

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3577630号
(P3577630)

(45) 発行日 平成16年10月13日(2004.10.13)

(24) 登録日 平成16年7月23日(2004.7.23)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 487/04

C O 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 5 (全 43 頁)

(21) 出願番号 特願2000-581026 (P2000-581026)
 (86) (22) 出願日 平成11年11月10日 (1999.11.10)
 (65) 公表番号 特表2002-529467 (P2002-529467A)
 (43) 公表日 平成14年9月10日 (2002.9.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR1999/000675
 (87) 国際公開番号 W02000/027848
 (87) 国際公開日 平成12年5月18日 (2000.5.18)
 審査請求日 平成13年5月10日 (2001.5.10)
 (31) 優先権主張番号 1998/48100
 (32) 優先日 平成10年11月11日 (1998.11.11)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)
 (31) 優先権主張番号 1999/14972
 (32) 優先日 平成11年4月27日 (1999.4.27)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 501187848
 ドン・ア・ファーム・カンパニー・リミテ
 ッド
 大韓民国、130-070 ソウル、ドン
 ダエムーンク、ヨンドゥードン、25
 2
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (72) 発明者 ユー, ムーヒ
 大韓民国、135-241 ソウル、カン
 ナムク、ガエポ・1ードン、652、ウ
 ースン・サード・アパートメント、ナンバ
 ー・5-801

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 勃起不全治療に効果を持つピラゾロピリミジノン化合物

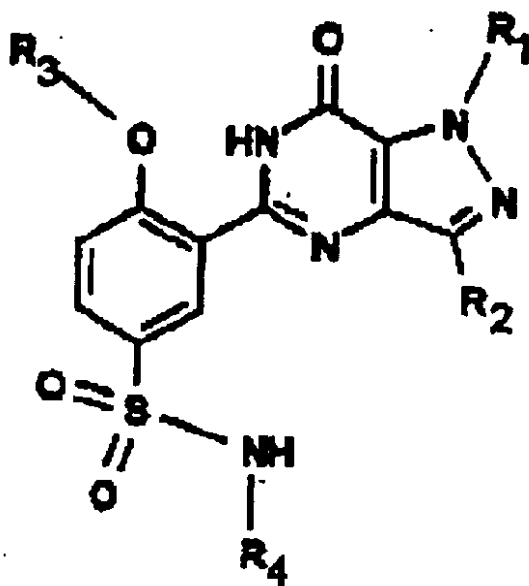
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の化学式1で表示されるピラゾロピリミジノン化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩。

【化1】

化学式 1



10

20

(化学式 1 中、

R₁ は、C₁ ~ C₃ のアルキルであり、R₂ は、置換または置換されないC₂ ~ C₆のアルキルあり、R₃ は、置換または置換されないC₂ ~ C₆のアルキルあり、

R₄ は、置換または置換されないC₁ ~ C₆のアルキル、置換または置換されないC₃ ~ C₆のシクロアルキル、置換または置換されないベンゼン環、置換または置換されないピリジン環、あるいは置換または置換されないピロール環(ただし、R₂、R₃、R₄が置換基を含む場合、その置換基はC₁ ~ C₁₀のアルキル、C₃ ~ C₆のシクロアルキル、ハロゲン、C₁ ~ C₆のフルオロアルキル、C₁ ~ C₁₀のアルキルオキシ、置換または置換されないベンゼン環、またはピリジン環、イソキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、インダン環、ベンゾチアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール(thiadiazole)環、オキサゾール環、ピペリジン環、モルホリン環、イミダゾール環、ピロリジン環、チエニル(thienyl)環、トリアゾール環、ピロール環及びフリル(furil)環の中から選択された、置換または置換されないヘテロサイクルである。)であるか、R₁ ~ R₄は以下に示す基である。)

30

【外1】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
メチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニルメチル
メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-2-ピロリジニルメチル
エチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニルメチル
メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニルメチル
メチル	プロピル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル
メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル
エチル	プロピル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル
メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル
メチル	プロピル	エチル	1-エチル-3-ピロリジニルメチル
メチル	プロピル	プロピル	1-エチル-3-ピロリジニルメチル
エチル	プロピル	エチル	1-エチル-3-ピロリジニルメチル
メチル	イソブチル	エチル	1-エチル-3-ピロリジニルメチル
メチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニルエチル
メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-2-ピロリジニルエチル
エチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニルエチル
メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニルエチル

10

20

30

【請求項 2】

上記R₂、R₃、R₄が置換基を含む場合、その置換基はハロゲン；置換または、置換されないベンゼン環；ピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピロールの中から選択される置換または、置換されないヘテロサイクル；または、置換または、置換されないC₃~C₆のシクロアルキルであることを特徴とする請求項1に記載のピラゾロピリミジノン化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 3】

化学式1の化合物は、

5-[2-エトキシ-5-(イソプロピルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-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(実施例1の化合物)
 5-[2-エトキシ-5-(ベンジルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン(実施例2の化合物)

5-[2-プロピルオキシ-5-(イソプロピルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-プロ

50

5-〔2-エトキシ-5-(1-メチル-3-ピロリジニルメチルアミドスルホニル)フェニル〕-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン(実施例62の化合物)

5-〔2-プロピルオキシ-5-(1-メチル-2-ピロリジニルエチルアミドスルホニル)フェニル〕-1-メチル-3-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(実施例68の化合物)

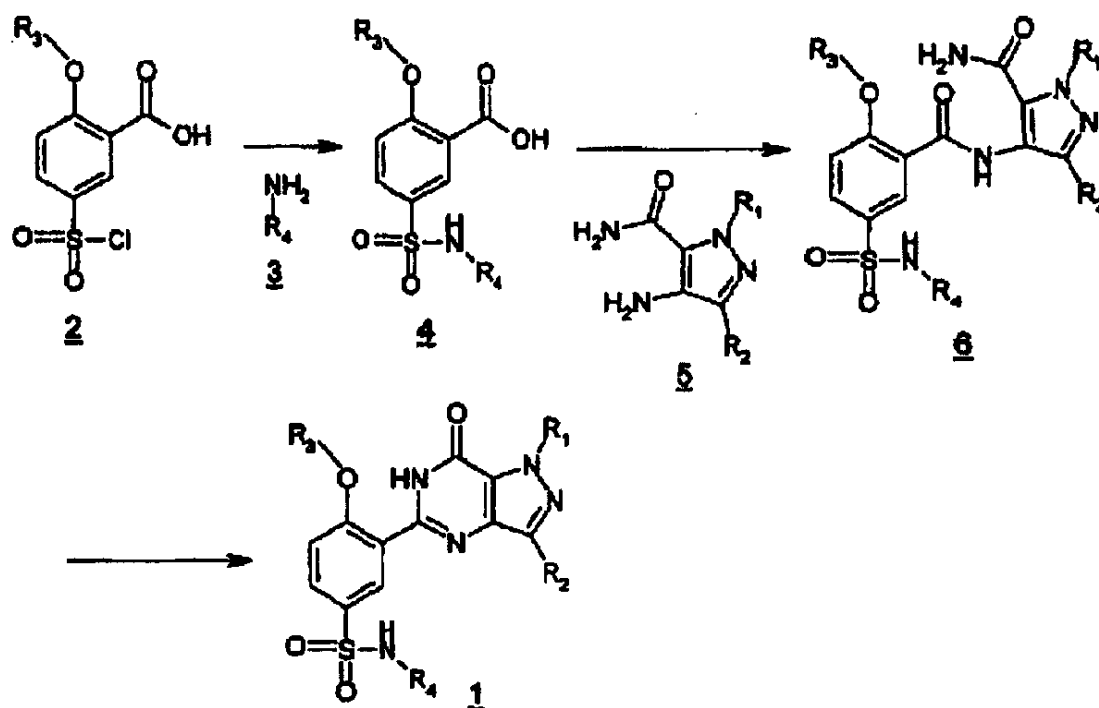
中から選択されることを特徴とする請求項1に記載のピラゾロピリミジノン化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

1) 構造式2のクロロスルホン化された化合物と1次アミン3を適当な温度及び、適当な溶媒中で反応させ、スルホンアミド4を製造する段階(第1段階); 2) カルボキシ基とアミン基からアミドを製造する既存の方法に従い、上記第1段階で製造したカルボキシル酸4とピラゾールアミン5を反応させ、アミド化合物6を製造する段階(第2段階); 及び 3) 第2段階で製造された環状化したアミド化合物6をピリミジノン合成に利用する既存の環状化方法をパターンに、化学式1の目的化合物を得る段階(第3段階)で成り立っている請求項1のピラゾロピリミジノン化合物の製造方法(ただし、反応式2中の R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ化学式1中の R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 と同義である。)。

【化2】

反応式 2



【請求項5】

請求項1のピラゾロピリミジノン化合物、またはこれらの薬学的に許容可能な塩を有効成分に含んだ勃起不全治療剤用薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、男性の性機能障害の一つである勃起不全治療に効果がある下記の化学式1のピラゾロピリミジノン化合物、この製造方法及び、本化合物を含んだ薬学的組成物に関するものである。

10

20

30

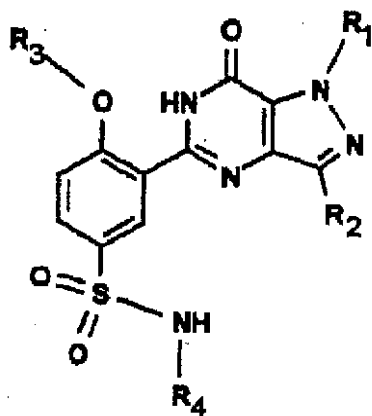
40

50

【0002】

【化3】

化学式 1



10

【0003】

上記の化学式 1 で、

R₁ は、水素； C₁ ~ C₆ のアルキル； C₁ ~ C₃ のフルオロアルキル； または C₃ ~ C₆ のシクロアルキルである。

20

【0004】

R₂ は、水素； 置換または、置換されない C₂ ~ C₆ のアルキル； C₁ ~ C₃ のフルオロアルキル； または、C₃ ~ C₆ のシクロアルキルである。

【0005】

R₃ は、置換または、置換されない C₁ ~ C₆ のアルキル； C₁ ~ C₆ のフルオロアルキル； C₃ ~ C₆ のシクロアルキル； C₃ ~ C₆ のアルケニル (alkenyl)； または、C₃ ~ C₆ のアルキン (alkyne) である。

【0006】

R₄ は、C₁ ~ C₁₀ の直鎖または、側鎖のついた分子鎖に配列できる置換または、置換されないアルキル； 置換または、置換されない C₁ ~ C₉ のアルケニル； 置換または、置換されない C₃ ~ C₆ のシクロアルキル； 置換または、置換されないベンゼン環； または、ピリジン環、イソオキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、インダン環、ベンゾチアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール (thiadiazole) 環、オキサゾール環、ペリリジン環、モルホリン環、イミダゾール環、ピロリジン環、チエニル (thienyl) 環、トリアゾール環、ピロール環及び、フリル (furyl) 環の中から選択された、置換または、置換されないヘテロサイクルである。

30

【0007】

上記 R₂、R₃、R₄ が置換基を含む場合、可能な置換基は、C₁ ~ C₁₀ のアルキル； C₃ ~ C₆ のシクロアルキル； ハロゲン； C₁ ~ C₆ のフルオロアルキル； C₁ ~ C₁₀ のアルキルオキシ； 置換または、置換されないベンゼン環； または、ピリジン環、イソオキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、インダン環、ベンゾチアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール (thiadiazole) 環、オキサゾール環、ペリリジン環、モルホリン環、イミダゾール環、ピロリジン環、チエニル (thienyl) 環、トリアゾール環、ピロール環及び、フリル (furyl) 環の中から選択された、置換または、置換されないヘテロサイクルである。

