

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/039439 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/04216

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. November 2002 (07.11.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 55 018.9 7. November 2001 (07.11.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BEROLINA DRUG DEVELOPMENT AB** [SE/SE]; Sjödal Gard, Sjödalavägen 85, 23335 Svedala (SE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ALKEN, Rudolf-Giesbert** [DE/DE]; Schillerstrasse 86, 16341 Zepernick (DE).

(74) Anwalt: **SCHUBERT, Klemens**; Neue Promenade 5, 10178 Berlin-Mitte (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DEUTERATED PYRAZOLOPYRIMIDINONES AND DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: DEUTERIERTE PYRAZOLOPYRIMIDINONE SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to deuterated pyrazolopyrimidinones and drugs containing said compounds and to the use of said pyrazolopyrimidinones for inhibiting thrombocyte adhesion and aggregation, for the purpose of long-term improvement of memory performance and learning ability and for use in the treatment of heart diseases and cardiovascular diseases, hypertension, pulmonary hypertension, erectile dysfunction and obstructive respiratory diseases, such as for example bronchial asthma. The invention further relates to pharmaceutical compositions of deuterated pyrazolopyrimidinones and the physiologically acceptable salts thereof for inhibiting thrombocyte adhesion and aggregation, for the purpose of long-term improvement of memory performance and learning ability and for use in the treatment of heart diseases and cardiovascular diseases, hypertension, pulmonary hypertension, erectile dysfunction and obstructive respiratory diseases, such as for example bronchial asthma, combined with pharmaceutically acceptable adjuvants and/or additives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft deuterierte Pyrazolopyrimidinone sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung deuterierter Pyrazolopyrimidinone zur Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur Langzeitsteigerung der Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale. Ausserdem offenbart die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen deuterierter Pyrazolopyrimidinone sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur Langzeitsteigerung der Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.



WO 03/039439 A2

**Deuterierte Pyrazolopyrimidinone sowie diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel**

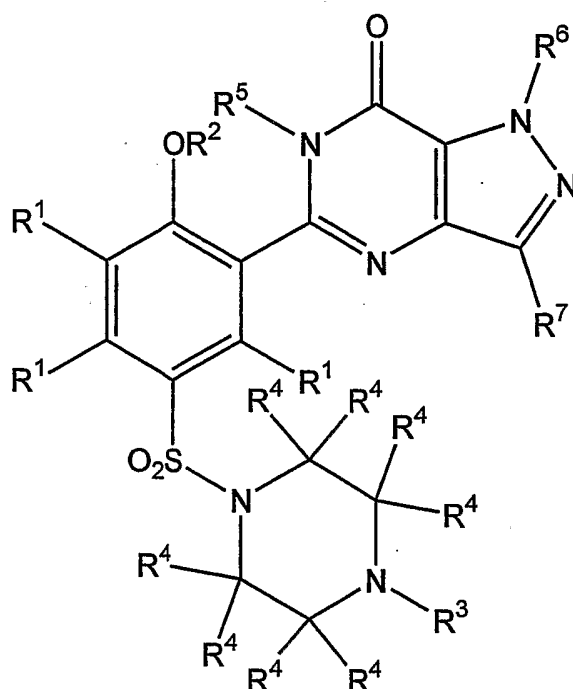
5 Die Erfindung betrifft deuterierte Pyrazolopyrimidinone
sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Verschiedene Pyrazolopyrimidinonderivate sind als
wirkungsvolle und selektive cGMP PDE5 Inhibitoren bekannt
10 und werden u.a. zur Behandlung von Herz- und
Kreislaufkrankungen, Hypertonie und erektiler
Dysfunktion eingesetzt. Ein bekannter Vertreter dieser
Stoffklasse ist das Sildenafil (US 5250534 A1,
EP 463756 B1).

