

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505980

(P2004-505980A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

| | | |
|----------------------------|------------------------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
| C07D 487/14 | C O 7 D 487/14 | 4 C O 5 0 |
| A61K 31/519 | A 6 1 K 31/519 | 4 C O 8 6 |
| A61K 31/5377 | A 6 1 K 31/5377 | |
| A61K 31/551 | A 6 1 K 31/551 | |
| A61P 1/00 | A 6 1 P 1/00 | |
| | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 133 頁) 最終頁に続く | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2002-518221 (P2002-518221) | (71) 出願人 | 503053170 |
| (86) (22) 出願日 | 平成13年8月1日 (2001.8.1) | | アルミラル プロデスファルマ ソシエダ アノニマ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成15年2月7日 (2003.2.7) | | スペイン国, エー-08022 バルセロ ナ, ロンダ デル ヘネラル ミトレ 1 5 1 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2001/008904 | (74) 代理人 | 100077517 |
| (87) 国際公開番号 | W02002/012246 | | 弁理士 石田 敬 |
| (87) 国際公開日 | 平成14年2月14日 (2002.2.14) | (74) 代理人 | 100092624 |
| (31) 優先権主張番号 | 200002039 | | 弁理士 鶴田 準一 |
| (32) 優先日 | 平成12年8月9日 (2000.8.9) | (74) 代理人 | 100087871 |
| (33) 優先権主張国 | スペイン (ES) | | 弁理士 福本 積 |
| | | (74) 代理人 | 100082898 |
| | | | 弁理士 西山 雅也 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 ピロロトリアゾロピリミジノン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、下記式 (I) の新規な治療的に有用な 8 - (二置換) フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オンおよび 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体、それらを製造する方法およびそれに使用する中間体、およびホスホジエステル 5 (P D E 5) の効力のある、選択的インヒビターとしての医学的使用に関する :

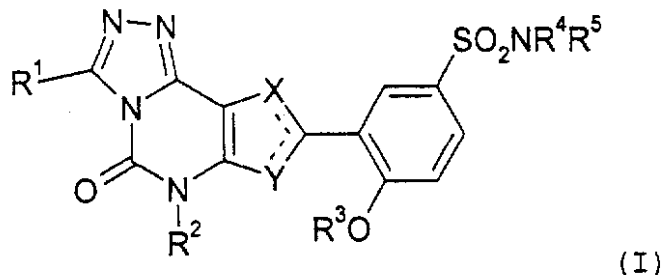
【化 1】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】

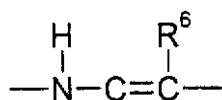


10

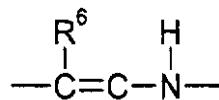
〔式中、

- X - C - Y - は下記式を表し、

【化 2】



又は



20

R¹、R² および R³ の各々は独立して下記の基を表す：水素；アルキル基、これは置換されていないか、あるいはヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、カルバモイルまたはアルキルカルバモイル基により置換されている；または下記式の基

30

： - (CH₂)_n - R⁷

式中 n は 0 ~ 4 の整数であり、そして R⁷ は下記の基を表す：シクロアルキル、これは置換されていないか、あるいは 1 または 2 以上の、ハロゲン原子またはアルキル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ - アルキルアミノ、アルキルアミド、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基により置換されている；フェニル基、これは置換されていないか、あるいは 1 または 2 以上の、ハロゲン原子またはアルキル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ - アルキルアミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基により置換されている；または窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 4 個の異種原子を含んでなる 3 ~ 7 員環、この環は置換されていないか、あるいは 1 もしくは 2 以上の、ハロゲン原子またはヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノ - アルキルアミノ、ジ - アルキルアミノまたはヒドロキシカルボニル基または 1 もしくは 2 以上のアルキル基により置換されており、前記アルキル基は置換されていないか、あるいは 1 もしくは 2 以上の、ハロゲン原子またはヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノまたはヒドロキシカルボニル基により置換されている；

40

R⁴ および R⁵ はそれらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から

50

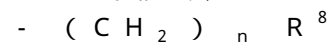
に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁴ および R⁵ が独立して、水素またはプロピニル基、アミノ基または C₁ - C₄ アルキル基（ここで前記アルキル基は置換されていないか、あるいはヒドロキシ、メチルまたはジメチルアミノ基により置換されている）を表わす、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R⁵ が下記式、



（式中 n は 0、1、2 または 3 であり、そして R⁸ はピリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、1 - エチルアミノシクロヘキシ - 1 - イル、1 - ジエチルアミノシクロヘキシ - 1 - イル、1 - エチルアミノシクロヘプト - 1 - イル、1 - ジエチルアミノシクロヘプト - 1 - イル、3, 4 - ジメトキシフェニル、1 - メチル - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル、イミダゾリル、1 - メチルピペリド - 4 - イル、テトラヒドロフラニル、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリド - 4 - イル、4 - ヒドロキシピペリド - 4 - イル、1 - アセトアミドシクロヘプト - 1 - イル、1 - メチル - 3 - アゼチジニルまたは 4 - メチルピペリジン - 1 - イル基である）を表わす、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 8】

R⁶ が、フッ素、塩素、臭素または水素原子またはメチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはニトロ基を表わす、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 9】

PDE 5 の阻害について 10 nM より小さい IC₅₀ 値を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

下記の化合物：

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - [1, 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

30

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 5 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)

- 4 - プロポキシ - N - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

40

8 - [5 - (4 - アリルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 7 - クロロ - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)

- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、

7 - プロモ - 8 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

50

7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - [5 - (ピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4]

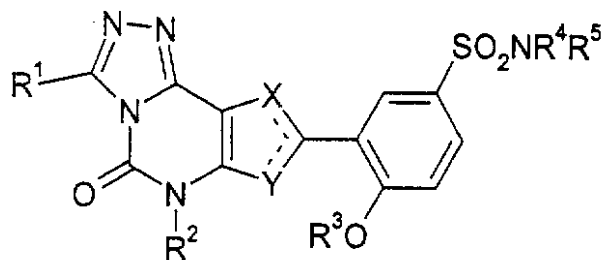
トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、または
それらの薬学上許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 1】

下記式 (I) :

【化 3】



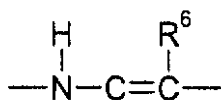
(I)

20

(式中、

- X - C - Y - は下記式 :

【化 4】

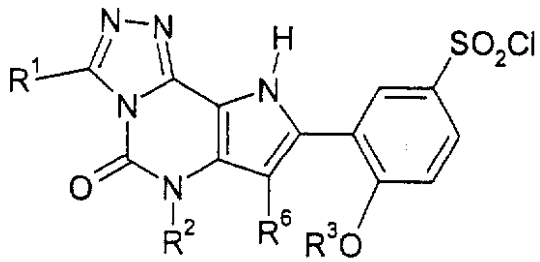


30

を表し、そして R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は請求項 1 において定義した通りである) の化合物の製造方法において、下記式 (I V) :

40

【化5】

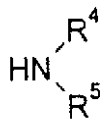


(IV)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 は請求項 1 において定義した通りである) の化合物を、下記式 (V) :

【化6】



(V)

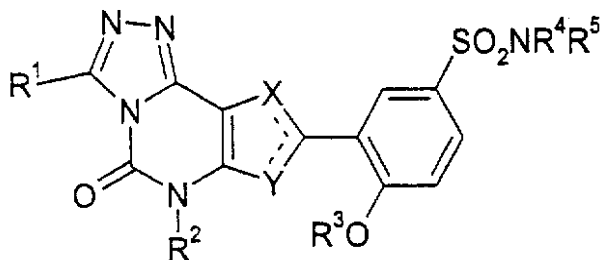
20

(式中、 R^4 および R^5 は請求項 1 において定義した通りである) の化合物と反応させることを含んで成る方法。

【請求項 1 2】

下記式 (I) :

【化7】

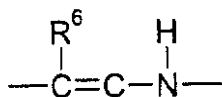


(I)

40

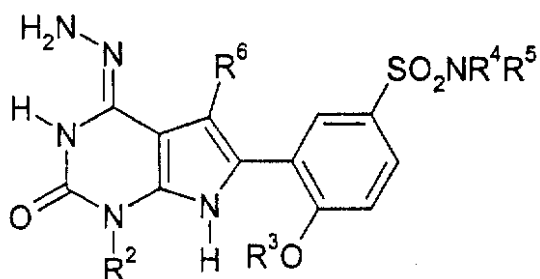
(式中、
- X - C - Y - は下記式 :

【化 8】



を表わし、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項 1 において定義した
通りである) の化合物の製造方法において、下記式 (XIII) :

【化 9】



(XIII)

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は請求項 1 において定義した通りである) の化合
物を、下記式 (VIII) :

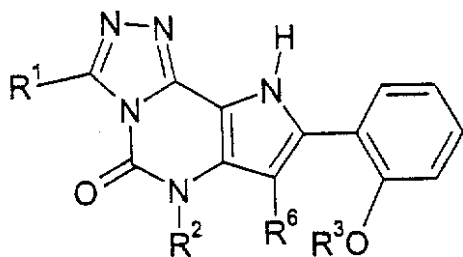


(式中、 R^1 は請求項 1 において定義した通りである) の化合物またはその反応性誘導
体と反応させることを含んで成る方法。

【請求項 13】

下記式 (VI) :

【化 10】



(VI)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 は請求項 1 において定義した通りである)
の化合物。

【請求項 14】

下記式 (IX) :

10

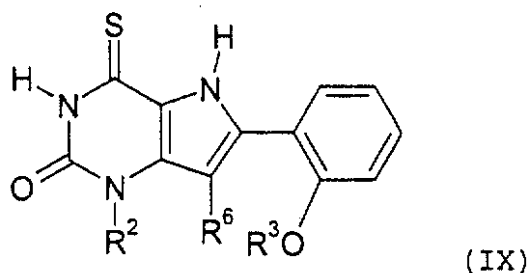
20

30

40

50

【化 1 1】



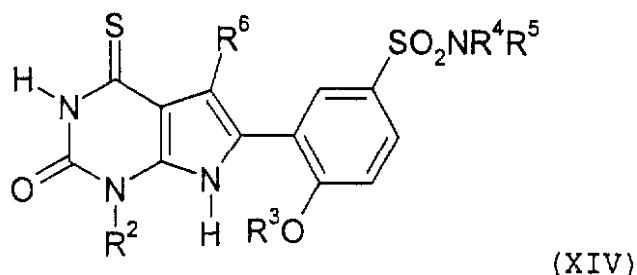
10

(式中、 R^2 、 R^3 および R^6 は請求項 1 において定義した通りである) の化合物。

【請求項 1 5】

下記式 (XIV) :

【化 1 2】



20

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項 1 において定義した通りである) の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の化合物の製造における中間体としての請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の化合物またはその薬学上許容される塩と、薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

40

【請求項 1 8】

ヒトまたは動物の体の治療法において使用するための請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物または請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

安定な、不安定なおよび変動性のアンギナ、高血圧症、肺性高血圧症、鬱血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管の潜在能力が減少した症状、末梢血管の疾患、血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、男性勃起機能障害、女性の性的機能障害および腸運動性障害により特徴づけられる疾患を治療する薬剤の製造における請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 2 0】

50

治療を必要とする患者に請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与することを含んでなる、安定な、不安定なおよび変動性のアンギナ、高血圧症、肺性高血圧症、鬱血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管の潜在能力が減少した症状、末梢血管の疾患、血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、男性勃起機能障害、女性の性的機能障害および腸運動性障害により特徴づけられる疾患を患うヒトまたは動物の患者を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規な治療的に有用なピロロトリアゾロピリミジノン誘導体、それらを製造する方法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

10

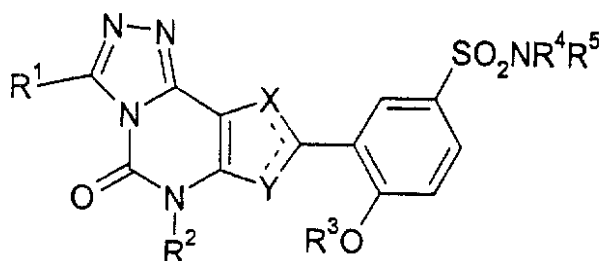
ある種の 8 - (二置換) フェニル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オンおよび 8 - フェニル - 6, 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、ホスホジエステル 5 (P D E 5) の効力のある、選択的インヒビターであり、アンギナ、高血圧症、鬱血性心不全、発作、喘息、男性勃起機能障害、女性の性的機能障害、早期分娩、月経困難症、B P H、尿失禁、緑内障および刺激性腸症候群の治療において効力を有する。

【0002】

したがって、本発明は、下記式 (I) :

【化 1 3】

20



(I)

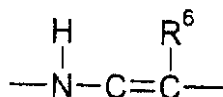
30

〔式中、

- X - C - Y - は下記基を表し、

【0003】

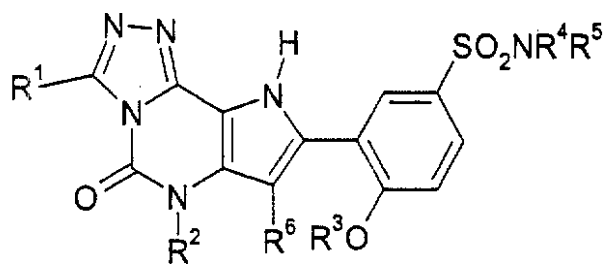
【化 1 4】



40

例えば、式 (I I) :

【化 1 5】



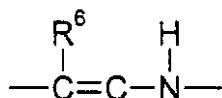
(II)

10

【0004】

における上記基を表すか、あるいは
 - X - C - Y - は下記基を表し、

【化16】

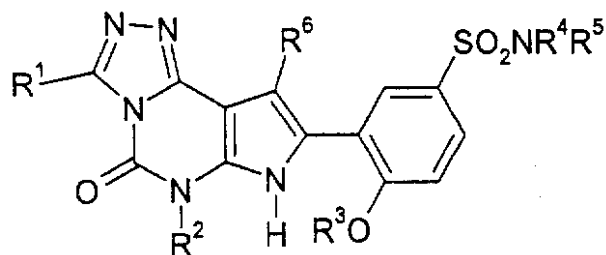


20

【0005】

例えば、式 (III) :

【化17】



(III)

30

【0006】

における上記基を表し、

R^1 、 R^2 および R^3 の各々は独立して下記の基を表す：水素；アルキル基、これは置換されていないか、あるいはヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノ-またはジ-アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、カルバモイルまたはアルキルカルバモイル基により置換されている；または下記式の基：

【0007】

- (CH₂)_n - R⁷

式中 n は 0 ~ 4 の整数であり、そして R^7 は下記の基を表す：シクロアルキル、これは置

50

換されていないか、あるいは1または2以上の、ハロゲン原子またはアルキル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基により置換されている；フェニル基、これは置換されていないか、あるいは1または2以上の、ハロゲン原子またはアルキル、ヒドロキシ、アルキレンジオキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロメチル基により置換されている；または窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個の異種原子を含んでなる3~7員環、この環は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ハロゲン原子またはヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノまたはヒドロキシカルボニル基または1もしくは2以上のアルキル基により置換されており、前記アルキル基は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ハロゲン原子またはヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、フェニル、アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノまたはヒドロキシカルボニル基により置換されている、

10

20

30

40

50

【0008】

R⁴ および R⁵ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって窒素、酸素および硫黄から選択される合計1~4個の異種原子を含んでなる3~7員環を形成し、この環は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ハロゲン原子またはヒドロキシ、オキソアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、トリフルオロアセチル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ基および/またはアルキレンおよび/または1または2以上のアルキルにより置換されることができ、ここで前記アルキレン基および前記アルキル基は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノまたはモノ-もしくはジ-アルキルアミノ基により置換されることができ、あるいは

【0009】

R⁴ および R⁵ は独立して水素、アミジノ基またはアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を表し、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ハロゲン原子またはヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ基により置換されているか、あるいは

【0010】

R⁴ は水素またはアルキル基を表し、そして R⁵ は式 - (CH₂)_n - R⁷ の基を表し、ここで n および R⁷ は上に定義したとおりであり、そして

R⁶ は水素またはハロゲン原子、またはニトロまたはアルコキシカルボニル基、またはアルキル基を表し、前記アルキル基は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、カルバモイルまたはアルキルカルバモイル基により置換されている]

により表わされる8-フェニルピロロトリアゾロピリミジノン誘導体またはそれらの薬学上許容される塩を提供する。

【0011】

R⁴ および R⁵ が結合する窒素原子と一緒にあって3~7員環を形成するとき、この環は置換されていないか、あるいは1または2以上のハロゲン原子またはヒドロキシ、オキソアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、トリフルオロアセチル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ基および/またはアルキレンおよび/または1もしくは2以上のアルキルにより置換されることができ、ここで前記アルキレン基および前記アルキル基は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノまたはモノ-またはジ-アルキルアミノ基により置換されることができ、ここで前記アルキレン基および前記アルキル基は置換されていないか、あるいは1または2以上の、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノまたはモノ-もしくはジ-アルキルアミノ基により置換されることができ

る。

【0012】

アルキル基またはアルキル部分、例えば、本明細書に記載するアルコキシ、アルキルカルバモイル、モノ-またはジ-アルキルアミノ、カルバモイル、アルキルチオ、オキソアルキル、アルキレンジオキシ、アルキルアミドおよびアルコキシカルバモイル基の中に存在するアルキル部分は、特記しない限り、通常「低級」アルキル、すなわち、1~6個、特に1~4個の炭素原子を有するアルキルであり、ヒドロカルビル鎖は分枝鎖状または直鎖状である。好ましいアルキル基、および関係するアルキル部分は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチルおよびt-ブチルを包含する。式(I)に関して記載するアルケニルおよびアルキニル基は好ましくは2~6個、最も好ましくは2~4個の炭素原子を有する。式(I)に関して記載するアシルアミノ基は式-NC(O)Rを有し、ここでRは上に定義したアルキル基である。

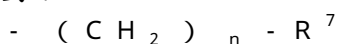
10

【0013】

アルキル、アルケニルまたはアルキニル基、複素環式構造または部分が1または2以上の置換基により置換されていると記載するとき、これは好ましくは1~3個の置換基、より好ましくは1つまたは2つの置換基を意味する。

基 R^4 ~ R^7 に関して記載するハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素、最も好ましくは臭素、塩素およびフッ素から選択される。

式：



20

の置換基において、nは0、1、2、3、または4、好ましくは0、1、2または3である。

【0014】

基 R^7 に関して記載するシクロアルキル基は好ましくは C_{3-10} シクロアルキル基、より好ましくは C_{3-7} シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。定義 $-(CH_2)_n-R^7$ の範囲内のシクロアルキル-アルキル基は好ましくはシクロプロピルメチレン、シクロプロピルエチレン、シクロペンチルメチレン、シクロペンチルエチレン、シクロヘキシルメチレンおよびシクロヘキシルエチレンを包含する。シクロアルキル基が置換されている本発明の化合物において、好ましい置換基はアセトアミドおよびモノ-およびジ-アルキルアミノ、最も好ましくはモノ-もしくはジ-エチルアミノ基を包含する。置換基はシクロアルキル環の任意の置換位置に存在することができる。好ましくは、シクロアルキル環は1位において置換されている。

