

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 1536/2011 (51) Int. Cl. : C07D 487/04 (2006.01)
(22) Anmeldetag: 20.10.2011
(43) Veröffentlicht am: 15.05.2013

(73) Patentanmelder:
TECHNISCHE UNIVERSITÄT WIEN
1040 WIEN (AT)

(56) WO 2011/126250A2 (SK Chemicals Co., Ltd., S. Korea) 13.10.2011. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 155:544756 CA
Kumar, Rajesh; Joshi, Y. C. "A highly efficient synthesis of 3H-1,5-benzodiazepine derivatives using lanthanum(III) nitrate hexahydrate as a catalyst." Journal of the Indian Chemical Society (2008), 85(10), 1045-1049. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 151:78060 CA.
EP 1199070A2 (Pfizer Limited, UK; Pfizer Inc.) 24.04.2002. Chemical Abstracts online [Retrieved on 14.07.2006]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 136:335540 CA

WO2001/094350A1 (Almirall Prodesfarma S.A., Spain) 21.11.2001. Chemical Abstracts online [Retrieved on 14.07.2006]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 136:37621 CA.
EP 995750A1 (Pfizer Inc., USA; Pfizer Limited) 26.04.2000. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 132:293774 CA.
DE 19827640A1 (Bayer A.-G., Germany) 23.12.1991. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 132:49985 CA
WO1999/024433A1 (Bayer Aktiengesellschaft, Germany) 20.05.1999. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 130:352283 CA

(54) DIAZABICYCLO- UND DIAZASPIRO-ALKANDERIVATE ALS PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITOREN

(57) Die vorliegende Erfindung beschreibt neue PDE5-Hemmer welche einen Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanrest enthalten. Diese Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanreste können als komformativ fixierte Piperazin-Analoga aufgefaßt werden, wobei einige dieser neuen Verbindungen beispielsweise im Vergleich zu Vardenafil und Sildenafil verbesserte Eigenschaften aufweisen

010621
20

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung beschreibt neue PDE5-Hemmer welche einen Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanrest enthalten. Diese Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanreste können als komformativ fixierte Piperazin-Analoga aufgefaßt werden, wobei einige dieser neuen Verbindungen beispielsweise im Vergleich zu Vardenafil und Sildenafil verbesserte Eigenschaften aufweisen.

010621

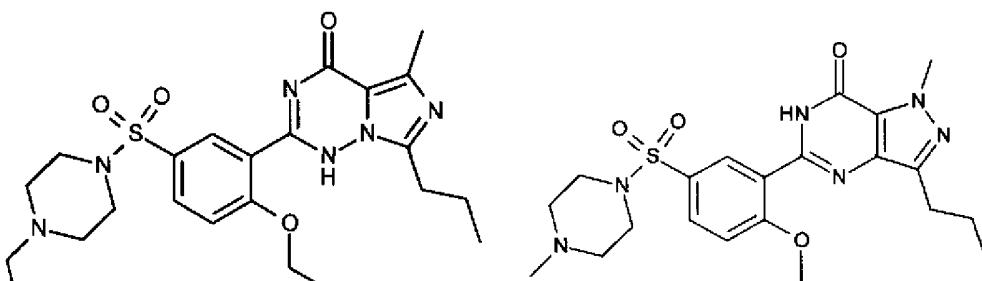
**Diazabicyclo- und Diazaspiro-Alkanderivate als Phosphodiesterase-5
Inhibitoren**

Zyklisches Guanosin 3',5'-monophosphat (cGMP) bzw. zyklisches Adenosin

- 5 3',5'-monophosphat (cAMP) sind sekundäre Botenstoffe, die eine Vielzahl von essenziellen biologischen Prozessen regulieren, zu denen unter anderem kardiovaskuläre Muskelaktivität, Genexpression, Neurotransmission und hormonale Sekretionen zählen. Die Familie der zyklischen Nukleotid Phosphodiesterasen (PDEs) katalysieren die Hydrolyse dieser zyklischen Nukleotide zu den entsprechenden 5'
- 10 Monophosphaten und deaktivieren dabei die Signaltransmission.

Innerhalb der zahlreichen bekannten PDE Subtypen, stellt der cGMP spezifische Subtyp 5 (PDE5) ein prominentes pharmazeutisches Target dar. PDE5 ist in vaskulären glatten Muskelzellen stark exprimiert und zeigt eine regiospezifische

- 15 Verteilung und hat somit eine wesentliche Bedeutung in der Beeinflussung des Tonus der glatten Muskulatur und des Blutflusses. Pharmazeutika, die als selektive PDE5-Hemmer wirken, inkludieren Sildenafil (US5250534) und Vardenafil (WO99/24433) und stellen wichtige Wirkstoffe zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und gewisser Formen der pulmonalen Hypertonie dar.



20

Vardenafil (Levitra)

Sildenafil (Viagra)

Eine große Anzahl von Beschwerden steht unter dem Einfluss der Signalübertragung von cGMP, und eine Behandlung mit PDE5 Inhibitoren wurde für viele dieser Beschwerden beansprucht.

25

Die internationalen Patentanmeldungen WO94/28902 und WO99/24433 offenbaren PDE5 Inhibitoren zur Behandlung der männlichen erektilen Dysfunktion

010621

und weiblicher Sexualstörungen. WO99/02161 offenbart PDE5 Inhibitoren zur Behandlung von Prostatakrankheiten. WO02/40027 beansprucht PDE5 Inhibitoren für die Behandlung vorzeitiger Ejakulation in Patienten mit normaler erektiler Funktion.

- 5 Das EP1097911 offenbart die Verwendung von PDE5 Inhibitoren zur Behandlung von pulmonaler Hypertonie. Prasad et al. (*New Engl J Med* 2000; 343: 1342) postulieren die Anwendbarkeit von Sildenafil in primärer (idiopathischer) pulmonaler Hypertonie. Des Weiteren beschreiben Ghofrani et al. (*Lancet* 2002; 360: 895) Effekte einer Sildenafiltherapie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei
- 10 Lungenfibrose.

WO03/101276 offenbart die Anwendbarkeit von PDE5 Inhibitoren zur Verhinderung oder Limitierung von Verletzungen bei myokardischer Ischemia und Reperfusion bei Herzoperationen.

- 15 WO02/13798 zeigt eine Methode zur Behandlung des Insulinresistenzsyndroms mit PDE5 Hemmern auf. WO02/60422 beansprucht Vardenafil für die Behandlung von Diabetes mellitus. WO2007/010337 offenbart PDE5 Inhibitoren zur Prävention oder Behandlung von Adipositas.

- 20 WO01/51042 beansprucht PDE5 Inhibitoren für diabetischen Ulzera. Des Weiteren beschreibt WO02/15893 die Behandlung von chronischen venösen Ulzera, Dekubitus und akuten Wunden. WO03/063875 beansprucht PDE5 Hemmer zur Behandlung oder Prävention von Narbenbildung oder Fibrose.

- 25 WO03/066061 beansprucht die Verwendung von Pyrazolopyrimidinon PDE5 Inhibitoren für die Behandlung von polyzystischem Ovarialsyndrom.

- 30 WO2006/091542 zeigt, dass die selektive Steigerung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke durch Verabreichung von PDE5 Hemmern eine gezielte Zufuhr von Therapeutika zu anormalem Hirngewebe wie etwa Hirntumor ermöglicht.

WO2006/112973 zeigt eine effektive Behandlung von Schizophrenie und verwandten psychischen Störungen mit PDE5 Inhibitoren, die in das zentrale Nervensystem eindringen.

5 WO2006/180088 beansprucht PDE5 Hemmer zur Prävention und Behandlung von Hypopigmentierungsstörungen wie Vitiligo (erworbene Depigmentierung der Epidermis).

10 WO2009/067273 zeigt den Nutzen von PDE5 zur Behandlung von Arthrosebedingten Schmerzen.

15 WO 2005/089766 zeigt die Anwendung von PDE5-Hemmern bei Krankheiten welche im Zusammenhang mit zerebrale vaskuläre Reaktivität stehen. Des Weiteren wird die Anwendung von PDE5-Hemmern bei multipler Sklerose sowie die neuroprotektive Wirkung im Zusammenhang von Gehirnschlag und Alzheimer beschrieben (Pifarre, Paula; et al., *Acta Neuropathologica* (2011), 121(4), 499-508.)

20 Dieser große Bereich an Forschung und Entwicklung indiziert das profunde therapeutische Interesse an PDE5 Inhibitoren. Jedoch der Schwerpunkt dieser Aktivitäten lag mehr auf neuen Anwendungen und neuen Darreichungsformen als an neuen Verbindungen. Somit bleibt ein ausgesprochener Bedarf an neuen PDE5 Hemmern, welche die Eigenschaften von bekannten PDE5 Hemmern wie Sildenafil und Vardenafil verbessern.

25 Einige Analoga von Sildenafil und Vardenafil sind bereits bekannt. Dazu gehören Prodrugs wie Sildenafil N-oxid (WO2009/000798) oder Metaboliten wie Norsildenafil (WO00/44363). Weiters wurden Sildenafil Analoga beschrieben, in den statt eines Phenylringes ein Benzopyran oder 1,3-Benzodioxol vorkommt (Kim et al., *Bioorg Med Chem* 2001; 9: 1609–1616) sowie Sildenafil Analoga mit kurzen Alkyl 30 Substituenten am Phenylrest (Paramashivappa et al., *J Aric Food Chem* 2002; 50: 7709-13). Struktur-Aktivitätsbeziehungen wurden auf Basis dieser und anderer chemischer Modifikationen vorgeschlagen (*inter alia*, Yoo et al., *Bioorg Med Chem Lett.* 2007; 17(15): 4271-4; Flores Toque et al., *J Med Chem.* 2008; 51(9): 2807-15; Erös et al., *Curr Med Chem* 2008; 15: 1570-85). Jedoch enthalten keine der

010621

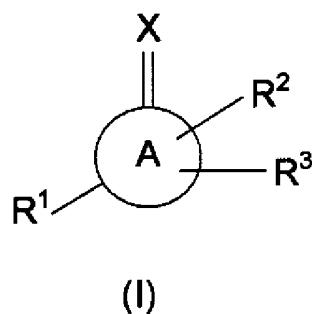
beschriebenen Analoga solche Modifikationen, in denen die Piperazin-Substruktur, welche für Sildenafil und Vardenafil charakteristisch ist, überbrückt ist.