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es,
Pyrazolopyrimidinone bereitzustellen, die gegenüber den
bereits bekannten Verbindungen verbesserte
pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische
20 Eigenschaften aufweisen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die
erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidinone
wesentlich bessere pharmakokinetische und/oder
25 pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen als die
entsprechenden undeuterierten Verbindungen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe also gelöst durch die
Bereitstellung deuterierter Pyrazolopyrimidinone der
30 allgemeinen Formel I:



Formel I

- 5 wobei R^1 unabhängig voneinander H oder D ist, R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet, R^3 H, D, C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet, R^5 H oder D ist, R^6 H, D, C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt, R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R^1 bis R^4 Deuterium ist oder Deuterium enthält.

- 15 Bevorzugt sind deuterierte Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen Formel I, wobei R^1 D ist, R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet, R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet, R^5 H oder D ist, R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

Besonders bevorzugt sind deuterierte Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen Formel I, wobei R^1 unabhängig voneinander H oder D ist, R^2 Perdeuteroethyl bedeutet, R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet, R^5 H oder D ist, R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

10 Insbesondere bevorzugt sind deuterierte Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen Formel I, wobei R^1 unabhängig voneinander H oder D ist, R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet, R^3 Trideuteromethyl ist, R^4 unabhängig voneinander H oder D
15 bedeutet, R^5 H oder D ist, R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

Vorteilhaft sind deuterierte Pyrazolopyrimidinone der
20 allgemeinen Formel I, wobei R^1 unabhängig voneinander H oder D ist, R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet, R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 D bedeutet, R^5 H oder D ist, R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl
25 darstellt und R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

Besonders vorteilhaft sind deuterierte Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen Formel I, wobei R^1 D
30 ist, R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet, R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet, R^5 D ist, R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und R^7 C_1 - C_3 -Alkyl,
35 -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

Weiterhin vorteilhaft sind deuterierte
Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen Formel I, wobei R^1 D
ist, R^2 Perdeuteroethyl bedeutet, R^3 C_1 - C_6 -Alkyl,
-Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 unabhängig
5 voneinander H oder D bedeutet, R^5 H oder D ist,
 R^6 Trideuteromethyl darstellt und R^7 C_1 - C_3 -Alkyl,
-Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

Insbesondere vorteilhaft sind deuterierte
10 Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen Formel I, wobei R^1 D
ist, R^2 Perdeuteroethyl bedeutet, R^3 C_1 - C_6 -Alkyl,
-Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist, R^4 unabhängig
voneinander H oder D bedeutet, R^5 H oder D ist,
 R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl
15 darstellt und R^7 Perdeutero-n-propyl bedeutet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst durch
Bereitstellung von Pyrazolopyrimidinonen der allgemeinen
Formel I, nämlich

20 5-[2-d5-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-
methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-
on,

25 5-[2-d5-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-
trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-
dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

30 5-[2-d5-Ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-
sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-
1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

35 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-
3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-
dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5- [2-d5-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) -
3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-propyl-
1,6-dihydropyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-on,

5 5- [2-d5-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) -
3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-propyl-
1,6-dihydropyrazolo [4,3-d] -6D-pyrimidin-7-on,

10 5- [2-d5-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) -
3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-
1,6-dihydropyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-on,

15 5- [2-d5-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) -
3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-
1,6-dihydropyrazolo [4,3-d] -6D-pyrimidin-7-on,

20 5- [2-Ethoxy-5- (4-trideuteromethylpiperazin-1-
sulfonyl) phenyl] -1-methyl-3-n-propyl-1,6-
dihydropyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-on,

5- [2-Ethoxy-5- (4-trideuteromethylpiperazin-1-
sulfonyl) phenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-
dihydropyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-on,

25 5- [2-Ethoxy-5- (4-trideuteromethylpiperazin-1-
sulfonyl) phenyl] -1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-
dihydropyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-on,

30 5- [2-Ethoxy-5- (4-trideuteromethylpiperazin-1-
sulfonyl) phenyl] -1-methyl-3-n-propyl-1,6-
dihydropyrazolo [4,3-d] -6D-pyrimidin-7-on,

35 5- [2-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) phenyl] -
1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-
d] pyrimidin-7-on,

5- [2-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) phenyl] -
1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-
d]pyrimidin-7-on,

5 5- [2-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) phenyl] -
1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-
d]pyrimidin-7-on und