30

【0015】

R^7 が1または2以上のハロゲン原子またはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、ニトロ、シアノまたはトリフルオロアルキル基により置換されているフェニルを表すとき、フェニル環は1、2、3、4または5つの置換基、好ましくは1、2または3つの置換基、最も好ましくは1つまたは2つの置換基により置換されることができ、各々は独立して直後に可能な置換基から選択される。

【0016】

すなわち、フェニル基(その1位を通して結合されている)は残りの位置のいずれかにおいて、すなわち、2、3、4、5または6位において置換されることができ、2以上の置換基を有するフェニル基は位置の任意の組み合わせにおいて置換されることができ、例えば、2つの置換基を有するフェニル基は、2および3、2および4、2および5、2および6、3および4または3および5位において置換されることができ、フェニル基が1または2以上のアルキレンジオキシ基により置換されているとき、それらは好ましくは置換可能な位置の任意の隣接対上に存在する。

40

【0017】

R^7 が式(I)に従う3~7員環を表すとき、この環は非置換または置換であることができ、例えば、ピペリジル、ピロリジル、アゼチジニル、アジリジル、ピペラジニル、モ

50

ルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、キヌクリジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニルまたはチエニルを表すことができ、これらの基は置換または非置換であることができる。

【0018】

本発明の好ましい化合物において、 R^1 、 R^2 および R^3 は独立して下記式の基を表すことができる：

10

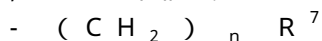


式中 R^7 が3～7員複素環を表す場合、 R^7 はピリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、トリアゾリルまたはテトラゾリルまたは水素またはメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチルおよび t -ブチルから選択される非置換アルキル基である。

【0019】

本発明の好ましい化合物において、 R^1 は下記の基を表す：水素； C_1 - C_4 アルキル基；または下記式の基：

20

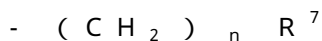


式中 n は0、1または2であり、そして R^7 はフェニル、ピリジルまたはモルホリニルを表す。最も好ましくは、 R^1 はメチル基である。

【0020】

本発明の好ましい化合物において、 R^2 は下記の基を表す： C_1 - C_5 アルキル基；置換 C_1 - C_5 アルキル基、特に C_1 - C_4 アルキル基； C_3 - C_{10} シクロアルキル基；または下記式の基：

30

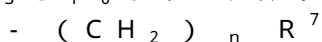


式中 n は0、1または2であり、そして R^7 は非置換または置換フェニルまたはピリジルを表す。最も好ましくは、 R^2 は n -プロピル基である。

【0021】

本発明の好ましい化合物において、 R^3 は下記の基を表す： C_1 - C_4 アルキル基； C_3 - C_{10} シクロアルキル基；または下記式の基：

40



式中 n は0、1または2であり、そして R^7 は非置換または置換フェニルまたはピリジルを表す。最も好ましくは、 R^3 はエチルまたは n -プロピル基である。

【0022】

R^4 および R^5 が結合する窒素原子と一緒に合計1～4個の異種原子を含んでなる3～7員環を形成する本発明の化合物について、この環は飽和または不飽和であることができ、好ましくはピペリジル、ピロリジル、アゼチジニル、アジリジル、ピペラジニル、[1,4]ジアゼパン-1-イル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、インドリニルまたはイソインドリニル基から選択され、前記基は上に定義したように非置換または置換である。

50

【0023】

例えば、前記基は置換されていないか、あるいはアルキレン基によりおよび/または C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、カルバモイル、アミノ、ジ- C_1 - C_4 アルキルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ、ヒドロキシル、2,2,2-トリフルオロエタノイル、2,2,2-トリフルオロエチル、カルバルデヒド基およびヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基およびヒドロキシアルコキシアルキル基から独立して選択される1～3つの基により置換されており、ここでアルキル部分は1～4個の炭素原子を含有し、そして前記アルキレン基は置換されていないか、あるいは1または2以上のヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、ア

ミノまたはモノ - もしくはジ - アルキルアミノ基により置換されている。

【0024】

前記基はアルキレン基または $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、カルバモイル、アミノ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ、ヒドロキシル、2, 2, 2-トリフルオロエタノイル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、カルバルデヒド基およびヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基およびヒドロキシアルコキシアルキル基から独立して選択される1~3つの基により置換されており、ここでアルキル部分は1~4個の炭素原子を含有する。

【0025】

置換基がアルキレン基であるとき、それは複素環式環に任意の2つの位置において結合し、これらの位置は互いに隣接するか、あるいは隣接しないことができることを理解すべきである。置換基の位置が互いに隣接していないとき、アルキレン基は架橋を形成する。アルキレン基は好ましくは1~5個の炭素原子を有する。

【0026】

本発明の好ましい化合物において、 R^4 、 R^5 およびそれらが結合する窒素原子により形成される環は、置換または非置換のピペリジル、ピロリジル、ピペラジニル、[1, 4]ジアゼパン-1-イル、モルホリニル、ピラゾリル、アゼチジニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルまたはヘキサヒドロピロロ[2, 1-a]ピラジニル基である。好ましい基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、カルバモイル、アミノ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ、ヒドロキシル、2, 2, 2-トリフルオロエタノイル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、カルバルデヒド(ホルミル)基およびヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基およびヒドロキシアルコキシアルキル基(ここでアルキル部分は1~4個の炭素原子を含有する)から選択される1または2以上、および $C_1 - 4$ アルキレン基(ここでアルキレン基は置換されていないか、あるいはヒドロキシ基により置換されている)である。

【0027】

典型的には、置換基は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、カルバモイル、アミノ、ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ、ヒドロキシル、2, 2, 2-トリフルオロエタノイル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、カルバルデヒド(ホルミル)基およびヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基およびヒドロキシアルコキシアルキル基(ここでアルキル部分は1~4個の炭素原子を含有する)から選択される。

【0028】

最も好ましくは、 R^4 および R^5 はそれらが結合する窒素原子と一緒に下記の基を表す：4-ヒドロシピペリジル、4-カルバモイルピペリジル、3-カルバモイルピペリジル、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、4-ホルミルピペラジニル、[1, 4]-ジアゼパン-1-イル、4-メチル-[1, 4]-ジアゼパン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル、4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジニル、モルホリニル、アミノピラゾリル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、5-メチルジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、4-エトキシカルボニルピペラジニル、4-ピペラジニルカルバルデヒド、5-(2-ヒドロキシエチル)-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、

【0029】

3(S)-メチルピペラジニル、3(R)-メチルピペラジニル、(3, 5)-3, 5-ジメチルピペラジニル、(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジニル、(2R, 5S)-2, 5-ジメチルピペラジニル、(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジニル、3-ジメチルアミノアゼチジニル、3-ジメチルアミノメチルアゼチジニル、4-アリルピペラジニル、4-プロピルピペラジニル、ヘキサヒドロピロロ[1, 2

- a] ピラジン - 2 - イル、(3 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジニル、4 - (2 - メトキシエチル) - ピペラジニル、4 - (2 - ヒドロキシエチル) [1 , 4] - ジアゼパン - 1 - イル、4 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピペラジニル、4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) ピペラジニル、4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジニル、

【 0 0 3 0 】

4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジニル、4 - (イソプロピル) ピペラジニル、4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジニル、4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノイル) ピペラジニル、3 - ヒドロキシアゼチジニル、3 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジル、4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジル、ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジニル、3 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジニル、7 - ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジニルまたは 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 , 1] ヘプタニル基。

10

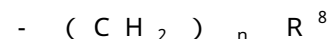
【 0 0 3 1 】

R⁴ および R⁵ が独立して水素、アミジノ基またはアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を表し、前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が置換されていないか、あるいは 1 または 2 以上のヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノ - またはジ - アルキルアミノ基により置換されている、本発明の化合物について、好ましくは R⁴ および R⁵ は独立して水素またはプロピニル基、アミジノ基または C 1 - C 4 アルキル基を表し、前記アルキルは置換されていないか、あるいはヒドロキシ、メチルまたはジメチルアミノ基により置換されている。最も好ましくは、R⁴ および R⁵ は独立して水素またはメチル、エチル、プロピル、2 - ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、プロピニル、ジメチルアミノプロピルまたはアミジノ基を表す。

20

【 0 0 3 2 】

R⁵ が式：



を表す、化合物において、n は好ましくは 0 , 1 , 2 または 3 であり、そして R⁷ は好ましくは下記の基を表す R⁸ 基である：ピペリジル、ピロリジル、アゼチジニル、アジリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、インドリニル、イソインドリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、キヌクリジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリルまたはチエニルを表すことができ、これらの基は置換または非置換であることができる。

30

【 0 0 3 3 】

置換基は好ましくはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、モノ - またはジ - アルキルアミノ、アセトアミド、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキサアルキル、フェニル、カルバモイルおよびアルキルカルバモイル基から選択される。メチル、ヒドロキシ、メトキシ、フェニル、エチルアミノ、ジエチルアミノおよびアセトアミドは最も好ましい置換基である。あるいは、R⁸ は上に定義した置換シクロアルキルまたはフェニル基を表す。最も好ましくは、R⁸ はピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリジニル、1 - エチルアミノシクロヘキシ - 1 - イル、1 - ジエチルアミノシクロヘキシ - 1 - イル、1 - エチルアミノシクロヘプト - 1 - イル、1 - ジエチルアミノシクロヘプト - 1 - イル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、1 - メチル - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル、イミダゾリル、1 - メチルピペリド - 4 - イル、テトラヒドロフランニル、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリド - 4 - イル、4 - ヒドロキシピペリド - 4 - イル、1 - アセトアミドシクロヘプト - 1 - イル、1 - メチル - 3 - アゼチジニルまたは 4 - メチルピペリジン - 1 - イル基である。

40

【 0 0 3 4 】

50

R⁴ および R⁵ がそれらが結合する窒素原子と一緒に環を形成しない、本発明の最も好ましい化合物において、R⁴ は水素原子またはメチル、エチル、プロピルまたは2-ヒドロキシエチル基を表す。

【0035】

R⁴ および R⁵ がそれらが結合する窒素原子と一緒に環を形成しない、本発明の最も好ましい化合物において、R⁵ は2-ヒドロキシエチル、2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、アミジノ、プロピニル、1-ピリジル、1-モルフィリニルエチル、1-ピペリジルエチル、1-モルホリニルプロピル、1-ピロリジニルエチル、1-エチルアミノシクロヘキシルメチル、1-エチルアミノシクロヘプチルメチル、1-ジエチルアミノシクロヘキシルメチル、1-ジエチルアミノシクロヘプチルメチル、2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル、1-メチル-4-フェニルピペリジン-4-イルメチル、1H-[1, 2, 4] トリアゾル-3-イル、ピペリジン-4-イルメチル、2-ピリジン-2-イルエチル、3-イミダゾル-1-イルプロピル、1-メチルピペリジン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イル、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-イルメチル、1-アセトアミドシクロヘプト-1-イルメチル、1-メチルアゼチジン-3-イルまたは4-メチルピペラジン-1-イル基を表す。

10

【0036】

本発明の好ましい化合物において、R⁶ はフッ素、塩素、臭素または水素原子またはメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはニトロ基を表す。最も好ましくは、R⁶ は塩素、臭素または水素原子を表す。

20

【0037】

本発明の特定の個々の化合物は、下記のものを含む：

8-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-スルホニル)フェニル]-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

8-{2-エトキシ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-スルホニル]フェニル}-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

30

8-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)フェニル]-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

8-[5-(4-エチルピペラジン-1-スルホニル)-2-プロポキシフェニル]-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

8-[5-(4-メチル-[1, 4]ジアゼパン-1-スルホニル)-2-プロポキシフェニル]-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

【0038】

N-(2-モルホリン-4-イルメチル)-3-(5-オキソ-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-8-イル)-4-プロポキシベンゼンスルホンアミド、

8-{5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-スルホニル]-2-プロポキシフェニル}-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

8-[5-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-2-プロポキシフェニル]-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-c]ピリミジン-5-オン、

7-クロロ-8-[2-エトキシ-5-(ピペラジン-1-スルホニル)フェニル]-

50

6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4]
 トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

【 0 0 3 9 】

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - エトキシ - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド、

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (3 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

【 0 0 4 0 】

7 - クロロ - 8 - [5 - (3 - ジメチルアミノメチルアゼチジン - 1 - スルホニル) - 2 - エトキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - エトキシ - N - プロブ - 2 - イニルベンゼンスルホンアミド、

8 - [5 - (4 - アリルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - エトキシフェニル] - 7 - クロロ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

【 0 0 4 1 】

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - [5 - (3 - ジメチルアミノアゼチジン - 1 - スルホニル) - 2 - エトキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

- 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - クロロ - 8 - [5 - (ピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル]
 - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4]
 トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 【 0 0 4 2 】
 7 - クロロ - 8 - [5 - (モルホリノ - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル]
 - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4]
 トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - クロロ - 8 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシ
 フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 10
 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
 7 - クロロ - 8 - [5 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル) -
 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 ,
 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド 20
 、
 【 0 0 4 3 】
 7 - クロロ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル
] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド
 、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 30
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - N - (3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミ
 ド、
 7 - クロロ - 8 - { 5 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - スルホニ
 ル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ
 [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン
 、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - 4 - プロポキシ - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド、 40
 【 0 0 4 4 】
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
 - N - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド
 、
 4 - [3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 -
 イル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホニル] ピペリジン - 1 - カルボキシアルデヒド
 、
 7 - クロロ - 8 - { 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] 50

- 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - クロロ - 8 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - クロロ - 8 - [2 - プロポキシ - 5 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
【 0 0 4 5 】
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - プロポキシ - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - プロポキシ - N - プロブ - 2 - イニルベンゼンスルホンアミド、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
 7 - クロロ - 8 - { 5 - [4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 8 - [5 - (4 - アリルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 7 - クロロ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
【 0 0 4 6 】
 7 - クロロ - 8 - [5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - クロロ - 8 - [5 - (3 - ジメチルアミノアゼチジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - エチル - 4 - プロポキシ - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N , N - ジメチル - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
【 0 0 4 7 】
 3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - メチル - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
 7 - プロモ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (ピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4]

- トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - プロモ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 3 - (7 - プロモ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - エトキシ - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド、
 7 - プロモ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、 10
【 0 0 4 8 】
 7 - プロモ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - プロモ - 8 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 7 - プロモ - 8 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、 20
 3 - (7 - プロモ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - プロポキシ - N - プロブ - 2 - イニルベンゼンスルホンアミド、
 3 - (7 - プロモ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N , N - ジメチル - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
【 0 0 4 9 】
 7 - プロモ - 8 - [5 - (モルホリノ - 4 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、 30
 7 - プロモ - 8 - [5 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
 3 - (7 - プロモ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
 7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、 40
 3 - (7 - プロモ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - プロポキシ - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
【 0 0 5 0 】
 3 - (7 - プロモ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、
 8 - [5 - (4 - アリルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 50

- 7 - プロモ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - プロモ - 8 - [5 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - プロモ - 8 - [5 - (3 - ジメチルアミノアゼチジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - プロモ - 8 - [5 - (3 - ジメチルアミノメチルアゼチジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 【 0 0 5 1 】
- 7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - プロモ - 8 - [5 - (3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- および
- 7 - プロモ - 8 - [5 - (ピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 【 0 0 5 2 】
- 7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((R) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((3 R , 8 a S) - 3 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((7 R , 8 a S) - 7 - ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、
- 7 - プロモ - 8 - [5 - ((R) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジ

ン - 5 - オン、

【0053】

7 - プロモ - 8 - [5 - ((3 R , 8 a S) - 3 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - [5 - ((7 R , 8 a S) - 7 - ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - [5 - ((1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - ヨード - 8 - [5 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - ヨード - 8 - [5 - ((R) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

【0054】

7 - ヨード - 8 - [5 - ((3 R , 8 a S) - 3 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - ヨード - 8 - [5 - ((7 R , 8 a S) - 7 - ヒドロキシヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - ヨード - 8 - [5 - ((1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン。

【0055】

下記の化合物は顕著に重要である：

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 2 - エトキシ - 5 - [4 - (2 - エトキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] フェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - { 5 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - プロポキシ - N - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) ベ

10

20

30

40

50

ンゼンスルホンアミド、

8 - [5 - (4 - アリルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] -
7 - クロロ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 ,
2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

3 - (7 - クロロ - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2
, 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル)
- N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド、

【 0 0 5 6 】

7 - プロモ - 8 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシ
フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1
, 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - [1 , 4] ジアゼパン -
1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ -
5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミ
ジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル
] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - プロモ - 8 - [5 - (ピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル]
- 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン、

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a
] ピラジン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H
- ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン
- 5 - オン、および

7 - クロロ - 8 - [2 - エトキシ - 5 - ((1 S , 4 S) - 5 - メチル - 2 , 5 - ジ
アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - スルホニル) フェニル] - 6 - プロピ
ル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ
[4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン。

【 0 0 5 7 】

本発明は、また、一般式 (I) の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体を製造する方法に関する。本発明の他の特徴によれば、上記一般式 (I I) の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、式 (I V) :

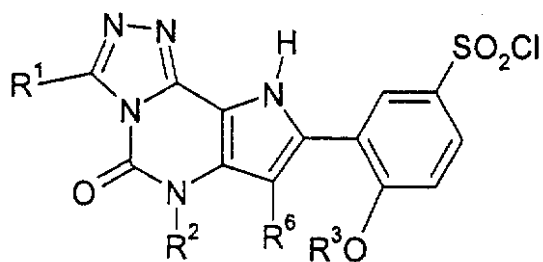
【 0 0 5 8 】

【 化 1 8 】

10

20

30



10

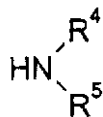
(IV)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^6 は上に定義したとおりである) の対応する塩化スルホニルおよび対応するアミン (V) :

20

【0059】

【化19】



(V)

30

【0060】

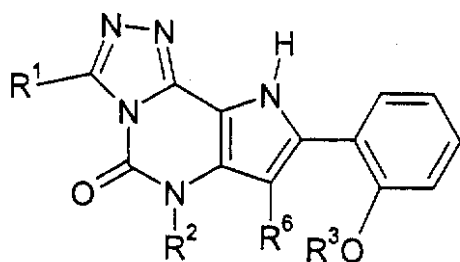
(式中、 R^4 および R^5 は上に定義したとおりである) を反応させることによって製造される。この反応は好ましくは有機溶媒、最も好ましくは極性非プロトン性有機溶媒、例えば、ジオキサン、塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン中で、 $10 \sim 40$ の温度において、有機塩基、最も好ましくはアミン塩基、例えば、トリエチルアミンまたはポリマー支持モルホリンの存在下を実施される。次いで、こうして得られた 8 - フェニル - 6, 9 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体をこの分野において知られている慣用法により単離することが好ましい。

