabilisation of blood pressure during haemodialysis.

【手続補正書】

【提出日】平成15年2月13日(2003.2.13)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

国際特許出願WO 94/28902およびWO 01/27112、並びに欧州特許出願EP - A - 0526004は様々な症状、特にMEDの治療における特定のピラゾロ[4,3-d]ピリミジノン化合物の使用を開示している。Estrade M.らの“Effect of a cGMP-specific Phosphodiesterase inhibitor on retinal function”, European Journal of Pharmacology, アムステルダム, オランダ, 第352巻, 第2/3号, 第157~163頁(1998年)は網膜機能におけるcGMP - 特異的PDE阻害剤の効果を開示している。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本明細書で使用される「C₁~C₆アルキル」(アルキルHetおよびアルキルアリアル基のアルキル部分を含む)なる用語はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシル基を包含する。特に断りがなければ、十分な数の炭素原子がある場合のアルキル基は直鎖状または分枝状であり、飽和または不飽和である。使用するのに好ましいC₁~C₆アルキル基はC₁~C₃アルキル基である。本明細書で使用される「C₂~C₆アルケニル」および「C₂~C₆アルキニル」なる用語はそれぞれ1個またはそれ以上の二重または三重炭素-炭素結合を有するC₂~C₆基を包含する。さもなければ、「C₂~C₆アルケニル」および「C₂~C₆アルキニル」なる用語は「C₁~C₆アルキル」なる用語と同様に定義される。また、本明細書で使用される「C₁~C₆アルキレン」なる用語はその基の2ヶ所で結合することができるC₁~C₆基を包含し、さもなければ「C₁~C₆アルキル」と同様に定義される。「アシル」なる用語はC(0)-(C₁~C₆)アルキルを包含する。

【手続補正書】

【提出日】平成15年4月4日(2003.4.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

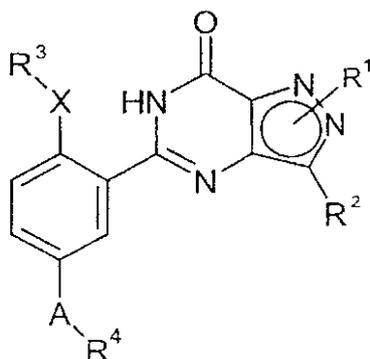
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I

【化 1】



I

の化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容しうる塩、溶媒和物、多形体またはプロドラッグ。

上記式 I 中、A は C(O) であり、X は O であり；

R¹ は OR⁶、C(O)OR⁶ および C(O)NR⁹R¹⁰ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または

R¹ は場合により C₁ ~ C₆ アルキル、OR⁶、C(O)OR⁶ および C(O)NR⁹R¹⁰ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される Het または C₁ ~ C₆ アルキル Het であり；

R² は場合によりハロおよび OR⁶ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R³ は場合によりハロおよび OR⁶ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁴ は場合によりハロおよび OR⁶ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁶ は H、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリーールまたは C₁ ~ C₆ アルキルアリーールであり；

R⁹ および R¹⁰ は独立して H、C(O)R⁶、SO₂R¹¹、C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリーールまたは C₁ ~ C₆ アルキルアリーールであるか、または R⁹ および R¹⁰ はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって 4 ~ 12 員の複素環式環系を形成することができ；

R¹¹ は C₁ ~ C₆ アルキル、Het、C₁ ~ C₆ アルキル Het、アリーールまたは C₁ ~ C₆ アルキルアリーール基であり；

C₁ ~ C₆ アルキルはアルキル Het およびアルキルアリーール基のアルキル部分を包含し、ここで使用される場合、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシル基を包含し、また十分な数の炭素原子が存在する場合、直鎖状または分枝状であり、飽和または不飽和であり、または環状、非環状または部分的に環状 / 非環状であり；

C₂ ~ C₆ アルキルはそれぞれ 1 個またはそれ以上の二重または三重炭素 - 炭素結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニルおよび C₂ ~ C₆ アルキニル基を包含し；

Het 基は場合により置換されるアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリダジニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ペペリジニル、ピラゾリル、イミダゾピリジニルおよびピペラジニルからなる群より選択される 4 ~ 12 員の複素環式環系であり；そして

R⁶、R⁹、R¹⁰ および R¹¹ のアリーール基は 6 ~ 10 員の炭素環式芳香族基である。

【請求項 2】

A は C(O) であり、X は O であり；

R¹ は OR⁶、C(O)OR⁶ および C(O)NR⁹R¹⁰ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または