40

【0008】

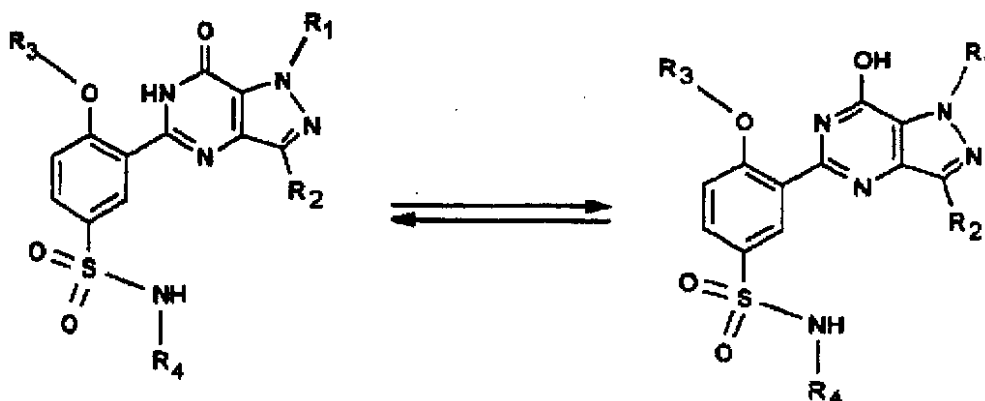
これらの化学式 1 の化合物は、下の反応式 1 で表示される互変異性平衡 (tautomeric equilibrium) で存在することもできる。

【0009】

50

【化4】

反応式 1



10

【0010】

本発明による化学式1の化合物は、非対称炭素を含むことができ、したがって本発明による化合物は、鏡像体(enantiomer)で存在できる。本発明では、混合物及び個別的に分離された異性体が全て含まれる。

20

【0011】

発明の背景

勃起不全(erectile dysfunctionまたはimpotence)は、男性にとって最も一般的な性機能(male sexual dysfunction)障害の一つで、たとえ一次的に心理的な原因があるとしても、時には糖尿病、心臓疾患、高血圧、そして多様な神経疾患のような慢性疾患に進行しかねない。このような趨勢は、年齢と深い関係を示している。40歳で2%で、65歳では、25~30%に増加している。75歳以上の男性の勃起不全に対する資料は、別に無いけれど、おそらく50%以上になると思われる。

【0012】

現在、勃起不全の治療としてカウンセリング(counseling)、ホルモン療法、自家注入または、血管拡張剤(vasodilator agent)の経尿道の活用(transurethral applications)、真空装置、補綴挿入と静脈/動脈の施術等、多様な方法が行われている。しかし、このような治療法は、副作用、高費用と低い効能と言う深刻な問題点があるため、効果が高く使用法が簡単で、可能なら経口投与できる薬剤に対する開発努力が要求されてきた。

30

【0013】

最近、経口用勃起不全治療剤として開発されたシルденаフィル(sildenafil)は、陰茎海綿体に特異的に分布するホスホジエステラーゼ-5(phosphodiesterase-5)酵素の阻害剤である。経口投与時、体内に吸収され陰茎海面体の血管軟筋肉を弛緩させ充血と勃起を誘導し、基質性原因による勃起不全を抱えている男性の80%程度が反応を見せている。

40

【0014】

一方、ピラゾロピリミジノン化合物と関連した先行技術を詳しく見てみると；米国特許USP3,939,161には、1,3-ジメチル-1H-ピラゾロピリミジノン化合物が抗痙攣と鎮静作用効果が見られ、抗炎症作用、胃酸分泌抑制作用を持っているものとして報告されている；欧州特許EP201,188には、5-置換された-ピラゾロピリミジノン化合物は、アデノシン受容体拮抗作用及びホスホジエステラーゼ酵素の阻害作用を示すことによって心循環系疾病、例えば、心不全症の治療用途があることを知らせている。；欧州特許EP463,756,EP526,004,国際特許出願WO93/

50

6, 104, WO 93/7, 149には、ピラゾロピリミジノン化合物は、c - GMPホスホジエストラゼがc - AMPホスホジエストラゼをより選択的に阻害することによって心循環系疾患、例えば狭心症、高血圧、心不全、動脈硬化、慢性喘息等に効果を示す。；国際特許出願WO 94/28, 902, WO 96/16, 644, WO 94/16, 657, WO 98/49, 166では、上で言及した特許のピラゾロピリミジノン化合物を含んだc - GMPホスホジエストラゼの阻害剤は、勃起不全治療剤としての用途に使用することを明らかにしている。

【0015】

発明の要旨

本発明の目的は、化学式1で表示され、薬学的に許容されるピラゾロピリミジノン化合物とその塩を提供することである。 10

【0016】

本発明の他の目的は、化学式1で表示されるピラゾロピリミジノン化合物の製造方法を提供することである。

【0017】

本発明のまた他の目的は、化学式1で表示されるピラゾロピリミジノン化合物及び、薬学的に許容されるその塩を有効成分に含む勃起不全治療剤用薬学的組成物を提供することである。

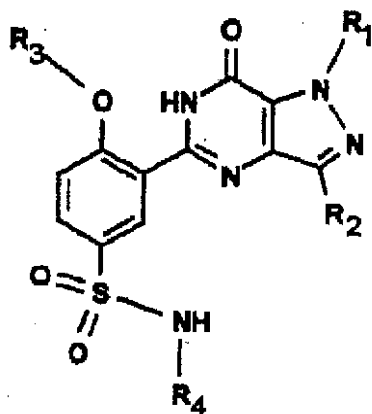
【0018】

上記の目的を達成するために本発明では、下記の化学式1で表示される新しいピラゾロピリミジノン化合物及び、薬学的に許容されるその塩を提供する。 20

【0019】

【化5】

化学式 1



30

【0020】

上記化学式1で、

R₁ は、水素； C₁ ~ C₆ のアルキル； C₁ ~ C₃ のフルオロアルキル； または C₃ ~ C₆ のシクロアルキルである。 40

【0021】

R₂ は、水素； 置換または、置換されない C₂ ~ C₆ のアルキル； C₁ ~ C₃ のフルオロアルキル； または、 C₃ ~ C₆ のシクロアルキルである。

【0022】

R₃ は、置換または、置換されない C₁ ~ C₆ のアルキル； C₁ ~ C₆ のフルオロアルキル； C₃ ~ C₆ のシクロアルキル； C₃ ~ C₆ のアルケニル (alkenyl)； または、 C₃ ~ C₆ のアルキン (alkyne) である。

【0023】

50

R₄ は、C₁ ~ C₁₀ の直鎖または、側鎖のついた分子鎖に配列できる置換または、置換されないアルキル；置換または、置換されないC₁ ~ C₉ のアルケニル；置換または、置換されないC₃ ~ C₆ のシクロアルキル；置換または、置換されないベンゼン環；または、ピリジン環、イソオキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、インダン環、ベンゾチアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール (thiadiazole) 環、オキサゾール環、ペリリジン環、モルホリン環、イミダゾール環、ピロリジン環、チエニル (thienyl) 環、トリアゾール環、ピロール環及び、フリル (furyl) 環の中から選択された、置換または、置換されないヘテロサイクルである。

【0024】

上記 R₂、R₃、R₄ が置換基を含む場合、可能な置換基は、C₁ ~ C₁₀ のアルキル；C₃ ~ C₆ のシクロアルキル；ハロゲン；C₁ ~ C₆ のフルオロアルキル；C₁ ~ C₁₀ のアルキルオキシ；置換または、置換されないベンゼン環；または、ピリジン環、イソオキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、インダン環、ベンゾチアゾール環、ピラゾール環、チアジアゾール (thiadiazole) 環、オキサゾール環、ペリリジン環、モルホリン環、イミダゾール環、ピロリジン環、チエニル (thienyl) 環、トリアゾール環、ピロール環及び、フリル (furyl) 環の中から選択された、置換または、置換されないヘテロサイクルである。

10

【0025】

上記化学式 1 の化合物で、R₁ はC₁ ~ C₃ のアルキル；R₂ は置換または、置換されないC₂ ~ C₆ のアルキル；R₃ は置換または、置換されないC₂ ~ C₆ のアルキル；R₄ は置換または、置換されないC₁ ~ C₆ のアルキル、置換または、置換されないC₃ ~ C₆ のシクロアルキル、置換または、置換されないベンゼン環、置換または、置換されないピリジン環または、置換または、置換されないピロール環の場合が、望ましい。上記 R₂、R₃、R₄ が置換基を含む場合その置換基は、ハロゲン、置換または、置換されないベンゼン環、ピリジン、ピロリジン、ペリリジン、ピロールから選ばれた置換または、置換されないヘテロサイクル、または、置換または、置換されないC₃ ~ C₆ のシクロアルキルの場合が望ましい。

20

【0026】

上記化学式 1 の化合物で、R₄ は置換されたC₁ ~ C₆ のアルキルであり、この時の置換基としてピロリジンの場合がさらに望ましい。

30

【0027】

上記化学式 1 の化合物中、特に望ましい化合物として具体的には、下記のような化合物がある。

【0028】

1) 5 - 2 - エトキシ - 5 - (イソプロピルアミドスルホニル) フェニル - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 1 の化合物)

2) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 2 の化合物)

40

3) 5 - [2 - プロピルオキシ - 5 - (イソプロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 3 の化合物)

4) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (イソプロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 5 の化合物)

5) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (プロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 7 の化合物)

【0029】

50

6) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (プロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 8 の化合物)

7) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (ブチルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 9 の化合物)

8) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (2 - ブチルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 10 の化合物)

9) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (シクロプロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 13 の化合物) 10

10) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (シクロプロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 14 の化合物)

【 0 0 3 0 】

11) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (シクロヘキシルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 19 の化合物)

12) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 22 の化合物) 20

13) 5 - [2 - プロピルオキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 23 の化合物)

14) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 24 の化合物)

15) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - フルオロフェニルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 26 の化合物) 30

【 0 0 3 1 】

16) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - t - ブチルフェニルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 28 の化合物)

17) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - t - ブチルフェニルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 29 の化合物)

18) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - イソプロピルフェニルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 31 の化合物) 40

19) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - フルオロフェニルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 33 の化合物)

20) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 34 の化合物)

【 0 0 3 2 】

21) 5 - [2 - プロピルオキシ - 5 - (4 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4 , 3 - d) ピリミ 50

ジン - 7 - オン (実施例 35 の化合物)

22) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (4 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 36 の化合物)

23) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (4 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 37 の化合物)

24) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (3 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 38 の化合物)

25) 5 - { 2 - プロピルオキシ - 5 - (3 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 39 の化合物)

【 0033 】

26) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (3 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - エチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 40 の化合物)

27) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (3 - ピリジルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 41 の化合物)

28) 5 - { 2 - プロピルオキシ - 5 - (4 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 44 の化合物)

29) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (4 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 46 の化合物)

30) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 47 の化合物)

【 0034 】

31) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 48 の化合物)

32) 5 - { 2 - プロピルオキシ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 49 の化合物)

33) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (2 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 51 の化合物)

34) 5 - { 2 - プロピルオキシ - 5 - (2 - ピリジルメチルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 52 の化合物)

35) 5 - { 2 - プロピルオキシ - 5 - (1 - メチル - 3 - ピロリジニル (pyrrolidiny l) アミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 53 の化合物)

【 0035 】

36) 5 - { 2 - エトキシ - 5 - (1 - メチル - 3 - ピロリジニルアミドスルホニル) フェニル } - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン (実施例 54 の化合物)

37) 5 - { 2 - プロピルオキシ - 5 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニルメチルアミド

10

20

30

40

50

スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-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(実施例56の化合物)

38) 5-[2-エトキシ-5-(1-メチル-2-ピロリジニルメチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン(実施例58の化合物)

39) 5-[2-プロピルオキシ-5-(1-メチル-3-ピロリジニルメチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-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(実施例60の化合物)

40) 5-[2-エトキシ-5-(1-メチル-3-ピロリジニルメチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン(実施例62の化合物)

10

【0036】

41) 5-[2-プロピルオキシ-5-(1-エチル-3-ピロリジニルメチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-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(実施例64の化合物)

42) 5-[2-エトキシ-5-(1-エチル-3-ピロリジニルメチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン(実施例66の化合物)

43) 5-[2-プロピルオキシ-5-(1-メチル-2-ピロリジニルエチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-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(実施例68の化合物)

20

44) 5-[2-エトキシ-5-(1-メチル-2-ピロリジニルエチルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン(実施例70の化合物)