40

【0061】

R^6 が水素である場合において、塩化スルホニル (IV) は好ましくは式 (VI) :

【化20】



(VI)

10

【0062】

(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上に定義したとおりである) から、過剰のクロロスルホン酸および必要に応じて塩化チオニルとの反応により、好ましくは窒素雰囲気下に、
 5 ~ 10 の温度において得られ、ここで溶媒は同一のクロロスルホン酸である。

20

【0063】

R^6 が塩素原子である場合において、対応する塩化スルホニル (IV) は好ましくは式 (VI) の対応する化合物からクロロスルホン酸と塩化スルホニルとの混合物との反応により、好ましくは窒素雰囲気下に、
 -5 ~ 10 の温度において得られ、ここで溶媒は同一のクロロスルホン酸である。

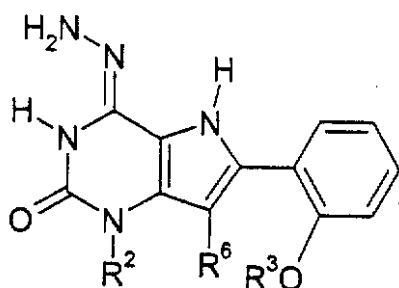
R^6 が臭素原子である場合において、所望の塩化スルホニル (IV) は好ましくは R^6 が水素原子である式 (VI) の対応する化合物から温室において氷酢酸中で臭素との反応により得られる。

【0064】

一般式 (VI) の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、好ましくは式 (VII) :

30

【化21】



(VII)

10

【0065】

(式中、 R^2 、 R^3 および R^6 は上に定義したとおりである) を、一般式 (VII I)

20

:
 $R^1 - COOH$

(VII I)

(式中、 R^1 は上に定義したとおりである) またはその反応性誘導体と反応させることによって製造される。カルボン酸 (VII I) の反応性誘導体の好ましい例は、酸ハロゲン化物、オルトエステルまたは無水物である。この反応は溶媒、好ましくは極性非プロトン性溶媒、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン、アセトンまたはテトラヒドロフラン中で、有機塩基、好ましくはアミン塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下に、15 ~ 溶媒の沸点の温度において実施することができる。

【0066】

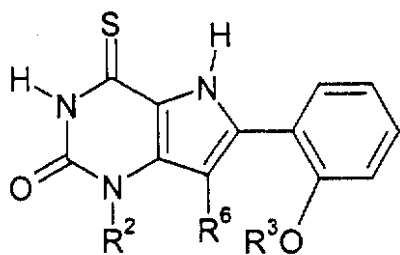
また、この反応は溶媒の非存在下に実施することができ、この場合において、過剰のカルボン酸 (VII I) またはカルボン酸 (VII I) の反応性誘導体を使用し、この混合物を 40 ~ その沸点の温度に加熱する。次いで、こうして得られた 8 - フェニル - 6, 9 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体を好ましくはこの分野において知られている慣用法により単離する。

30

【0067】

一般式 (VII) のヒドラジンプリンは、好ましくは一般式 (IX) :

【化22】



(IX)

10

【0068】

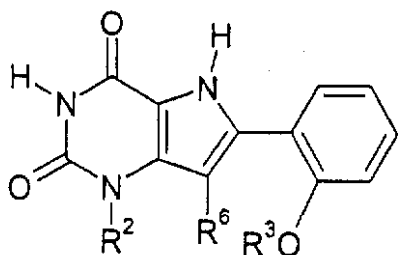
(式中、 R^2 、 R^3 および R^6 は上に定義したとおりである) の6-チオキソプリンをヒドラジン水和物と80~150の温度において反応させることによって得られる。

【0069】

一般式 (IX) の6-チオキソ誘導体は、好ましくは一般式 (X) :

20

【化23】



(X)

30

【0070】

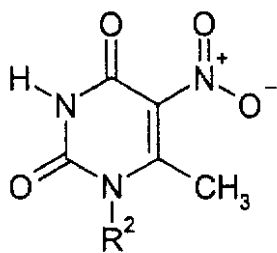
(式中、 R^2 、 R^3 および R^6 は上に定義したとおりである) の6-フェニルピロロピリミジンジオンを五硫化リンまたはラウェッソン試薬 (Lawesson's reagent) (2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジサルファイド) と反応させることによって得られる。この反応は好ましくは溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサンまたはピリジンの存在下に、40~溶媒の沸点の温度において実施される。

40

【0071】

一般式 (X) の6-フェニルピロロピリミジンジオン誘導体は、好ましくは式 (XI)

【化24】



(XI)

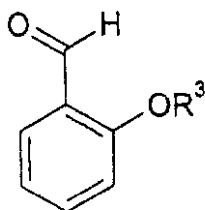
10

【0072】

(式中、 R^2 は上に定義したとおりである) の6 - メチル - 5 - ニトロウラシル、および式 (XII) :

【化25】

20



(XII)

30

【0073】

(式中、 R^3 は上に定義したとおりである) の対応するベンズアルデヒドを反応させ、次いでそれ自体知られている方法、例えば、C. E. Mueller 他、J. Med. Chem. 1994、37、1526 - 153, 4 およびその中に引用されている文献に記載されている方法により、5 - ニトロ - 6 - スチリルウラシルを還元的環化させることを含んでなる方法により製造される。

40

【0074】

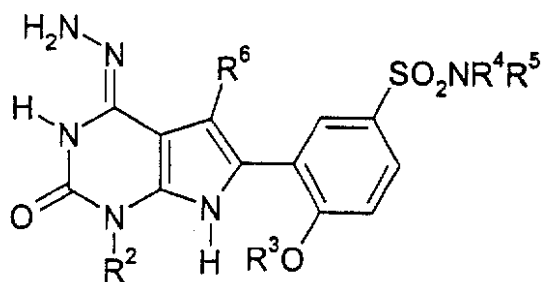
R^6 が水素原子である一般式 (II)、(IV) または (VI) の対応する化合物または適当に保護されたそれらのバージョンを適当な求電子剤と反応させることによって、 R^6 に塩素または臭素以外の置換基を導入することができる。

本発明のそれ以上の特徴によれば、上記一般式 (III) の8 - フェニル - 6, 9 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、式 (XIII) :

【0075】

【化26】

50



(XIII)

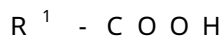
10

20

30

【0076】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義したとおりである) の対応するヒドラジノ誘導体を、一般式 (VII) :



(VII)

(式中、 R^1 は上に定義したとおりである) またはその反応性誘導体と反応させることによって製造される。カルボン酸 (VII) の反応性誘導体の好ましい例は、酸ハロゲン化物、オルトエステルまたは無水物である。この反応は溶媒、好ましくは極性非プロトン性溶媒、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、アセトンまたはテトラヒドロフラン中で、有機塩基、好ましくはアミン塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下に、15 ~ 溶媒の沸点の温度において実施することができる。

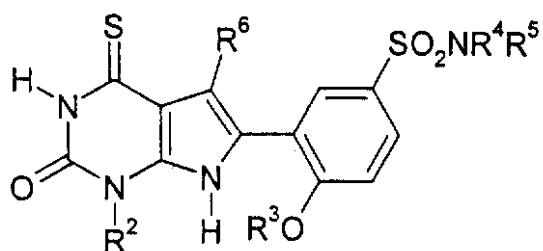
【0077】

また、この反応は溶媒の非存在下に実施することができ、この場合において、過剰のカルボン酸 (VII) またはカルボン酸 (VII) の反応性誘導体を使用し、この混合物を 40 ~ その沸点の温度に加熱する。次いで、こうして得られた 8-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-オン誘導体を好ましくはこの分野において知られている慣用法により単離する。

【0078】

一般式 (VII) のヒドラジンプリンは、好ましくは一般式 (XIV) :

【化27】



(XIV)

10

【0079】

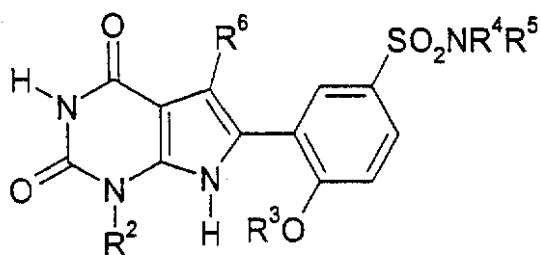
(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義したとおりである) の6-チオキソプリンをヒドラジン水和物と80~150の温度において反応させることによ

20

【0080】

一般式 (XIV) の6-チオキソ誘導体は、好ましくは一般式 (XV) :

【化28】



(XV)

30

40

【0081】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義したとおりである) の6-フェニルピロロピリミジンジオンを五硫化リンまたはラウエッソン試薬 (2,4-ビス (4-メトキシフェニル) -1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジサルファイド) と反応させることによって得られる。この反応は好ましくは溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサンまたはピリジンの存在下に、40~溶媒の沸点の温度において実施される。

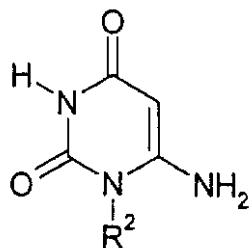
【0082】

一般式 (XV) の6-フェニル-1,7-ジヒドロピロロ [2,3-d] ピリミジ

50

ン - 2 , 4 - ジオン誘導体は、好ましくは式 (X V I) :

【化 2 9】



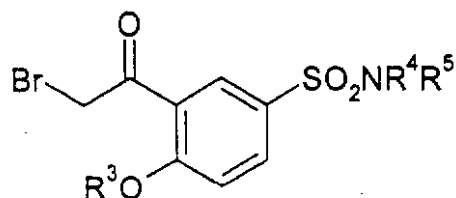
(XVI)

10

【 0 0 8 3】

(式中、 R^2 は上に定義したとおりである) の 6 - アミノウラシルを、式 (X V I I) 20

【化 3 0】



(XVII)

30

【 0 0 8 4】

(式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義したとおりである) の対応するプロモアセトフェノンと、それ自体知られている方法、例えば、C. W. Noell 他、J. Heterocycl. Chem. 1964、1、3、4 - 41、および H. Ogura 他、Chem. Pharm. Bull. 1972、6、404 - 408 に記載されている方法により、縮合させることによって製造される。 40

【 0 0 8 5】

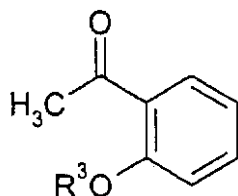
一般式 (X V I) の 6 - アミノウラシルは、それ自体知られている方法、例えば、V. Papesch 他、J. Org. Chem. 1951、16、1879 - 90 に記載されている方法により、対応する N - 置換尿素から製造することができる。

プロモアセトフェノン (V I I I) は、対応する 2 - アルコキシアセトフェノン (X V I I I) :

【 0 0 8 6】

【化 3 1】

50



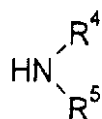
(XVIII)

10

(式中、 R^3 は上に定義したとおりである) から、対応するアミン (V) :

【0087】

【化32】



(V)

20

との反応およびそれ自体知られている方法による生ずる化合物の臭素化により製造することができる。

30

【0088】

定義した $R^1 \sim R^6$ が前述の方法の条件下に化学反応に対して感受性であるか、あるいは前記方法に対して不適合性であるとき、例えば、官能基を保護し、最後に保護基を排除する有機合成の化学的方法を利用して、別法を容易に実施することができる。 R^6 が水素原子である一般式 (III) の対応する化合物または適当に保護されたそれらのバージョンを適当な求電子剤と反応させることによって、 R^6 に置換基を導入することができる。

【0089】

式 (I) の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、それ自体知られている方法により、有機または無機の酸、例えば、フマル酸、酒石酸、コハク酸または塩酸で処理することによって薬学上許容される塩、好ましくは酸付加塩に変換することができる。また、酸性基が存在する、式 (I) の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、アルカリ金属水酸化物または有機塩基、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムとの反応により、薬学上許容される塩に変換することができる。そのように形成された酸付加塩またはアルカリ付加塩は、それ自体知られている方法を使用して、適当な薬学上許容される対イオンと交換することができる。

40

【0090】

Mono - Q カラムを使用するイオン交換クロマトグラフィーにより、ヒト血小板ライゼ

50

イトから環状GMP特異的ホスホジエステル（PDE5）を単離した。基質として0.25 mMの[3H]-環状GMPを使用して、酵素活性を測定した。酵素の精製および本発明の化合物のPDE5阻害活性の評価は、Gristwood他、Br. J. Pharmacol. 1992、105、985-991。

結果を表1に示す。

【0091】

【表1】

表1

| 実施例 | IC ₅₀ PDE5 (nM) |
|-----|----------------------------|
| 11 | 0.099 |
| 24 | 0.042 |
| 34 | 0.22 |
| 41 | 0.17 |
| 45 | 0.21 |
| 50 | 0.15 |
| 58 | 0.3 |
| 71 | 0.12 |
| 73 | 0.33 |
| 74 | 0.25 |
| 75 | 0.19 |
| 79 | 0.19 |

10

20

30

【0092】

表1から理解できるように、式(I)の化合物は、環状GMP特異的ホスホジエステル（PDE5）の効力のあるインヒビターである。本発明の好ましい8-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-オンおよび8-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-オン誘導体は、10 nMより小さい、好ましくは5 nMより小さい、最も好ましくは1 nMより小さいPDE5阻害についてのIC₅₀値（前述したように測定した）を有する。

40

【0093】

本発明の8-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-オンおよび8-フェニル-6,

50

9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体は、安定な、不安定なおよび変動性のアンギナ、高血圧症、肺性高血圧症、鬱血性心不全、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管の潜在能力が減少した症状、末梢血管の疾患、血管障害（例えば、レイノウ病）、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、男性勃起機能障害、女性の性的機能障害および腸運動性障害により特徴づけられる疾患、例えば、刺激性腸症候群天然に存在する治療において有用である。

【 0 0 9 4 】

したがって、本発明の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オンおよび 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体およびそれらの薬学上許容される塩、およびこのような化合物および / またはそれらの塩を含んでなる医薬組成物は、このような治療を必要とする患者に有効量の本発明の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オンおよび 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体およびそれらの薬学上許容される塩を投与することを含んでなる、ヒトの体の障害を治療する方法において使用することができる。

【 0 0 9 5 】

本発明は、また、活性成分として、少なくとも式 (I) の 8 - フェニル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン誘導体またはその薬学上許容される塩と、薬学上許容される賦形剤、例えば、担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。活性成分は、処方の特質および適用前にさらに希釈するかどうか依存して、組成物の 0 . 0 0 1 ~ 9 9 重量 %、好ましくは 0 . 0 1 ~ 9 0 重量 % を構成することができる。好ましくは、組成物は、経口的、局所的、経鼻的、経直腸的、経皮的または注射的投与に適当な形態で構成される。

【 0 0 9 6 】

活性化化合物、またはこのような化合物の塩と混合して本発明の組成物を形成するために使用される薬学上許容される賦形剤はそれ自体よく知られており、そして使用する実際の賦形剤はなかでも組成物を投与する意図する方法に依存する。

本発明の組成物は好ましくは注射および経口的投与に適合する。この場合において、経口的投与のための組成物は、錠剤、遅延錠剤、舌下錠剤、カプセル剤、吸入エアロゾル、吸入溶液、乾燥粉末吸入剤、または液状製剤、例えば、混合物、エリキシル剤、シロップ剤または懸濁液の形態を取り、すべては本発明の化合物を含有する；このような製剤はこの分野においてよく知られている方法により調製することができる。

【 0 0 9 7 】

組成物の調製において使用できる希釈剤は、必要に応じて着色剤または香味剤と一緒に、活性成分と適合性である液体および固体の希釈剤を包含する。錠剤またはカプセル剤は好都合には 2 ~ 5 0 0 m g の活性成分または同等量のその塩を含有することができる。

経口的使用に適合する液状組成物は溶液または懸濁液の形態であることができる。溶液は活性化化合物の可溶性塩または他の誘導体と、例えば、シロップ剤を形成するためのスクロースとの水溶液であることができる。懸濁液は本発明の不溶性活性化化合物またはその薬学上許容される塩と、懸濁剤または香味剤とを含んでなることができる。

【 0 0 9 8 】

非経口的注射用組成物は可溶性塩から調製され、凍結乾燥することができるか、あるいはできず、無発熱物質の水性媒質または他の適当な非経口的注射流体中に溶解させることができる。

有効投与量は通常 1 0 ~ 6 0 0 m g の活性成分 / 日の範囲である。毎日の投与は 1 また

10

20

30

40

50

は2回以上、好ましくは1～4回の処置/日であることができる。

本発明の化合物および中間体の合成を下記の実施例（製造実施例（製造1～8）を含む）により説明するが、これらの実施例はいかなる方法においても本発明の範囲を限定しない。

【0099】

¹H核磁気共鳴スペクトルをバリアン・ゲミニ（Varian Gemini）300スペクトロメーターで記録した。マイクロマス（Micromass）ZMD質量分析装置によりESIイオン化を使用して、低分解能の質量スペクトルを記録した。パーキン・エルマー（Perkin Elmer）DSC-7装置を使用して融点を記録した。対称C18（2.1×10 mm、3.5 mM）カラムを装備したウォーターズ（Waters）2690システムを使用して、クロマトグラフィー分離を実施した。移動相は次の通りであった：ギ酸（0.4 mL）、アンモニア（0.1 mL）、メタノール（500 mL）およびアセトニトリル（500 mL）（B）およびギ酸（0.46 mL）、アンモニア（0.115 mL）および水（1000 mL）（A）：最初に20分間0%～95%のB、次いで4分間95%のB。2回の注入間の再平衡化時間は5分であった。流速は0.4 mL/分であった。注入容積は5 mLであった。ダイオード配列クロマトグラムを210 nmにおいて収集した。

10

【0100】

製造実施例

製造1.8-（2-エトキシフェニル）-6-プロピル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-オン

20

a) エタノール（180 mL）中の6-メチル-5-ニトロ-1-プロピル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン（8.23 g、38.6 mmol）、2-エトキシベンズアルデヒド（8.1 mL、57.92 mmol）およびピペリジン（5.73 mL、57.92 mmol）の溶液および3Aのモレキュラーシーブ（12.8 g）を4時間還流させた。生ずる懸濁液をジクロロメタン（100 mL）で希釈し、濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物を水（100 mL）中に懸濁させ、pHがわずかに酸性となるまで酢酸を添加した。

【0101】

水性懸濁液をジクロロメタンとブラインとの間に分配し、次いで有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、減圧下に蒸発させた。残留物をエチルエーテルで粉碎し、沈殿を濾過により収集し、濾過により集めると、6-[（E）-2-（2-エトキシフェニル）ビニル]-5-ニトロ-1-プロピル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン（10.24 g、77%）が黄色固体状物として得られた。