Kurze Beschreibung der Erfindung

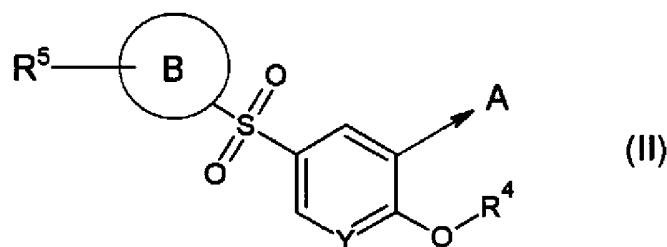
- 5 Die vorliegende Erfindung beschreibt neue PDE5-Hemmer welche einen Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanrest enthalten. Diese Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanreste können als komformativ fixierte Piperazin-Analoga aufgefaßt werden, wobei überraschenderweise gefunden wurde, dass einige dieser neuen Verbindungen z.B. im Vergleich zu Vardenafil und Sildenafil verbesserte
- 10 Eigenschaften besitzen.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



- 15 worin
- A** ein bicyclischer Heterozyklus, und
- X** O oder S, und
- R²** und **R³** jeweils unabhängig voneinander von H, C₁₋₆Alkyl, C₇₋₁₀Aralkyl oder C₆₋₁₀Heteroaralkyl, und
- 20 **R¹** ein Rest der Formel (II),



worin

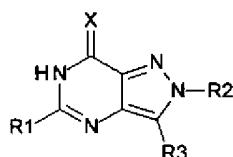
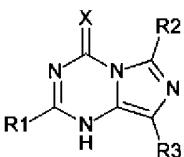
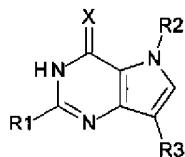
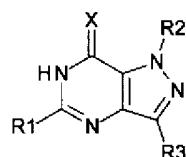
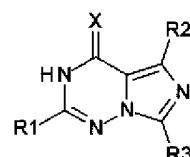
Y C oder N, und

R⁴ C₁₋₅Alkyl oder C₁₋₄Alkoxyalkyl, und

010621
-5-**B** bicyclisches oder spiro-Heterocycloalkyl und**R⁵** C₁₋₅Alkyl oder C₇₋₁₀Aralkyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Ein Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei **A** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



und R¹, R², R³ und X wie vorstehend definiert sind.

10

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei **R²** Methyl und **R³** Propyl bedeuten.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei **X** O bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei **B** einen Diazabicyclo- oder Diazaspiroring darstellt.

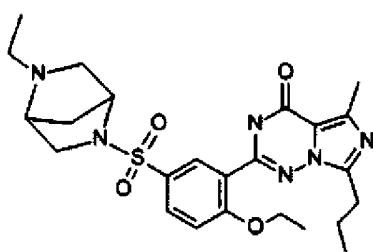
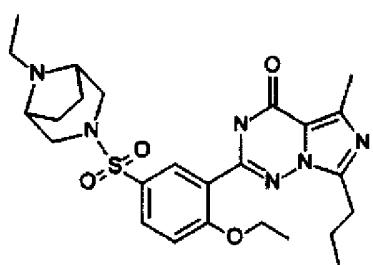
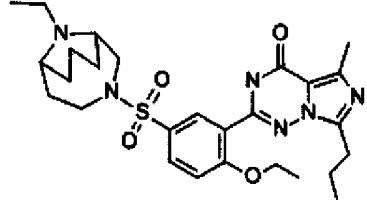
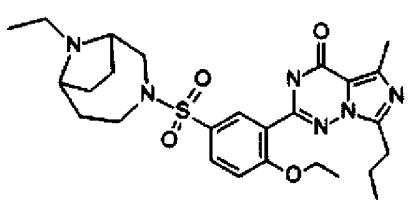
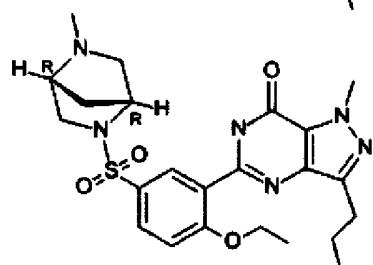
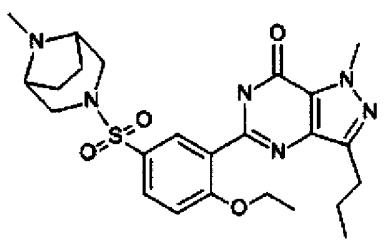
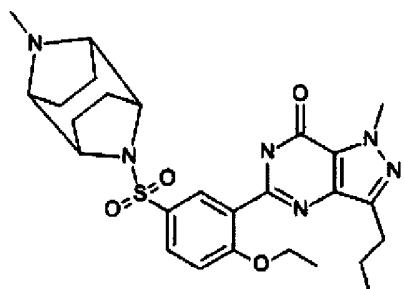
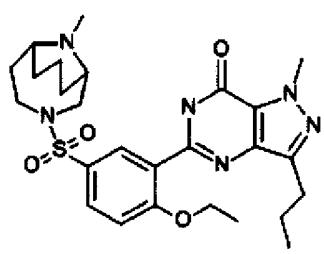
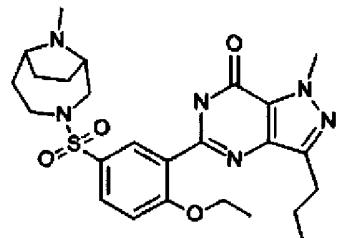
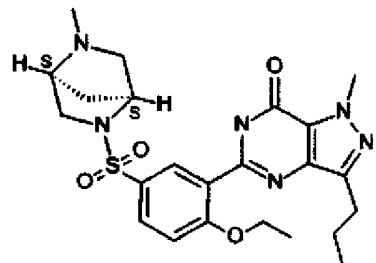
Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei **R⁴** Ethyl oder Methoxypropyl bedeutet.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei **Y** C bedeutet.

25

010621

Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel

5 (I), oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, zur Verwendung als Arzneimittel.

010621
-7-

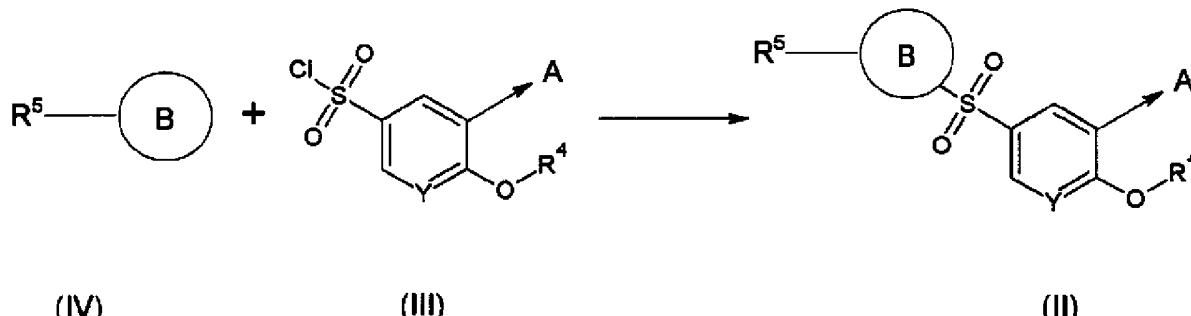
Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, zur Verwendung als Arzneimittel mit PDE5 inhibierender Wirkung.

- 5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 10 Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung in der Behandlung und/oder Prävention von männlichen Erektionsstörungen oder vorzeitiger Ejakulation, weiblicher sexueller Dysfunktion, Frühgeburten, Dysmenorrhö, gutartige Hyperplasie der Prostata, Blasenentleerungsstörung, Inkontinenz, instabiler und Variant-(Prinzmetal-)Angina, Bluthochdruck, pulmonale Hypertonie, kongestivem Herzversagen, Atherosklerose, ischämischen Schlaganfall, peripher arteriosklerotische Gefäßerkankung, Zuständen einer verringerten Durchgängigkeit der Blutgefäße, chronischem Asthma, Bronchitis, allergischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaukom, retinale mikrovaskuläre Erkrankung, Schmerzen, die von degenerativen Gelenkerkrankungen, Krankheiten, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet, Depigmentierungsstörungen der Haut, Schizophrenie, Zuständen, die die vorübergehende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke erfordern, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.
- 15 Hypertonie, kongestivem Herzversagen, Atherosklerose, ischämischen Schlaganfall, peripher arteriosklerotische Gefäßerkankung, Zuständen einer verringerten Durchgängigkeit der Blutgefäße, chronischem Asthma, Bronchitis, allergischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaukom, retinale mikrovaskuläre Erkrankung, Schmerzen, die von degenerativen Gelenkerkrankungen, Krankheiten, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet, Depigmentierungsstörungen der Haut, Schizophrenie, Zuständen, die die vorübergehende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke erfordern, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.
- 20 Zuständen, die die vorübergehende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke erfordern, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.
- 25 Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) und mindestens eine weitere, von Formel (I) verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.
- 30 Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine

Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine

010821

Verbindung der allgemeinen Formel (VI) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt wird, wobei die A, B, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutung aufweisen.