【0037】

本発明の化学式1の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で使用でき、塩としては薬学的に許容可能な遊離酸(free acid)で形成された酸付加塩が有用である。望ましくは、遊離酸に有機酸と無機酸を使用でき、無機酸としては、塩酸、臭素酸、硫酸、ホスホン酸等を使用でき、有機酸としては、クエン酸、酒石酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、グリコール酸、コハク酸、4-トルエンスルホン酸、ガラクツロン酸、エンボン酸、グルタミン酸、または、スパルト酸等を使用できる。また、化学式1の化合物は、薬学的に許容可能な金属塩、特にアルカリ金属塩に利用され、これらの例としては、ナトリウム塩及び、カルシウム塩がある。

30

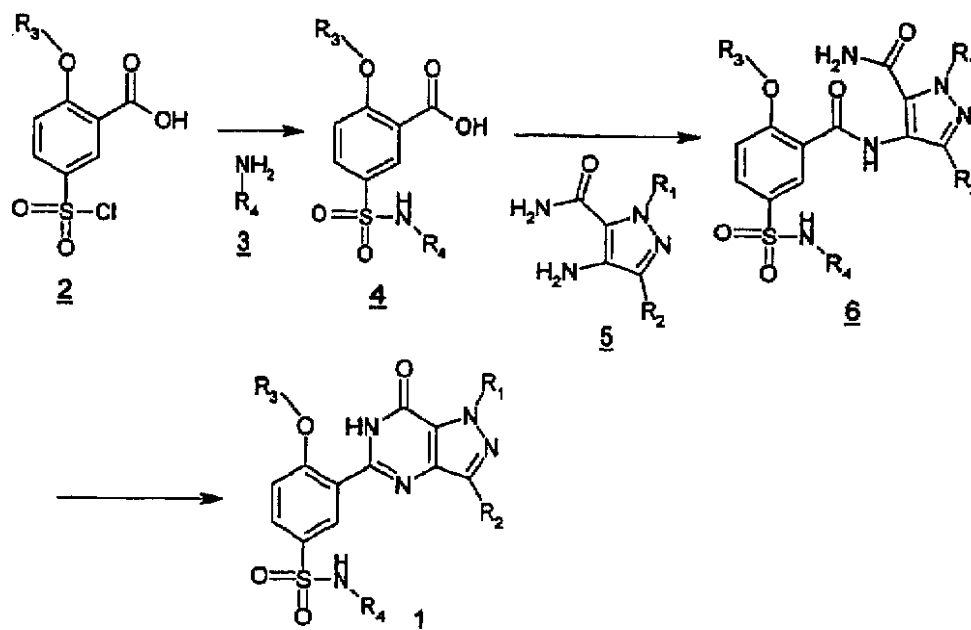
【0038】

また、本発明では、下記の反応式2で表示される化学式1のピラゾロピリミジノン誘導体の製造方法を提供する。

【0039】

【化6】

反応式 2



10

20

【0040】

上記の反応式 2 で R_1 、 R_2 、 R_3 及び、 R_4 は、化学式 1 で定義したのと同じである。

【0041】

本発明の製造方法は、

- 1) 構造式 2 のクロロスルホン化された化合物と 1 次アミン 3 を適当な温度及び、適当な溶媒中で反応させ、スルホンアミド 4 を製造する段階 (第 1 段階) ;
- 2) カルボキシ基とアミン基からアミドを製造する既存の方法に従い、上記第 1 段階で製造したカルボキシル酸 4 とピラゾールアミン 5 を反応させ、アミド化合物 6 を製造する段階 (第 2 段階) ; 及び
- 3) 第 2 段階で製造された環状化したアミド化合物 6 をピリミジノン合成に利用する既存の環状化方法をパターンに、化学式 1 の目的化合物を得る段階 (第 3 段階) で成り立つ。

30

【0042】

上記第 1 段階では、アミンは若干過量の 2 当量を使用することもできる。または、若干過量の 1 当量と 3 次アミンと同じ、酸スカベンジャー (acid scavenger) を 1 当量混合して使用することもできる。反応温度は、20 以下にするのが望ましい。

【0043】

上記第 2 段階では、カルボキシ基とアミン基からアミドを製造する既存の方法が使用される。例えば、塩化チオニール、塩化ピバロイル、塩化トリクロロベンゾイル、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスフィニッククロライド等でカルボキシル基をさらに活性化して酸塩化物や酸無水物に変換後、アミン基と反応させたり、または、DCC (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド) または、EEDQ (N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 3-ジヒドロキノリン) のようなカップリング剤 (coupling agent) を利用して反応させる。

40

【0044】

上記第 3 段階で環状化反応は、適当な塩基存在下で適当な溶媒を使用して行うことができる。望ましくは、第 3 段階で使用する塩基として、金属アルコサイド; アンモニアの金属塩、アミン、アルカリまたは、アルカリ土類金属水素化物 (hydride)、ヒドロサ

50

イド、炭酸塩、重炭酸塩そして、DBU (1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)、DBN (1, 5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene) のような二環アミジン (bicyclic amidine) が使用できる。第3段階で使用する溶媒としてメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール類の溶媒；テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンのエタン類の溶媒；ベンゼン、トルエン、ザイレン (xylene)、塩化ベンゼン等の芳香族炭化水素類の溶媒；アセトニトリル、ジメチルソルボクサイド、ジメチルポラムアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ピリジンを使用するのが望ましい。

【0045】

また、本発明では、化学式1の化合物を有効成分に含む勃起不全治療剤用薬学的組成物を提供する。

【0046】

本発明では、非毒性、不活性製薬上、適切な賦形剤以外に本発明による1種以上の化合物を含む製薬組成物及びその組成物の製造方法を提供する。

【0047】

本発明の化学式1の化合物は、臨床投与時に経口または、非経口投与が可能で、一般的な医薬品製剤の形態で使用できる。

【0048】

実際、臨床投与時に経口及び非経口の色々な剤形で投与できる。製剤化する場合には、普通使用する充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩解剤、界面活性剤等の稀釈剤または、賦形剤を使用して製造できる。

【0049】

本発明は、また、投薬単位の剤形を含む。剤形は、個別投薬形態、例えば錠剤、カプセル、丸剤、座薬及びアンプル剤で存在して、薬剤中有効化合物の含量は、個別投薬量の分率または、倍数に該当する。投薬単位は、例えば個別投薬量の1、2、3または、4倍、または、1/2、1/3または、1/4倍を含める。個別投薬量は、望ましくは、有効化合物が1回に投与される量を含み、これは、通常1日投与量の全部、1/2、1/3または、1/4倍に該当する。

【0050】

非毒性で不活性の製薬上、適切な賦形剤は、固体、準固体または、液状稀釈剤、充填剤及び全ての有形の剤形補助物である。

【0051】

望ましい剤形としては、錠剤、被覆錠剤、カプセル、丸剤、顆粒剤、座薬、液剤、懸濁液剤及び乳剤、ペースト剤 (pastes)、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、散剤及び噴霧剤等が含まれる。

【0052】

経口投与のための固形製剤には、錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤等が含まれ、経口用の液状製剤としては、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ等がよく使用される単純稀釈剤の水、リキッドパラピン以外に色々な賦形剤、例えば湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤等が含まれる。

【0053】

錠剤、カプセル剤、丸剤及び、顆粒剤は、有効化合物または、通常の賦形剤、例えば (a) 充填剤及び増量剤 (例：澱粉、ラクトース (lactose)、スクロース (sucrose)、グルコース、マニトール及び、珪酸)、(b) 結合剤 (例：カロボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン及び、ポリビニルピロリドン)、(c) 吸湿剤 (例：グリセロール)、(d) 崩解剤 (例：寒天、炭酸カルシューム及び、炭酸ナトリウム)、(e) 溶解遅延剤 (例：パラピン)、(f) 吸収促進剤 (例：第四級アンモニウム化合物)、(g) 湿潤剤 (例：セチルアルコール及び、グリセロールモノステアレート)、(h) 吸着剤 (例：高嶺土及び、ベントナイト)、及び (i) 潤滑体 (例：滑石、

10

20

30

40

50

ステアル酸カルシューム、ステアル酸マグネシューム、固体ポリエチレングリコール)、または、上記(a)ないし(i)に記載した物質の混合物を含むことができる。

【0054】

錠剤、カプセル剤、丸剤及び、顆粒剤は、一般的な方法で皮膜をかぶせられる。有効化合物または、腸管の特定部位で有効化合物だけをまたは、優先的に放出させるようにする組成物で成し遂げられ、必要な場合は、重合性物質または、ワックスのような封埋剤組成物を使用して緒方形に製剤化できる。

【0055】

必要な場合、有効化合物は、また、1種以上の上記賦形剤を使用して微細カプセル形態で製剤できる。

【0056】

非経口投与のための製剤には、注射剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤、座剤等の形態がある。

【0057】

座剤は、有効化合物以外に通常の水溶性または、水不溶性賦形剤、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂肪等の脂肪、高級エステル(例: C_{16} -脂肪酸を持った C_{14} -アルコール)、ウイテプソル(witepsol)、マクロコール、ツイーン(tween) 61、ラウリンジ(laurin butter)及びグリセロールゼラチンまたは、これらの物質の混合物を含められる。

【0058】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤及び、ゲル剤は、有効化合物以外に通常賦形剤、例えば動物性及び、植物性脂肪、ワックスパラフィン、澱粉、タルガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、珪酸、滑石及び、酸化亜鉛または、これらの物質の混合物を含められる。

【0059】

散剤及び、噴霧剤は、有効化合物以外に通常賦形剤、例えばラクトース、滑石、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシューム及びポリアミド粉剤、または、これらの物質の混合物を含められる。噴霧剤は、通常泡射剤、例えばクロロフルオロヒドロカーボンをさらに含むことができる。

【0060】

液剤及びエマルジョン剤は、有効化合物以外に通常賦形剤、例えば溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネイト、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエイト、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル、特に、棉実油、落花生油、とうもろこし背腫油、オリーブ油、ひまし油及び、ゴマ油、グリセロール、グリセロール形態のアルコール、テトラヒドロフルフリルアルコール(tetrahydrofurfuryl alcohol)、ポリエチレングリコール及び、ソルビタンの脂肪酸エステル、または、これらの物質の混合物を含むことができる。

【0061】

非経口投与用液剤及び、乳剤は、血液に等張性の滅菌形態に製剤できる。懸濁剤は、有効化合物以外に通常賦形剤、例えば液状稀釈剤(例: 水、エチルアルコール及び、プロピレングリコール)、及び懸濁剤(例: エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及び、ソルビタンエステル)、微細結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及び、トラガカント(tragacanth)、エチルオルレートのような注射可能なエステルまたは、これらの物質の混合物を含むことができる。

【0062】

上記の剤形は、また、着色剤、防腐剤及び、臭いや味を改良する添加剤、例えば、薄荷油及び、ユーカリ油及び甘味剤(例、サッカリン)を含むことができ、本発明による化合物以外に他の製薬上の有効な化合物を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0063】

上記の剤形は、公知された方法、例えば有効化合物または、賦形剤間の混合する通常の方法で製造される。

【0064】

治療学的有効化合物は、上記製剤剤形において、約0.1ないし99.5濃度、望ましくは、全体混合物の0.5ないし95重量%で含まなくてはならない。

【0065】

一般的に本発明による化学式1の化合物の有効容量は、全体量の0.01~100mg/kgで、望ましくは、0.1~30mg/kgで、一日に1~3回投与できる。しかし、上記投薬量は、変化させる必要があり、特に、治療する客体の体質特異性及び、体重、疾病の種類や程度、剤形の性質、医薬品投与の経路の性質及び投与期間または、間隔を考慮して変化させる。

10

【0066】

上記で詳しく見てきた有効化合物の量より、場合によって少ない量で十分な効果がある反面、その量を超過しなければならない場合もあるので、有効化合物に必要な最適の投薬量と投薬方式は、専門知識に基づく専門家により決定される。

【0067】

本発明による化学式1のピラゾロピリミジノン誘導体は、ホスホジエストラゼ-5酵素の活性を阻害するメカニズムをパターンに現在、勃起不全治療に使用されているシルテナピルに比べて優秀な勃起誘発指数を示す。また、ホスホジエストラゼ-6とホスホジエストラゼ-3の選択性がシルテナピルの場合より相当に優秀で、視覚疾患及び、心臓疾患の副作用を減らせる。ことに、pH=2と5の範囲内で水に対する溶解性が大きく増加し肝代謝を顕著に減らすため、既存のシルテナピルの場合より経口投与時の優れた吸収率と生体内利用率が高いことが予想でき、化合物の投与量を減らせる長所がある。