30

d(CDC1₃): 0.98 (t, 3H), 1.48 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.11 (q, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.36 (m, 3H)。

【0102】

b) ギ酸（271 mL）中の上記化合物（10.17 g、29.44 mmol）の攪拌した溶液に、ナトリウムジチオナイト（29.73 g、170.7 mmol）をゆっくり添加し、この混合物を一夜還流させた。生ずる溶液を温室に冷却し、水（1.5 L）の中に注いだ。沈殿を濾過により収集し、水およびエチルエーテルで洗浄し、次いで真空下に乾燥すると、6-（2-エトキシフェニル）-1-プロピル-1,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオン（7.73 g、84%）が白色固体状物として得られた。

40

d(DMSO-d₆): 0.96 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.86 (bs, 1H), 11.96 (bs,

50

1 H)。

【0103】

c) ピリジン (60 mL) 中の上記化合物 (4 g、12.76 mmol) の攪拌した溶液に、五硫化リン (4.24 g、19.14 mmol) を添加し、生ずる混合物を還流下に3時間攪拌し、次いで減圧下に蒸発させた。残留物を水で粉砕し、沈殿を濾過により収集し、真空下に乾燥すると、6-(2-エトキシフェニル)-1-プロピル-4-チオオキソ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-オン (4 g、95%) が黄色固体状物として得られた。

【0104】

d) 上記化合物 (4.2 g、12.76 mmol) とヒドラジノー水和物 (43 mL) との攪拌混合物を130 に2時間攪拌した。生ずる混合物を冷却し、沈殿を濾過により収集し、水およびエチルエーテルで洗浄し、次いで真空下に乾燥すると、6-(2-エトキシフェニル)-4-ヒドラゾノ-1-プロピル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-オン (3.17 g、76%) が灰色固体状物として得られた。

【0105】

e) 上記化合物 (3.17 g、9.68 mmol) とギ酸 (32 mL) との攪拌混合物を2時間還流下に加熱した。生ずる溶液を真空下に濃縮し、残留物をジクロロメタンと水性重炭酸ナトリウム溶液との間に分配し、次いで有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に蒸発させると、8-(2-エトキシフェニル)-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-5-オン (3.11 g、95%) が黄色固体状物として得られた。d (CDCl₃): 1.05 (t, 3H), 1.65 (t, 3H), 1.91 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H)。

【0106】

製造2. 4-エトキシ-3-(5-オキソ-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) ベンゼンスルホニルクロライド

製造1の標題化合物 (2 g、5.92 mmol) をクロロスルホン酸 (10 mL) と塩化チオニル (1 mL) との混合物に少しずつ添加し、0 において45分間攪拌した。反応混合物を攪拌した氷水の中に注意して注ぎ、水性懸濁液をジクロロメタンとブラインとの間に分配し、次いで有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に蒸発させると、標題生成物 (2.5 g、90%) が白色固体状物として得られた。

【0107】

製造3. 3-(7-クロロ-5-オキソ-6-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-8-イル) -4-エトキシベンゼンスルホニルクロライド

製造1の標題化合物 (0.7 g、2.07 mmol) をクロロスルホン酸 (3.5 mL) と塩化チオニル (1.75 mL) との混合物に少しずつ添加し、0 において2時間攪拌した。反応混合物を攪拌した氷水の中に注意して注ぎ、水性懸濁液をジクロロメタンとブラインとの間に分配し、次いで有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に蒸発させると、標題化合物 (0.9 g、93%) が黄色がかった固体状物として得られた。

d (CDCl₃): 1.05 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.48 (t, 3H), 7.18 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.98 (bs, 1H)。

10

20

30

40

50

【0108】

製造4.3 - (7-プロモ-5-オキソ-6-プロピル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル) - 4-エトキシベンゼンスルホニクロライド

氷酢酸 (5 mL) 中の製造2の標題化合物 (0.24 g、0.55 mmol) の溶液に、臭素 (0.033 mL、0.64 mmol) をゆっくり添加し、この混合物を温室において1時間攪拌した。次いで反応混合物を氷水の中に注意して注ぎ、水性懸濁液をジクロロメタンとブラインとの間に分配し、有機相を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に蒸発させると、標題生成物 (0.21 g、75%) が得られた。

【0109】

製造5.8 - (2-プロポキシフェニル) - 6-プロピル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-5-オン

製造1に記載されている手順に従い、6-メチル-5-ニトロ-1-プロピル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンおよび2-プロポキシベンズアルデヒドから白色固体状物 (50%の全体の収率) が得られた。

d (DMSO-d₆): 1.02 (m, 6H), 1.82 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.58 (bs, 1H)。

【0110】

製造6.3 - (5-オキソ-6-プロピル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル) - 4-プロポキシベンゼンスルホニクロライド

製造2に記載されている手順に従い、製造5の標題化合物から白色固体状物 (80%) として得られた。

d (CDCl₃): 1.10 (m, 6H), 2.03 (m, 4H), 4.21 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.50 (bs, 1H)。

【0111】

製造7.3 - (7-クロロ-5-オキソ-6-プロピル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル) - 4-プロポキシベンゼンスルホニクロライド

製造3に記載されている手順に従い、製造5の標題化合物から黄色がかった固体状物 (90%) として得られた。

d (DMSO-d₆): 0.93 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 9.27 (s, 1H), 13.2 (bs, 1H)。

【0112】

製造8.3 - (7-プロモ-5-オキソ-6-プロピル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-8-イル) - 4-プロポキシベンゼンスルホニクロライド

製造4に記載されている手順に従い、製造6の標題化合物から白色固体状物 (92%) として得られた。

d (CDCl₃): 0.98 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.88 (m, 4H), 4.15 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.85 (bs, 1H)。

10

20

30

40

50

【0113】

製造 9.3 - (7 - ヨード - 5 - オキソ - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 8 - イル) - 4 - プロポキシベンゼンスルホニルクロライド

氷酢酸 (5 mL) 中の製造 6 標題化合物 (0.77 g、1.71 mmol) の溶液に、ヨウ素化モノクロライド (0.18 mL、3.42 mmol) をゆっくり添加し、この混合物を温室において 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を氷水の中に注意して注ぎ、ジクロロメタンとブラインとの間に分配し、有機相を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に蒸発させると、標題生成物 (0.83 g、84%) が得られた。

d (CDCl₃) : 0.98 (t , 3H) , 1.10 (t , 3H) , 1.89 (m , 4H) , 4.18 (t , 2H) , 4.60 (t , 2H) , 7.22 (d , 1H) , 8.16 (dd , 1H) , 8.22 (d , 1H) , 8.82 (s , 1H) , 12.60 (bs , 1H) 。

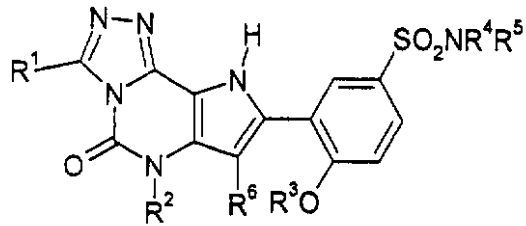
10

【0114】

実施例

【表 2】

表2



10

(I)

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|
| 1 | H | nPr | Et | H | |
| 2 | H | nPr | Et | H | |
| 3 | H | nPr | Et | H | |
| 4 | H | nPr | nPr | H | |
| 5 | H | nPr | nPr | H | |

20

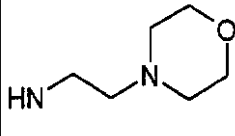
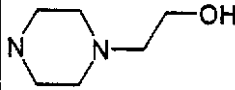
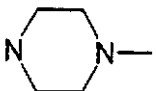
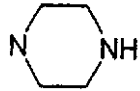
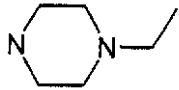
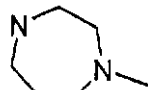
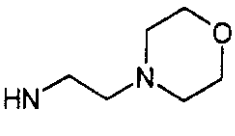
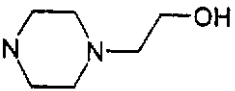
30

40

【 0 1 1 5 】

【 表 3 】

表3

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 6 | H | nPr | nPr | H |  |
| 7 | H | nPr | nPr | H |  |
| 8 | H | nPr | nPr | H |  |
| 9 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 10 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 11 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 12 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 13 | H | nPr | Et | Cl |  |

10

20

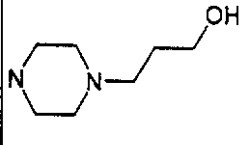
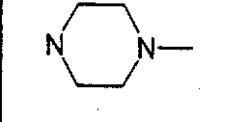
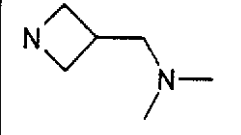
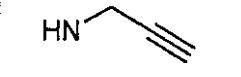
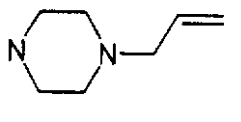
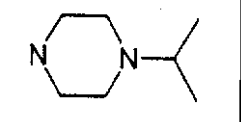
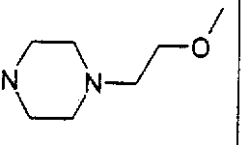
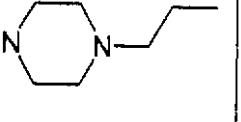
30

40

【 0 1 1 6 】

【 表 4 】

表 4

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 14 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 15 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 16 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 17 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 18 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 19 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 20 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 21 | H | nPr | Et | Cl |  |

10

20

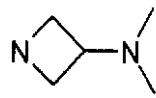
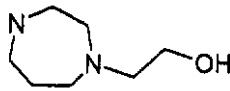
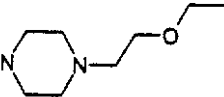
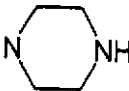
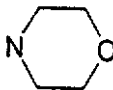
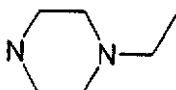
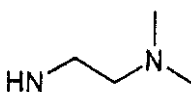
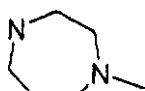
30

40

【 0 1 1 7 】

【 表 5 】

表5

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 22 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 23 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 24 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 25 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 26 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 27 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 28 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 29 | H | nPr | nPr | Cl |  |

10

20

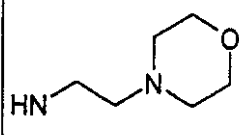
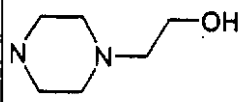
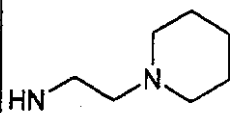
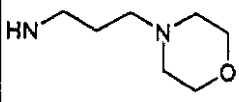
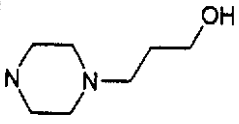
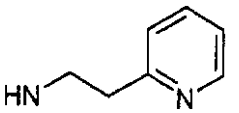
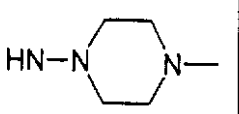
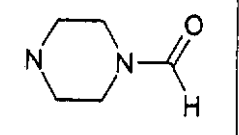
30

40

【 0 1 1 8 】

【 表 6 】

表6

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 30 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 31 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 32 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 33 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 34 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 35 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 36 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 37 | H | nPr | nPr | Cl |  |

10

20

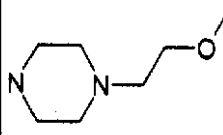
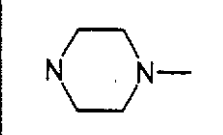
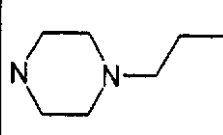
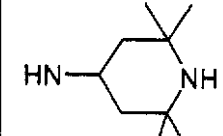
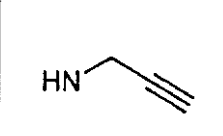
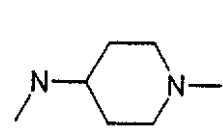
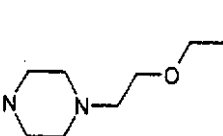
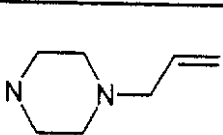
30

40

【 0 1 1 9 】

【 表 7 】

表7

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 38 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 39 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 40 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 41 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 42 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 43 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 44 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 45 | H | nPr | nPr | Cl |  |

10

20

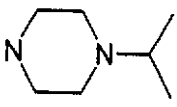
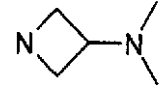
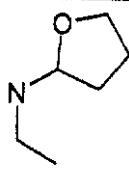

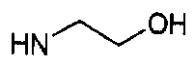
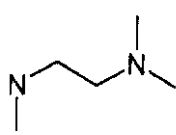
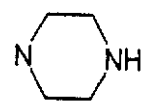
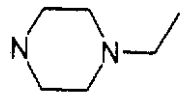
30

40

【 0 1 2 0 】

【 表 8 】

表 8

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 46 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 47 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 48 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 49 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 50 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 51 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 52 | H | nPr | Et | Br |  |
| 53 | H | nPr | Et | Br |  |

10

20

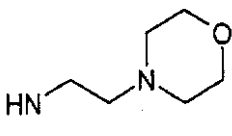
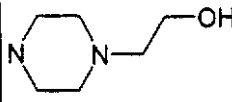
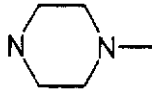
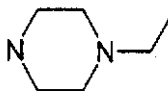
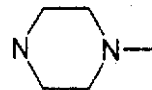
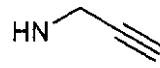

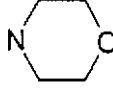
30

40

【 0 1 2 1 】

【 表 9 】

表 9

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 54 | H | nPr | Et | Br |  |
| 55 | H | nPr | Et | Br |  |
| 56 | H | nPr | Et | Br |  |
| 57 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 58 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 59 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 60 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 61 | H | nPr | nPr | Br |  |

10

20

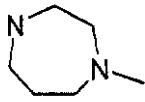
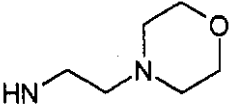
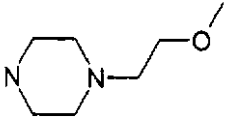
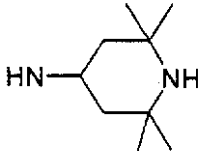
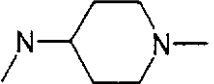
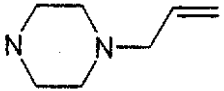
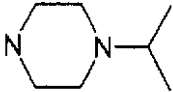
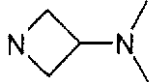
30

40

【 0 1 2 2 】

【 表 1 0 】

表10

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 62 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 63 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 64 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 65 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 66 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 67 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 68 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 69 | H | nPr | nPr | Br |  |

10

20

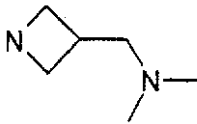
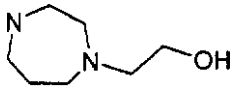
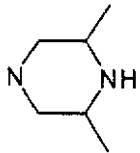
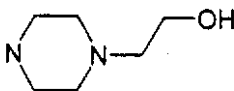
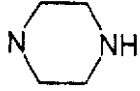
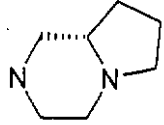
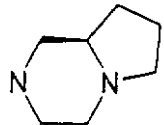
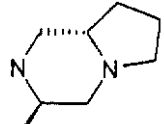
30

40

【 0 1 2 3 】

【 表 1 1 】

表11

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 70 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 71 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 72 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 73 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 74 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 75 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 76 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 77 | H | nPr | Et | Cl |  |

10

20

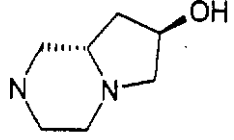
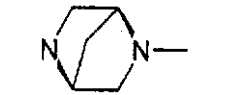
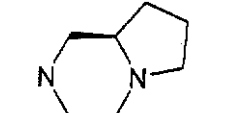
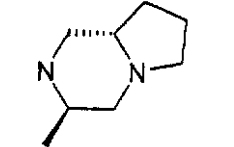
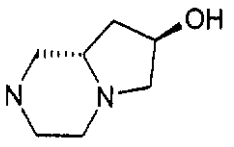
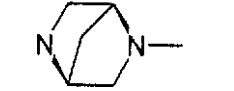
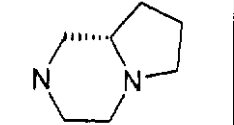
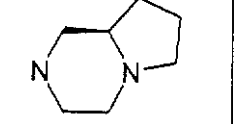
30

40

【 0 1 2 4 】

【 表 1 2 】

表12

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 78 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 79 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 80 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 81 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 82 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 83 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 84 | H | nPr | nPr | I |  |
| 85 | H | nPr | nPr | I |  |

10

20

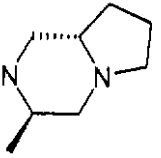
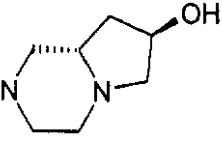
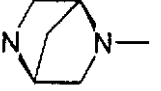
30

40

【 0 1 2 5 】

【 表 1 3 】

表13

| 実施例No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 86 | H | nPr | nPr | I |  |
| 87 | H | nPr | nPr | I |  |
| 88 | H | nPr | nPr | I |  |

10

20

【0126】

実施例 1 . 8 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エトキシピペラジン - 1 - スルホニル) フ
 エニル] - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 ,
 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン

ジクロロメタン (3 mL) 中の製造 2 の標題化合物 (50 mg 、 0 . 115 mmol) およびポリマー結合モルホリン (85 mg 、 窒素分析に基づいて 2 . 75 mmol / g) の混合物に、1 - エチルピペラジン (0 . 016 mL 、 0 . 126 mmol) を添加し、生ずる混合物を温室において一夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで粉碎し、沈殿を濾過により収集し、真空下に乾燥すると、標題化合物 (49 mg 、 83%) が白色固体状物として得られた。

30

E S I / M S m / e : 514 ([M + H] ⁺ 、 C₂₄H₃₁N₇O₄S)

保持時間 (分) : 11 . 6

【0127】

実施例 2 ~ 3 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 2 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。E S I / M S データ、H P L C 保持時間および収率を表 1 4 に要約する。

40

【0128】

【表 1 4】

表 14

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 2 | C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₅ S | 530 | 11.6 | 75 |
| 3 | C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₄ S | 500 | 11.6 | 86 |

10

【0129】

実施例 4 ~ 8 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 6 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 15 に要約する。

20

【0130】

【表 15】

表 15

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 4 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₄ S | 528 | 12.1 | 78 |
| 5 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₄ S | 528 | 12.0 | 80 |
| 6 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₅ S | 544 | 11.8 | 75 |
| 7 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₅ S | 544 | 12.1 | 77 |
| 8 | C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₄ S | 514 | 12.0 | 72 |

30

40

【0131】

実施例 9 ~ 24 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 3 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 16 に要約する。