R^1 は Het または $C_1 \sim C_6$ アルキル Het であり ;

R^2 、 R^3 および R^4 は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル であり ;

R^6 は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキル Het、アリーールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール であり ;

R^9 および R^{10} は独立して H、 $C(O)R^6$ 、 SO_2R^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキル Het、アリーールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール であるか、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 10 員の複素環式環系を形成することができ ;

R^{11} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキル Het、アリーールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール基 であり ;

ここで、Het 基は、場合により置換されるアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリダジニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピペリジニル、ピラゾリル、イミダゾピリジニルおよびピペラジニルからなる群より選択される、場合により置換される 4 ~ 12 員の複素環式環系であり ; そして

R^6 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のアリーール基は 6 ~ 10 員の炭素環式芳香族基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$C_1 \sim C_6$ アルキル、Het、 $C_1 \sim C_6$ アルキル Het ; OR^6 、 R^9 または R^{10} のアリーールまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール基 ; または SO_2R^{11} はすべて場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結され ;、

R^{12} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキル であり ;

R^{13} および R^{14} は独立して H または $C_1 \sim C_6$ アルキル であるか、または R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 10 員の複素環式環系を形成することができ ;

R^{15} および R^{16} は独立して H、 $C(O)R^{12}$ 、 SO_2R^{17} または $C_1 \sim C_6$ アルキル であるか、または R^{15} および R^{16} はそれらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 10 員の複素環式環系を形成することができ ; そして

R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキル である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^9 および R^{10} 、 R^{13} および R^{13} または R^{15} および R^{16} がそれらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 10 員の複素環式環系を形成する複素環式環系はアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、トリアゾリル、テトラゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラゾリルおよびピペラジニルからなる群より選択され、そして場合によりハロ、シアノ、ニトロ、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SO_2R^{17} から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結され、ここで R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は請求項 3 で定義された通りである、請求項 1 ~ 3 の何れかの項記載の化合物。

【請求項 5】

R^6 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のアリーール基はフェニルおよびナフチルから選択される、請求項 1 ~ 4 の何れかの項記載の化合物。

【請求項 6】

A は $C(O)$ であり、X は O であり ;

R^1 は $C_3 \sim C_4$ アルキル、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ および $C(O)NR^9R^{10}$ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換および / または終結される $C_1 \sim C_4$ アルキル、アゼチジニル基であるか、または

R^1 は場合により $C_3 \sim C_4$ アルキル、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ および $C(O)NR^9R^{10}$ から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換される ($C_1 \sim C_6$) ピリジニル基 であり ;

R^2 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_3$ アルキルであり;

R^3 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_4$ アルキルであり;

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_3$ アルキルであり;そして

R^6 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、そしてここで R^9 および R^{10} は独立してメチルまたはエチル基から選択される、請求項1~5の何れかの項記載の化合物。

【請求項7】

R^1 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の場合により置換および/または終結されるHetまたはアルキルHet基はアゼチジニルおよびメチルピリジニルからなる群より選択される、請求項1~6の何れかの項記載の化合物。

【請求項8】

AはC(O)であり、XはOであり;

R^1 は OR^6 またはC(O) OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_2 \sim C_3$ アルキル基であり;

R^2 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_2 \sim C_3$ アルキル、好ましくはエチルであり;

R^3 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_3 \sim C_4$ アルキル、好ましくはプロピルであり;

R^4 は場合によりハロおよび OR^6 から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換および/または終結される $C_1 \sim C_2$ アルキル、好ましくはエチルであり;そして

R^6 はHまたは $C_2 \sim C_4$ アルキル基である、請求項1~7の何れかの項記載の化合物。

【請求項9】

薬剤として、または動物用薬剤として使用される請求項1~8の何れかの項記載の化合物。

【請求項10】

請求項1~9の何れかの項記載の化合物を薬学的または獣医学的に許容しうる補助剤、希釈剤または担体と混合して含有する製剤。

【請求項11】

男性勃起障害(MED)、インポテンス、女性の性機能不全(FSD)、陰核の機能不全、女性の性的欲求低下障害、女性の性的興奮障害、女性の性交疼痛障害または女性のオルガズム障害(FSOD)または心臓血管疾患のための薬剤の製造における請求項1~10の何れかの項記載の化合物の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor's Name Fujita B 02/00679
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/505 C07D487/04 A61P3/00 A61P15/00 A61P25/00 //(C07D487/04, 239:00, 231:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB)); 22 December 1994 (1994-12-22) Compounds (1) page 2, paragraph 3	1-10
X	ESTRADE M ET AL: "EFFECT OF A CGMP-SPECIFIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR ON RETINAL FUNCTION" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 352, no. 2/3, 1998, pages 157-163, XP000872495 ISSN: 0014-2999 compound GF248 abstract	1-10
--- --		
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimant *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* occurrence of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 June 2002	11/06/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 58119 Paternoster 2 NL - 2380 PV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Fritz, M	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No
PCT/IB 02/00679