5

Definitionen

C₁₋₆-Alkyl bezeichnet einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffen. Beispiele für Alkyl umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Methyl, Ethyl, Propyl (einschließlich n-Propyl und Isopropyl), Butyl (einschließlich n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und t-Butyl), Pentyl (einschließlich n-Pentyl und Isoamyl), Hexyl, und dergleichen.

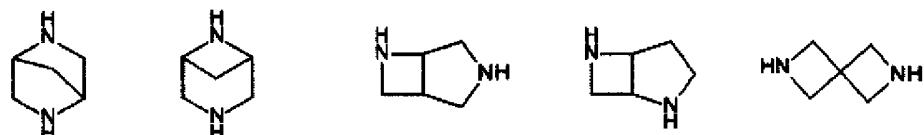
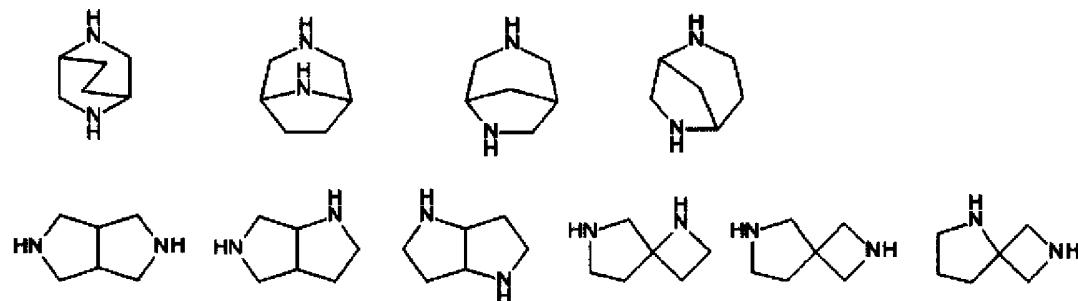
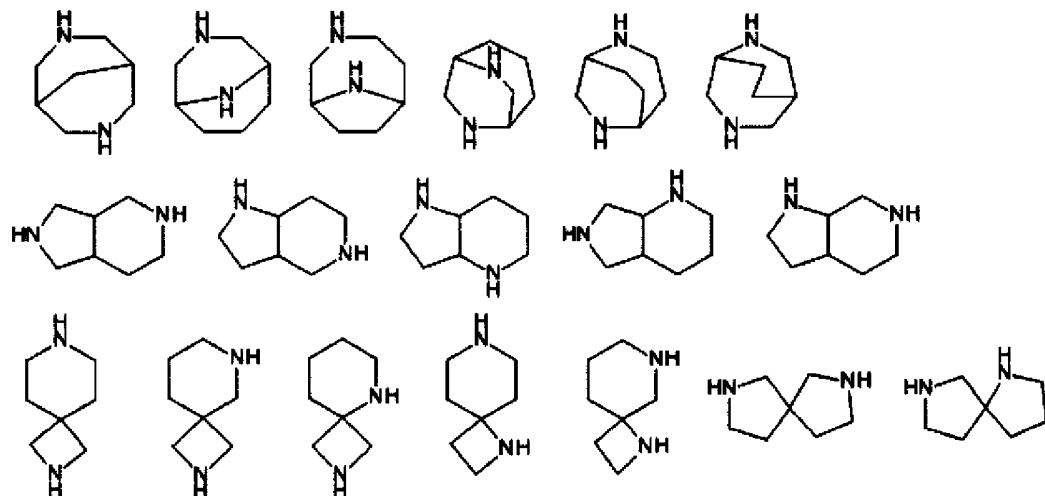
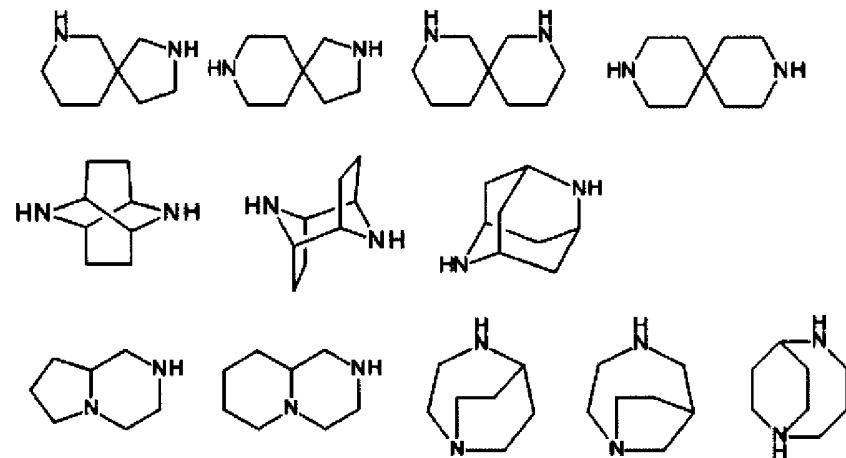
C₁₋₄-Alkoxy bezeichnet einen Alkylrest, wie er vorstehend definiert ist, der direkt an ein Sauerstoffatom gebunden ist (d. h. -OC₁₋₄-Alkyl). Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, t-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy und dergleichen.

Aralkyl umfasst eine nicht-zyklische Alkylgruppe, in der ein an einem Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Arylgruppe ersetzt ist, wie beispielsweise Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, Phenethyl, Diphenethyl und dergleichen.

20 Heteroaralkyl umfasst eine nicht-zyklische Alkylgruppe, in der ein an einem Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Arylgruppe ersetzt ist, wobei die Arylgruppe ein oder mehrere Heteroatome enthält.

Heterocycloalkyl bezieht sich auf 7 - 11 Kohlenstoffatome umfassende gesättigte bipyklische, überbrückte oder spiro-Ringsysteme, welche anstelle von zwei Kohlenstoffatomen zwei Stickstoffatome enthalten. Bevorzugt liegen zwischen den beiden Stickstoffatomen jeweils mindestens zwei Kohlenstoffatome. Beispiele für solche bicyclischen, überbrückten oder spiro-Heterocycloalkylreste sind:

01.06.21.

Diazabicyclo- und Diazaspiro-heptane**Diazabicyclo- und Diazaspiro-octane****Diazabicyclo- und Diazaspiro-norbornane****Weitere Diazabicyclo- und Diazaspiroalkane**

010621
-10-

In einer Ausführungsform umfasst die Erfindung PDE5-Hemmer, welche einen Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanrest enthalten sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salze und polymorphen Formen.

- 5 Pharmazeutisch akzeptable Salze der von der Erfindung beanspruchten Verbindungen umfassen z.B. nicht-toxische Salze mit anorganischen Säuren wie z. B. Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter- und Phosphorsäure, sowie mit Carbonsäuren oder anorganischen oder organischen Sulfonsäuren. Nicht einschränkende Beispiele für die letzterwähnten Klassen von
- 10 Salzen umfassen Acetat-, Benzoat-, Succinat-, Saccharat-, Fumarat-, Maleat-, Lactat-, Citrat-, Tartrat-, Gluconat-, Kampfersulfonat-, Methansulfonat-, Ethansulfonat-, Benzolsulfonat-, Tosylat-, Phenylsulfonat-, Napthalinsulfonat-, Sulfamat- und Pamoat-Salze. Weitere nicht-limitierende Beispiele umfassen Ascorbat-, Carbonat-, 2-Hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat sowie Salze von *N,N*-Bis(carboxymethyl)-glycin. Weitere
- 15 pharmazeutisch akzeptable Salze stellen z. B. Ammoniumsalze dar, oder Salze, welche von den erfindungsgemäßen Verbindungen mit quartären Ammoniumsalzen wie z. B. 2-Hydroxy-*N,N,N*-trimethylethanaminium oder analogen Verbindungen des Ethylamins, Di- oder Triethylamins, Di- oder Triethanolamins, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylenediamin oder 2-Phenylethylamin gebildet
- 20 werden. Nicht-toxische Alkali- oder Erdalkali-Metallsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie z. B. Natrium, Kalium, Aluminium, Calcium, Magnesium oder Zink werden ebenfalls durch diese Erfindung umfasst.

Polymorphe Formen von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen

- 25 inkludieren amorphe und kristalline Formen (unterschieden durch unterschiedliche Anordnung und/oder Konformationen der Moleküle im Kristallgitter) sowie Hydrat- und Solvatformen. Solvate sind Kristallformen, die entweder stöchiometrische oder nicht-stöchiometrische Mengen eines Lösungsmittels enthalten. Handelt es sich bei dem eingelagerten Lösungsmittel um Wasser, so spricht man von Hydraten.

- 30 Für den Fachmann ist es klar, dass die Gesamtzahl der Wasserstoffatome in einer beliebigen erfindungsgemäßen Verbindung eine natürlich vorkommende Verteilung von Wasserstoffisopen enthält. Die überwiegende Mehrzahl (>99.98%) der Wasserstoffisotope besteht aus ^1H , ca. 0.015% bestehen aus dem stabilen Isotop

010621

²H (Deuterium) und ein extrem kleine Rest besteht aus radioaktivem ³H (Tritium). Dem Fachmann ist klar, dass dieses natürliche Isotopenverhältnis künstlich verändert werden kann und die so hergestellten isotopisch-analogen Verbindungen subtil veränderte pharmakokinetische Eigenschaften besitzen bzw. radioaktive Verbindungen

5 darstellen, deren pharmazeutische Eigenschaften jenen der Mutterverbindungen stark ähneln. Solche deuterierten oder tritierten Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen und deren pharmazeutisch akzeptable Derivate, Salze oder Kombinationen davon sind auch von der Erfindung mitumfasst.