10 5- [2-Ethoxy-5- (d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl) phenyl] -
1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-
d] -6D-pyrimidin-7-on,

15 5- [2-d5-Ethoxy-5- (piperazin-1-sulfonyl) phenyl] -1-methyl-
3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-on,

5- [2-d5-Ethoxy-5- (piperazin-1-sulfonyl) -3,4,6-
trideuterophenyl] -1-methyl-3-n-propyl-1,6-
dihydropyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-on,

20 5- [2-d5-Ethoxy-5- (2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-
sulfonyl) -3,4,6-trideuterophenyl] -1-methyl-3-n-propyl-
1,6-dihydropyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-on,

25 5- [2-d5-Ethoxy-5- (2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-
sulfonyl) -3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-
propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-on,

30 5- [2-d5-Ethoxy-5- (2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-
sulfonyl) -3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-
propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-d] -6D-pyrimidin-7-on,

35 5- [2-d5-Ethoxy-5- (2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-
sulfonyl) -3,4,6-trideuterophenyl] -1-trideuteromethyl-3-n-
d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-on,

- 5-[2-d5-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on,
- 5 5-[2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 10 5-[2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 15 5-[2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 20 5-[2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on,
- 25 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,
- 30 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on,
- 35 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on,

5 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

10 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

15 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on,

5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.

20 Bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidinone sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur Langzeitsteigerung der Gedächtnisleistung und
25 Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale.

30 Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidinone sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur Langzeitsteigerung der
35 Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, Hypertonie,

pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale.

- 5 Insbesondere bevorzugt sind pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidinone sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur
10 Langzeitsteigerung der Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale, neben
15 pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen, enthalten.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidinone erfolgt in Anlehnung an
20 Herstellungsverfahren für die nicht deuterierten Verbindungen.

- Die Synthese analoger nicht-deuterierter Pyrazolopyrimidinone wird zum Beispiel in US 5250534 A1, EP 463756 B1, EP 994115 A2 und EP 812845 B1 beschrieben.
25 Die durchgeführten Verfahren unterscheiden sich vor allem im Zeitpunkt der Cyclisierung zum Pyrimidinon-System in bezug auf die Einführung der Piperazin-Gruppe.

- 30 In Ausbeute und Reinheit der Produkte übertrifft die in EP 812845 B1 beschriebene Synthese die anderen Verfahren. Hierbei wird von einem substituierten Pyrazol ausgegangen, das mit einer durch Methylpiperazin-substituierten Ethoxybenzoesäure verknüpft wird und im
35 letzten Schritt zum Pyrazolopyrimidinon cyclisiert wird.

Die erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidinone werden in Bezug auf den Reaktionsweg in Anlehnung an diese Patentschrift synthetisiert, wobei wenn erforderlich, die Reaktionsbedingungen verändert wurden, um einen H/D-Rücktausch zu vermeiden.

Ausgegangen wird bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen von 3-n-Propylpyrazol-5-carbonsäureethylester, dessen Herstellung analog zu Seki et al. [Chem. Pharm. Bull., 32(4), S. 1568-1577, 1984] erfolgt. Zur Synthese des in 3-Position deuterierten Derivats wird von entsprechend deuterierten Vorstufen ausgegangen.

Dieses Pyrazol wird durch N-Methylierung analog US 5250534 oder EP 463756 mit Dimethylsulfat oder deuteriertem Dimethylsulfat in den gegebenenfalls deuterierten 1-Methyl-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäureester überführt. Die Esterhydrolyse dieser Verbindung erfolgt bei Vorliegen eines deuterierten Carbonsäureesters sauer unter Verwendung von Deuteriumchloridlösung. Der nicht deuterierte Carbonsäureester wird analog zu US 5250534 alkalisch hydrolysiert.

Zur Nitrierung der Pyrazolcarbonsäure kann, wie in US 5250534 oder EP 463756 beschrieben, eine Mischung aus rauchender Salpetersäure und Oleum verwendet werden. In einem Ausführungsbeispiel der Erfindung wird die Nitrierung der 1-Position deuterierten Verbindung unter milden Bedingungen mittels Salpetersäure in Anwesenheit von Ammoniumheptamolybdat beschrieben (Sana et al., Chem. Lett., S. 48-49, 2000).