【0132】

【表 16】

50

表 16

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 9 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄ S | 520 | 12.0 | 75 |
| 10 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 12.0 | 78 |
| 11 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 11.8 | 80 |
| 12 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₅ S | 564 | 11.7 | 78 |
| 13 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₅ S | 564 | 12.0 | 77 |
| 14 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.0 | 81 |
| 15 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 534 | 12.0 | 77 |
| 16 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 12.3 | 67 |
| 17 | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₆ O ₄ S | 488 | 16.3 | 32 |
| 18 | C ₂₅ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 560 | 13.2 | 72 |
| 19 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 562 | 12.5 | 80 |
| 20 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.8 | 85 |
| 21 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 562 | 12.7 | 68 |
| 22 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 534 | 12.4 | 65 |
| 23 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.0 | 75 |
| 24 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₅ S | 592 | 13.2 | 76 |

10

20

30

40

【0133】

実施例 25 ~ 51 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 7 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 17 及び 18 に要約する。

【0134】

【表 17】

表 17

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 25 | C ₂₃ H ₂₈ CIN ₇ O ₄ S | 534 | 12.6 | 70 |
| 26 | C ₂₃ H ₂₇ CIN ₆ O ₅ S | 535 | 17.7 | 65 |
| 27 | C ₂₅ H ₃₂ CIN ₇ O ₄ S | 562 | 12.7 | 68 |
| 28 | C ₂₃ H ₃₀ CIN ₇ O ₄ S | 536 | 12.2 | 62 |
| 29 | C ₂₅ H ₃₂ CIN ₇ O ₄ S | 562 | 12.5 | 75 |
| 30 | C ₂₅ H ₃₂ CIN ₇ O ₅ S | 578 | 12.4 | 69 |
| 31 | C ₂₅ H ₃₂ CIN ₇ O ₅ S | 578 | 12.7 | 62 |
| 32 | C ₂₆ H ₃₄ CIN ₇ O ₄ S | 576 | 12.6 | 81 |
| 33 | C ₂₆ H ₃₄ CIN ₇ O ₅ S | 592 | 12.3 | 65 |
| 34 | C ₂₆ H ₃₄ CIN ₇ O ₅ S | 592 | 12.7 | 78 |
| 35 | C ₂₆ H ₂₈ CIN ₇ O ₄ S | 570 | 15.5 | 75 |
| 36 | C ₂₄ H ₃₁ CIN ₈ O ₄ S | 563 | 12.3 | 66 |
| 37 | C ₂₄ H ₂₈ CIN ₇ O ₅ S | 562 | 16.6 | 70 |
| 38 | C ₂₆ H ₃₄ CIN ₇ O ₅ S | 592 | 13.2 | 70 |
| 39 | C ₂₄ H ₃₄ CIN ₇ O ₄ S | 548 | 12.7 | 74 |
| 40 | C ₂₆ H ₃₄ CIN ₇ O ₄ S | 576 | 13.3 | 57 |
| 41 | C ₂₈ H ₃₈ CIN ₇ O ₄ S | 604 | 12.9 | 62 |
| 42 | C ₂₂ H ₂₃ CIN ₆ O ₄ S | 502 | 17.2 | 15 |

10

20

30

40

【 0 1 3 5 】

【 表 1 8 】

表 18

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 43 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₄ S | 576 | 12.8 | 52 |
| 44 | C ₂₇ H ₃₆ ClN ₇ O ₅ S | 606 | 13.8 | 70 |
| 45 | C ₂₆ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 574 | 13.8 | 68 |
| 46 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₄ S | 576 | 13.1 | 69 |
| 47 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 13.2 | 45 |
| 48 | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₆ O ₅ S | 577 | 19.3 | 53 |
| 49 | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₆ O ₄ S | 492 | 18.0 | 59 |
| 50 | C ₂₁ H ₂₅ ClN ₆ O ₅ S | 508 | 16.0 | 44 |
| 51 | C ₂₄ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 550 | 12.7 | 78 |

10

20

30

【 0 1 3 6 】

実施例 5 2 ~ 5 6 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 4 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 1 9 に要約する。

【 0 1 3 7 】

【 表 1 9 】

表 19

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 52 | C ₂₂ H ₂₆ BrN ₇ O ₄ S | 565 | 12.4 | 63 |
| 53 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 593 | 12.4 | 75 |
| 54 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₅ S | 609 | 12.1 | 82 |
| 55 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₅ S | 609 | 12.4 | 79 |
| 56 | C ₂₃ H ₂₈ BrN ₇ O ₄ S | 579 | 12.4 | 80 |

10

20

【 0 1 3 8 】

実施例 5 7 ~ 7 2 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 8 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 2 0 に要約する。

【 0 1 3 9 】

【 表 2 0 】

表 20

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 57 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 12.8 | 66 |
| 58 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 592 | 12.7 | 75 |
| 59 | C ₂₂ H ₂₃ BrN ₆ O ₄ S | 547 | 17.1 | 70 |
| 60 | C ₂₁ H ₂₅ BrN ₆ O ₄ S | 537 | 17.8 | 66 |
| 61 | C ₂₃ H ₂₇ BrN ₆ O ₅ S | 579 | 17.7 | 60 |
| 62 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 13.0 | 52 |
| 63 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₅ S | 622 | 12.9 | 78 |
| 64 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₅ S | 636 | 13.7 | 80 |
| 65 | C ₂₈ H ₃₈ BrN ₇ O ₄ S | 648 | 13.1 | 85 |
| 66 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 620 | 16.7 | 78 |
| 67 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 618 | 14.1 | 56 |
| 68 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 620 | 13.3 | 82 |
| 69 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 592 | 13.4 | 42 |
| 70 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 13.0 | 45 |
| 71 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₅ S | 636 | 13.0 | 80 |
| 72 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 13.3 | 48 |

10

20

30

40

50

【0140】

実施例 73 . 7 - プロモ - 8 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - スルホニル] - 2 - プロポキシフェニル } - 6 - プロピル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 5 - オン

ジクロロメタン (30 mL) 中の製造 8 の標題化合物 (0.6 g、1.14 mmol) およびトリエチルアミン (0.175 mL、1.25 mmol) の混合物に、1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (0.163 mL、1.25 mmol) を添加し、生ずる混合物を温室において一夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水性重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下に蒸発させ

た。生ずる粗製残留物を熱メタノールで粉碎し、沈殿を濾過により収集し、真空下に乾燥すると、標題化合物 (270 mg、38%) が得られた。

融点：267

【0141】

d (DMSO - d6) : 0.98 (m, 6H), 1.74 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.44 (q, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H), 13.32 (bs, 1H)。

【0142】

実施例 74. 7 - プロモ - 8 - [5 - (ピペラジン - 1 - スルホニル) - 2 - プロポキシフェニル] - 6 - プロピル - 6, 9 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - c] ピリミジン - 5 - オン

実施例 73 の手順に従い、製造 8 の標題化合物およびピペラジンから白色固体状物 (15%) として得られた。

融点：245

d (DMSO - d6) : 0.95 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H), 13.2 (bs, 1H)。

【0143】

実施例 75 ~ 79.

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 3 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 21 に要約する。

【0144】

【表 21】

表 21

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 75 | C ₂₅ H ₃₀ N ₇ O ₄ S | 560 | 8.2 | 65 |
| 76 | C ₂₅ H ₃₀ N ₇ O ₄ S | 560 | 8.3 | 72 |
| 77 | C ₂₆ H ₃₂ N ₇ O ₄ S | 574 | 8.1 | 75 |
| 78 | C ₂₅ H ₃₀ N ₇ O ₅ S | 576 | 8.2 | 42 |
| 79 | C ₂₄ H ₂₈ N ₇ O ₄ S | 546 | 7.9 | 60 |

【0145】

実施例 80 ~ 83.

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 8 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 2 2 に要約する。

【 0 1 4 6 】

【 表 2 2 】

表 22

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|---|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 80 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 619 | 8.8 | 82 |
| 81 | C ₂₇ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 633 | 8.7 | 78 |
| 82 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₇ O ₅ S | 635 | 8.9 | 51 |
| 83 | C ₂₅ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 605 | 8.5 | 88 |

10

20

【 0 1 4 7 】

実施例 8 4 ~ 8 8 .

実施例 1 の手順に従い、それぞれ対応する反応成分を使用して、製造 9 の標題化合物から本発明の化合物を合成した。ESI/MS データ、HPLC 保持時間および収率を表 2 3 に要約する。

【 0 1 4 8 】

【 表 2 3 】

30

表 23

| 実施例 | 分子式 | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | 保持時間 (分) | 収率 (%) |
|-----|--|-------------------------------------|-------------|-----------|
| 84 | C ₂₆ H ₃₂ IN ₇ O ₄ S | 666 | 8.5 | 77 |
| 85 | C ₂₆ H ₃₂ IN ₇ O ₄ S | 666 | 8.5 | 85 |
| 86 | C ₂₇ H ₃₄ IN ₇ O ₄ S | 680 | 8.5 | 62 |
| 87 | C ₂₆ H ₃₂ IN ₇ O ₅ S | 682 | 8.8 | 35 |
| 88 | C ₂₅ H ₃₀ IN ₇ O ₄ S | 652 | 8.4 | 75 |

10

20

30

40

50

【0149】

下記の実施例により、本発明による医薬組成物およびそれらの製造方法を例示する。

組成物の実施例 1 .

下記の処方に従い、各々が 100 mg の活性成分を含有する 50,000 個のカプセル剤を製造した：

| | |
|--------------|--------|
| 活性成分 | 5 Kg |
| ラクトース水和物 | 10 Kg |
| コロイド状二酸化ケイ素 | 0.1 Kg |
| コーンスターチ | 1 Kg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.2 Kg |

【0150】

手順

上記成分を 60 メッシュの篩に通して篩がけし、適当なミキサーに入れ、50,000 個のカプセルの中に充填した。

【0151】

組成物の実施例 2 .

下記の処方に従い、各々が 50 mg の活性成分を含有する 50,000 個の錠剤を製造した：

| | |
|----------------|---------|
| 活性成分 | 2.5 Kg |
| 微結晶質セルロース | 1.95 Kg |
| 噴霧乾燥ラクトース | 9.95 Kg |
| カルボキシメチル澱粉 | 0.4 Kg |
| ステアリルフマル酸ナトリウム | 0.1 Kg |
| コロイド状二酸化ケイ素 | 0.1 Kg |

【0152】

手順

0.6 mm の開口を有するスクリーンにすべての粉末を通過させ、次いで適当なミキサー中で 20 分間混合し、9 mm のディスクおよび平らな面のパンチを使用して 300 mg の錠剤に圧縮した。錠剤の崩壊時間は約 3 分であった。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/12246 A1

(51) International Patent Classification: C07D 487/14, A61K 31/519, A61P 9/00, 15/00, C07D 487/04 // (C07D 487/14, 249:00, 239:00, 209:00) (C07D 487/04, 239:00, 209:00)

(74) Agents: GOLDIN, Douglas, Michael et al.; J.A. Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5J (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP01/08904

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

(22) International Filing Date: 1 August 2001 (01.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 200002039 9 August 2000 (09.08.2000) ES

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

(71) Applicant (for all designated States except US): ALMIRALL PRODESFARMA S.A. [ES/ES]; Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VIDAL JUAN, Bernat [ES/ES], C/ Font 11, E-08396 Sant Cebrià de Vallalta (ES), ESTEVE TRIAS, Cristina [ES/ES], Plaza Eres, 14, St. Pere de Riudebitlles, E-08776 Barcelona (ES), GRACIA FERRER, Jordi [ES/ES], Plaza de las Navas, 5, 4^a-2^a, E-08004 Barcelona (ES), PRIETO SOTO, Jose, Manuel [ES/ES], C/Rabassa 46-48, 2^a, 2^a, Esc.B, E-08024 Barcelona (ES).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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



WO 02/12246 A1

(54) Title: PYRROLOTRIAZOLOPYRIMIDINONE DERIVATIVES

(57) Abstract: This invention relates to new therapeutically useful 8-(disubstitutedphenyl)-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of formula (I); wherein: -X-C-Y- represents (a) or (b) to processes and intermediates for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medical uses as potent and selective inhibitors of phosphodiesterase 5 (PDE 5).

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

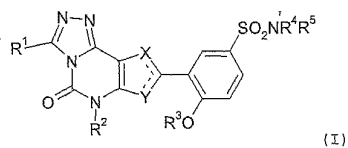
-1-

PYRROLOTRIAZOLOPYRIMIDINONE DERIVATIVES

This invention relates to new therapeutically useful pyrrolotriazolopyrimidinone derivatives, to processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

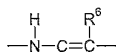
We have now found that certain 8-(disubstituted)phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives are potent and selective inhibitors of phosphodiesterase 5 (PDE 5), and have efficacy in the treatment of angina, hypertension, congestive heart failure, stroke, asthma, male erectile dysfunction, female sexual dysfunction, premature labour, dysmenorrhea, BPH, incontinence, glaucoma and irritable bowel syndrome.

Accordingly, the present invention provides compounds which are 8-phenylpyrrolotriazolopyrimidine derivatives of formula (I):



(I)

wherein: -X-C-Y- represents

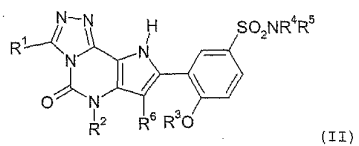


as in formula (II)

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

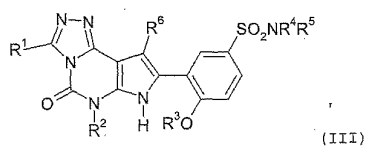
-2-



or -X-C-Y- represents

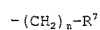


as in formula (III)



10 R¹, R² and R³ each independently represent: hydrogen; an alkyl group which is unsubstituted or substituted by hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, acylamino, carbamoyl or alkylcarbamoyl groups; or a group of formula

15



wherein n is an integer from 0 to 4 and R⁷ represents: a cycloalkyl group which may be unsubstituted or substituted by

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-3-

one or more halogen atoms or alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino, alkylamido, nitro, cyano or trifluoromethyl groups; a phenyl group which may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino, nitro, cyano or trifluoromethyl groups; or a 3 to 7-membered ring comprising from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, alkoxy, phenyl, alkoxycarbonyl, amino, mono-alkylamino, di-alkylamino or hydroxycarbonyl groups or one or more alkyl groups which may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, phenyl, alkoxycarbonyl, amino, mono- or di-alkylamino or hydroxycarbonyl groups;

either R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3 to 7-membered ring comprising a total of from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, oxoalkyl, carbamoyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, trifluoroacetyl, amino, mono- or di-alkylamino groups and/or an alkylene group and/or one or more alkyl groups, wherein said alkylene group and said alkyl groups may in turn be unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, amino or mono- or di-alkylamino groups, or

R⁴ and R⁵ independently represent hydrogen, an amidino group or an alkyl, alkenyl or alkynyl group which may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino groups, or

R⁴ represents hydrogen or an alkyl group and R⁵ represents a group of formula $-(CH_2)_n-R^7$ wherein n and R⁷ are defined above,

R⁶ represents a hydrogen or halogen atom, or a nitro or

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-4-

alkoxycarbonyl group, or an alkyl group which is unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, acylamino, carbamoyl or alkylcarbamoyl groups,

5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

When R⁴ and R⁵, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3 to 7-membered ring, said ring may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, oxoalkyl, carbamoyl, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, trifluoroacetyl, amino, mono- or di-alkylamino groups or an alkylene group or one or more alkyl groups which may in turn be unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, amino or mono- or

10

15

di-alkylamino groups.

The alkyl groups and alkyl moieties such as those present in the alkoxy, alkylcarbamoyl, mono- or di-alkylamino, carbamoyl, alkylthio, oxoalkyl, alkylenedioxy, alkylamido and alkoxy carbamoyl groups mentioned herein, unless otherwise stated, are usually "lower" alkyl, that is containing from 1 to 6 particularly from 1 to 4 carbon atoms, the hydrocarbon chain being branched or straight. Preferred alkyl groups, and where relevant alkyl moieties, include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, i-butyl and t-butyl. Alkenyl and alkynyl groups mentioned in relation to formula (I) preferably have from 2 to 6 carbon atoms, most preferably from 2 to 4 carbon atoms. Acylamino groups mentioned in relation to formula (I) above preferably are of the formula -NC(O)R wherein R is an alkyl group as defined above.

20

25

30

Where an alkyl, alkenyl or alkynyl group, heterocyclic ring structure or moiety is described as being substituted by one or more substituents this preferably means from 1 to 3 substituents, more preferably one or two substituents.

35

The halogen atoms mentioned in relation to the groups R⁴

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-5-

to R⁷ are selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine and most preferably from bromine, chlorine and fluorine atoms.

In substituent groups of formula

5



n may represent 0, 1, 2, 3, or 4, preferably 0, 1, 2 or 3.

10 The cycloalkyl group mentioned in relation to the group R⁷ is preferably a C₃₋₁₀ cycloalkyl group, more preferably a C₃₋₇ cycloalkyl group such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl group. The cycloalkyl-alkyl groups within the definition $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^7$ preferably include
15 cyclopropylmethylene, cyclopropylethylene, cyclopentylmethylene, cyclopentylethylene, cyclohexylmethylene and cyclohexylethylene. In compounds of the invention wherein the cycloalkyl group is substituted, preferred substituents include acetamido and mono- and di-alkylamino, most preferably mono- or di-ethylamino groups.
20 The substituent group may be at any substitutable position of the cycloalkyl ring. Preferably the cycloalkyl ring is substituted at the 1-position.

When R⁷ represents a phenyl group substituted by one or
25 more halogen atoms or alkyl, hydroxy, alkoxy, amino, mono- or dialkyl amino, nitro, cyano or trifluoroalkyl groups, the phenyl ring may be substituted by 1, 2, 3, 4 or 5 substituents, preferably 1, 2 or 3 substituents, most preferably one or two substituents, each being independently
30 selected from the possible substituents set out above. That is to say, the phenyl group (attached through its 1-position) may be substituted at any of the remaining positions, that is to say the 2, 3, 4, 5 or 6-positions. A phenyl group having more than one substituent may be substituted at any
35 combination of positions. For example a phenyl group having

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-6-

two substituents may be substituted at the 2 and 3, 2 and 4, 2 and 5, 2 and 6, 3 and 4 or 3 and 5 positions. If the phenyl group is substituted by one or more alkylene dioxy groups then they are preferably present on any adjacent pair of substitutable positions.

When R^7 represents a 3-7 membered ring in accordance with formula (I), the ring may be unsaturated or saturated and may represent for example a piperidyl, pyrrolidyl, azetidyl, aziridyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, tetrahydrofuranyl or thienyl group, which group may be substituted or unsubstituted.

In preferred compounds of the invention R^1 , R^2 and R^3 independently represent a group of formula

20



wherein R^7 represents a 3 to 7-membered heterocyclic ring, R^7 is a pyridyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, triazolyl or tetrazolyl group or hydrogen or an unsubstituted alkyl, group selected from methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl and t-butyl.