10 In einer weiteren Ausführungsform umfasst die Erfindung überbrückte diazaheterocyclische Analoga von Sildenafil und Vardenafil entsprechend der allgemeinen Formel (I) sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salze und polymorphen Formen welche optional ein oder mehrere zusätzliche Therapeutika enthalten, mit optional einer oder mehreren zusätzlichen Verbindungen, welche im
15 Allgemeinen als sichere und pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe gelten.

Der Begriff „pharmazeutisch akzeptabler Trägerstoff“ bezieht sich auf ein Material, Zusammensetzung oder Trägersubstanz wie z. B. Flüssigkeit, festem Füllstoff, Verdünnungsmittel, Arzneistoffträger, Lösungsmittel oder Einkapselungs-
20 material, welches mit den anderen Inhaltsstoffen einer pharmazeutischen Formulierung verträglich ist. Es darf auch im Kontakt mit menschlichem oder Säugetier- gewebe keine exzessiven (einer vernünftigen Nutzen/Risiko Abwägung angemessen), Toxizitäten, Irritationen, allergische Reaktionen, Immunogenität oder andere medizinische Probleme oder Komplikationen hervorrufen. Der Begriff “allgemein als
25 ausreichend sicher” (“generally regarded as safe”, GRAS) bezieht sich auf Additive, welche sich aus langer Erfahrung für den menschlichen Verzehr eignen und welche in von der U.S. Food and Drug Administration aktuell gehaltenen Listen angeführt sind (siehe [http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/Generally RecognizedasSafeGRAS/GRASSubstancesSCOGSDatabase/ucm084104.htm](http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASSubstancesSCOGSDatabase/ucm084104.htm)).

30 Pharmazeutisch akzeptable Trägersubstanzen im Zusammenhang mit dieser Erfindung umfassen auch dauerhafte oder entfernbare implantierbare Medizin- produkte, welche mit den erfindungsgemäßen Verbindungen beschickt werden oder

010621
-12-

auf welche diese über eine Oberflächenfixierung zur langsamen oder verzögerten Freisetzung aufgetragen werden.

Solche Medizinprodukte können fest (z. B. vaskuläre oder urethrale Stents,

- 5 Katheder und Transplantate), halbfest oder gelatinös, optional resorbierbare biokompatible polymere Matrixeinlagen sein, welche entweder für die Einbringung in den Körper vorgeformt oder per Injektion subdermal, submucosal, subretinal, intravitreal, intramuskulär, oder intracerebroventriculär verabreicht werden.

- 10 Erfindungsgemäße pharmazeutische Darreichungsformen können auch die Form von flüssigen (Lösungen, Suspensionen, Emulsionen), halbfesten (Cremen, Salben, Gelen) oder festen Präparaten (Tabletten, Pillen, Kapseln, Lutschtabletten, Suppositorien) haben oder in Form von dispergierbaren Feststoffen (Puder) vorliegen. Diese Darreichungsformen können mittels Methoden, welche auf dem Gebiet der
- 15 Pharmazie gut etabliert und dokumentiert sind, wie z. B. beschrieben in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (ed. A. R. Gennard., 20th Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000), hergestellt werden.

In einer weiteren Ausführungsform beinhaltet die Erfindung Methoden zur

- 20 Behandlung von solchen Zuständen, von denen bekannt ist, dass sie durch die Inhibierung der Phosphodiesterase 5 verbessert werden können, indem eine therapeutische Menge eines überbrückten diazaheterozyclischen Analogons von Sildenafil und Vardenafil entsprechend der allgemeinen Formel (I) oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Hydraten oder Solvaten dargereicht wird. Die erfindungsgemäßen
- 25 Behandlungsmethoden umfassen die Herstellung des Kontaks des Säugetieres (inklusive des Menschen) mit einer definierten Menge von einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die Begriffe "verbessern" und "behandeln" können in diesem Zusammenhang

- 30 austauschbar verwendet werden und umfassen sowohl therapeutische als auch prophylaktische Aktionen, welche dazu dienen, das Entstehen der Krankheit oder der Störung bzw. deren Symptome (d.h., ein Zustand, welcher die normale Funktion einer Zelle, eines Gewebes, eines Organes oder eines Organsystems beeinflusst) zu unterdrücken, zu vermindern oder abzumildern, bzw. die nachteilige Zunahme oder

Verschlimmerung der Symptome aufzuhalten oder zu stabilisieren. Krankheiten oder Störungen, welche durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, umfassen sexuelle Dysfunktion, (insb. männliche erektilie Dysfunktion), Prostataerkrankung, kardiovaskuläre Störungen (Herzmuselerkrankung, systemische

- 5 Hypertonie, pulmonale Hypertonie), Insulinresistenz, diabetische Komplikationen (diabetische Nephropatie, retinale Mikrozirkulationsstörung einschließlich diabetischer Retinopathie und diabetischem Makulaödem), Hautgeschwüre und Fibrosen, Depigmentierungsstörungen der Haut, peripheren Schmerz (einschließlich Arthroseschmerzen), polyzystisches Ovarialsyndrom, psychiatrische Krankheiten 10 (insbesondere schizophrenoformen Störungen) und Leiden, die durch eine temporäre Öffnung der Blut-Hirn-Schranke gebessert werden können.

Die Auswahl der pharmazeutischen Darreichungsform, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen enthält und deren Verabreichungsweg zum menschlichen 15 oder anderen Säugetierkörper hängt von der Behandlungsart ab. Unter „Darreichungsform“ wird die Art der Einbringung der pharmazeutischen Zubereitung in oder auf den zu behandelnden Organismus verstanden, welche eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthält. Nicht einschränkende Beispiele solcher Anwendungsformen umfassen perorale Darreichung in den Verdauungstrakt; Infusionen in Blutgefäße, in zerebrale Vesikel oder in die Harnblase; Injektion in ein Gewebe oder in ein 20 abgeschlossenes Körperkompartiment (im speziellen in das posteriore Augensegment); äußerliche Verabreichung auf die Haut oder Schleimhaut, inklusive transdermale, buccale, intranasale, vaginale, rektale oder okuläre Anwendung; oder pulmonale Verabreichung durch Inhalation.

- 25 Infundierbare pharmazeutische Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch kontrollierte Freisetzung mittels mechanischer Hilfsmittel wie intravaskuläre oder intrazerebroventrikuläre Infusionspumpen verabreicht werden. In einem Aspekt können diese Infusionspumpen programmiert werden, sodass 30 vorgegebene Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen in vorgegebenen Intervallen freigesetzt werden. In einem anderen Aspekt können die Infusionspumpen mit einem dynamischen elektronischen Feedback-System verbunden sein, welche einen Sensor enthalten, welcher die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen in Abhängigkeit von deren Konzentration in jenem Körperteil, in den die

000621
-JA-

Verbindungen freigesetzt werden sollen, oder in Abhängigkeit eines anderen chemischen oder physikalischen Parameters von physiologischer Relevanz bewirkt.

Einige erfindungsgemäße Verbindungen könnten eine geringe Löslichkeit und

- 5 Auflösungsrate in physiologischen Körperflüssigkeiten und somit eine verringerte Bioverfügbarkeit aufweisen. Derartige erfindungsgemäße Verbindungen können auch in fein verteilter Form (mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von etwa 10 µm bzw. bis zu 5 µm) oder als Nanopartikel-Zubereitungen (mit einer durchschnittlichen Teilchengröße kleiner als ca. 2 µm) verabreicht werden, wobei allenfalls ein
- 10 Oberflächen-Stabilisator zur Anwendung kommt, der an die Oberfläche dieser Partikel adsorbiert oder assoziiert ist. Solche fein verteilten Partikel oder Nanopartikel können amorph, als (semi)kristalline Phase oder als Mischungen von diesen vorliegen.

Die Teilchengröße der erfindungsgemäßen Verbindungen und jene des festen

- 15 Carriers oder Oberflächenstabilisators können auf das angestrebte Niveau durch konventionelle Methoden, wie z. B. durch Vermahlung in einer Luftstrahlmühle, Kugelmühle oder Vibratormühle, durch Mikro-Fällung, Sprühtrocknung, Lyophilisieren oder Rekristallisation aus superkritischen Medien gebracht werden.

- 20 Fein- oder nanoverteilte erfindungsgemäße Darreichungsformen, können weiters in Zerstäubern in Form inhalierbarer Aerosole oder Dispersionen in wässrigen, organischen oder organisch-wässrigen Medien angewendet werden. Des Weiteren können fein- oder nanoverteilte erfindungsgemäße Verbindungen in Form von Gelatine- oder Plastik-Kapseln oder Blistern oder als Trockenpulver für Inhalations-
25 apparate oder in einem Reservoir für einen Mehrfachdosierungs-Inhalationsapparat zur Anwendung kommen.

- In einer Ausführung umfasst die Erfindung Methoden zur Herstellung von PDE5-Hemmer welche einen Diazabicyclo- bzw. Diazaspiro-alkanrest enthalten entsprechend der allgemeinen Formel (I) sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salze und polymorphen Formen und Lösungen.