Die gegebenenfalls deuterierte 1-Methyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäure wird durch Umsetzung mit

Thionylchlorid und Ammoniumhydroxidlösung in das 5-Carboxamid überführt (US 5250534 oder EP 463756).

Aus diesem erhält man durch Reduktion der Nitrogruppe das 4-Amino-1-methyl-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid, wobei
5 bei Reduktion eines deuterierten Pyrazols analog zu Ram et al. [Tetrahedron Lett., Vol. 25(32), S. 3415-3418, 1984] die Reaktion mit Pd/C in Anwesenheit von Ammoniumformiat bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

- 10 Im zweiten Teil der Synthese wird analog EP 812845 B1 2-Ethoxybenzoesäure bzw. deuterierte 2-Ethoxybenzoesäure in der 5-Position sulfochloriert und anschließend mit gegebenenfalls deuteriertem 4-Methylpiperazin zur
15 Reaktion gebracht, so dass man 2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazinsulfonyl)benzoesäure oder bei Verwendung deuterierter Edukte die entsprechend deuterierte Verbindung erhält.

- Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten
20 perdeuterierten Piperazinderivate kann analog bekannter Vorschriften zur Herstellung der nicht-deuterierten Verbindungen erfolgen (US 2905673, DE 2205597, DE 3836781).

- 25 3,3,5,5-Tetradeutero-1-methylpiperazin wird analog zu Shetty et al. [J. Labelled Compd. Radiopharm., Vol. 18(11), S. 1633-1640, 1981] hergestellt.

- Zur Synthese von 2,2,6,6-Tetradeutero-1-methylpiperazin
30 und 2,2,6,6-Tetradeutero-1-(trideuteromethyl)piperazin wird analog zu Dischino et al. [J. Labelled Compd. Radiopharm., Vol. 25(4), S. 359-367, 1987] N-Benzylimidinodiessigsäure mit Harnstoff zur Reaktion
gebracht und das gebildete 1-Benzyl-3,5-piperazindion mit
35 LiAlD₄ zu 1-Benzyl-3,3,5,5-tetradeuteropiperazin umgesetzt. Dieses wird dann in Abwandlung der Vorschrift

mit Methyljodid oder Trideuteromethyljodid zur Reaktion gebracht und anschließend debenzyliert.

5 Die nun folgende Verknüpfung des Pyrazolderivats mit der substituierten Benzoesäure erfolgt in Anwesenheit von N,N'-Carbonyldiimidazol.

Die im letzten Reaktionsschritt durchgeführte Cyclisierung des Systems wird in tert-Butanol unter Zugabe von Kalium-tert-butanolat durchgeführt.

10 Das Reaktionsprodukt wird durch Zugabe von Deuteriumchloridlösung ausgefällt und man isoliert die erfindungsgemäßen deuterierten Pyrazolopyrimidone mit einem Deuterierungsgrad von mindestens 98%.

15 Übliche physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure,
20 Adipinsäure und Benzoesäure. Weitere verwendbare Säuren sind beispielweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

25 Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem
30 niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-ethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der
35 genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können physiologisch verträgliche wässrige Lösungen von

Säureadditionssalzen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden.

- 5 Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z.B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base überführt werden. Von der freien Base lassen sich durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch
10 verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z.B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz
15 überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base freisetzt.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, buccalen, sublingualen, rektalen,
20 subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation bzw. zur Inhalation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalz als Wirkstoff enthalten.