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 526 004 A (PFIZER LTD ; PFIZER (US)) 3 February 1993 (1993-02-03) compounds (I); examples abstract -----	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No.					
Information on patent family members		Pub. No. 02/00679					
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
WO 9428902	A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998			
			AU 676571 B2	13-03-1997			
			AU 6797394 A	03-01-1995			
			CA 2163446 A1	22-12-1994			
			CN 1124926 A ,B	19-06-1996			
			CZ 9503242 A3	17-07-1996			
			DE 69408981 D1	16-04-1998			
			DE 69408981 T2	02-07-1998			
			DK 702555 T3	06-04-1998			
			WO 9428902 A1	22-12-1994			
			EP 0702555 A1	27-03-1996			
			ES 2113656 T3	01-05-1998			
			FI 955911 A	08-12-1995			
			GR 3026520 T3	31-07-1998			
			IL 109873 A	27-12-1998			
			IL 121836 A	27-12-1998			
			JP 11286444 A	19-10-1999			
			JP 11263728 A	28-09-1999			
			JP 2925034 B2	26-07-1999			
			JP 9503996 T	22-04-1997			
			KR 262926 B1	01-09-2000			
			LV 12269 A	20-05-1999			
			LV 12269 B	20-08-1999			
			NO 954757 A	24-11-1995			
			NO 20000702 A	24-11-1995			
			NO 20000703 A	24-11-1995			
			NZ 266463 A	24-03-1997			
			NZ 314110 A	23-02-2001			
			PL 311948 A1	18-03-1996			
			RU 2130776 C1	27-05-1999			
			ZA 9404018 A	08-12-1995			
			EP 0526004	A	03-02-1993	AT 159019 T	15-10-1997
						AU 636816 B2	06-05-1993
						AU 1954592 A	11-03-1993
						BR 1100029 A3	06-06-2000
BR 9202525 A	16-03-1993						
CA 2073226 A1	10-01-1993						
CN 1068329 A ,B	27-01-1993						
CZ 281316 B6	14-08-1996						
DE 69222595 D1	13-11-1997						
DE 69222595 T2	12-02-1998						
DK 526004 T3	03-11-1997						
EG 19978 A	31-10-1996						
EP 0526004 A1	03-02-1993						
ES 2107506 T3	01-12-1997						
FI 923157 A	10-01-1993						
FI 980420 A	24-02-1998						
GR 3025424 T3	27-02-1998						
HU 220046 B	28-10-2001						
HU 9500119 A3	28-06-1995						
IE 922222 A1	13-01-1993						
IL 102368 A	23-07-1996						
JP 2554824 B2	20-11-1996						
JP 5202050 A	10-08-1993						
KR 9511739 B1	09-10-1995						
MX 9204021 A1	01-07-1993						
NO 180750 B	03-03-1997						

Form: PCT/ISA(210 (patent family annex)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 02/06679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0526004	A	NZ 243472 A	23-12-1993
		PL 170615 B1	31-01-1997
		PL 170893 B1	28-02-1997
		RU 2114113 C1	27-06-1998
		US 5426107 A	20-06-1995
		US 5272147 A	21-12-1993
		ZA 9205084 A	10-01-1994

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/08	A 6 1 P 7/08	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/14	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/08	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/10	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 3

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 シャーロット・モイラ・ノーフォー・アラートン
イギリス国ケントCT13 9NJ . サンドウィッチ . ラムズゲイトロード . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72) 発明者 クリストファー・ゴードン・バーバー
イギリス国ケントCT13 9NJ . サンドウィッチ . ラムズゲイトロード . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72) 発明者 マーク・イーアン・ケンプ
イギリス国ケントCT13 9NJ . サンドウィッチ . ラムズゲイトロード . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF02 FF05 GG03 HH01 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA14

NA15	ZA02	ZA15	ZA16	ZA20	ZA24	ZA33	ZA34	ZA36	ZA40
ZA44	ZA45	ZA59	ZA66	ZA68	ZA81	ZA89	ZA92	ZB13	ZB26
ZC20	ZC35	ZC41							