20

【0068】

詳細な説明

以下、本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。

【0069】

ただし、下記の実施例は、本発明を例示したものであり、本発明の内容が実施例によって限定されるものではない。

30

【0070】

一方、本発明の化学式1の化合物の分子構造は、赤外線分光法、紫外線-可視光線分光法、核磁気共鳴スペクトル、質量分光法と元素分析により確認した。

【0071】

<実施例1> 5-[2-エトキシ-5-(イソプロピルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オンの製造(段階1) 2-エトキシ-5-(イソプロピルアミドスルホニル)ベンゾ酸(benzoic acid)の製造

1.9gの2-エトキシ-5-クロロスルホニルベンゾ酸のアセトン溶液を0で1.8mlのイソプロピルアミンに加えて、20以下を維持しながら3時間の間、攪拌した。反応が完結後、アセトンを蒸溜して除去し、濾液を酢酸エチルで稀釈後飽和重曹溶液で抽出して、この水層に塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで再抽出した。抽出した有機層を水と飽和塩水で洗滌した。次に、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し1.95gの表題化合物を得た。

40

【0072】

NMR(CDC1₃) : 1.07(d, 6H), 1.58(t, 3H), 3.48(m, 1H), 4.38(q, 2H), 4.50(d, 1H), 7.17(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.67(d, 1H)

(段階2) 4-[2-エトキシ-5-(イソプロピルアミドスルホニル)ベンズアミド]-1-メチル-3-プロピル-5-カバモイル(carbamoyl)ピラゾールの製

50

造

0 で 1.8 g の 2 - エトキシ - 5 - (イソプロピルアミドスルホニル) ベンゾ酸のジクロロメタン溶液に 0.87 ml のトリエチルアミン及び 0.98 ml の 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロライドを加えて、常温で 5 時間攪拌した。それに 1 - メチル - 3 - プロピル - 4 - アミノ - 5 - カバモイルピラゾールを加えて攪拌した。析出した結晶は、濾過して濾液をジクロロメタンで稀釈後、この有機層を飽和重曹溶液、水、飽和塩水の順で洗滌した。次に、無水硫酸マグネシウム上で乾燥して濃縮し、それをシリカカラムクロマトグラフィーして 2.0 g の純粋な表題化合物を得た。

【 0073 】

NMR (CDCl₃) : 0.90 (t, 3 H), 1.03 (d, 6 H), 1.53 (t, 3 H), 1.59 (m, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.34 (q, 2 H), 5.27 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 9.23 (br s, 1 H)

(段階 3) 5 - [2 - エトキシ - 5 - (イソプロピルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オンの製造 1.9 g の 4 - [2 - エトキシ - 5 - イソプロピルアミドスルホニル) ベンズアミド - 1 - メチル - 3 - プロピル - 5 - カバモイルピラゾールを 13.5 ml の t - ブタノールに溶かし、その溶液に 590 mg のカリウム t - ブトクサイドを加えて 20 時間還流攪拌した。反応溶液を常温で冷却し水を加えた後、濃い塩酸で液性の pH を約 2 に合わせた。生成された固体を濾過し、これを水で洗滌した。濾過された固体をジクロロメタンに溶かした後、ジクロロメタン層を水及び飽和塩水で洗滌した後、硫酸マグネシウム上で乾燥しこれをシリカゲルカラムクロマトグラフィーして 1.15 g の純粋な表題化合物を得た。

【 0074 】

NMR (CDCl₃) : 0.99 (t, 3 H), 1.14 (d, 6 H), 1.61 (t, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 2.89 (t, 2 H), 3.54 (m, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 4.34 (q, 2 H), 4.57 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 10.83 (br s, 1 H)

< 実施例 2 > 5 - [2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) フェニル] - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オンの製造 (段階 1) 2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) ベンゾ酸の製造

6 g の 2 - エトキシ - 5 - クロロスルホニルベンゾ酸のアセトン溶液を 0 で 7.4 ml のベンジルアミンに加え、20 以下を維持しながら 3 時間の間、攪拌した。アセトンを蒸溜して除去し、ジクロロメタンで稀釈した後、飽和重曹溶液で処理し、もう一度この水層に塩酸を加えて酸性にした後、ジクロロメタンで再抽出した。飽和塩水で洗滌後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し濃縮して 5.76 g の表題化合物を得た。

【 0075 】

NMR (CDCl₃) : 1.58 (t, 3 H), 4.16 (d, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.20 (m, 5 H), 8.00 (dd, 1 H), 8.60 (d, 1 H)

(段階 2) 4 - [2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) ベンズアミド] - 1 - メチル - 3 - イソブチル - 5 - カバモイルピラゾールの製造

(方法 A) 0.65 g の 2 - エトキシ - 5 - (ベンジルアミドスルホニル) ベンゾ酸のジクロロメタン溶液に 0.53 ml のチオニルクロライドを 0 で加え、3 時間還流攪拌した。反応液を冷却後濃縮する (反応液 1)。0.29 g の 1 - メチル - 3 - イソブチル - 4 - アミノ - 5 - カバモイルピラゾールのジクロロメタン溶液に 0.27 ml のトリエチルアミン及び触媒量のジメチルアミノピリジンを加えて冷却する。この混合溶液に

10

20

30

40

50

先の反応液1のジクロロメタン溶液を加え、氷槽で30分、常温で1時間攪拌して反応液をジクロロメタンで希釈後、1当量-塩酸、飽和重曹溶液、水、飽和塩水の順で洗滌した無水硫酸マグネシウム上で乾燥し濃縮して0.82gの表題化合物を得た。

【0076】

(方法B)または、1.0gの2-エトキシ-5-(ベンジルアミドスルホニル)ベンゾ酸と0.59gの1-メチル-3-イソブチル-4-アミノ-5-カバモイルピラゾールと0.885gのEEDQ(2-エトキシ-1-エトキシカバモイル-1,2-ジヒドロキノリン)のクロロホルム混合溶液を3時間攪拌して反応液をクロロホルムで希釈後、この有機層を1当量-塩酸、飽和重曹溶液、水、飽和塩水の順で洗滌した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ濃縮して、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーして0.92gの純粋な表題化合物を得た。

10

【0077】

NMR(CDC1₃) : 0.97(d, 6H), 1.55(t, 3H), 1.91(m, 1H), 2.40(d, 2H), 3.98(s, 3H), 4.11(d, 2H), 4.36(q, 2H), 5.55(t, 1H), 5.94(br s, 1H), 7.08(d, 1H), 7.21(m, 5H), 7.58(br s, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.69(d, 1H), 9.22(br s, 1H)

(段階3) 5-[2-エトキシ-5-(ベンジルアミドスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-イソブチル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オンの製造

20

0.82gの4-[2-エトキシ-5-(ベンジルアミドスルホニル)ベンズアミド]-1-メチル-3-イソブチル-5-カバモイルピラゾールをエタノールに溶かしてこの溶液に0.173gのナトリウムメトキサイドを加え、6時間還流攪拌した。反応完結後、反応液を常温で冷却して水を加えた後、濃い塩酸で溶液のpHを約2に合わせた。生成された固体を濾過してそれを水で洗滌した。濾過された固体をジクロロメタンに溶かした後、ジクロロメタン層を水及び飽和塩水で洗滌した。次に、硫酸マグネシウム上で乾燥して0.775gの表題化合物を得た。

【0078】

NMR(CDC1₃) : 0.96(d, 6H), 1.62(t, 3H), 2.16(m, 1H), 2.80(d, 2H), 4.18(d, 2H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 4.83(t, 1H), 7.09(d, 1H), 7.22(m, 5H), 7.91(dd, 1H), 8.89(d, 1H), 10.80(br s, 1H)

30

<実施例 3~70>

各置換基に対応する適切なアミンを出発物質にして、上記の実施例1または、2と同一の方法によって下記の実施例3~70の化合物を製造した。

【0079】

【表1】

表 1

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	NMRdata (溶媒: 明示されていない場合はCDCl ₃)			
3	メチル	プロピル	プロピル	2-プロピル
	1.00(t, 3H), 1.14(d, 6H), 1.16(t, 3H), 1.83(m, 2H), 2.06(m, 2H), 2.93(t, 2H), 3.53(m, 1H), 4.24(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.39(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.97(dd, 1H), 8.94(d, 1H), 10.90(br s, 1H)			
4	メチル	イソブチル	エチル	2-プロピル
	0.97(d, 6H), 1.14(d, 6H), 1.63(t, 3H), 2.20(m, 1H), 2.81(d, 2H), 3.55(m, 1H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.11(d, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.92(d, 1H), 10.85(br s, 1H)			
5	エチル	プロピル	エチル	2-プロピル
	1.00(t, 3H), 1.14(d, 6H), 1.49(t, 3H), 1.63(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.92(t, 2H), 3.57(m, 1H), 4.35(q, 2H), 4.35(q, 2H), 4.35(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.94(d, 1H), 10.85(br s, 1H)			
6	メチル	プロピル	エチル	メチル
	1.00(t, 3H), 1.62(t, 3H), 1.83(m, 2H), 2.70(d, 3H), 2.90(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.35(q, 2H), 4.50(q, 1H), 7.12(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.89(d, 1H), 10.8(br s, 1H)			
7	メチル	プロピル	エチル	プロピル
	0.88(t, 3H), 1.00(t, 3H), 1.50(m, 2H), 1.61(t, 3H), 1.82(m, 2H), 2.94(m, 4H), 4.25(s, 3H), 4.33(q, 2H), 4.50(t, 1H), 7.11(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.89(d, 1H), 10.82(br s, 1H)			
8	エチル	プロピル	エチル	プロピル
	0.89(t, 3H), 1.01(t, 3H), 1.50(t, 3H), 1.53(m, 2H), 1.63(t, 3H), 1.83(m, 2H), 2.94(m, 4H), 4.35(q, 2H), 4.40(t, 1H), 4.62(q, 2H), 7.12(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.92(d, 1H), 10.82(br s, 1H)			
9	メチル	プロピル	エチル	2-ブチル
	0.88(t, 3H), 1.00(t, 3H), 1.30(m, 2H), 1.44(m, 2H), 1.62(t, 3H), 1.83(m, 2H), 2.94(m, 4H), 4.25(s, 3H), 4.40(q, 2H), 4.50(t, 1H), 7.11(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 8.89(d, 1H), 11.1(br s, 1H)			

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

【 表 2 】

表 1

10	メチル	プロピル	エチル	2-ブチル
	0.84(t, 3H), 1.00(t, 3H), 1.09(d, 3H), 1.42(m, 2H), 1.63(t, 3H), 2.91(t, 2H), 3.32(m, 1H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.98(dd, 1H), 8.94(d, 1H)			
11	メチル	プロピル	エチル	3-ペンチル
	0.78(t, 6H), 1.00(t, 3H), 1.50(m, 4H), 1.62(t, 3H), 1.87(m, 2H), 2.90(t, 2H), 3.20(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.12(d, 1H), 7.98(dd, 1H), 8.92(d, 1H), 10.83(br s, 1H)			
12	メチル	プロピル	エチル	t-ブチル
	1.00(t, 3H), 1.27(s, 9H), 1.62(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.90(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.34(q, 2H), 4.60(s, 3H), 7.10(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 8.96(d, 1H)			
13	メチル	プロピル	エチル	シクロプロピル
	0.65(m, 4H), 1.00(t, 3H), 1.62(t, 3H), 1.81(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.90(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.38(q, 2H), 7.13(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 8.93(d, 1H), 10.83(br s, 1H)			
14	エチル	プロピル	エチル	シクロプロピル
	0.65(m, 4H), 1.00(t, 3H), 1.49(4, 3H), 1.63(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.30(m, 1H), 2.92(t, 2H), 4.36(q, 2H), 4.62(q, 2H), 4.89(br s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.96(d, 1H), 10.82(br s, 1H)			
15	メチル	イソブチル	エチル	シクロプロピル
	0.65(m, 4H), 0.97(d, 6H), 1.63(t, 3H), 2.18(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.81(d, 2H), 4.27(s, 3H), 4.36(q, 2H), 4.88(br s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.97(dd, 1H), 8.95(d, 1H), 10.82(br s, 1H)			
16	メチル	プロピル	プロピル	シクロプロピル
	0.65(m, 4H), 1.00(t, 3H), 1.17(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.92(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.25(t, 2H), 4.90(br s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 9.00(d, 1H), 10.84(br s, 1H)			