- 25 Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen
30 bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, buccalen oder sublingualen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kau-, Lutsch- oder Filmtabletten, Dragees, Kapseln,
35 Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

5 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmit-

10 teln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depot-effektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren

15 Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise

20 Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

25 Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z.B. Aromastoffe wie Vanillin oder

30 Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirk-

35 stoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatine kapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al.,

10

Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

15

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

20

Herstellung von 1-Trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäureethylester

Analog zur Herstellung der nicht-deuterierten Verbindung werden 18,3 g 3-n-Propylpyrazol-5-carbonsäureethylester mit 13,5 g d6-Dimethylsulfat für 2,5 Stunden bei 90°C

25

miteinander zur Reaktion gebracht. Das Gemisch wird anschließend in Dichlormethan gelöst, mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen, die organische Phase abgetrennt und getrocknet und nach Entfernen des Lösemittels säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 14,2 g 1-Trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäureethylester als farbloses Öl.

30

Ausbeute: 71%

berechnet:

C: 60,28%; H: 9,61%; N: 14,06%

35

gefunden:

C: 60,35%; H: 9,70%; N: 14,05%

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 1,10 (3H, t); 1,35 (3H, t); 1,73 (2H, m); 4,21 (2H, q); 6,80 (1H, s).

5 Beispiel 2

Herstellung von 4D-1-Trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-deutercarbonsäure

Die Hydrolyse des Carbonsäureesters wird in Deuteriumchloridlösung durchgeführt, indem 9,96 g 1-Trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäure-ethylester in Deuteriumchloridlösung suspendiert und für 10 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt werden. Nach der Aufarbeitung werden 5,7 g Reaktionsprodukt als elfenbeinfarbene Kristalle isoliert.

15 Ausbeute: 66%

Schmelzpunkt: 147-151°C

berechnet:

C: 55,47%; H: 9,89%; N: 16,17%

gefunden:

20 C: 55,60%; H: 9,82%; N: 16,12%

^1H -NMR (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 0,87 (3H, t); 1,60 (2H, m); 2,49 (2H, t).

25 Beispiel 3

Herstellung von 1-Trideuteromethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäure

Die Nitrierung der Pyrazolcarbonsäure erfolgt mittels Salpetersäure in Anwesenheit von Ammoniumheptamolybdat.

30 Es werden 8,66 g 4D-1-Trideuteromethyl-3-n-propyl-5-pyrazoldeutercarbonsäure in Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 3,15 ml 70%-iger Salpetersäure und 61,75 g Ammoniumheptamolybdat für 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsansatz wird filtriert, das 35 Lösemittel entfernt und der erhaltene Feststoff

säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 8,43 g Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 78%

Schmelzpunkt: 122-126°C

5 berechnet:

C: 44,44%; H: 6,52%; N: 19,44%

gefunden:

C: 44,37%; H: 6,49%; N: 19,38%

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (3H, t); 1,65 (2H, m);
2,51 (2H, t); 10,6 (1H, s).

Beispiel 4

15 Herstellung von 1-Trideuteromethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid

In an sich bekannter Weise werden 10,85 g 1-Trideuteromethyl-4-nitro-3-n-propylpyrazol-5-carbonsäure zu 50 ml Thionylchlorid hinzugefügt und das Gemisch wird für 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das überschüssige
20 Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Aceton aufgenommen und vorsichtig in eine eisgekühlte und mit Eis versetzte wässrige Ammoniumhydroxidlösung gegeben. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abfiltriert und man erhält 7,85 g
25 des Carboxamids als hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 73%

Schmelzpunkt: 137-141°C

berechnet:

C: 44,64%; H: 7,02%, N: 26,03%

30 gefunden:

C: 44,72%; H: 7,08%; N: 26,10%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (3H, t); 1,64 (2H, m);
2,51 (2H, t); 6,70 (2H, s).

Beispiel 5

Herstellung von 4-Amino-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid

5 Unter Argon werden 10,8 g der Nitroverbindung in trockenem Methanol gelöst und der Lösung 2,5 g 10% Pd-C hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wird mit 14,5 g wasserfreiem Ammoniumformiat versetzt und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit trockenem Methanol gewaschen.
10 Das Filtrat wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Produkt mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nach dem Trocknen eingeeengt und man erhält 7,5 g 4-Amino-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid als
15 weißen Feststoff.