Zahlreiche Methoden zur Herstellung von Sildenafil bzw. von Zwischenprodukten zur Herstellung von Sildenafil sind bekannt, u.a. jene, welche in

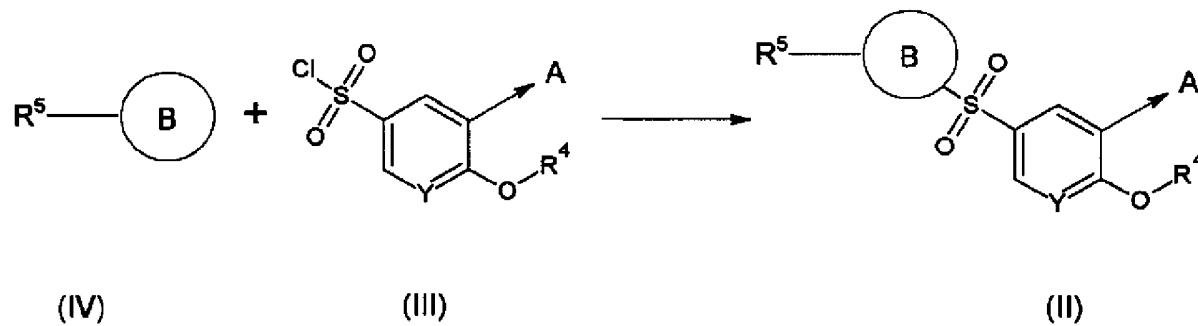
010621
-15-

WO2007/141805, WO2008/074194, WO2008/074512 und WO2008/152177

beschreiben sind. Weiters sind zahlreiche Methoden zur Herstellung von Vardenafil und dessen Zwischenprodukten bekannt, u.a. jene welche in WO2006/127368, WO2009/030095 und WO2009/082845 beschrieben sind.

5

Ohne Beschränkung auf den hier angegebenen Syntheseweg, werden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch nukleophile Substitution von Sulfonsäurechloriden (III) mit Basen der allgemeinen Formel (IV) gemäß folgender Reaktion hergestellt, wobei die Symbole die oben angegebene Bedeutung haben:



10

Details der verschiedenen Aufführungsformen der Erfindung werden in den nachstehenden Beispielen offen gelegt. Besondere Eigenschaften und Vorteile der Erfindung werden durch die Beschreibungen und die Patentansprüche geoffenbart.

15

Beispiele

Die unterschiedlichen Diazabicycloalkane, welche in den folgenden Synthesen verwendet wurden, sind entweder kommerziell erhältlich oder literaturbekannt.

20

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

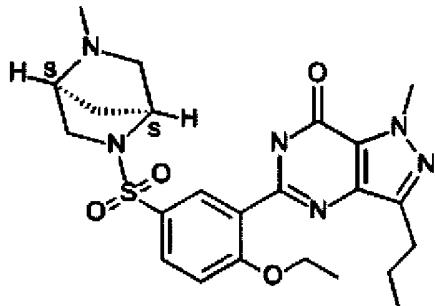
0.250 mmol des Diazabicycloalkans wurde zu einer Lösung von 0.245 mmol des entsprechenden Benzolsulfonylchlorids (A oder B, siehe oben) und 0.245 mmol Triethylamin in 20mL trockenem Dichlormethan unter Argon bei RT (Raumtemperatur) zugefügt und die Lösung 4-16 h lang gerüht. Nach Zufügen von 50 mL Dichlormethan wurde zweimal mit je 50 mL gesättigter Natriumbicarbonatlösung sowie 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Falls das so erhaltene Produkt unrein war

010621

wurde es durch Radialchromatographie mit Ethylacetat : Methanol : 28% Ammoniak im Verhältnis von 9:1:0.4 gereinigt.

Beispiel 1

5 5-[2-Ethoxy-5-[(^{1S,4S}-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl- 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



Zu einer Lösung von 0.100g (0.243 mmol) 3-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4 ethoxybenzensulfonylchlorid in 10 mL trockenem Dichlormethan wurden unter Argon 0.0821g (0.300 mmol, 1.23 eq) (^{1S,4S}-2-Methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan Dihydrobromid sowie eine Lösung von 0.0501g (0.495 mmol, 2.03 eq) trockenem Triethylamine in 5mL trockenem Dichloromethan zugefügt und die Lösung bei RT unter Argon 16 h gerührt wobei gemäß Dünnschichtchromatographie der Umsatz praktisch vollständig war. Aufarbeitung gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 ergab 0.115g des Produktes (97 %).

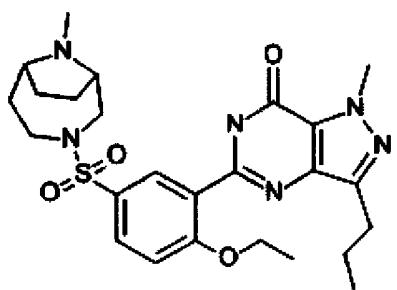
¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 10.94 (s breit, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.85 (dd, J=2.3Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H) 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.57 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.37 (s breit, 1H), 3.04 (dd, J=1.7Hz, J=9.7Hz, 1H), 2.88 (q, J=7.4Hz, 2H), 2.85 (s breit, 1H), 2.68 (d, J=9.9Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.82 (sextet, J=7.4Hz, 2H), 1.74 (d, J=9.9Hz, 1H), 1.59 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.24 (d, J=9.9Hz, 1H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H).

¹³CNMR (δ ppm, CDCl₃, 100MHz) 159.3, 153.7, 146.8, 146.6, 138.3, 136.7, 131.9, 131.2, 130.5, 124.5, 121.3, 113.1, 66.0, 63.1, 61.2, 61.1, 50.0, 40.3, 38.2, 35.2, 27.7, 22.2, 14.5, 14.0.

25

Beispiel 2

5-[2-Ethoxy-5-[(^[rac.]-9-methyl-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl- 7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

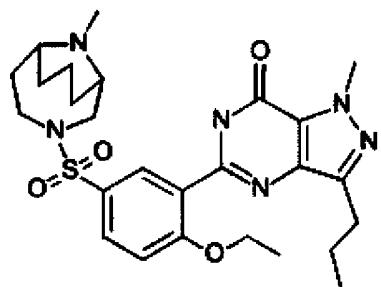
010621
17

Herstellung gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 mit 0.0778g (0.365 mmol) *rac.* 9-Methyl-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan Dihydrochlorid ergab 0.121g (0.235 mol, 97%) des Produktes.

- 5 ¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 10.93 (s breit, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.76 (dd, J=2.5Hz, J=8.7Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.29 (t breit, J=7.8Hz, 1H), 3.23 (d breit, J=7.6Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.82 (sextet, J=7.5Hz, 2H),
10 1.78-1.70 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H).
¹³CNMR (δ ppm, CDCl₃, 100MHz) 159.0, 153.7, 146.8, 146.6, 138.3, 132.4, 130.8, 130.0, 124.4, 121.1, 113.1, 65.9, 63.2, 55.2, 46.8, 43.5, 38.2, 35.2, 31.9, 27.7, 26.0, 22.2, 14.5, 14.1.

15 Beispiel 3

5-[2-Ethoxy-5-[(*[rac.]*-10-methyl-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decanyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one



- Herstellung gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift 1 mit 0.104g (0.674 mmol, 2.8 eq) 10-Methyl-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decanol ergab 0.116g (0.219 mmol, 90%) des Produktes.

¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 10.99-10.83 (s breit, 1H), 8.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.5Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.0Hz, 2H),

010621

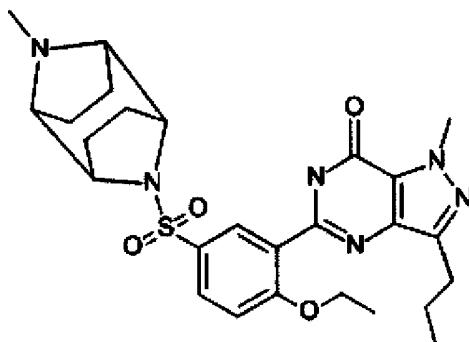
4.24 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.23 (dd, $J=4.2\text{Hz}$, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.91 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.49-1.78 (m, 5H), 1.60 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.31-1.21 (d breit, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H).

5 $^{13}\text{CNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 100MHz) 159.1, 153.7, 146.9, 146.7, 138.4, 132.6, 131.0, 130.1, 124.5, 121.0, 113.3, 66.1, 56.0, 54.4, 52.0, 47.3, 43.1, 38.2, 32.8, 27.7, 26.9, 25.0, 22.4, 15.8, 14.5, 14.1.

10 Folgende Beispiele wurden ebenfalls gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 hergestellt.

Beispiel 4

5-[2-Ethoxy-5-[(10-methyl-9,10-diazatricyclo[4.2.1.1 2,5]decanyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



15

Ausbeute: 93 %

MP: 172-174°C.

1 $^1\text{HNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400MHz) 10.85 (s breit, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=2.2\text{Hz}$, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 4H), 1.79 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H).

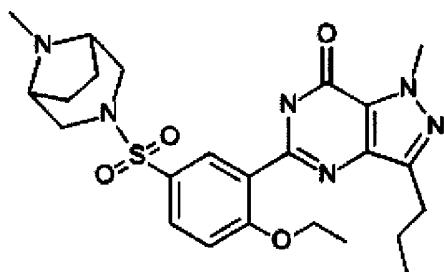
13 $^{13}\text{CNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 100MHz) 159.0, 153.7, 146.9, 146.7, 138.4, 133.7, 130.6, 130.1, 124.4, 120.9, 113.0, 67.1, 66.1, 63.3, 41.1, 38.2, 29.7, 29.3, 24.5, 22.3, 25 14.5, 14.0.

HRMS m/z 527.2439 (M^{+1}).