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

【 表 3 】

表1

17	メチル	プロピル	エチル	シクロブチル
	0.65(m, 4H), 1.00(t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.92(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.25(t, 2H), 4.90(br s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.98(dd, 1H), 9.00(d, 1H), 10.84(br s, 1H)			
18	メチル	プロピル	エチル	シクロペンチル
	1.00(t, 3H), 1.56-1.82(m, 10H), 1.62(t, 3H), 2.91(t, 2H), 3.68(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.40(q, 2H), 4.45(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.92(d, 1H), 10.83(br s, 1H)			
19	メチル	プロピル	エチル	シクロヘキシル
	1.00(t, 3H), 1.19(m, 4H), 1.61(t, 3H), 1.61(m, 4H), 1.84(m, 4H), 2.90(t, 2H), 3.23(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.35(q, 2H), 4.54(d, 2H), 7.09(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.91(d, 1H), 10.85(br s, 1H)			
20	メチル	イソブチル	エチル	シクロヘキシル
	0.97(d, 6H), 1.21(m, 6H), 1.62(t, 3H), 1.61(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.19(m, 1H), 2.80(d, 2H), 3.20(m, 1H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 4.50(d, 2H), 7.10(d, 1H), 7.97(dd, 1H), 8.91(d, 1H), 10.82(br s, 1H)			
21	メチル	プロピル	エチル	2-テトラフラニルメチル
	1.01(t, 3H), 1.62(t, 3H), 1.84(m, 6H), 2.92(t, 2H), 2.97(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.73(m, 2H), 4.00(m, 1H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 4.87(m, 1H), 7.12(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.90(d, 1H), 10.83(br s, 1H)			
22	メチル	プロピル	エチル	ベンジル
	1.00(t, 3H), 1.63(t, 3H), 1.85(m, 2H), 2.91(t, 2H), 4.18(d, 2H), 4.26(s, 3H), 4.37(q, 2H), 4.82(t, 1H), 7.09(d, 1H), 7.23(m, 5H), 7.92(dd, 1H), 8.90(d, 1H)			
23	メチル	プロピル	プロピル	ベンジル
	1.00(t, 3H), 1.16(t, 3H), 1.63(m, 2H), 2.00(m, 2H), 2.91(t, 2H), 4.20(m, 4H), 4.24(s, 3H), 4.81(t, 1H), 7.10(d, 1H), 7.22(m, 5H), 7.96(dd, 1H), 8.92(d, 1H), 10.84(br s, 1H)			

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

【 表 4 】

表 1

24	エチル	プロピル	エチル	ベンジル
	1.00(t, 3H), 1.50(t, 3H), 1.63(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.93(t, 2H), 4.18(d, 2H), 4.36(q, 2H), 4.60(q, 2H), 4.65(t, 1H), 7.10(d, 1H), 7.24(m, 5H), 7.94(dd, 1H), 8.92(d, 1H), 10.81(br s, 1H)			
25	メチル	プロピル	エチル	フェニル
	1.02(t, 3H), 1.57(t, 3H), 1.63(m, 2H), 2.90(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.28(q, 2H), 6.70(s, 1H), 7.00(d, 1H), 7.12(m, 5H), 7.74(dd, 1H), 8.86(d, 1H)			
26	メチル	プロピル	エチル	4-フルオロフェニル
	1.00(t, 3H), 1.59(t, 3H), 1.81(m, 2H), 2.87(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.30(q, 2H), 6.79(s, 1H), 6.98(m, 5H), 7.70(dd, 1H), 8.80(d, 1H), 10.80(br s, 1H)			
27	メチル	プロピル	エチル	4-トルリル
	1.03(t, 3H), 1.59(t, 3H), 1.64(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.91(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.30(q, 2H), 6.52(s, 1H), 6.99(m, 5H), 7.74(dd, 1H), 8.87(d, 1H)			
28	メチル	プロピル	エチル	4-t-ブチルフェニル
	1.01(t, 3H), 1.21(s, 9H), 1.59(t, 3H), 1.63(m, 2H), 2.90(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.30(q, 2H), 6.70(s, 1H), 7.00(m, 3H), 7.24(d, 2H), 7.73(dd, 1H), 8.90(d, 1H), 10.80(br s, 1H)			
29	エチル	プロピル	エチル	4-t-ブチルフェニル
	1.02(t, 3H), 1.21(s, 9H), 1.48(t, 3H), 1.59(t, 3H), 1.83(m, 2H), 2.92(t, 2H), 4.30(q, 2H), 4.61(q, 2H), 6.62(br s, 1H), 7.02(m, 3H), 7.24(d, 2H), 7.75(dd, 1H), 8.91(d, 1H), 10.80(br s, 1H)			
30	メチル	イソブチル	エチル	4-t-ブチルフェニル
	0.99(d, 6H), 1.21(s, 9H), 1.58(t, 3H), 2.00(m, 1H), 2.81(d, 2H), 4.26(s, 3H), 4.30(q, 2H), 6.57(br s, 1H), 7.00(m, 3H), 7.24(d, 2H), 7.78(dd, 1H), 8.96(d, 1H), 10.80(br s, 1H)			
31	メチル	プロピル	エチル	4-イソプロピルフェニル
	1.02(t, 3H), 1.14(d, 6H), 1.57(t, 3H), 1.66(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.90(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.32(q, 2H), 6.59(s, 1H), 7.02(m, 5H), 7.73(dd, 1H), 8.89(d, 1H), 10.80(br s, 1H)			

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

【 表 5 】

表 1

32	メチル	プロピル	エチル	3, 5-ジメチルフェニル
	1.01 (t, 3H), 1.59 (t, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.90 (t, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.72 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H)			
33	エチル	プロピル	エチル	4-フルオロフェニル
	1.00 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 1.61 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.61 (q, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (m, 5H), 7.68 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H), 10.79 (br s, 1H)			
34	メチル	プロピル	エチル	4-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.97 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.99 (m, 3H), 12.10 (br s, 1H)			
35	メチル	プロピル	プロピル	4-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.92 (t, 6H), 1.71 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.13 (s, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 12.05 (br s, 1H)			
36	エチル	プロピル	エチル	4-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.93 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.51 (q, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.97 (m, 3H), 12.10 (br s, 1H)			
37	メチル	イソブチル	エチル	4-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.90 (d, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.66 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.15 (s, 3H), 6.92 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 12.10 (br s, 1H)			
38	メチル	プロピル	エチル	3-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.94 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H) 12.13 (br s, 1H)			

10

20

30

【 0 0 8 4 】

【 表 6 】

40

表 1

39	メチル	プロピル	プロピル	3-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.91(t, 3H), 0.93(t, 3H), 1.72(m, 4H), 2.76(t, 2H), 4.04(t, 2H), 4.14(s, 3H), 7.28(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.95(m, 1H), 8.25(d, 1H), 8.29(d, 1H), 10.55(br s, 1H), 12.08(br s, 1H)			
40	エチル	プロピル	エチル	3-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.94(t, 3H), 1.29(t, 3H), 1.38(t, 3H), 1.75(m, 2H), 2.80(t, 2H), 4.14(q, 2H), 4.53(q, 2H), 7.27(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.83(dd, 1H), 7.96(m, 1H), 8.28(d, 2H), 8.30(s, 1H), 10.56(br s, 1H), 12.13(br s, 1H)			
41	メチル	イソブチル	エチル	3-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.91(d, 6H), 1.29(t, 3H), 2.10(m, 1H), 2.66(d, 2H), 4.12(q, 2H), 4.14(s, 3H), 7.28(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.84(dd, 1H), 7.94(d, 1H), 8.25(d, 2H), 8.29(d, 1H), 10.56(br s, 1H) 12.12(br s, 1H)			
42	メチル	プロピル	エチル	2-ピリジル
	(DMSO-d ⁶) 0.96(t, 3H), 1.32(t, 3H), 1.75(m, 2H), 2.78(t, 2H), 4.15(s, 3H), 4.15(q, 2H), 6.88(m, 1H), 7.18(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.73(m, 1H), 8.01 (m, 3H), 12.10(br s, 1H)			
43	メチル	プロピル	エチル	4-ピリジルメチル
	0.99(t, 3H), 1.62(t, 3H), 1.80(m, 2H), 2.89(t, 2H), 4.23(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.33(q, 2H), 5.19(t, 1H), 7.08(d, 1H), 7.18(d, 2H), 7.89(dd, 1H), 8.48(dd, 2H), 8.89(d, 1H), 10.80(br s, 1H)			
44	メチル	プロピル	プロピル	4-ピリジルメチル
	0.99(t, 3H), 1.16(t, 3H), 1.62(m, 2H), 2.00(m, 2H), 2.90(t, 2H), 4.21(d, 2H), 4.25(s, 3H), 4.25(q, 2H), 5.20(t, 1H), 7.09(d, 1H), 7.18(d, 2H), 7.89(dd, 1H), 8.48(m, 2H), 8.90(d, 1H), 10.82(br s, 1H)			
45	エチル	プロピル	エチル	4-ピリジルメチル
	(DMSO-d ⁶) 0.92(t, 3H), 1.35(m, 6H), 1.73(m, 2H), 2.78(t, 2H), 4.03(s, 2H), 4.18(q, 2H), 4.52(q, 2H), 7.28(m, 3H), 7.87(m, 1H), 7.98(m, 1H), 8.45(m, 2H)			

10

20

30

【 0 0 8 5 】

【 表 7 】

40

表 1

46	メチル	イソブチル	エチル	4-ピリジルメチル	0.97(d, 6H), 1.62(t, 3H), 2.18(m, 1H), 2.80(d, 2H), 4.22(d, 2H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.08(d, 1H), 7.22(d, 2H), 7.89(dd, 1H), 8.48(m, 2H), 8.89(d, 1H), 10.80(br s, 1H)	
47	メチル	プロピル	エチル	3-ピリジルメチル	(DMSO-d ⁶) 0.93(t, 3H), 1.33(t, 3H), 1.74(m, 2H), 2.78(t, 2H), 4.02(s, 2H), 4.17(s, 3H), 4.19(q, 2H), 7.31(m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.88(dd, 1H), 7.97(d, 1H), 8.42(m, 2H), 11.82(br s, 1H)	10
48	メチル	イソブチル	エチル	3-ピリジルメチル	0.94(d, 6H), 1.60(t, 3H), 2.17(m, 1H), 2.77(d, 2H), 4.20(d, 2H), 4.25(s, 3H), 4.30(q, 2H), 5.42(m, 1H), 7.08(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.64(m, 1H), 7.89(dd, 1H), 8.37(d, 1H), 8.44(dd, 1H), 8.84(d, 1H), 10.82(br s, 1H)	
49	メチル	プロピル	プロピル	3-ピリジルメチル	0.98(t, 3H), 1.17(t, 3H), 1.79(m, 2H), 1.98(m, 2H), 2.89(t, 2H), 4.23(t, 2H), 4.23(d, 2H), 4.25(s, 3H), 5.14(t, 1H), 7.10(d, 1H), 7.19(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.38(s, 1H), 8.45(d, 1H), 8.88(d, 1H), 10.85(br s, 1H)	20
50	メチル	プロピル	エチル	2-ピリジルメチル	1.01(t, 3H), 1.59(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.92(t, 2H), 4.29(s, 3H), 4.32(q, 2H), 6.03(br s, 1H), 7.09(m, 3H), 7.54(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.40(d, 1H), 8.87(d, 1H)	
51	メチル	イソブチル	エチル	2-ピリジルメチル	0.98(d, 6H), 1.59(t, 3H), 2.20(m, 1H), 2.82(d, 2H), 4.25(s, 3H), 4.31(q, 2H), 4.29(d, 2H), 7.12(m, 3H), 7.56(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.40(d, 1H), 8.87(d, 1H)	30
52	メチル	プロピル	プロピル	2-ピリジルメチル	1.01(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.84(m, 2H), 2.01(m, 2H), 2.93(t, 2H), 4.20(t, 2H), 4.25(s, 3H), 4.29(d, 2H), 5.98(t, 1H), 7.06(d, 1H), 7.15(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.40(m, 1H), 8.89(d, 1H), 10.82(br s, 1H)	