In preferred compounds of the invention R^1 represents: hydrogen; a C_1 - C_4 alkyl group; or a group of formula

30



wherein n is 0, 1 or 2 and R^7 represents phenyl, pyridyl or morpholinyl. Most preferably R^1 is a methyl group.

In preferred compounds of the invention R^2 represents: a

35

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-7-

C₁-C₃ alkyl group especially a C₁-C₂ alkyl group; a substituted C₁-C₃ alkyl group; a C₃₋₁₀ cycloalkyl group; or a group of formula



wherein n is 0, 1 or 2 and R⁷ represents an unsubstituted or substituted phenyl or pyridyl group. Most preferably R⁷ is an n-propyl group.

10 In preferred compounds of the invention R³ represents: a C₁-C₄ alkyl group; a C₃₋₁₀ cycloalkyl group; or a group of formula



wherein n is 0, 1 or 2 and R⁷ represents an unsubstituted or substituted phenyl or pyridyl group. Most preferably R³ is an ethyl or n-propyl group.

For compounds of the invention wherein R⁴ and R⁵
20 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3 to 7-membered ring comprising a total of from 1 to 4 heteroatoms, the ring may be saturated or unsaturated and is preferably selected from a piperidyl, pyrrolidyl, azetidyl, aziridyl, piperazinyl, [1,4]diazepan-1-yl, morpholinyl,
25 thiomorpholinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl or isoindolinyl group, said group being unsubstituted or substituted as defined above. For example, said group may be unsubstituted or substituted by an alkylene group and/or from 1 to 3 groups
30 independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, carbamoyl, amino, di-C₁-C₄-alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino, hydroxyl, 2,2,2-trifluoroethanoyl, 2,2,2-trifluoroethyl, carbaldehyde groups and hydroxyalkyl groups, alkoxyalkyl groups, alkoxyalkyl groups and
35 hydroxyalkoxyalkyl groups wherein the alkyl moieties contain

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-8-

from 1 to 4 carbon atoms, and wherein said alkylene group may in turn be unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, amino or mono- or di-alkylamino groups. Typically said group is an alkylene group or from 1 to 3 groups independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, carbamoyl, amino, di-C₁-C₄-alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino, hydroxyl, 2,2,2-trifluoroethanoyl, 2,2,2-trifluoroethyl, carbaldehyde groups and hydroxyalkyl groups, alkoxyalkyl groups, alkoxyalkyl groups and hydroxyalkoxyalkyl groups wherein the alkyl moieties contain from 1 to 4 carbon atoms.

It is to be understood that when the substituent is an alkylene group it is attached to the heterocyclic ring at any two substitutable positions which may be adjacent or not adjacent to each other. When the substitutable positions are not adjacent to each other, the alkylene group forms a bridging group. The alkylene group preferably has from 1 to 5 carbon atoms.

In preferred compounds of the invention the ring formed by R⁴, R⁵ and the nitrogen atom to which they are attached is a substituted or unsubstituted piperidyl, pyrrolidyl, piperazinyl, [1,4]diazepan-1-yl, morpholinyl, pyrazolyl, azetidiny, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl or hexahydropyrrolo[2,1-a]pyrazinyl group. Preferred substituent groups are one or more groups selected from C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, carbamoyl, amino, di-C₁-C₄-alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino, hydroxyl, 2,2,2-trifluoroethanoyl, 2,2,2-trifluoroethyl, carbaldehyde (formyl) groups and hydroxyalkyl groups, alkoxyalkyl groups, alkoxyalkyl groups and hydroxyalkoxyalkyl groups wherein the alkyl moieties contain from 1 to 4 carbon atoms, and C₁₋₄ alkylene groups wherein the alkylene group may be unsubstituted or substituted by a hydroxy group. Typically, the substituent groups are selected from C₁₋₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, carbamoyl, amino, di-C₁-C₄-alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino,

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-9-

hydroxyl, 2,2,2-trifluoroethanoyl, 2,2,2-trifluoroethyl, carbaldehyde (formyl) groups and hydroxyalkyl groups, alkoxy carbonyl groups, alkoxyalkyl groups and hydroxyalkoxyalkyl groups wherein the alkyl moieties contain from 1 to 4 carbon atoms.

Most preferably R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached represent a 4-hydroxypiperidyl, 4-carbamoylpiperidyl, 3-carbamoylpiperidyl, piperazinyl, 4-methylpiperazinyl, 4-ethylpiperazinyl, 4-formylpiperazinyl, [1,4]-diazepan-1-yl, 4-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazinyl, 4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]piperazinyl, morpholinyl, aminopyrazolyl, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 5-methyldiazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 4-ethoxycarbonylpiperazine, 4-piperazine carbaldehyde, 5-(2-hydroxyethyl)-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 3(S)-methylpiperazinyl, 3(R)-methylpiperazinyl, (3,5)-3,5-dimethylpiperazinyl, (3R,5S)-3,5-dimethylpiperazinyl, (2R,5S)-2,5-dimethylpiperazinyl, (2S,5R)-2,5-dimethylpiperazinyl, 3-dimethylaminoazetidiny, 3-dimethylaminomethylazetidiny, 4-allylpiperazinyl, 4-propylpiperazinyl, hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl, (3R,5S)-3,4,5-trimethylpiperazinyl, 4-(2-methoxyethyl)-piperazinyl, 4-(2-hydroxyethyl)[1,4]diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxy-1-methylethyl)piperazinyl, 4-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)piperazinyl, 4-(2,2,2-trifluoroethyl)-piperazinyl, 4-(3-hydroxypropyl)piperazinyl, 4-(isopropyl)piperazinyl, 4-(2-ethoxyethyl)piperazinyl, 4-(2,2,2-trifluoroethanoyl)piperazinyl, 3-hydroxyazetidiny, 3-(2-hydroxyethyl)methylaminoazetidiny, 4-(2-hydroxyethyl)-piperidyl, hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, 3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl, 7-hydroxyhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazinyl or 5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl group.

For compounds of the invention wherein R⁴ and R⁵

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-10-

independently represent hydrogen, an amidino group or an alkyl, alkenyl or alkynyl group which may be unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino groups, preferably R⁴ and R⁵

5 independently represent hydrogen or a propynyl group, an amidino group or a C₁-C₄ alkyl group which is unsubstituted or substituted by a hydroxy, methyl or dimethylamino group. Most preferably R⁴ and R⁵ independently represent hydrogen or a methyl, ethyl, propyl, 2-hydroxyethyl, dimethylaminoethyl, 10 propynyl, dimethylaminopropyl or amidino group.

In compounds of the invention wherein R⁵ is a group of formula



15

n is preferably 0, 1, 2 or 3 and R⁷ is preferably a group R⁸ which represents a piperidyl, pyrrolidyl, azetidyl, aziridyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, 20 pyrazolinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, 25 triazolyl, tetrazolyl or thienyl group, which group may be substituted or unsubstituted. Substituents are preferably selected from alkyl, hydroxy, alkoxy, mono- or dialkylamino, acetamide, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, oxoalkyl, phenyl, carbamoyl and alkylcarbamoyl groups. Methyl, hydroxy, 30 methoxy, phenyl, ethylamino, diethylamino and acetamide groups being the most preferred substituents. Or R⁸ represents substituted cycloalkyl or phenyl group as defined above. Most preferably R⁸ represents a pyridyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, triazolyl, tetrazolyl, 35 pyrrolidinyl, 1-ethylaminocyclohex-1-yl, 1-

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-11-

diethylaminocyclohex-1-yl, 1-ethylaminocyclohept-1-yl, 1-diethylaminocyclohept-1-yl, 3,4-dimethoxyphenyl, 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-yl, imidazolyl, 1-methylpiperid-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, 2,2,6,6-tetramethylpiperid-4-yl, 4-hydroxypiperid-4-yl, 1-acetamidocyclohept-1-yl, 1-methyl-3-azetidinyll or 4-methylpiperazin-1-yl group.

In the most preferred compounds of the invention wherein R⁴ and R⁵ do not form a ring together with the nitrogen atom to which they are attached, R⁴ represents a hydrogen atom or a methyl, ethyl, propyl or 2-hydroxyethyl group.

In the most preferred compounds of the invention wherein R⁴ and R⁵ do not form a ring together with the nitrogen atom to which they are attached, R⁵ represents a 2-hydroxyethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, amidino, propynyl, 1-pyridyl, 1-morpholinylethyl, 1-piperidylethyl, 1-morpholinylpropyl, 1-pyrrolidylethyl, 1-ethylaminocyclohexylmethyl, 1-ethylaminocycloheptylmethyl, 1-diethylaminocyclohexylmethyl, 1-diethylaminocycloheptylmethyl, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl, 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-ylmethyl, 1H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-4-ylmethyl, 2-pyridin-2-ylethyl, 3-imidazol-1-ylpropyl, 1-methylpiperidin-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl, 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-ylmethyl, 1-acetamidocyclohept-1-ylmethyl, 1-methylazetid-3-yl or 4-methylpiperazin-1-yl group.

In preferred compounds of the invention R⁶ represents a fluorine, chlorine, bromine or hydrogen atom or a methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, or nitro groups. Most preferably R⁶ represents a chlorine, bromine or hydrogen atom.

Particular individual compounds of the invention include:
8-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-12-

- c]pyrimidine-5-one
 8-(2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 5 8-(2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 8-[5-(4-Ethylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 10 8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepane-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 15 N-(2-Morpholin-4-ylethyl)-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxybenzenesulfonamide
- 8-[5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 20 8-[5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(piperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 25 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-methyl-[1,4]diazepane-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 30 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-ethoxy-N-(2-morpholin-4-ylethyl)benzenesulfonamide

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-13-

- 7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 5 7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 10 7-Chloro-8-[5-(3-dimethylaminomethylazetidide-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-ethoxy-N-prop-2-ynylbenzenesulfonamide
- 15 8-[5-(4-Allylpiperazine-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-7-chloro-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-isopropylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 20 7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-methoxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 25 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-propylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-[5-(3-dimethylaminoazetidide-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 30 7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-[1,4]diazepane-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-ethoxyethyl)piperazine-1-

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-14-

sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

7-Chloro-8-[5-(piperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

5 7-Chloro-8-[5-(morpholino-4-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

7-Chloro-8-[5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

10 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide

7-Chloro-8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepane-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

15 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide

20 7-Chloro-8-[5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-piperidin-1-ylethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide

25 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)-4-propoxybenzenesulfonamide

30 7-Chloro-8-[5-[4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-(2-

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-15-

pyridin-2-ylethyl)benzenesulfonamide
3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(4-methylpiperazin-
1-yl)-4-propoxybenzenesulfonamide
5 4-[3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-
propoxybenzenesulfonyl]piperidine-1-carboxaldehyde
7-Chloro-8-(5-[4-(2-methoxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-
propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
10 e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
7-Chloro-8-[5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)-2-
propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
7-Chloro-8-[2-propoxy-5-(4-propylpiperazine-1-
15 sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-(2,2,6,6-
tetramethylpiperidin-4-yl)benzenesulfonamide
20 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-prop-2-
ynylbenzenesulfonamide
3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-methyl-N-(1-
25 methylpiperidin-4-yl)-4-propoxybenzenesulfonamide
7-Chloro-8-(5-[4-(2-ethoxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-
propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
8-[5-(4-Allylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-7-
30 chloro-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
7-Chloro-8-[5-(4-isopropylpiperazine-1-sulfonyl)-2-
propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-16-

- 7-Chloro-8-[5-(3-dimethylaminoazetidine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 5 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-ethyl-4-propoxy-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)benzenesulfonamide
- 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimethyl-4-propoxybenzenesulfonamide
- 10 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide
- 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methyl-4-propoxybenzenesulfonamide
- 15 7-Bromo-8-[2-ethoxy-5-(piperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 20 3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-ethoxy-N-(2-morpholin-4-ylethyl)benzenesulfonamide
- 25 7-Bromo-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 30 7-Bromo-8-[5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-[5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)-2-

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-17-

- propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-prop-2-nylbenzenesulfonamide
- 5 7-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N,N-dimethyl-4-propoxybenzenesulfonamide
- 7-Bromo-8-[5-(morpholino-4-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 10 7-Bromo-8-[5-(4-methyl-[1,4]diazepane-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 15 3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide
- 7-Bromo-8-[5-[4-(2-ethoxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 20 3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)benzenesulfonamide
- 25 3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-4-propoxybenzenesulfonamide
- 8-[5-(4-Allylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-7-bromo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 30 7-Bromo-8-[5-(4-isopropylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-[5-(3-dimethylaminoazetidone-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-18-

e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 7-Bromo-8-[5-(3-dimethylaminomethylazetidino-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 5 7-Bromo-8-[5-[4-(2-Hydroxyethyl)-[1,4]diazepano-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 7-Bromo-8-[5-(3,5-dimethylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 10 7-Bromo-8-[5-[4-(2-hydroxyethyl) piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and
 7-Bromo-8-[5-(piperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 15 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 20 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(*3R*, *8aS*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 25 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(*7R*, *8aS*)-7-hydroxyhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
 30 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(*1S*, *4S*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptane-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e] [1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-19-

- 7-Bromo-8-[5-((*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 5 7-Bromo-8-[5-((3*R*, 8*aS*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-[5-((7*R*, 8*aS*)-7-hydroxyhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 10 7-Bromo-8-[5-((1*S*, 4*S*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 7-Iodo-8-[5-((*S*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 15 7-Iodo-8-[5-((*R*)-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 20 7-Iodo-8-[5-((3*R*, 8*aS*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 7-Iodo-8-[5-((7*R*, 8*aS*)-7-hydroxyhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 25 7-Iodo-8-[5-((1*S*, 4*S*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one
- 30 Of outstanding interest are:
- 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-methyl-[1,4]diazepane-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine-5-one

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-20-

7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-ethoxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

5 7-Chloro-8-(5-[4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)benzenesulfonamide

10 8-(5-(4-Allylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl)-7-chloro-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide

15 7-Bromo-8-[5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

7-Bromo-8-(5-[4-(2-Hydroxyethyl)-[1,4]diazepane-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

20 7-Bromo-8-(5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

25 7-Bromo-8-[5-(piperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-((S)-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and

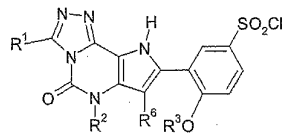
30 7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-((1S, 4S)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one.

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-21-

The present invention also provides processes for producing the 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of general formula (I). According to a further feature of the present invention, the 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of general formula (II) above are prepared by reaction of the corresponding sulphonyl chloride of formula (IV):



(IV)

(wherein R¹, R², R³ and R⁶ are as hereinbefore defined) and the corresponding amine (V):



(V)

(wherein R⁴ and R⁵ are as hereinbefore defined). The reaction is preferably carried out in an organic solvent most preferably a polar aprotic organic solvent such as dioxane, methylene chloride or tetrahydrofuran, at a temperature from 10°C to 40°C and in the presence of an organic base, most preferably an amine base such as triethylamine or polymer

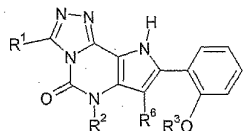
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-22-

supported morpholine. The thus obtained 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivative is then preferably isolated by the conventional methods known in the art.

5 In the case that R⁶ is hydrogen, the sulphonyl chloride (IV) is preferably obtained from the corresponding compound of formula (VI):



10

(VI)

(wherein R¹, R² and R³ are as hereinbefore defined), by reaction with an excess of chlorosulphonic acid and optionally thionyl chloride, preferably under a nitrogen atmosphere and at a temperature from -5°C to 10°C and where the solvent is the same chlorosulphonic acid.

15 In the case that R⁶ is a chlorine atom, the corresponding sulphonyl chloride (IV) is preferably obtained from the corresponding compound of formula (VI) by reaction with a mixture of chlorosulphonic acid and sulphuryl chloride, preferably under a nitrogen atmosphere and at a temperature from -5°C to 10°C and where the solvent is the same chlorosulphonic acid.

20 In the case that R⁶ is a bromine atom, the desired sulphonyl chloride (IV) is preferably obtained from the corresponding sulphonyl chloride (IV) where R⁶ is a hydrogen atom by reaction with bromine in glacial acetic acid at room temperature.

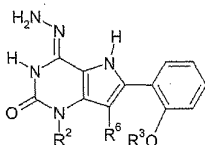
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-23-

The 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of general formula (VI) are preferably prepared by reaction of a corresponding hydrazino derivative of formula (VII):

5



(VII)

(wherein R², R³ and R⁶ are as hereinbefore defined) with the corresponding carboxylic acid of the general formula (VIII):

10



(VIII)

15

(wherein R¹ is as hereinbefore defined) or a reactive derivative thereof. Preferred examples of a reactive derivative of the carboxylic acid (VIII) are the acid halide, orthoester or anhydride. The reaction may be carried out in a solvent, preferably a polar aprotic solvent, such as *N,N*-dimethylformamide, dioxane, acetone or tetrahydrofuran, in the presence of an organic base, preferably an amine base, such as triethylamine and at a temperature from 15°C to the boiling point of the solvent.

20

The reaction can also be carried out in the absence of a solvent, in which case an excess of the carboxylic acid (VIII) or reactive derivative of the carboxylic acid (VIII)

25

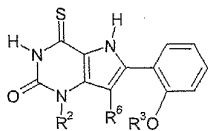
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-24-

is used and the mixture is heated at a temperature from 40°C to its boiling point. The thus obtained 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivative is preferably then isolated by conventional methods known in the art.

The hydrazinopurines of general formula (VII) are preferably obtained by reaction of the 6-thioxopurines of the general formula (IX):

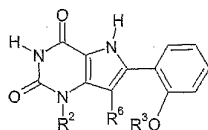


10

(IX)

(wherein R², R³ and R⁶ are as hereinbefore defined) with hydrazine hydrate at a temperature from 80 to 150°C.

The 6-thioxo derivatives of general formula (IX) are preferably obtained by reaction of the 6-phenylpyrrolopyrimidinedione of general formula (X):



20

(X)

(wherein R², R³ and R⁶ are as hereinbefore defined) with

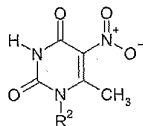
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-25-

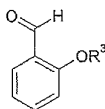
phosphorus pentasulphide or Lawesson's reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulphide). The reaction is preferably carried out in a solvent, such as benzene, toluene, dioxane or pyridine, at a temperature from 40°C to the boiling point of the solvent.