010621

Beispiel 5

5-[2-Ethoxy-5-[(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on

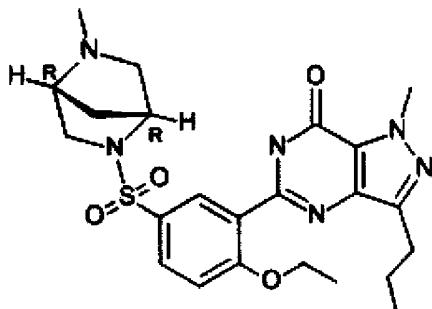


- 5 Ausbeute: 95 %
 MP: 129°C (Zers.)
¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 11.17 (s breit, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 7.67 (dd, J=2.4Hz, J=8.7Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.7Hz, J=8.8Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.14 (d, J=2.5Hz, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (s breit, 2H), 7.80 (dot, J=2.4Hz, J=8.0Hz, 2H),
 10 2.57 (d breit, J=10.5Hz, 2H), 2.09 (d, J=2.3Hz, 3H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 3H), 0.91 (dot, J=2.3Hz, J=7.4Hz, 3H).
¹³CNMR (δ ppm, CDCl₃, 100MHz) 159.4, 154.0, 146.7, 138.4, 131.4, 130.6, 128.7, 124.4, 121.5, 112.9, 65.8, 60.5, 51.9, 40.7, 38.1, 27.6, 24.8, 22.5, 22.2, 14.4, 13.9.

15

Beispiel 6

5-[2-Ethoxy-5-[(1R,4R)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl)sulfonyl]phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propyl-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on



- 20 Ausbeute: 96 %
 MP: 140-143°C bei 98% HPLC Reinheit
¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 10.90 (s breit, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.80 (dd, J=2.2Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.17 (s, 3H),

O O O S 1
20

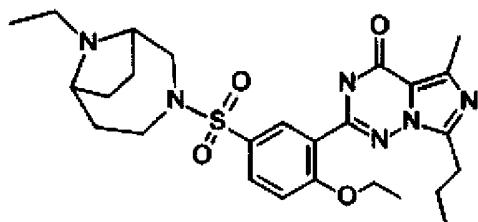
2.53 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 3.34 (s breit, 1H), 2.99 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 2.84 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.81 (d $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 2.65 (d, $H=9.9\text{Hz}$, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (sextet, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.70 (d breit, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 1.54 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.19 (d breit, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 0.94 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H).

5 $^{13}\text{CNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 100MHz) 159.3, 153.7, 146.8, 146.6, 138.3 131.8, 131.2, 130.5, 124.4, 121.3, 113.2, 66.0, 63.1, 61.5, 61.0, 50.0, 40.3, 38.2, 35.2, 27.7, 22.2, 14.5, 14.0.

HRMS m/z 487.2125 (M^{+1}).

10 **Beispiel 7**

2-[2-Ethoxy-5-[(9-ethyl-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-1-yl)sulfonyl]phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-on



Ausbeute: 86 %

15 MP 169-170°C (Zers.) beige fest

$^1\text{HNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400MHz) 8.32 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.55 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.49 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.32 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.25 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.91 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.70 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.48 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H).

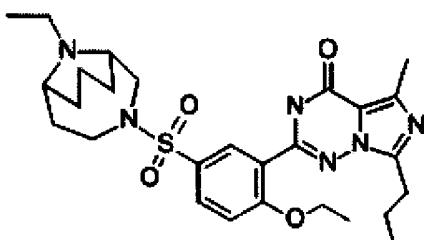
20 $^{13}\text{CNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 100MHz) 159.5, 155.0, 146.3, 144.8, 140.1, 132.5, 131.6, 129.2, 118.7, 113.6, 113.0, 65.9, 63.4, 60.4, 56.1, 49.3, 47.0, 36.0, 32.5, 29.7, 28.0, 26.7, 21.0, 14.9, 14.5, 14.0.

25 HRMS m/z 529.2607 (M^{+1}).

010621

Beispiel 8

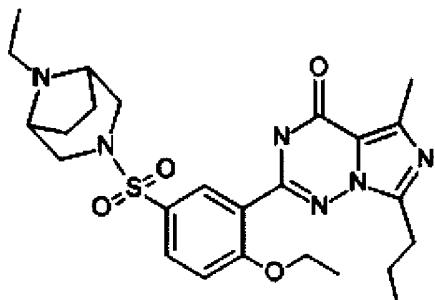
2-[2-Ethoxy-5-[(10-ethyl-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-1-yl)sulfonyl]phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-on



- 5 Ausbeute: 76 %
MP: 178-181°C
¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 8.33 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.2Hz, J=8.8Hz), 7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.23 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.16-3.00 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.79 (sextet, J=7.5Hz, 2H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.48 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.46-1.37 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.77 (t, J=7.0Hz, 3H).
¹³CNMR (δ ppm, CDCl₃, 100MHz) 159.5, 155.0, 146.3, 145.0, 140.1, 132.6, 131.8, 129.3, 118.7, 113.6, 112.8, 65.8, 54.1, 52.3, 51.3, 48.0, 47.1, 32.6, 30.3, 28.0, 26.9, 25.1, 20.9, 15.9, 14.5, 14.4, 14.0.
- 10 15 HRMS m/z 543.2749 (M⁺).

Beispiel 9

2-[2-Ethoxy-5-[(8-ethyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-1-yl)sulfonyl]phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-on



- 20 Ausbeute: 61 %
MP: 196-200°C (Zers.)
¹HNMR (δ ppm, CDCl₃, 400MHz) 9.92 (s breit, 1H), 8.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.23 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.39 (dd,

010621

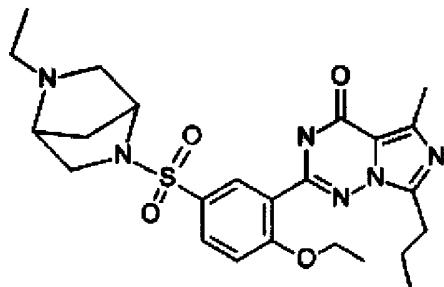
J=0.8Hz, J=10.4Hz, 2H), 3.19 (s breit, 2H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.58 (d, J=10.3Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H).

5 $^{13}\text{CNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 100MHz) 159.8, 155.0, 146.3, 144.8, 140.1, 132.2, 130.0, 129.4, 118.9, 113.6, 112.9, 65.9, 58.3, 52.2, 46.6, 27.9, 25.1, 20.9, 14.5, 14.4, 14.0, 13.3.

HRMS m/z 515.2445 (M^{+1}).

Beispiel 10

10 2-[2-Ethoxy-5-[($[1S,4S]$ 5-ethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)sulfonyl]phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-on



Ausbeute: 71 %

MP: 135-140°C (Zers.)

15 $^1\text{HNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400MHz) 8.35 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.2Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.49 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.99-2.83 (m, 4H), 2.58 (d, J=10.1Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.38 (m, 1H), 1.79 (sextet, J=7.5Hz, 2H), 1.67 (d, J=9.9Hz, 1H), 1.48 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.17 (d, J=9.4Hz, 1H), 1.00-0.88 (m, 6H).

20 $^{13}\text{CNMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 100MHz) 159.8, 155.1, 146.3, 144.8, 140.1, 132.0, 131.7, 129.8, 119.0, 113.6, 113.0, 65.9, 60.9, 60.6, 59.4, 50.1, 47.4, 35.3, 27.9, 20.9, 14.5, 14.4, 14.1, 13.9.

HRMS m/z 501.2280 (M^{+1}).

25 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Citrat-Salzen**

Die entsprechende freie Base und Citronensäure wurden im molaren Verhältnis 1:1 in Aceton gelöst und 5-30 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend das

O 10E 21
23-..-..

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Falls das Citrat nicht als Feststoff vorlag wurde das Rohprodukt mit Methanol digeriert und so Feststoff erhalten.

Bestimmung der *in vitro* Phosphodiesterase Hemmung

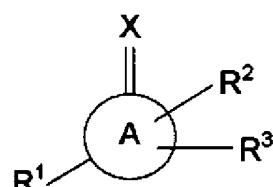
- 5 Die Untersuchungen erfolgten durch Cerep in Frankreich an Lysaten aus humanen recombinanten HEK-293 Zellen entsprechend Weishaar, R.E et al. (1986) Biochem. Pharmacol., 35: 787-800. Die Aktivitäten an PDE5, PDE6 und PDE11A und PDE1B werden durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß nachfolgender Tabelle gehemmt, wobei zum Vergleich die Werte für Vardenafil und Sildenafil
- 10 angegeben werden:

Tabelle 1: PDE Hemmung

Beispiel Nr.	PDE5 %Inhibition bei 0,5 nM	PDE5 EC ₅₀ [nM]	PDE6 %Inhibition bei 5 nM	PDE11A %Inhibition bei 500 nM	PDE1B %Inhibition bei 500 nM
1	68	0,36	15	16	10
2	33	-	-	-	-
3	32	-	-	-	-
4	75	0,22	57	14	-1
5	38	-	-	-	-
6	25	-	-	-	-
7	96	0,11	70	54	15
8	81	0,16	60	42	31
9	90	0,09	59	58	28
10	81	0,13	57	62	26
Vardenafil	71	0,20	12	9	19
Sildenafil	24	1,52	19	-1	22

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

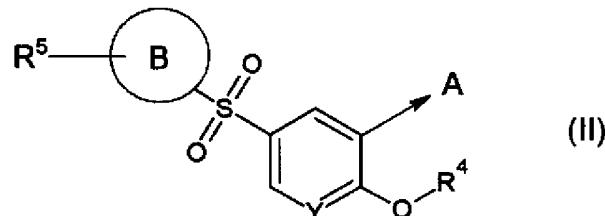


(I)

5 worin

A ein bicyclischer Heterozyklus, und

X O oder S, und

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander von H, C₁₋₆Alkyl, C₇₋₁₀Aralkyl oder C₆₋₁₀Heteroaralkyl, und10 R¹ ein Rest der Formel (II),

(II)

worin

Y C oder N, und

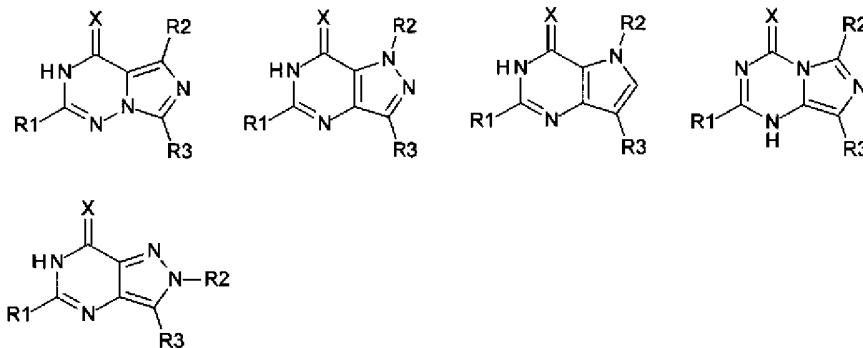
R⁴ C₁₋₅Alkyl oder C₁₋₄Alkoxyalkyl, und

15 B bicyclisches oder spiro-Heterocycloalkyl, und

R⁵ C₁₋₅Alkyl oder C₇₋₁₀Aralkyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

A ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

010621
25

und R^1 , R^2 , R^3 und X wie vorstehend definiert sind.