【 0 0 8 6 】

【 表 8 】

40

表 1

53	メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-3-ピロリジニ ル	
	1.00(t, 3H), 1.16(t, 3H), 1.85(m, 4H), 2.04(m, 2H), 2.12(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.91(t, 2H), 3.95(m, 1H), 4.23(q, 2H), 4.25(s, 3H), 7.11(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.89(d, 1H)				
54	メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニ ル	10
	0.97(d, 6H), 1.62(t, 3H), 1.80(m, 2H), 2.15(m, 3H), 2.25(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.81(d, 2H), 3.93(m, 1H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.88(d, 1H)				
55	メチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニ ルメチル	20
	1.02(t, 3H), 1.63(t, 3H), 1.80(m, 2H), 1.86(m, 2H), 2.20(m, 4H), 2.94(t, 2H), 2.99(s, 3H), 3.38(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.83(m, 1H), 4.27(s, 3H), 4.36(q, 2H), 7.18(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.88(d, 1H)				
56	メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-2-ピロリジニ ルメチル	
	0.92(t, 3H), 1.05(t, 3H), 1.60(m, 3H), 1.75(m, 3H), 1.92(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.18(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.82(t, 2H), 2.90(m, 3H), 4.13(q, 2H), 4.16(s, 3H), 7.03(d, 1H), 7.85(dd, 1H), 8.82(d, 1H)				
57	エチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニ ルメチル	30
	1.01(t, 3H), 1.49(t, 3H), 1.63(t, 3H), 1.71(m, 4H), 1.84(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.21(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.93(t, 2H), 3.03(m, 3H), 4.35(q, 2H), 4.60(q, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.92(d, 1H)				
58	メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニ ルメチル	40
	1.00(d, 6H), 1.64(t, 3H), 1.72(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.20(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.83(d, 2H), 3.06(m, 3H), 4.28(s, 3H), 4.38(q, 2H), 7.13(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.91(d, 1H)				

【 0 0 8 7 】

【 表 9 】

表 1

59	メチル	プロピル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル	
	0.99(t, 3H), 1.50(m, 1H), 1.60(t, 3H), 1.83(m, 2H), 1.95(m, 1H), 2.22(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.75(m, 1H), 2.88(t, 2H), 2.97(d, 1H), 3.65(m, 1H), 4.24(s, 3H), 4.29(q, 2H), 7.09(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.82(d, 1H)				
60	メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル	10
	0.98(t, 3H), 1.15(t, 3H), 1.45(m, 1H), 1.80(m, 2H), 2.00(m, 3H), 2.20(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.34(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.86(t, 2H), 2.95(d, 2H), 3.62(t, 1H), 4.20(q, 2H), 4.23(s, 3H), 7.09(d, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.81(d, 1H)				
61	エチル	プロピル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル	20
	1.00(t, 3H), 1.50(t, 3H), 1.50(m, 1H), 1.62(t, 3H), 1.84(d, 2H), 2.00(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.37(m, 3H), 2.80(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.99(d, 2H), 4.34(q, 2H), 4.61(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 8.87(d, 1H)				
62	メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-3-ピロリジニルメチル	
	0.94(d, 6H), 1.50(m, 1H), 1.57(t, 3H), 1.95(m, 1H), 2.15(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.33(m, 3H), 2.70(m, 1H), 2.75(d, 2H), 2.95(d, 2H), 3.61(m, 1H), 4.27(s, 3H), 4.30(q, 2H), 7.07(d, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.77(d, 1H)				
63	メチル	プロピル	エチル	1-エチル-3-ピロリジニルメチル	30
	0.99(t, 3H), 1.10(t, 3H), 1.61(t, 3H), 1.82(m, 2H), 2.00(m, 1H), 2.50(m, 7H), 2.89(t, 2H), 2.90(m, 1H), 3.00(d, 2H), 4.25(s, 3H), 4.34(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.85(d, 1H)				
64	メチル	プロピル	プロピル	1-エチル-3-ピロリジニルメチル	40
	0.98(t, 3H), 1.07(t, 3H), 1.15(t, 3H), 1.48(m, 1H), 1.82(m, 2H), 2.00(m, 3H), 2.40(m, 5H), 2.75(m, 1H), 2.87(t, 2H), 2.96(d, 2H), 4.21(q, 2H), 4.27(s, 3H), 7.09(d, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.84(d, 1H)				

【 0 0 8 8 】

【 表 1 0 】

表 1

65	エチル	プロピル	エチル	1-エチル-3-ピロリジニ ルメチル	10
	0.99(t, 3H), 1.05(t, 3H), 1.48(t, 3H), 1.50(m, 1H), 1.62(t, 3H), 1.82(m, 2H), 1.95(m, 1H), 2.40(m, 6H), 2.80(m, 1H), 2.86(t, 2H), 2.92(d, 2H), 4.33(q, 2H), 4.61(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.87(d, 1H)				
66	メチル	イソブチル	エチル	1-エチル-3-ピロリジニ ルメチル	20
	0.94(d, 6H), 1.05(t, 3H), 1.50(m, 1H), 1.61(t, 3H), 1.93(m, 1H), 2.30(m, 7H), 2.80(d, 2H), 2.82(m, 1H), 2.99(d, 2H), 4.26(s, 3H), 4.34(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.86(d, 1H)				
67	メチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニ ルエチル	30
	1.02(t, 3H), 1.62(t, 3H), 1.85(m, 2H), 2.10(m, 8H), 2.79(s, 3H), 2.93(t, 2H), 3.18(m, 2H), 3.25(m, 1H), 3.65(m, 1H), 4.27(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.15(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 8.86(d, 1H)				
68	メチル	プロピル	プロピル	1-メチル-2-ピロリジニ ルエチル	40
	0.97(t, 3H), 1.16(t, 3H), 1.58(m, 4H), 1.80(m, 4H), 2.07(m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.37(m, 1H), 2.93(t, 2H), 3.10(m, 3H), 4.22(q, 2H), 4.24(s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.90(dd, 1H), 8.88(d, 1H)				
69	エチル	プロピル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニ ルエチル	50
	1.02(t, 3H), 1.51(t, 3H), 1.61(m, 4H), 1.62(t, 3H), 1.86(m, 4H), 2.22(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.50(m, 1H), 2.93(t, 2H), 3.13(m, 3H), 4.36(q, 2H), 4.64(q, 2H), 7.12(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 8.91(d, 1H)				
70	メチル	イソブチル	エチル	1-メチル-2-ピロリジニ ルエチル	50
	0.97(t, 3H), 1.50(m, 4H), 1.60(t, 3H), 1.78(m, 2H), 2.12(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.80(d, 2H), 3.10(m, 3H), 4.26(s, 3H), 4.35(q, 2H), 7.10(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 8.88(d, 1H)				

【 0 0 8 9 】

< 実験例 1 > ラットを利用した勃起誘発試験

化学式 1 の化合物が勃起不全に効果を示すことを確認するために、正常ラットモデルをベ
ナシ - ベネリ (Benassi - Benelli) 等 (Arch. International de Pharmacodynamie et de Therapie.,
1979, 242, 241 - 247) とイスラム (Islam) 等 (J. Ethnopharmacol., 1991, 33, 67 - 72) 及びヒートン (Heaton

)等(J. Urol., 1991, 145, 1099-1102)の方法を利用して実験した。

【0090】

0.5%メチルセルロース(0.5% methylcellulose)に懸濁させたピラゾロピリミジノン誘導体ホスホジエストラゼをラット(rat)に10mg/kg/10mlの容量で1回経口投与し、試験物質投与後2時間の間、勃起回数(number of penile erection)、生殖器舐め(genital grooming)回数等を観察し、勃起誘発指数(penile erection index, 以下“PEI”と略称)を算出した。集団間の差異の統計学的重用度は、常用統計処理プログラムであるシグマ-スタット(Sigma-Stat)を使用して、ダンカンの多重比較(Duncan's multiple comparison)を実施して、3匹以上を各群に設定した。陰性対照群として上記試験物質の溶媒の0.5%メチルセルロースだけを投与したラットを使用し、比較対照群には、シルテナピル(Sildenafil)を投与したラットを使用した。

10

【0091】

上記のピラゾロピリミジノン誘導体の実施例1-70のラットモデルの勃起誘発指数を下記表2に示した。

【0092】

【表11】

表2

正常ラットモデルの勃起誘発指数

試験群	PEI	生殖器嘗め
対照群	32.0±23.1	3.8±2.1
1	366.7±38.5	3.0±1.0
2	533.3±305.5	5.7±2.5
3	233.3±152.8	2.7±2.1
4	133.3±57.7	2.3±1.2
5	266.7±57.7	3.3±1.2
6	44.4±38.5	1.3±0.6
7	200.0±0.0	6.7±3.8
8	200.0±100.0	3.0±1.0
9	200.0±100.0	4.7±1.2
10	466.7±305.5	4.0±1.7
11	100±0.0	2.7±2.1
12	22.2±38.5	0.3±0.6
13	300.0±100.0	4.3±1.2
14	233.3±57.7	3.0±1.0
15	111.1±101.8	0.7±0.6
16	100±0	1.7±0.6
17	66.7±66.7	1.0±1.0
18	44.4±38.5	1.3±0.6
19	233.3±57.7	5.0±0.0
20	266.7±57.7	2.3±0.6
21	44.4±38.5	2.3±1.5
22	300.0±200.0	2.7±2.1
23	266.7±57.7	3.0±1.0
24	233.3±230.9	2.7±2.9
25	44.4±38.5	2.0±0.0
26	133.3±133.3	4.0±1.7
27	66.7±66.7	2.7±1.2

10

20

30

40

【0093】

【表12】

表2

2 8	300.0±100.0	3.0±1.0
2 9	233.3±152.8	3.0±2.0
3 0	133.3±57.7	2.3±0.6
3 1	300.0±0	3.3±0.6
3 2	66.7±66.7	1.3±1.5
3 3	233.3±57.7	2.7±0.6
3 4	166.7±57.7	1.3±0.6
3 5	200.0±0.0	2.0±0.0
3 6	200.0±173.2	1.3±0.6
3 7	166.7±57.7	1.3±0.6
3 8	233.3±230.9	2.7±2.9
3 9	166.7±57.7	1.3±1.5
4 0	177.8±203.7	1.7±1.5
4 1	177.8±203.7	1.7±1.5
4 2	33.3±57.7	1.3±1.5
4 3	11.1±19.3	0.7±0.6
4 4	166.7±115.5	1.3±0.6
4 5	22.2±38.5	0.7±1.2
4 6	200.0±173.2	1.3±0.6
4 7	200.0±100.0	3.0±1.0
4 8	166.7±57.7	1.3±0.6
4 9	200.0±173.2	1.3±0.6
5 0	44.3±38.5	1.0±0.0
5 1	233.3±152.8	3.0±2.0
5 2	233.3±57.7	3.0±1.0
5 3	300.0±200.0	2.7±2.1
5 4	233.3±230.9	2.7±2.9
5 5	350.0±173.2	3.8±1.5
5 6	200.0±81.7	2.0±0.0
5 7	131.3±128.1	1.8±1.3

10

20

30

40

【0094】

【表13】

表2

58	275.0±170.8	3.0±1.8
59	150.0±57.7	1.5±0.6
60	300.0±81.7	2.8±0.5
61	25.0±28.9	0.8±0.5
62	200.0±100.0	3.0±1.0
63	12.5±25.0	1.5±0.6
64	175.0±95.7	2.8±0.5
65	93.8±94.4	1.8±1.0
66	175.0±95.7	2.8±0.5
67	75.0±61.2	1.8±1.5
68	233.3±152.8	3.0±2.0
69	225.0±95.7	2.3±1.0
70	175.0±50.0	1.8±0.5
シルテナピル	200.0±173.2	3.1±1.2

10

20

【0095】

上記の表2から分かるように、本発明による化学式1で表示されるピラゾロピリミジノン誘導体は、現在、勃起不全治療に使用されている経口投与剤、シルテナピルに比べて優秀な勃起誘発指数を示すことが分かった。

【0096】

<実験例2> ホスホジエステラーゼ-5の活性測定実験

化学式1の化合物がホスホジエステラーゼ-5の活性を阻害する程度を調べるために下記の実験を行った。

30

【0097】

ホスホジエステラーゼ-5酵素(PDE5)は、人の陰茎海綿体組織(Human Corpus Cavernosal tissue)から分離した。その組織約3gを4で12mlのヘルペス緩衝溶液(20mM Herpes, 250mM Sucrose, 1mM EDTA, 1mM PMSF, pH7.2)を利用して均質化した。これを2重のガーゼで濾過して4で100,000×gで60分間遠心分離し、上澄み液を0.2mmの濾過紙で濾過した後、モノキユ陰イオン交換カラム(Mono Q anion exchange column)のHPLCで分離して、0~500mMの塩化ナトリウム濃度変化を与えながら、PDEイソザイム(isozyme)を溶出した。このカラム分割に対して下記の方法でPDE活性を測定してPDE5分割を分離し、この分割を利用してPDE5抑制活性を測定した。