Ausbeute: 81%

Schmelzpunkt: 96-98°C

berechnet:

C: 51,87%; H: 9,25%; N: 30,25%

20 gefunden:

C: 51,93%; H: 9,22%; N: 30,19%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (3H, t); 1,64 (2H, m); 2,51 (2H, t); 4,60 (2H, s); 6,70 (2H, s).

25

Beispiel 6

Herstellung von 1,3,4,6-Tetradeutero-5-chlorsulfonyl-2-d5-ethoxybenzoesäure

Analog zum Herstellungsverfahren der nicht-deuterierten
30 Verbindung werden einer eisgekühlten Mischung aus 7,5 ml Thionylchlorid und 28,2 ml Chlorsulfonsäure 17,7 g geschmolzene d10-2-Ethoxybenzoesäure unter Rühren hinzugefügt, wobei die Temperatur des Reaktionsansatzes unterhalb 25°C gehalten wird. Der Reaktionsansatz wird
35 für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend vorsichtig in eine Eis-Wasser-Mischung eingegossen und

für eine weitere Stunde gerührt. Das sich abscheidende Produkt wird abgetrennt, getrocknet und aus einem Hexan/Toluol-Gemisch umkristallisiert.

Man erhält 20,45 g hellgelben Feststoff.

5 Ausbeute 75%

Schmelzpunkt: 111-114°C

berechnet:

C: 39,63%; H: 6,28%;

gefunden:

10 C: 39,88%; H: 6,20%

¹³C-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ 15,10 (sept); 64,70

(quint); 114,20 (t); 118,30 (s); 128,4 (t); 131,70 (t);

136,20 (s); 171,30 (s).

15

Beispiel 7

Herstellung von 2-d5-Ethoxy-5-(4-d11-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterobenzoessäure

20 Die Herstellung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem bei 10°C zu einer Suspension aus 27,3 g 1,3,4,6-

Tetradeutero-5-chlorsulfonyl-2-d5-ethoxybenzoessäure in 95 ml Wasser unter Rühren 25,8 g d12-4-Methylpiperazin hinzugefügt werden. Die Temperatur des Reaktionsansatzes wird während der Zugabe unter 20°C gehalten. Die Lösung

25 wird auf 10°C abgekühlt und für weitere 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 26,75 g Rohprodukt, das nach Entnahme einer Probe, die zur Struktursicherung verwendet wird, sofort
30 weiterverarbeitet wird.

Ausbeute: 77%

Schmelzpunkt: 192-196°C

berechnet:

C: 48,39%; H: 11,30%; N: 8,06%

35 gefunden:

C: 48,27%; H: 11,25%; N: 8,00%

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 14,90 (sept); 39,20 (quint); 46,00-46,40 (m); 56,10-56,50 (m); 113,70 (t); 115,90 (s); 127,60 (t); 131,70 (t); 129,50 (s); 162,90 (s); 171,30 (s).

5

Beispiel 8

Herstellung von 4-[2-d₅-Ethoxy-(4-d₁₁-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterobenzamido]-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid

10

Die Herstellung der Verbindung erfolgt analog dem Herstellungsverfahren für die nicht-deuterierte Verbindung, indem 27,3 g 2-d₅-Ethoxy-5-(4-d₁₁-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)-3,4,6-trideuterobenzoessäure mit 17,9 g N,N'-Carbonyldiimidazol in Ethylacetat miteinander gemischt werden und für 30 Minuten bei 55°C und anschließend für 2 Stunden unter Erhitzen zum Rückfluss miteinander zur Reaktion gebracht werden.

15

Diesem Reaktionsansatz werden 16,7 g 4-Amino-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid hinzugefügt und es wird für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der sich absetzende Feststoff wird isoliert. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet, lediglich zur Struktursicherung wird eine Probe entnommen und diese aus wässrigem Methanol umkristallisiert.

20

25

Man erhält 29,6 g Produkt.