The 6-phenylpyrrolopyrimidinedione derivatives of general formula (X) are preferably prepared by a process comprising reaction of the corresponding 6-methyl-5-nitouracil of formula (XI):



(XI)

(wherein R² is as hereinbefore defined), and the corresponding benzaldehyde of formula (XII):



(XII)

(wherein R³ is as hereinbefore defined), followed by reductive cyclization of the resulting 5-nitro-6-styryluracils by methods known per se, e.g. C. E. Müller et

WO 02/12246

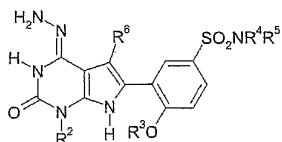
PCT/EP01/08904

-26-

al., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1526-1534 and references cited therein.

Substitutions other than chlorine or bromine atoms at R⁶ can be introduced by reaction of the corresponding compound of general formula (II), (IV) or (VI) wherein R⁶ is a hydrogen atom or a suitably protected version of them with an appropriate electrophile.

According to a further feature of the present invention, the 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of general formula (III) above are prepared by reaction of a corresponding hydrazino derivative of formula (XIII):



(XIII)

(wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as hereinbefore defined) with the corresponding carboxylic acid of the general formula (VIII):



20

(VIII)

(wherein R¹ is as hereinbefore defined) or a reactive derivative thereof. Preferred examples of a reactive derivative of the carboxylic acid (VIII) are the acid halide, orthoester or anhydride. The reaction may be carried out in a solvent, preferably a polar aprotic solvent, such as *N,N*-dimethylformamide, dioxane, acetone or tetrahydrofuran, in

25

WO 02/12246

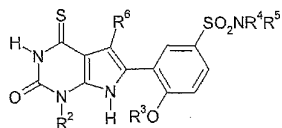
PCT/EP01/08904

-27-

the presence of an organic base, preferably an amine base, such as triethylamine and at a temperature from 15°C to the boiling point of the solvent.

The reaction can also be carried out in the absence of a solvent, in which case an excess of the carboxylic acid (VIII) or reactive derivative of the carboxylic acid (VIII) is used and the mixture is heated at a temperature from 40°C to its boiling point. The thus obtained 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivative is then isolated by usual methods known in the art.

The hydrazinopurines of general formula (XIII) are preferably obtained by reaction of the 6-thioxopurines of the general formula (XIV):



(XIV)

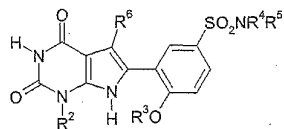
(wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as hereinbefore defined) with hydrazine hydrate at a temperature from 80 to 150°C.

The 6-thioxo derivatives of general formula (XIV) are preferably obtained by reaction of the 6-phenylpyrrolopyrimidinedione of general formula (XV):

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

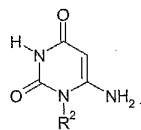
-28-



(XV)

(wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as hereinbefore defined)
 5 with phosphorus pentasulphide or Lawesson's reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulphide). The reaction is preferably carried out in a solvent, such as benzene, toluene, dioxane or pyridine, at a temperature from 40°C to the boiling point of the solvent.

10 The 6-phenyl-1,7-dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives of general formula (XV) are preferably prepared by condensation of the corresponding 6-aminouracil of formula (XVI):



15

(XVI)

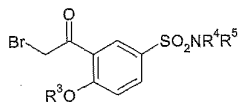
(wherein R² is as hereinbefore defined), with the corresponding bromoacetophenones of formula (XVII):

20

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-29-

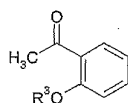


(XVII)

(wherein R³, R⁴ and R⁵ are as hereinbefore defined), by
 5 methods known per se, e.g. C. W. Noell et al., *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 34-41, and H. Ogura et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *6*, 404-408.

The 6-aminouracils of general formula (XVI) can be
 prepared from the corresponding N-substituted ureas by
 10 methods known per se, e.g. V. Papesch et al., *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1879-90.

The bromoacetophenones (XVII) can be prepared from the
 corresponding 2-alkoxyacetophenones (XVIII):



15

(XVIII)

(wherein R³ is as hereinbefore defined), by
 chlorosulphonylation, reaction with the corresponding amine
 20 (V):



(V)

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-30-

and further bromination of the resulting compound by methods known per se.

When the defined groups R¹ to R⁶ are susceptible to chemical reaction under the conditions of the hereinbefore described processes or are incompatible with said processes, alternative processes can be readily carried out utilising organic synthetic chemistry methods to, for example, protect functional groups and finally eliminate protecting groups. Substitutions at R⁶ can be introduced by reaction of the corresponding compound of general formula (III) wherein R⁶ is a hydrogen atom or a suitably protected version of them with an appropriate electrophile.

The 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of formula (I) can be converted by methods known per se into pharmaceutically acceptable salts, preferably acid addition salts by treatment with organic or inorganic acids such as fumaric, tartaric, succinic or hydrochloric acid. Also 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of formula (I) in which there is the presence of an acidic group, may be converted into pharmacologically acceptable salts by reaction with an alkali metal hydroxide or an organic base such as sodium or potassium hydroxide. The acid or alkali addition salts so formed may be interchanged with suitable pharmaceutically acceptable counter ions using process known per se.

The cyclic GMP specific phosphodiesterase (PDE 5) was isolated from human platelet lysates by ion exchange chromatography using a Mono-Q column. The enzyme activity was determined using 0.25 mM [3H]-cyclic GMP as substrate. The purification of the enzyme and the assessment of the PDE 5 inhibitory activity of our compounds were performed essentially as described by Gristwood et al., *Br. J. Pharmacol.* **1992**, *105*, 985-991.

The results are shown in Table 1.

-31-

TABLE 1

| Example | IC ₅₀ PDE5 (nM) |
|---------|----------------------------|
| 11 | 0.099 |
| 24 | 0.042 |
| 34 | 0.22 |
| 41 | 0.17 |
| 45 | 0.21 |
| 50 | 0.15 |
| 58 | 0.3 |
| 71 | 0.12 |
| 73 | 0.33 |
| 74 | 0.25 |
| 75 | 0.19 |
| 79 | 0.19 |

It can be seen from Table 1 that the compounds of formula (I) are potent inhibitors of cyclic GMP specific phosphodiesterase (PDE 5). Preferred 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of the invention possess an IC₅₀ value for the inhibition of PDE 5 (determined as defined above) of less than 10 nM, preferably less than 5 nM and most preferably less than 1 nM. The 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of the invention are useful in the treatment of stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, conditions of reduced blood vessel potency, peripheral vascular disease,

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-32-

vascular disorders (e.g. Raynaud's disease), stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, male erectile dysfunction, female sexual dysfunction and diseases characterised by disorders of gut motility, e.g. irritable bowel syndrome.

Accordingly, the 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one and 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivatives of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof, may be used in a method of treatment of disorders of the human body which comprises administering to a patient requiring such treatment an effective amount of a 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one or 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivative of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a 8-phenyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one derivative of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient such as a carrier or diluent. The active ingredient may comprise 0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight of the composition depending upon the nature of the formulation and whether further dilution is to be made prior to application. Preferably the compositions are made up in a form suitable for oral, topical, nasal, rectal, percutaneous or injectable administration.

The pharmaceutically acceptable excipients which are admixed with the active compound, or salts of such compound, to form the compositions of this invention are well-known per

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-33-

se and the actual excipients used depend inter alia on the intended method of administering the compositions.

Compositions of this invention are preferably adapted for injectable and per os administration. In this case, the compositions for oral administration may take the form of tablets, retard tablets, sublingual tablets, capsules, inhalation aerosols, inhalation solutions, dry powder inhalation, or liquid preparations, such as mixtures, elixirs, syrups or suspensions, all containing the compound of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

The diluents which may be used in the preparation of the compositions include those liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may conveniently contain between 2 and 500 mg of active ingredient or the equivalent amount of a salt thereof.

The liquid composition adapted for oral use may be in the form of solutions or suspensions. The solutions may be aqueous solutions of a soluble salt or other derivative of the active compound in association with, for example, sucrose to form a syrup. The suspensions may comprise an insoluble active compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with water, together with a suspending agent or flavouring agent.

Compositions for parenteral injection may be prepared from soluble salts, which may or may not be freeze-dried and which may be dissolved in pyrogen free aqueous media or other appropriate parenteral injection fluid.

Effective doses are normally in the range of 10-600 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day.

The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-34-

following Examples (including Preparation Examples (Preparations 1-8)) which do not limit the scope of the invention in any way.

¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300 spectrometer. Low Resolution Mass Spectra (m/z) were recorded on a Micromass ZMD mass spectrometer using ESI ionization. Melting points were recorded using a Perkin Elmer DSC-7 apparatus. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2690 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 10 mm, 3.5 mM) column. The mobile phase was formic acid (0.4 mL), ammonia (0.1 mL), methanol (500 mL) and acetonitrile (500 mL) (B) and formic acid (0.46 mL), ammonia (0.115 mL) and water (1000 mL) (A): initially from 0% to 95% of B in 20 min, and then 4 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 5 min. The flow rate was 0.4 mL/min. The injection volume was 5 mL. Diode array chromatograms were collected at 210 nm.

20 PREPARATION EXAMPLES

PREPARATION 1

8-(2-ethoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

a) A solution of 6-methyl-5-nitro-1-propyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (8.23 g, 38.6 mmol), 2-ethoxy benzaldehyde (8.1 mL, 57.92 mmol) and piperidine (5.73 mL, 57.92 mmol) in ethanol (180 mL) with 3A molecular sieves (12.8 g) was refluxed for 4 hours. The resulting suspension was diluted with dichloromethane (100 mL), filtrated and the filtrates were evaporated under reduced pressure. The residue was suspended in water (100 mL) and acetic acid was added until pH was slightly acidic. The aqueous suspension was partitioned between dichloromethane and brine, then the organic phase was separated, washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-35-

triturerated with ethyl ether and the precipitate collected by filtration and dried under vacuum to yield 6-[(E)-2-(2-ethoxyphenyl)vinyl]-5-nitro-1-propyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (10.24 g, 77%) as a yellow solid.

5 d(CDCl₃): 0.98 (t, 3H), 1.48 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.11 (q, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.36 (m, 3H).

b) To a stirred solution of the above compound (10.17 g, 29.44 mmol) in formic acid (271 mL) was slowly added sodium dithionite (29.73 g, 170.7 mmol) and the mixture was refluxed overnight. The resulting solution was cooled to room temperature and poured into water (1.5 L). The precipitate was collected by filtration and washed with water and ethyl ether, then dried under vacuum to yield 6-(2-Ethoxyphenyl)-1-propyl-1,5-dihydropyrrolo[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione (7.73 g, 84%) as a white solid.

15 d(DMSO-d₆): 0.96 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.86 (bs, 1H), 11.96 (bs, 1H).

20 c) Phosphorus pentasulphide (4.24 g, 19.14 mmol) was added portionwise to a stirred suspension of the above compound (4 g, 12.76 mmol) in pyridine (60 mL) and the resulting mixture stirred under reflux for 3 hours, then evaporated under reduced pressure. The residue was triturerated with water and the precipitate collected by filtration and dried under vacuum to yield 6-(2-ethoxy phenyl)-1-propyl-4-thioxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2-one (4 g, 95%) as a yellow solid.

25 d) A stirred mixture of the above compound (4.2 g, 12.76 mmol) and hydrazine monohydrate (43 mL) was heated to 130°C for 2 hours. The resulting mixture was cooled and the precipitate collected by filtration and washed with water and ethyl ether, then dried under vacuum to yield 6-(2-ethoxyphenyl)-4-hydrazono-1-propyl-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2-one (3.17 g, 76%) as an

35

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-36-

off-white solid.

e) A stirred mixture of the above compound (3.17 g, 9.68 mmol) and formic acid (32 mL) was heated under reflux for 2 hours. The resulting solution was concentrated under vacuum and the residue partitioned between dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution, then the organic phase separated, washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to yield 8-(2-ethoxy phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one (3.11 g, 95%) as a yellowish solid.

¹H NMR (CDCl₃): 1.05 (t, 3H), 1.65 (t, 3H), 1.91 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.79 (bs, 1H).

15 PREPARATION 2

4-Ethoxy-3-(5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)benzenesulfonyl chloride

The title compound of Preparation 1 (2 g, 5.92 mmol) was added portionwise to a mixture of chlorosulfonic acid (10 mL) and thionyl chloride (1 mL) and stirred at 0°C for 45 minutes. The reaction mixture was carefully poured into stirred ice-water and the aqueous suspension was partitioned between dichloromethane and brine, then the organic phase was separated, washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to yield the title product (2.5 g, 90%) as a white solid.

30 PREPARATION 3

3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-ethoxybenzene sulfonyl chloride

The title compound of Preparation 1 (0.7 g, 2.07 mmol) was added portionwise to a mixture of chlorosulfonic acid

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-37-

(3.5 mL) and sulfonyl chloride (1.75 mL) and stirred at 0°C for 2 hours. The reaction mixture was carefully poured into stirred ice-water and the aqueous suspension was partitioned between dichloromethane and brine, then the organic phase was separated, washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to yield the title compound (0.9 g, 93%) as a yellowish solid.

¹H NMR (CDCl₃): 1.05 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.48 (t, 3H), 7.18 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.98 (bs, 1H).

PREPARATION 4

3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-ethoxybenzene sulfonyl chloride

To a solution of the title compound of Preparation 2 (0.24 g, 0.55 mmol) in glacial acetic acid (5 mL), was slowly added bromine (0.033 mL, 0.64 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was poured into ice-water and partitioned between dichloromethane and brine, the organic phase was separated, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to yield the title product (0.21 g, 75%).

PREPARATION 5

8-(2-Propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

Obtained as a white solid (50% overall) from 6-methyl-5-nitro-1-propyl-1H-pyrimidine-2,4-dione and 2-propoxybenzaldehyde following the procedure described in Preparation 1.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.02 (m, 6H), 1.82 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.58 (bs, 1H).

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-38-

PREPARATION 6

3-(5-Oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]
triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxybenzenesulfonyl
chloride

Obtained as a white solid (80%) from the title compound
of Preparation 5, using the procedure described in
Preparation 2.

d(CDCl₃): 1.10 (m, 6H), 2.03 (m, 4H), 4.21 (t, 2H), 4.52
(t, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.38 (d,
1H), 8.88 (s, 1H), 12.50 (bs, 1H).

PREPARATION 7

3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxybenzene
sulfonyl chloride

Obtained as a yellowish solid (90%) from the title
compound of Preparation 5, using the procedure described in
Preparation 3.

d(DMSO-d₆): 0.93 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 3.99 (t, 2H),
4.35 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 9.27
(s, 1H), 13.2 (bs, 1H).

PREPARATION 8

3-(7-Bromo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-
e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-
propoxybenzenesulfonyl chloride

Obtained as a white solid (92%) from the title compound
of Preparation 6, using the procedure described in
Preparation 4.

d(CDCl₃): 0.98 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.88 (m, 4H), 4.15
(t, 2H), 4.58 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.30 (d,
1H), 8.88 (s, 1H), 12.85 (bs, 1H).

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-39-

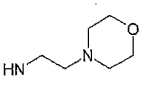
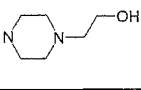
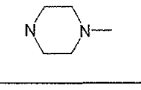
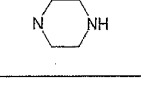
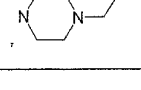
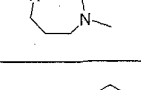
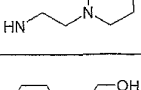
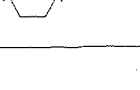
PREPARATION 9

3-(7-Iodo-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxybenzenesulfonyl chloride

5 To a solution of the title compound of Preparation 6 (0.77 g, 1.71 mmol) in glacial acetic acid (5 mL), was slowly added iodine monochloride (0.18 mL, 3.42 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the reaction mixture was poured into ice-water and partitioned
10 between dichloromethane and brine, the organic phase was separated, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure to yield the title product (0.83 g, 84%).

15 ¹H NMR (CDCl₃): 0.98 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.89 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.22 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.60 (bs, 1H).

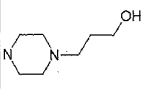
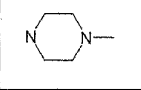
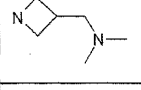
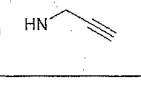
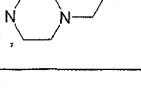
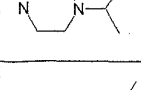
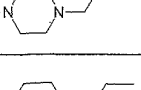
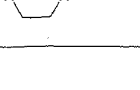
-41-

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 6 | H | nPr | nPr | H |  |
| 7 | H | nPr | nPr | H |  |
| 8 | H | nPr | nPr | H |  |
| 9 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 10 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 11 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 12 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 13 | H | nPr | Et | Cl |  |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904


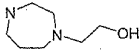
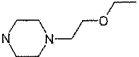


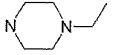
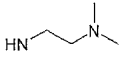

-42-

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 14 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 15 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 16 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 17 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 18 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 19 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 20 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 21 | H | nPr | Et | Cl |  |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

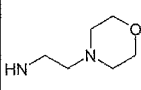
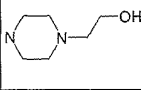
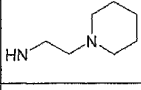
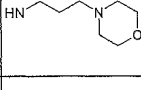
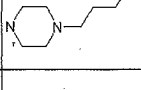
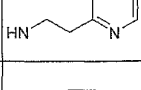
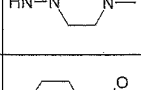
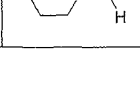
-43-

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 22 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 23 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 24 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 25 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 26 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 27 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 28 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 29 | H | nPr | nPr | Cl |  |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

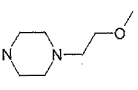
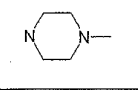
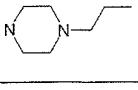
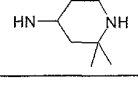
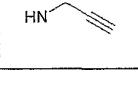
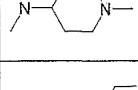
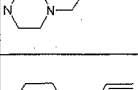
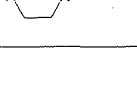
-44-

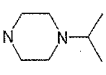
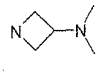
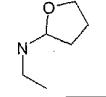
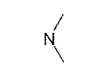
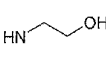
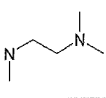
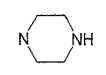
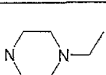
| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 30 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 31 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 32 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 33 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 34 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 35 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 36 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 37 | H | nPr | nPr | Cl |  |

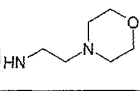
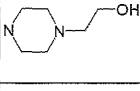
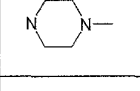
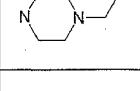
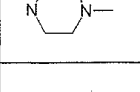
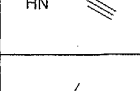
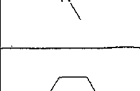
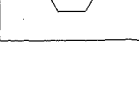
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-45-

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 38 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 39 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 40 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 41 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 42 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 43 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 44 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 45 | H | nPr | nPr | Cl |  |