40

【0098】

1.5ml試験管に反応溶液(15mM Tris-HCl, 5mM MgCl₂, 0.5mg/ml BSA, pH7.4)100μlを入れ、PDE5分割適当量とPDE抑制剤そして混合液を加えよく混合した。これに[³H]-cAMPまたは、[³H]-cGMP(500nM, 2μCi/ml)を添加して反応を始め、30恒温槽で約1時間反応させた後、この試験管を沸かしたお湯に約45秒(~2分)間つけて反応を終わらせた。これを氷槽(ice bath)で約5分間冷却させ、蛇毒(snake venom; 1mg/mlで100μl)または、5'-ヌクレオチダーゼ(5'-nucleotidase; 0.1unit/tube)を加えて37恒温槽で10分

50

間反応させた後、再び氷槽で冷却させた。前もって、陰イオン交換樹脂 (anion exchange resin) (Bio-Rad resin, AG1-X2, 200~400 mesh) を 0.5 当量 HCl、H₂O、0.5 当量 NaOH、H₂O、0.5 当量 HCl、H₂O の順序で洗滌して pH を 5 に合わせておいて、樹脂体積の 3 倍に該当するメタノールを加えた後、前処理した樹脂 1 ml ずつを各試験管に分け、強く混合した。これを 4 で 15 分間放置しながら時々強く混ぜた後、10,000 rpm で約 5 分間遠心分離して樹脂が沈澱するようにした。上澄み液 700 μl を取ってシンチレーション容器に移し、シンチレーションカクテル 10 ml を添加し強く混合したものを一晩放置して安定化させた。次に、 β -カウンタ (β -counter) を利用して各チューブの放射活性を測定した。

【0099】

【表14】

表 3

化学式 1 化合物のホスホジエストラゼ-5 活性阻害濃度

試験化合物	IC ₅₀ (ng/ml)	試験化合物	IC ₅₀ (ng/ml)
シルテナピル	7.84±0.32	9	4.78±0.25
1	3.74±0.11	10	1.69±0.08
2	5.33±0.09	13	9.35±0.82
3	2.40±0.32	14	35.4±1.25
5	8.79±0.59	19	2.36±0.08
7	8.97±0.67	22	6.78±0.56
8	11.31±0.98	23	6.31±0.51
24	42.6±1.52	52	4.91±0.19
26	36.2±0.98	53	10.23±1.03
28	24.4±1.25	54	19.12±1.45
29	26.8±0.78	55	50.57±1.42
31	15.6±0.85	56	7.13±0.13
33	9.84±0.23	57	16.74±1.26
34	1.61±0.07	58	8.02±0.33
35	0.451±0.01	59	68.29±2.68
36	1.49±0.05	60	17.44±1.92
37	0.433±0.02	61	47.19±1.98
38	3.78±0.09	62	20.95±1.59
39	0.560±0.01	63	49.38±1.43
40	4.20±0.06	64	15.88±1.55
41	1.10±0.05	65	38.48±1.98
44	0.163±0.01	66	18.52±1.39
46	0.597±0.02	67	31.67±1.54
47	1.34±0.09	68	4.57±0.04
48	0.442±0.011	69	16.49±0.88
49	0.149±0.008	70	10.50±0.96
51	0.744±0.008		

【0100】

以上の実験から上記のピラゾロピリミジノン誘導体は、0.1~50 ng/ml の濃度でホスホジエストラゼ-5 の活性の阻害効果 (IC₅₀) を示し、これを基にした経口投与で優秀な勃起不全治療効果を示すことが分かった。

【0101】

<実験例 3> ホスホジエストラゼ-6 の活性測定実験

ホスホジエストラゼ-5 の抑制剤は、網膜に分布したホスホジエストラゼ-6 を同時

10

20

30

40

50

に阻害することによりホスホジエストラゼ - 5 のイソザイム (i s o z y m e) は、視覚障害の原因になると知られている。したがって、化学式 1 の化合物がホスホジエストラゼ - 6 の活性を阻害する程度を調べるために、下記の実験を行った。

【 0 1 0 2 】

ホスホジエストラゼ - 6 酵素 (P D E 6) は、牛蛙眼球の網膜から分離した。この組織を 6 % Percoll を含んだリンカ溶液 (1 0 5 m M N a C l , 2 . 5 m M K C l , 2 m M M g C l ₂ , 1 m M C a C l ₂ , 5 m M グルコース , 5 m M N a H C O ₃ , 1 0 m M H e r p e s , p H 7 . 5 ~ 7 . 6) に入れ、適当に揺すった後、注射器圧力を利用して組織を粉碎した。これを約 1 0 , 0 0 0 r p m 程度の速度で瞬間的に遠心分離して色素を除去し、この分割を P D E 6 分割に使用した。

10

【 0 1 0 3 】

反応溶液 (2 0 m M T r i s - H C l , 1 0 m M M g C l ₂ , 0 . 5 m g / m l B S A , p H 7 . 5) を 1 0 μ l ずつ分けて、P D E 試料および P D E 抑制剤を各々 1 0 μ l ずつ入れてよく混ぜた。それにトリプシン (t r y p s i n) を約 2 0 ~ 1 0 0 μ g / m l 濃度で 1 0 μ l 加え、6 - ホスホジエストラゼの十分な活性化のために 4 で 1 時間反応させた後、使用したトリプシンの 6 倍濃度に該当する豆トリプシン抑制剤 (s o y b e a n t r y p s i n i n h i b i t o r) 1 0 μ l で、この反応を停止させた。これに基質で 1 0 μ l のサイクリックヌクレオチド (c y c l i c n u c l e o t i d e) (大概、1 0 m M の c G M P を使用) と適正量の蛇毒又は、5 ' - ヌクレオチダーゼを加えた後、3 7 で 2 0 分間反応させた。この反応の結果、生成される無機磷酸塩 (i n o r g a n i c p h o s p h a t e) は、使用直前に製造したモリブデニウム塩溶液 (m o l y b d a t e s o l u t i o n) (0 . 4 N H ₂ S O ₄ , 0 . 2 % a m m o n i u m m o l y b d a t e , 2 % ナトリウムドデシル硫酸塩 (s o d i u m d o d e s y l s u l f a t e) 、 2 % アスコルビン酸 (a s c o r b i c a c i d)) 1 5 0 μ l を添加し、7 0 0 ~ 7 5 0 n m 領域の吸収度で測定した。

20

【 0 1 0 4 】

【表 1 5 】

表4

化学式1化合物のホスホジエストラゼ-6 活性阻害濃度

試験化合物	IC ₅₀ (ng/ml)	試験化合物	IC ₅₀ (ng/ml)
シルテナピル	76.7±1.53	2 2	>1000
1	47.7±1.56	2 3	330±10.8
2	>1000	2 4	583±21.7
3	532±23.6	2 6	243±8.91
5	4.28±0.14	2 8	250±11.4
7	57.7±1.25	2 9	813±37.2
8	20.9±1.56	3 1	44.3±1.23
9	656±25.8	3 3	608±9.51
1 0	10.5±0.56	3 4	27.4±0.79
1 3	650±28.4	3 5	29.1±0.85
1 4	360±12.3	3 6	6.04±0.15
1 9	7.00±0.09	3 7	3.41±0.11
3 8	679±31.7	5 7	119.7±7.44
3 9	28.4±1.0	5 8	56.1±3.16
4 0	18.2±0.77	5 9	168.9±6.82
4 1	13.6±0.81	6 0	41.0±1.64
4 4	21.2±1.59	6 1	53.3±1.58
4 6	22.3±0.98	6 2	75.9±3.17
4 7	45.4±1.46	6 3	65.8±1.67
4 8	27.4±1.73	6 4	48.9±1.64
4 9	43.6±2.45	6 5	58.9±1.74
5 1	97.3±2.46	6 6	44.6±2.09
5 2	>1000	6 7	163.0±7.13
5 3	49.4±1.39	6 8	126.9±8.02
5 4	73.6±1.19	6 9	57.5±3.84
5 5	>1000	7 0	85.7±4.93
5 6	71.6±1.85		

【0105】

以上の実験から上記のピラゾロピリミジノン誘導体の中には、ホスホジエストラゼ-5の活性の阻害効果(IC₅₀)を示す濃度よりずっと高い濃度でホスホジエストラゼ-6の活性の阻害効果(IC₅₀)を示すものがあるので、上記の化合物中には、対照物質のシルテナピルより副作用の視覚障害を起こす可能性が少ないものがあるということが分かる。

【0106】

10

20

30

40

50

< 実験例 4 > ホスホジエストラゼ - 3 の活性測定実験

ホスホジエストラゼ - 5 の抑制剤は、心臓に分布するホスホジエストラゼ - 3 を抑制することもある。ホスホジエストラゼ - 5 のイソザイムは、心血管系に副作用を誘発することもある。したがって、化学式 1 の化合物がホスホジエストラゼ - 3 の活性を阻害する程度を調べるために下記の実験を行った。

【 0 1 0 7 】

ホスホジエストラゼ - 3 酵素 (P D E 3) は、うさぎの血小板から分離して使用した。うさぎの腹部動脈から約 6 0 m l のヘパリン (h e p a r i n) 処理された血液を得て、これを 4 5 0 × g で 5 分間遠心分離して血小板分割 (p l a t e l e t - r i c h p l a s m a) を取った。これを 1 , 2 0 0 × g で 1 5 分間遠心分離して血小板を沈澱させた。これを均質化緩衝液 (5 0 m M T r i s - H C l (p H 7 . 4) , 1 m M M g C l ₂) に懸濁させて、4 を維持しながら均質化した後、この均質溶液を超音波粉碎した (3 0 s e c / m l) 。この均質溶液を 4 で 1 0 5 , 0 0 0 × g の速度で 1 時間遠心分離して、これから P D E が溶解している上澄み液を得た。この上澄み液から D E A E - セルロースカラム (c e l l u l o s e c o l u m n) (W h a t m a n D E 5 2 b e a d) を利用して溶出緩衝液 (5 0 m M T r i s - H C l (p H 6 . 0) , 3 . 7 5 m M 2 - M e r c a p t o e t h a n o l) に 0 ~ 1 M の酢酸ナトリウム (s o d i u m a c e t a t e) の濃度変化を与えながら、P D E イソザイムを溶出した。このカラム分割に対して下記の方法で P D E 活性を測定して、P D E 3 分割を分離し、この分割を利用して P D E 3 抑制活性を測定した。

【 0 1 0 8 】

1 . 5 m l 試験管に反応溶液 (1 5 m M T r i s - H C l , 5 m M M g C l ₂ , 0 . 5 m g / m l B S A , p H 7 . 4) 1 0 0 μ l を入れ、P D E 3 分割の適当量と P D E 抑制剤を適当量加えてよく混合した。そこに [³ H] - c A M P または、[³ H] - c G M P (5 0 0 n M , 2 μ C i / m l) を添加して反応を開始させ 3 0 恒温槽で約 1 時間反応後、この試験管をお湯に約 4 5 秒 (~ 2 分) 間つけて反応を終わらせた。これを氷槽で約 5 分間冷却させて、蛇毒 (1 m g / m l で 1 0 0 μ l) または、5 ' - ヌクレオチダーゼ (0 . 1 u n i t / t u b e) を加え、3 7 恒温槽で 1 0 分間反応させた後、再び氷槽で冷却させた。前もって、陰イオン交換樹脂 (B i o - R a d r e s i n , A G 1 - X 2 , 2 0 0 ~ 4 0 0 m e s h) を 0 . 5 N H C l 、 H ₂ O 、 0 . 5 当量 N a O H 、 H ₂ O 、 0 . 5 当量 H C l 、 H ₂ O の順序で洗滌して p H を 5 に合わせておいた後、樹脂体積の 3 倍に該当するメタノールを加えて均一に混合しながら各反応溶液試験管に 1 m l ずつ加えて強く混合した。これを 4 で 1 5 分間放置しながら時々強く混合後、1 0 , 0 0 0 r p m で約 5 分間遠心分離して樹脂が沈澱するようにした。試験管から注意深く上澄み液 7 0 0 μ l を取って、シンチレーション容器に移して、シンチレーションカクテル 1 0 m l 添加して強く混合したものを一晩放置して安定化した後、 - カウンタを利用して各チューブの放射活性を測定した。