5 3. Verbindungen nach Anspruch 2, wobei

R^2 Methyl und

R^3 Propyl bedeuten.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 3, wobei X O bedeutet.

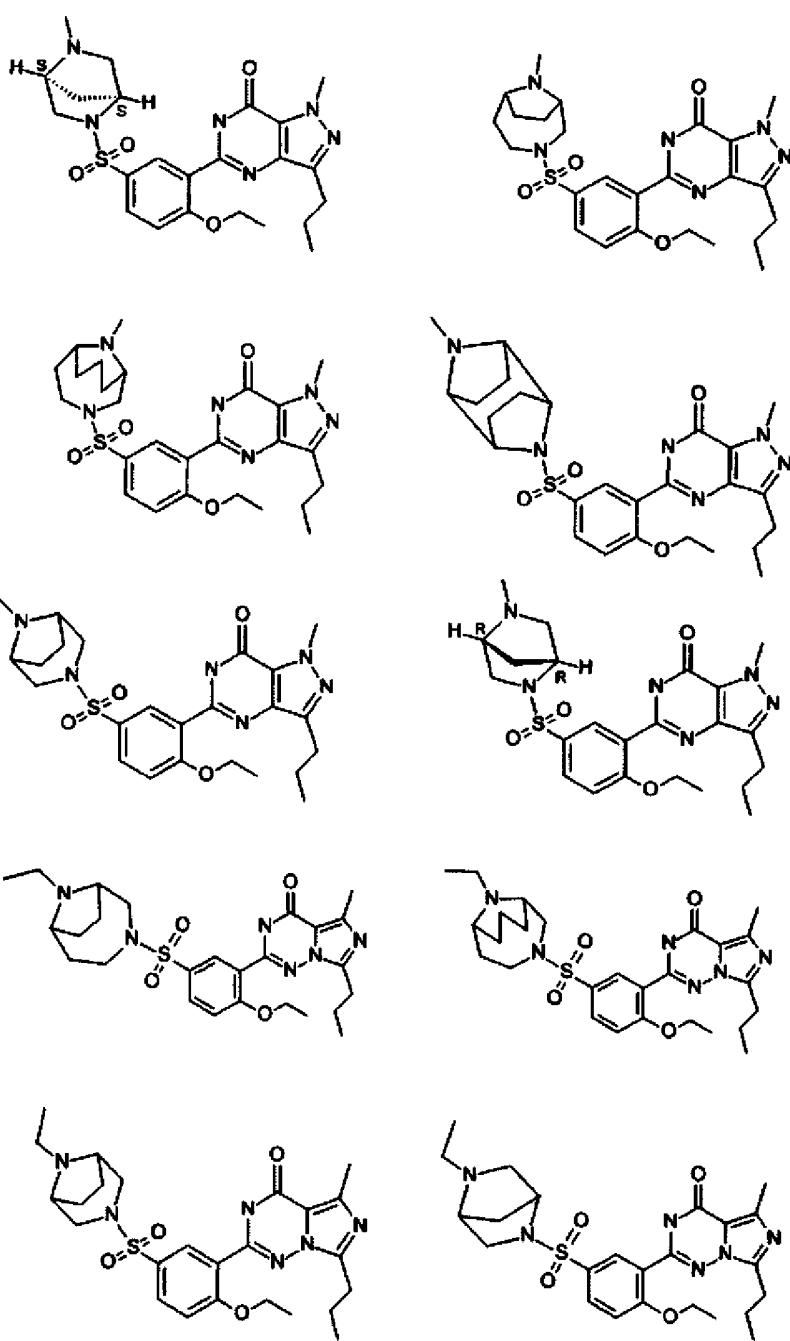
10

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 4, wobei B einen Diazabicyclo- oder Diazaspiroring darstellt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 5, wobei R^4 Ethyl oder
15 Methoxypropyl bedeutet.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 6, wobei Y C bedeutet.

8. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

010E21
26

9. Verbindungen, oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung als Arzneimittel.

5

10. Verbindungen, oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Verwendung als Arzneimittel mit PDE5 inhibierender Wirkung.

010621
27

11. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

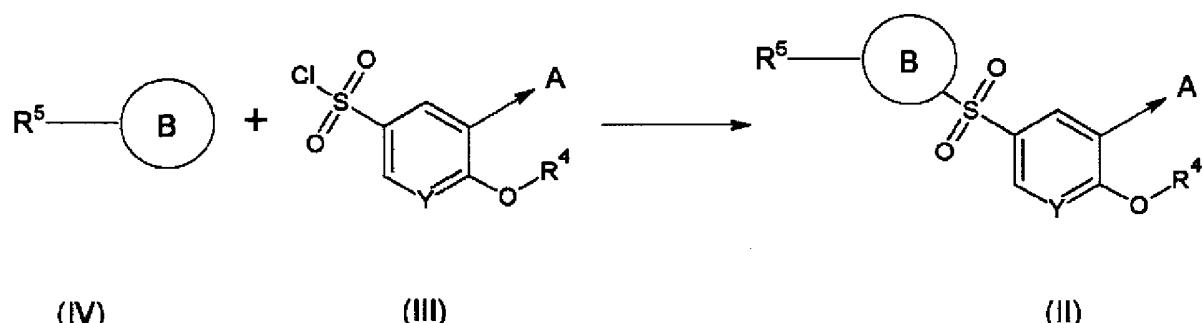
5

12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von männlichen Erektionsstörungen oder vorzeitiger Ejakulation, weiblicher sexueller Dysfunktion, Frühgeburten, Dysmenorrhö , gutartige Hyperplasie der Prostata, Blasenentleerungsstörung, Inkontinenz, instabiler und Variant-(Prinzmetal-) Angina, Bluthochdruck, pulmonale Hypertonie, kongestivem Herzversagen, Atherosklerose, ischämischen Schlaganfall, peripher arteriosklerotische Gefäßerkrankung, Zuständen einer verringerten Durchgängigkeit der Blutgefäße, chronischem Asthma, Bronchitis, allergischem Asthma, allergischer Rhinitis,, Glaukom, retinale mikrovaskuläre Erkrankung, Schmerzen, die von degenerativen Gelenkerkrankungen, Krankheiten, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet, Depigmentierungsstörungen der Haut, Schizophrenie, Zuständen, die die vorübergehende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke erfordern, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.

13. Pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 und mindestens eine weitere, von Formel (I) verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt wird, wobei die A, B, R⁴ und R⁵ die die in den Ansprüchen 1 bis 7

angegebenen Bedeutung aufweisen.

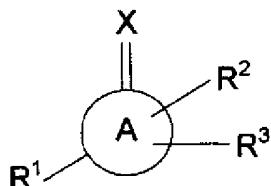


006726

-24-

Patentansprüche

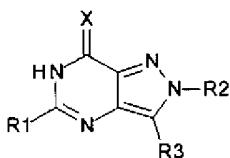
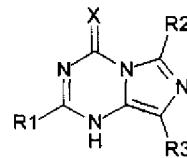
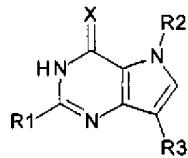
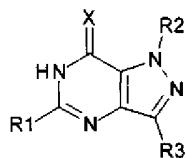
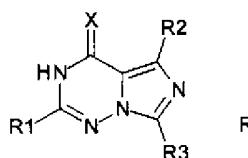
1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

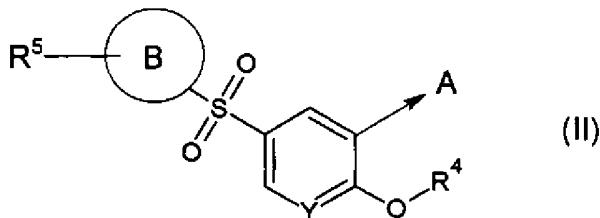
5 worin

A ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



und

X O oder S, und

10 R² und R³ jeweils unabhängig voneinander von H, C₁₋₆Alkyl, C₇₋₁₀Aralkyl oder C₆₋₁₀Heteroaralkyl, und
R¹ ein Rest der Formel (II),

worin

15 Y C oder N, und

R⁴ C₁₋₅Alkyl oder C₁₋₄Alkoxyalkyl, und

B Diazabicycloalkyl, Diazatricycloalkyl oder Diazaspiroalkyl, und

R⁵ C₁₋₅Alkyl oder C₇₋₁₀Aralkyl bedeuten, und

wobei für den Fall, dass A Imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-on darstellt und

NACHGEREICHT

006726

-25-

der Ring B Diazabicycloalkyl ist, dann bedeutet R⁵ C₃₋₅Alkyl oder C₇₋₁₀Aralkyl; gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R² Methyl und

R³ Propyl bedeuten.