Ausbeute: 85%

Schmelzpunkt: 202-205°C

berechnet:

30

C: 51,34%; H: 10,57%; N: 16,33%

gefunden:

C: 51,43%; H: 10,49%; N: 16,28%

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 13,90-14,30 (m); 22,10

(quint); 25,40 (quint); 32,90 (sept); 39,00 (sept);

35

46,30-46,70 (m); 56,70-57,10 (m); 63,90 (quint); 115,20

(t); 120,10 (s); 122,60 (s); 125,70 (t); 130,80-131,20 (m); 141,30 (s); 158,7 (s); 164,20 (s); 171,10 (s).

5 Beispiel 9

Herstellung von 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on

10 In an sich bekannter Weise werden 12,9 g 4-[2-d5-Ethoxy-(4-d11-methylpiperazin-1-yl-sulfonyl)-3,4,6-trideutero-benzamido]-1-trideuteromethyl-3-n-propylpyrazol-5-carboxamid in tert-Butanol suspendiert und mit 3,37 g Kalium-tert-butanolat versetzt. Das Gemisch wird für 8 Stunden zum Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur
15 abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die entstandene Lösung wird tropfenweise mit wässriger Deuteriumchloridlösung. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird bei pH 7 und 10°C für 1 Stunde granuliert, anschließend abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 10,36 g
20 Produkt isoliert.

Ausbeute: 83%

Schmelzpunkt: 186-188°C

berechnet:

C: 53,09%; H: 10,72%; N: 16,89%

25 gefunden:

C: 53,21%; H: 10,83%; N: 16,75%,0

¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 13,90-14,30 (m); 22,80

(quint); 25,20 (quint); 32,80 (sept); 39,00 (sept);

46,30-46,70 (m); 56,70-57,10 (m); 65,80 (quint); 106,50

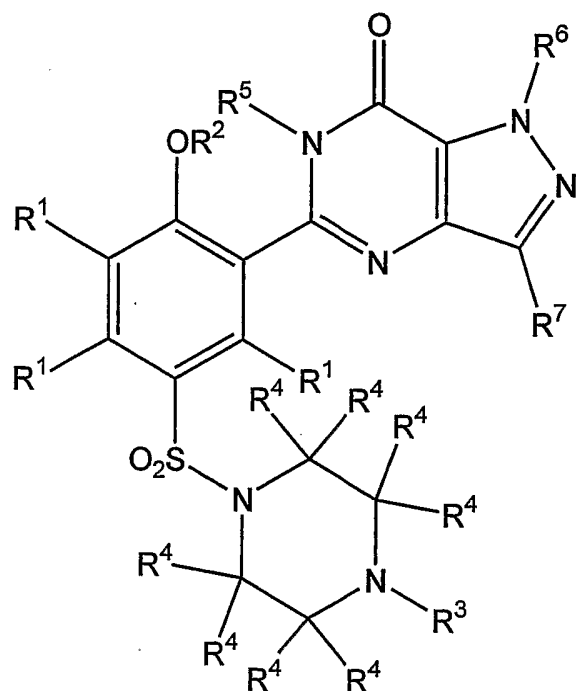
30 (s); 115,20 (t); 119,30 (s); 124,00 (t); 128,30 (t);

131,60 (s); 134,30 (s); 148,50 (s); 161,30 (s); 163,20

(s); 171,80 (s).

Patentansprüche

1. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone der allgemeinen
Formel I



- wobei R¹ unabhängig voneinander H oder D ist,
R² C₁-C₃-Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl
bedeutet,
R³ H, D, C₁-C₆-Alkyl, -Deuteroalkyl oder
-Perdeuteroalkyl ist,
R⁴ unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
R⁵ H oder D ist,
R⁶ H, D, C₁-C₃-Alkyl, -Deuteroalkyl oder
-Perdeuteroalkyl darstellt,
R⁷ C₁-C₃-Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl
bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R¹ bis
R⁴ Deuterium ist oder Deuterium enthält.
2. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet dass

- R^1 D ist,
 R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet,
 R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist,
5 R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
 R^5 H oder D ist,
 R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und
10 R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.
3. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass
15 R^1 unabhängig voneinander H oder D ist,
 R^2 Perdeuteroethyl bedeutet,
 R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist,
 R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
20 R^5 H oder D ist,
 R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und
 R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.
25
4. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass
 R^1 unabhängig voneinander H oder D ist,
 R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet,
30 R^3 Trideuteromethyl ist,
 R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
 R^5 H oder D ist,
 R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und
35

R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.