【 0 1 0 9 】

【 表 1 6 】

表5

化学式1化合物のホスホジエストラゼ-3 活性阻害濃度

試験化合物	IC ₅₀ (μ g/ml)	試験化合物	IC ₅₀ (μ g/ml)
シルテナピル	33.9 \pm 1.64	5 2	>100
2	>100	5 3	>100
3	>100	5 4	>100
9	>100	5 6	>100
3 3	93.7 \pm 0.54	5 7	24.0 \pm 0.67
3 4	86.1 \pm 0.21	5 8	>100
3 5	>100	5 9	59.8 \pm 3.33
3 8	97.6 \pm 0.09	6 0	>100
3 9	20.1 \pm 1.84	6 2	82.6 \pm 2.41
4 1	4.79 \pm 0.16	6 3	26.3 \pm 1.06
4 4	6.27 \pm 0.95	6 4	69.4 \pm 2.64
4 6	>100	6 5	16.6 \pm 0.97
4 7	10.1 \pm 0.56	6 6	46.7 \pm 2.41
4 8	16.7 \pm 1.52	6 8	36.2 \pm 1.58
4 9	12.5 \pm 0.78	6 9	39.5 \pm 1.88
5 1	>100	7 0	31.8 \pm 1.21

【0110】

以上の実験から上記のピラゾロピリミジノン誘導体中には、比較物質に使用したシルテナピルよりずっと高い濃度でホスホジエストラゼ-3の活性の阻害効果(IC₅₀)を示すものがあるので、本発明の有効化合物は、心血管系で副作用を起こす可能性がシルテナピルより少ないことが分かる。

【0111】

<実験例 5> ラットに対する経口投与急性毒性実験

一方、化学式1の化合物の急性毒性を調べるために下記の実験を行った。

【0112】

6週齢の特定病原部材(SPF)SD系ラットを使用して急性毒性実験を行った。群当たり2匹ずつの動物に実施例1、2、3、5、7、8、9、10、13、14、19、22、23、24、26、28、29、31、33、34、35、36、37、38、39、40、41、44、46、47、48、49、51、52、53、54、56、58、60、62、64、66、68、70から得た化合物を各々0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させ、先が丸い針を利用して1g/kgの用量で1回経口投与した。投与体積は、10ml/kgにした。

【0113】

試験物質投与後毒性の臨床症状、動物の斃死の有無と体重変化等を観察し、観察期間が終わった動物を麻酔して外科切開術を実行して血液サンプルを取り、血液学的検査と血液生化学的検査を実施した。剖検して肉眼で臓器と組織を観察した。試験結果、試験物質を投与した全ての動物から特記に値する臨床症状は見られず体重変化、斃死した動物も無かった。又、血液検査結果から薬物関連変化は、観察されなかった。以上の結果、実験した全ての化合物は、ラットで1g/kgまで毒性変化を示さず、経口投与最少致死量(LD₅₀)

。) は、1 g / k g 以上の安全な物質であると判断された。

【 0 1 1 4 】

< 実験例 6 > 緩衝溶液 (p H 2 および p H 5) での溶解性実験

化学式 1 の化合物の緩衝溶液での溶解性を測定するために下記の実験を行った。

【 0 1 1 5 】

薬典の溶解性の定義にしたがって、化学式 1 の化合物を粉にし溶媒の水に加えて 20 ± 5 で 5 分毎に 30 秒間強く揺らして 30 分間溶かした。濾過した濾液中化学式 1 の化合物の濃度を高速液体クロマトグラフィー法を使用して測定した。上記で化学式 1 の化合物を溶かすための溶媒にクエン酸 - 塩酸 (c i t r a t e - H C l) 緩衝溶液及び、クエン酸 - 水酸化ナトリウム (c i t r a t e - N a O H) 緩衝溶液を使用して p H を各々 2 と 5 に維持した。

【 0 1 1 6 】

化学式 1 の化合物の溶解性試験結果を下記表 6 に示した。

【 0 1 1 7 】

【 表 1 7 】

表 6

化学式 1 の化合物の溶解性

試験群	溶解性 (μ g / ml)	
	pH2	pH5
シルテナピル	1 5 8 5	4 8 0
35	1 1	1
37	9 9	7
44	3 7 3	1
46	1 8 3	0. 4
48	1 1 4	0. 3
49	4 3	0
51	2 1 5	1
56	3 9 1 8	6 3 6 1
58	3 7 2 2	9 0 0 3
60	4 4 9 7	4 9 2 3
62	4 3 8 3	3 5 9 6
68	5 3 5 6	1 4 7 5 8
70	7 9 5	7 0 8

【 0 1 1 8 】

上記の表 6 で見られるように本発明による化合物は、水に対する溶解度がとても高かった。具体的に、比較物質のシルテナピルは、p H 2 と p H 5 で水に対する溶解度が各々 1 5 8 5、4 8 0 μ g / ml であった。一方、本発明による化合物、特に実施例 5 6、5 8、6 0、6 2 及び 6 8 の化合物は、p H 2 と p H 5 で水に対する溶解度が各々 3 7 2 2 ~ 5 3 5 6、4 9 2 3 ~ 1 4 7 5 8 μ g / ml だった。これは、シルテナピルに比べて p H 2 と p H 5 で水に対する溶解度が各々最大 3 . 3 倍、3 0 . 7 倍増加した値である。

【 0 1 1 9 】

水に対する溶解性、特に酸性条件での溶解性は、経口投与時、化合物の吸収率を決定する重要な要素である。このように本発明の化合物は、水に対する溶解度が高いため、生体内吸収率も高いと予想される。したがって、経口投与時、化合物の投与量を減らせる長所もある。

【0120】

<実験例 7> ラット肝均質液による肝代謝実験

本発明による化合物が肝臓で代謝される程度を調べるために、下記のラットに対して肝代謝実験を実施した。(C. L. Litterist, E. G. Mimnaugh, R. I. Reagan and T. G. Gram., Drug. Metabol. Disposit., 1975, 3, 259-265). NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) の存在下で 9,000 x g 遠心分離したラットの肝を同質化させた後、化合物の消滅を観察した。

10

【0121】

SDラット肝(大韓実験動物、SPF)は、4 で組織均一化装置を利用して、0.1 M ホスファート緩衝液(pH 7.0)を肝門脈を通じて灌流させ分離した。20分間遠心分離(9,000 x g)して上澄み液を取った。化合物の標準溶液は、10 µg/ml に固定して、上澄み液の1体積と製造される溶液2体積で構成された1mlの混合液を各々のeppendorf試験管に入れた。1mM NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)、10mMグルコース-6-ホスファート、50mMニコチン酸アミド及び5mM塩化マグネシウムを含む混合液を37 の恒温槽で培養させて1時間反応させた後、アセトニトリルを加え遠心分離した。上澄み液の水層100 µlを標剤化して高速液体クロマトグラフィー法で残存する化学式1の化合物量を測定した。

20

【0122】

実験結果は、下記表7に示した。

【0123】

【表18】

表7

ラット肝均質液による肝代謝後の残存率

試験群	肝代謝残存率(%)
シルテナピル	34.6
35	90.6
37	94.8
44	49.8
46	75.9
48	66.0
49	71.3
51	70.4
56	83.9
58	93.5
60	78.2
62	94.5
68	93.0
70	94.1

10

20

【0124】

上記の結果から本発明による化合物は、肝代謝残存率がとても高かった。具体的に、比較物質のシルテナピルは、肝代謝残存率が約35%である反面、本発明による化合物は、肝代謝残存率が50%以上であった。特に、肝代謝残存率が80%以上、最大95%に達する化合物もあり、事実上肝でほとんど代謝されないということが分かった。

【0125】

肝内化合物の代謝率は、酸性条件下での溶解性と共に、化合物の生体内利用率と生体内効果を決定づけるもう一つの重要な要素である。残存率が低いものは、投与量を増加させる必要があるが、本発明の化合物の生体内利用率と効果は、肝代謝残存率がとても高いために化合物の投与量を減らすことができる長所もある。

30

【0126】

【発明の効果】

以上で詳しく見てきたように、本発明の化学式1で表示されるピラゾロピリミジノン化合物の誘導体は、ホスホジエストラゼ-5酵素の阻害を基にして既存の勃起不全治療剤のシルテナピルより優秀な勃起不全治療効果を持っており、視覚障害及び、心臓での副作用の指標になるホスホジエストラゼ-6及び、ホスホジエストラゼ-3に対する選択性が、シルテナピルよりずっと大きく副作用が軽減され、更には経口投与時の吸収率を決定する重要要素である溶解性と肝代謝が改善された優秀な化合物である。

40

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 1999/49384
(32)優先日 平成11年11月9日(1999.11.9)
(33)優先権主張国 韓国(KR)

前置審査

- (72)発明者 キム, ウォンバエ
大韓民国、135-240 ソウル、カンナム-ク、ガエポ-ドン、ヒュンダイ・アパートメント、ナンバー・102-503
- (72)発明者 チャン, ミン・スン
大韓民国、449-880 キュンギ-ド、ヨンギン-シ、ナムサ-メオン、アゴク-リ、6-1
- (72)発明者 リム, ジュン・イン
大韓民国、440-210 キュンギ-ド、スーウォン-シ、ジャンガン-ク、ソングジュク-ドン、379-15、ナンバー・202
- (72)発明者 キム, ドン・スン
大韓民国、449-840 キュンギ-ド、ヨンギン-シ、スージ-ユープ、プンドウクチョエン-リ、700-1、ヒュンダイ・アパートメント、ナンバー・106-602
- (72)発明者 キム, イク・ヨン
大韓民国、449-900 キュンギ-ド、ヨンギン-シ、キヒュン-ユープ、サンガル-リ、123-12、ナンバー・306
- (72)発明者 リム, タエ・キュン
大韓民国、449-900 キュンギ-ド、ヨンギン-シ、キヒュン-ユープ、ヨンドウク-リ、シングル・アパートメント、ナンバー・106-105
- (72)発明者 アン, ビョン・オク
大韓民国、449-810 キュンギ-ド、ヨンギン-シ、ポゴック-メオン、ドゥーンジョン-リ、122-7、サンブーモクリュン・アパートメント、ナンバー・6-502
- (72)発明者 カン, キュン・クー
大韓民国、442-470 キュンギ-ド、スーウォン-シ、パルダル-ク、ヨントン-ドン、ウースン・アパートメント、ナンバー・822-404
- (72)発明者 ソン, ミウォン
大韓民国、463-050 キュンギ-ド、スンナム-シ、プンダン-ク、スヒュン-ドン、292、イムクワン・アパートメント、ナンバー・313-501
- (72)発明者 ドー, ヒョンミエ
大韓民国、132-022 ソウル、ドボン-ク、バンハク-ドン、ナンバー・603-28
- (72)発明者 キム, スーンホエ
大韓民国、442-470 キュンギ-ド、スーウォン-シ、パルダル-ク、ヨントン-ドン、956-2、チュンミュンマエウル・ドンシン・アパートメント、ナンバー・316-702
- (72)発明者 シム, ヒュンジュ
大韓民国、431-080 キュンギ-ド、アンヤン-シ、トンガン-ク、ホガエ-ドン、サエマエウル・ハンヤン・アパートメント、ナンバー・116-101
- (72)発明者 オー, タエヨン
大韓民国、463-010 キュンギ-ド、スンナム-シ、プンダン-ク、ジョンジャ-ドン、ハンソルマエウル、ナンバー・603-906
- (72)発明者 キム, ヒュンジャエ
大韓民国、442-380 キュンギ-ド、スーウォン-シ、パルダル-ク、ウォンチュン-ドン、78-41、ナンバ-・302
- (72)発明者 キム, ドン・グ
大韓民国、442-192 キュンギ-ド、スーウォン-シ、パルダル-ク、セダエ・アパートメ

ント、ナンバー・2 - 508

審査官 守安 智

- (56)参考文献 国際公開第93/007149(WO, A1)
特開昭61-236778(JP, A)
特表平09-503996(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D487/04