10

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei X O bedeutet.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 3, wobei R⁴ Ethyl oder

Methoxypropyl bedeutet.

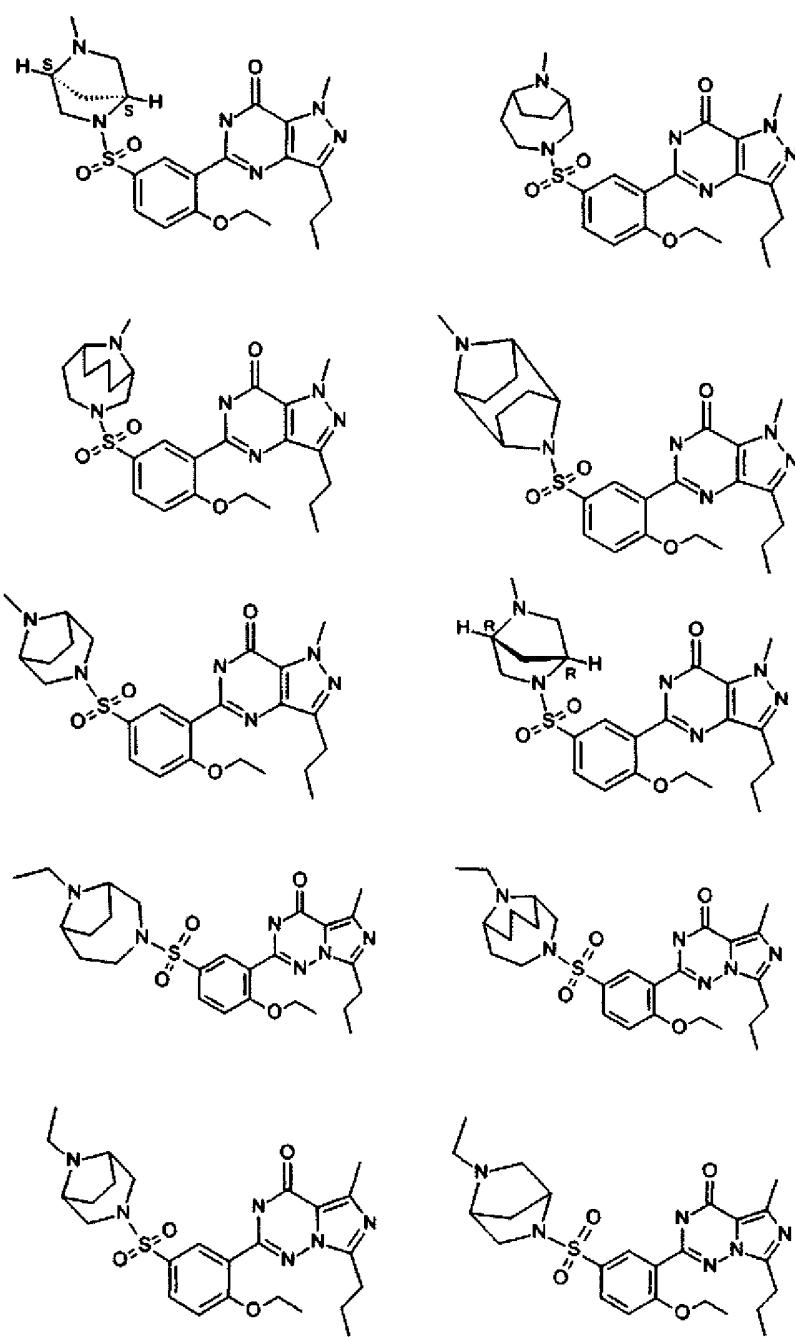
15

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 – 4, wobei Y C bedeutet.

6. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

006726

-26-



7. Verbindungen, oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.

5

8. Verbindungen, oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze, nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel mit PDE5 inhibierender Wirkung.

NACHGEZEICHNT

006726

-27-

9. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren pharmazeutisch wirksamen Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

5

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von männlichen Erektionsstörungen oder vorzeitiger Ejakulation, weiblicher sexueller Dysfunktion, Frühgeburten, Dysmenorrhö , gutartige Hyperplasie

10 der Prostata, Blasenentleerungsstörung, Inkontinenz, instabiler und Variant-(Prinzmetal-) Angina, Bluthochdruck, pulmonale Hypertonie, kongestivem Herzversagen, Atherosklerose, ischämischen Schlaganfall, peripher arteriosklerotische Gefäßerkankung, Zuständen einer verringerten Durchgängigkeit der Blutgefäße, chronischem Asthma, Bronchitis, allergischem Asthma, allergischer Rhinitis,, Glaukom, 15 retinale mikrovaskuläre Erkrankung, Schmerzen, die von degenerativen Gelenkerkrankungen, Krankheiten, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet, Depigmentierungsstörungen der Haut, Schizophrenie, Zuständen, die die vorübergehende Öffnung der Blut-Hirn-Schranke erfordern, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und 20 ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.

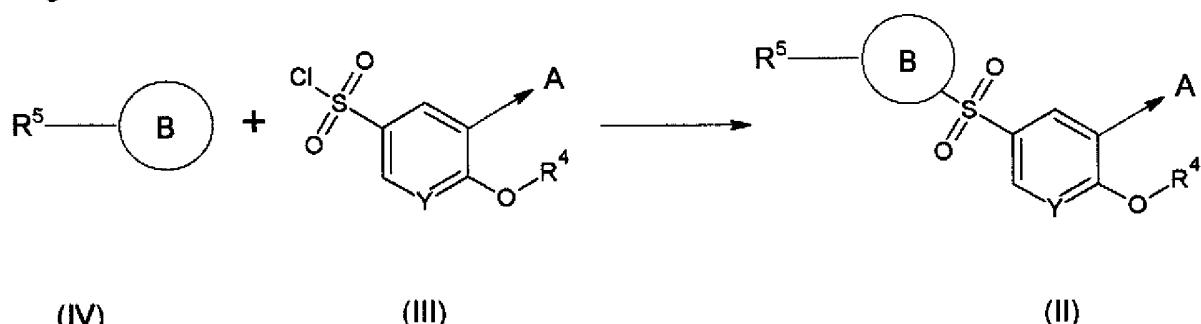
11. Pharmazeutische Präparation umfassend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 und mindestens eine weitere, von Formel (I) verschiedene Wirksubstanz, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer 25 Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmazeutisch wirksamen Salze.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II

NACHGEREICHT

006726
-28-

umgesetzt wird,



wobei A, B, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

5

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC: C07D 487/04 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: C07D 487/04		
Recherchierte Prüfstoff (Klassifikation): C07D		
Konsultierte Online-Datenbank: Wpi, Epodoc, Registry, CA		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 20. Oktober 2011 eingereichten Ansprüchen 1-14 erstellt.		
Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2011/126250A2 (SK Chemicals Co., Ltd., S. Korea) 13.10.2011. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 155:544756 CA *RN224786-11-2 und RN1339091-84-7*	1-7, 9-13
A		8
X	Kumar, Rajesh; Joshi, Y. C. "A highly efficient synthesis of 3H-1,5-benzodiazepine derivatives using lanthanum(III) nitrate hexahydrate as a catalyst." Journal of the Indian Chemical Society (2008), 85(10), 1045-1049. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 151:78060 CA. *Strukturen mit Registry Nummern: RN1161876-34-1, RN1161876-35-2, RN1161876-36-3, RN1161876-37-4, RN1161876-38-5; Seite 1045 letzter Absatz bis Seite 1046*	1-7, 9-14
A		8
X	EP 1199070A2 (Pfizer Limited, UK; Pfizer Inc.) 24.04.2002. Chemical Abstracts online [Retrieved on 14.07.2006]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 136:335540 CA *Strukturen mit Registry Nummern: RN224785-81-3, RN224786-11-2, RN224787-05-7, RN264913-03-3, RN264913-10-2*	1-7, 9-13
A		8
Datum der Beendigung der Recherche: 19. April 2012		Prüfer(in): GÖRNER W.
1) Kategorien der angeführten Dokumente: <ul style="list-style-type: none"> X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmelde datum, jedoch nachveröffentlicht. Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist. 		

Fortsetzung des Recherchenberichts - Blatt 2/2

Kategorie ⁷	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO2001/094350A1 (Almirall Prodesfarma S.A., Spain) 21.11.2001. Chemical Abstracts online [Retrieved on 14.07.2006]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 136:37621 CA. *Strukturen mit Registry Nummern: RN378794-62-8, RN378794-63-9, RN378794-64-0, RN378794-65-1, RN378794-66-2, RN378794-78-6*	1-7, 9-13
A		14
X	EP 995750A1 (Pfizer Inc., USA; Pfizer Limited) 26.04.2000. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 132:293774 CA. *Strukturen mit Registry Nummern: RN 264912-90-5, RN264912-96-1, RN264913-03-3, N264913-10-2, RN264913-33-9*	1-7, 9-13
A		8
X	DE 19827640A1 (Bayer A.-G., Germany) 23.12.1991. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 132:49985 CA *Strukturen mit Registry Nummern: RN252673-03-3, RN252673-05-5, RN252673-97-5, RN252674-73-0; Seite 19*	1-7, 9-14
A		8
X	WO1999/024433A1 (Bayer Aktiengesellschaft, Germany) 20.05.1999. Chemical Abstracts online [Retrieved on 10.01.2012]. Retrieved from: CA Database, STN International, Karlsruhe (DE), Accession number 130:352283 CA *Strukturen mit Registry Nummern: RN224785-81-3, RN224786-11-2, RN224787-05-7; Seite 56*	1-7, 9-14
A		8