- 5 5. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass
 R^1 unabhängig voneinander H oder D ist,
 R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet,
10 R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist,
 R^4 D bedeutet,
 R^5 H oder D ist,
 R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl
15 darstellt und
 R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.
- 20 6. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass
 R^1 D ist,
 R^2 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet,
25 R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist,
 R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
 R^5 D ist,
 R^6 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und
30 R^7 C_1 - C_3 -Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.
- 35 7. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass
 R^1 D ist,
 R^2 Perdeuteroethyl bedeutet,

- R^3 C₁-C₆-Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist,
 R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
 R^5 H oder D ist,
5 R^6 Trideuteromethyl darstellt und
 R^7 C₁-C₃-Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl bedeutet.
8. Deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß Anspruch 1,
10 dadurch gekennzeichnet dass
 R^1 D ist,
 R^2 Perdeuteroethyl bedeutet,
 R^3 C₁-C₆-Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl ist,
15 R^4 unabhängig voneinander H oder D bedeutet,
 R^5 H oder D ist,
 R^6 C₁-C₃-Alkyl, -Deuteroalkyl oder -Perdeuteroalkyl darstellt und
 R^7 Perdeutero-n-propyl bedeutet.
- 20 9. 5-[2-d₅-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 25 10. 5-[2-d₅-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 30 11. 5-[2-d₅-Ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 35 12. 5-[2-d₅-Ethoxy-5-(d₁₁-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

13. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 5 14. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on
15. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 10
16. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 15
17. 5-[2-Ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 20
18. 5-[2-Ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 25
19. 5-[2-Ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 30
20. 5-[2-Ethoxy-5-(4-trideuteromethylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 35
21. 5-[2-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

22. 5-[2-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 5 23. 5-[2-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 10 1. 5-[2-Ethoxy-5-(d11-4-methylpiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 15 25. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 20 26. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 25 27. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 30 28. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 35 29. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.

30. 5- [2-d5-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 5
31. 5- [2-d5-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 10
32. 5- [2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 15
33. 5- [2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 20
34. 5- [2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 25
35. 5- [2-Ethoxy-5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteropiperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 30
36. 5- [2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
37. 5- [2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.

38. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 5 39. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 10 40. 5-[2-d5-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)-3,4,6-trideuterophenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 15 41. 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 20 42. 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
43. 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on.
- 25 44. 5-[2-Ethoxy-5-(d9-piperazin-1-sulfonyl)phenyl]-1-trideuteromethyl-3-n-d7-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-d]-6D-pyrimidin-7-on.
- 30 45. Verwendung der deuterierten Pyrazolopyrimidinone gemäß einem der Ansprüche 1 bis 44 sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Hemmung der Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur Langzeitsteigerung der Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und
- 35 Kreislauferkrankungen, Hypertonie, pulmonaler

Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale.

- 5 46. Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten
Pyrazolopyrimidinone gemäß einem der Ansprüche 1 bis
44 sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der
Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation, zur
Langzeitsteigerung der Gedächtnisleistung und
10 Lernfähigkeit sowie zur Behandlung von Herz- und
Kreislaufkrankungen, Hypertonie, pulmonaler
Hypertonie, erektiler Dysfunktion und obstruktiven
Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma bronchiale.
- 15 47. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend
deuterierte Pyrazolopyrimidinone gemäß einem der
Ansprüche 1 bis 44 sowie deren physiologisch
verträglicher Salze zur Hemmung der Thrombozyten-
Adhäsion und -Aggregation, zur Langzeitsteigerung der
20 Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit sowie zur
Behandlung von Herz- und Kreislaufkrankungen,
Hypertonie, pulmonaler Hypertonie, erektiler
Dysfunktion und obstruktiven Atemwegserkrankungen wie
z.B. Asthma bronchiale, neben pharmazeutisch
25 verträglichen Hilfs- und/oder Zusatzstoffen.