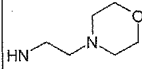
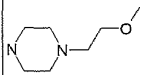
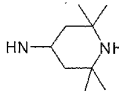
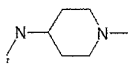
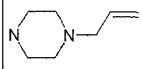
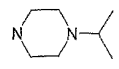

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 46 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 47 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 48 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 49 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 50 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 51 | H | nPr | nPr | Cl |  |
| 52 | H | nPr | Et | Br |  |
| 53 | H | nPr | Et | Br |  |

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 54 | H | nPr | Et | Br |  |
| 55 | H | nPr | Et | Br |  |
| 56 | H | nPr | Et | Br |  |
| 57 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 58 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 59 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 60 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 61 | H | nPr | nPr | Br |  |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

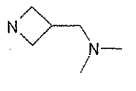
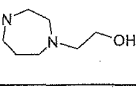
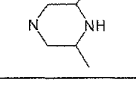
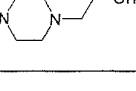
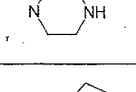
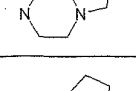
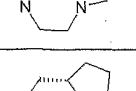
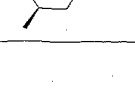
-48-

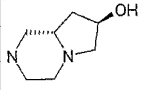
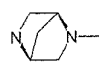
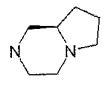
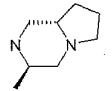
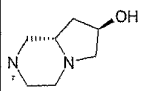
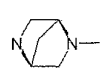
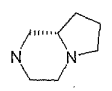
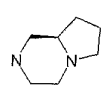
| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 62 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 63 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 64 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 65 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 66 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 67 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 68 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 69 | H | nPr | nPr | Br |  |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-49-

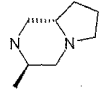
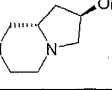
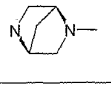
| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 70 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 71 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 72 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 73 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 74 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 75 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 76 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 77 | H | nPr | Et | Cl |  |

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 78 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 79 | H | nPr | Et | Cl |  |
| 80 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 81 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 82 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 83 | H | nPr | nPr | Br |  |
| 84 | H | nPr | nPr | I |  |
| 85 | H | nPr | nPr | I |  |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-51-

| Example No | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | NR ⁴ R ⁵ |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 86 | H | nPr | nPr | I |  |
| 87 | H | nPr | nPr | I |  |
| 88 | H | nPr | nPr | I |  |

EXAMPLE 1

8-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

- 5 To a mixture of the title compound of Preparation 2 (50 mg, 0.115 mmol) and polymer bound morpholine (85 mg, 2.75 mmol/g based on nitrogen analysis) in dichloromethane (3 mL) was added 1-ethylpiperazine (0.016 mL, 0.126 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight.
- 10 The reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether and the precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to yield the title compound (49 mg, 83%) as a white solid.
- 15 ESI/MS m/e: 514 ([M+H]⁺, C₂₄H₃₁N₇O₄S)
Retention Time (min.): 11.6

EXAMPLES 2-3

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-52-

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 2 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 3.

5

TABLE 3

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 2 | C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₅ S | 530 | 11.6 | 75 |
| 3 | C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₄ S | 500 | 11.6 | 86 |

10

EXAMPLES 4-8

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 6 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 4.

20

TABLE 4

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 4 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₄ S | 528 | 12.1 | 78 |
| 5 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₄ S | 528 | 12.0 | 80 |
| 6 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₅ S | 544 | 11.8 | 75 |
| 7 | C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O ₅ S | 544 | 12.1 | 77 |
| 8 | C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₄ S | 514 | 12.0 | 72 |

25

30

35 EXAMPLES 9-24

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-53-

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 3 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 5.

5

TABLE 5

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 9 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄ S | 520 | 12.0 | 75 |
| 10 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 12.0 | 78 |
| 11 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 11.8 | 80 |
| 12 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₅ S | 564 | 11.7 | 78 |
| 13 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₅ S | 564 | 12.0 | 77 |
| 14 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.0 | 81 |
| 15 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 534 | 12.0 | 77 |
| 16 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 12.3 | 67 |
| 17 | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S | 488 | 16.3 | 32 |
| 18 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄ S | 560 | 13.2 | 72 |
| 19 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄ S | 562 | 12.5 | 80 |
| 20 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.8 | 85 |
| 21 | C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄ S | 562 | 12.7 | 68 |
| 22 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 534 | 12.4 | 65 |
| 23 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.0 | 75 |
| 24 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₅ S | 592 | 13.2 | 76 |

40

EXAMPLES 25-51

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-54-

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 7 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 6.

5

TABLE 6

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % | |
|---------|-------------------|---|-----------------------|---------|----|
| 10 | 25 | C ₂₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 534 | 12.6 | 70 |
| | 26 | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₆ O ₅ S | 535 | 17.7 | 65 |
| 15 | 27 | C ₂₃ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 562 | 12.7 | 68 |
| | 28 | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 536 | 12.2 | 62 |
| | 29 | C ₂₃ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 562 | 12.5 | 75 |
| 20 | 30 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.4 | 69 |
| | 31 | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ S | 578 | 12.7 | 62 |
| | 32 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₄ S | 576 | 12.6 | 81 |
| 25 | 33 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₅ S | 592 | 12.3 | 65 |
| | 34 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₅ S | 592 | 12.7 | 78 |
| 30 | 35 | C ₂₈ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 570 | 15.5 | 75 |
| | 36 | C ₂₇ H ₃₁ ClN ₆ O ₄ S | 563 | 12.3 | 66 |
| | 37 | C ₂₇ H ₂₉ ClN ₇ O ₅ S | 562 | 16.6 | 70 |
| 35 | 38 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₅ S | 592 | 13.2 | 70 |
| | 39 | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 548 | 12.7 | 74 |
| 40 | 40 | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₄ S | 576 | 13.3 | 57 |
| | 41 | C ₂₈ H ₃₈ ClN ₇ O ₄ S | 604 | 12.9 | 62 |
| | 42 | C ₂₇ H ₂₉ ClN ₆ O ₄ S | 502 | 17.2 | 15 |

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-55-

| | | | | | |
|----|----|-------------------------|-----|------|----|
| | 43 | $C_{26}H_{34}ClN_7O_4S$ | 576 | 12.8 | 52 |
| | 44 | $C_{27}H_{36}ClN_7O_5S$ | 606 | 13.8 | 70 |
| 5 | 45 | $C_{28}H_{38}ClN_7O_4S$ | 574 | 13.8 | 68 |
| | 46 | $C_{28}H_{34}ClN_7O_4S$ | 576 | 13.1 | 69 |
| 10 | 47 | $C_{28}H_{36}ClN_7O_4S$ | 548 | 13.2 | 45 |
| | 48 | $C_{28}H_{38}ClN_6O_5S$ | 577 | 19.3 | 53 |
| | 49 | $C_{21}H_{25}ClN_6O_4S$ | 492 | 18.0 | 59 |
| 15 | 50 | $C_{21}H_{25}ClN_6O_5S$ | 508 | 16.0 | 44 |
| | 51 | $C_{24}H_{32}ClN_7O_4S$ | 550 | 12.7 | 78 |

20 EXAMPLES 52-56.

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 4 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 7.

TABLE 7

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % | |
|---------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|---------|----|
| 30 | 52 | $C_{22}H_{26}BrN_7O_4S$ | 565 | 12.4 | 63 |
| | 53 | $C_{24}H_{30}BrN_7O_4S$ | 593 | 12.4 | 75 |
| 35 | 54 | $C_{24}H_{30}BrN_7O_5S$ | 609 | 12.1 | 82 |
| | 55 | $C_{24}H_{30}BrN_7O_3S$ | 609 | 12.4 | 79 |
| | 56 | $C_{22}H_{28}BrN_7O_4S$ | 579 | 12.4 | 80 |

40

EXAMPLES 57-72

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-56-

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 8 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 8.

5

TABLE 8

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 57 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 12.8 | 66 |
| 58 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 592 | 12.7 | 75 |
| 59 | C ₂₃ H ₂₈ BrN ₆ O ₄ S | 547 | 17.1 | 70 |
| 60 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₆ O ₄ S | 537 | 17.8 | 66 |
| 61 | C ₂₃ H ₂₇ BrN ₆ O ₅ S | 579 | 17.7 | 60 |
| 62 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 13.0 | 52 |
| 63 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₅ S | 622 | 12.9 | 78 |
| 64 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₅ S | 636 | 13.7 | 80 |
| 65 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 648 | 13.1 | 85 |
| 66 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 620 | 16.7 | 78 |
| 67 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 618 | 14.1 | 56 |
| 68 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 620 | 13.3 | 82 |
| 69 | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 592 | 13.4 | 42 |
| 70 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 13.0 | 45 |
| 71 | C ₂₆ H ₃₄ BrN ₇ O ₅ S | 636 | 13.0 | 80 |
| 72 | C ₂₅ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 606 | 13.3 | 48 |

40

EXAMPLE 73

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-57-

7-Bromo-8-[5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

To a mixture of the title compound of Preparation 8 (0.6 g, 1.14 mmol) and triethylamine (0.175 mL, 1.25 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise 1-(2-hydroxyethyl)piperazine (0.163 g, 1.25 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with aqueous solution of sodium bicarbonate in water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The resulting crude residue was triturated with hot methanol and the precipitate collected by filtration and dried under vacuum to yield the title compound (270 mg, 38%).

m.p.: 2671C

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.98 (m, 6H), 1.74 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.44 (q, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H), 13.32 (bs, 1H).

EXAMPLE 74

7-Bromo-8-[5-(piperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

Obtained as a white solid (15%) from the title compound of Preparation 8 and piperazine following the procedure of example 73.

m.p.: 2451C

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.95 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.84 (m, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H), 13.2 (bs, 1H).

EXAMPLES 75-79

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-58-

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 3 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 9.

5

TABLE 9

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 75 | C ₂₅ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 560 | 8.2 | 65 |
| 76 | C ₂₅ H ₃₀ ClN ₇ O ₄ S | 560 | 8.3 | 72 |
| 77 | C ₂₆ H ₃₂ ClN ₇ O ₄ S | 574 | 8.1 | 75 |
| 78 | C ₂₅ H ₃₀ ClN ₇ O ₅ S | 576 | 8.2 | 42 |
| 79 | C ₂₄ H ₂₈ ClN ₇ O ₄ S | 546 | 7.9 | 60 |

10

EXAMPLES 80-83

15

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 8 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 10.

20

TABLE 10

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|---|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 80 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₇ O ₄ S | 619 | 8.8 | 82 |
| 81 | C ₂₇ H ₃₄ BrN ₇ O ₄ S | 633 | 8.7 | 78 |
| 82 | C ₂₆ H ₃₂ BrN ₇ O ₅ S | 635 | 8.9 | 51 |
| 83 | C ₂₅ H ₃₀ BrN ₇ O ₄ S | 605 | 8.5 | 88 |

25

EXAMPLES 84-88

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-59-

The compounds of this invention were synthesized from the title compound of Preparation 9 following the procedure of example 1 and using the corresponding reactant respectively. The ESI/MS data, HPLC retention times and yields are summarised in Table 11.

5

TABLE 11

| Example | Molecular Formula | ESI/MS m/e [M+H] ⁺ | Retention Time (min.) | Yield % |
|---------|--|-------------------------------|-----------------------|---------|
| 84 | C ₂₆ H ₃₂ IN ₇ O ₄ S | 666 | 8.5 | 77 |
| 85 | C ₂₆ H ₃₂ IN ₇ O ₄ S | 666 | 8.5 | 85 |
| 86 | C ₂₇ H ₃₄ IN ₇ O ₄ S | 680 | 8.5 | 62 |
| 87 | C ₂₆ H ₃₂ IN ₇ O ₅ S | 682 | 8.8 | 35 |
| 88 | C ₂₅ H ₃₀ IN ₇ O ₄ S | 652 | 8.4 | 75 |

10

15

The following examples illustrate pharmaceutical compositions according to the present invention and procedures for their preparation.

20 COMPOSITION EXAMPLE 1

50,000 capsules each containing 100 mg of active ingredient were prepared according to the following formulation:

| | | |
|----|----------------------------|--------|
| 25 | Active ingredient | 5 Kg |
| | Lactose monohydrate | 10 Kg |
| | Colloidal silicone dioxide | 0.1 Kg |
| | Corn starch | 1 Kg |
| | Magnesium stearate | 0.2 Kg |

30

Procedure

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-60-

The above ingredients were sieved through a 60 mesh sieve, and were loaded into a suitable mixer and filled into 50,000 gelatine capsules.

COMPOSITION EXAMPLE 2

5 50,000 Tablets each containing 50 mg of active ingredient were prepared from the following formulation:

| | | |
|----|----------------------------|---------|
| | Active ingredient | 2.5 Kg |
| | Microcrystalline cellulose | 1.95 Kg |
| 10 | Spray dried lactose | 9.95 Kg |
| | Carboxymethyl starch | 0.4 Kg |
| | Sodium stearyl fumarate | 0.1 Kg |
| | Colloidal silicon dioxide | 0.1 Kg |

15

Procedure

All the powders were passed through a screen with an aperture of 0.6 mm, then mixed in a suitable mixer for 20 minutes and compressed into 300 mg tablets using 9 mm disc and flat bevelled punches. The disintegration time of the
20 tablets was about 3 minutes.

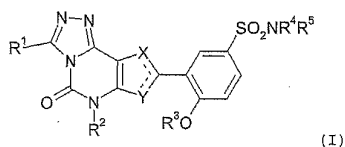
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-61-

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5

wherein: -X-C-Y- represents



10 R^1 , R^2 and R^3 each independently represent: hydrogen; an alkyl group which is unsubstituted or substituted by hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, acylamino, carbamoyl or alkylcarbamoyl groups; or a group of formula



15

wherein n is an integer from 0 to 4 and R^7 represents: a cycloalkyl group which may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino, alkylamido, nitro, cyano or trifluoromethyl groups; a phenyl group which may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or alkyl, hydroxy, alkylendioxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino, nitro, cyano or trifluoromethyl groups; or a 3 to 7-membered ring comprising from 1 to 4 heteroatoms selected

20

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-62-

from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, alkoxy, phenyl, alkoxy carbonyl, amino, mono-alkylamino, di-alkylamino or hydroxycarbonyl groups or one or more alkyl groups which may be unsubstituted or substituted

5 by one or more halogen atoms or hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, phenyl, alkoxy carbonyl, amino, mono- or di-alkylamino or hydroxycarbonyl groups,

either R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3 to 7-membered ring

10 comprising a total of from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, oxoalkyl, carbamoyl, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, trifluoroacetyl, amino, mono- or di-alkylamino groups and/or

15 an alkylene group and/or one or more alkyl groups, wherein said alkylene group and said alkyl groups may in turn be unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, amino or mono- or di-alkylamino groups, or

R⁴ and R⁵ independently represent hydrogen, an amidino

20 group or an alkyl, alkenyl or alkynyl group which may be unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino groups, or

R⁴ represents hydrogen or an alkyl group and R⁵

25 represents a group of formula -(CH₂)_n-R⁷ wherein n and R⁷ are defined above, and

R⁶ represents a hydrogen or halogen atom, or a nitro or alkoxy carbonyl group, or an alkyl group which is

30 unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, mono- or di-alkylamino, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, acylamino, carbamoyl or alkyl carbamoyl groups,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R¹

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-63-

represents: hydrogen; a C₁-C₄ alkyl group; or a group of formula



5 wherein n is 0, 1 or 2 and R⁷ represents phenyl, pyridyl or morpholinyl.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R² represents: a C₁-C₅ alkyl group; a substituted C₁-C₅ alkyl group; a C₃₋₁₀ cycloalkyl group; or a group of formula

10



wherein n is 0, 1 or 2 and R⁷ represents an unsubstituted or substituted phenyl or pyridyl group.

15

4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R³ represents: a C₁-C₄ alkyl group; a C₃₋₁₀ cycloalkyl group; or a group of formula

20



wherein n is 0, 1 or 2 and R⁷ represents an unsubstituted or substituted phenyl or pyridyl group.

25

5. A compound according to any one of the preceding claims wherein R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached form a piperidyl, pyrrolidyl, azetidyl, aziridyl, piperazinyl, [1,4]diazepan-1-yl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, indolinyl or isoindolinyl group, which is unsubstituted or substituted by an alkylene group and/or from 1 to 3 groups independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, carbamoyl, amino, di-C₁-C₄-alkylamino, (2-hydroxyethyl)methylamino, hydroxyl, 2,2,2-trifluoroethanoyl, 2,2,2-trifluoroethyl, carbaldehyde groups and hydroxyalkyl groups, alkoxy-carbonyl groups,

30

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-64-

alkoxyalkyl groups and hydroxyalkoxyalkyl groups wherein the alkyl moieties contain from 1 to 4 carbon atoms, and wherein said alkylene group may in turn be unsubstituted or substituted by one or more hydroxy, alkoxy, hydroxyalkoxy, amino or mono- or di-alkylamino groups.

5 6. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R⁴ and R⁵ independently represent hydrogen or a propynyl group, an amidino group or a C₁-C₄ alkyl group which is unsubstituted or substituted by a hydroxy, methyl or dimethylamino group.

10 7. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein wherein R⁵ is a group of formula



15 wherein n is 0, 1, 2 or 3 and R⁸ is a pyridyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, 1-ethylaminocyclohex-1-yl, 1-diethylaminocyclohex-1-yl, 1-ethylaminocyclohept-1-yl, 1-diethylaminocyclohept-1-yl, 3,4-dimethoxyphenyl, 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-yl, imidazolyl, 1-methylpiperid-4-yl, 20 tetrahydrofuranyl, 2,2,6,6,-tetramethylpiperid-4-yl, 4-hydroxypiperid-4-yl, 1-acetamidocyclohept-1-yl, 1-methyl-3-azetidinyll or 4-methylpiperazin-1-yl group.

25 8. A compound according to any one of the preceding claims wherein R⁸ represents a fluorine, chlorine, bromine or hydrogen atom or a methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, or nitro group.

30 9. A compound according to any one of the preceding claims characterised in that it has an IC₅₀ value for the inhibition of PDE 5 of less than 10 nM.

10. A compound according to claim 1 which is:

7-Chloro-8-[2-ethoxy-5-(4-methyl-[1,4]diazepane-1-sulfonyl) phenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-65-

- 7-Chloro-8-(2-ethoxy-5-[4-(2-ethoxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]phenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Chloro-8-(5-[4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-4-propoxy-N-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)benzenesulfonamide
- 8-[5-(4-Allylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-7-chloro-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 3-(7-Chloro-5-oxo-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-propoxybenzenesulfonamide
- 7-Bromo-8-[5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-(5-[4-(2-Hydroxyethyl)-[1,4]diazepane-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-(5-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- 7-Bromo-8-[5-(piperazine-1-sulfonyl)-2-propoxyphenyl]-6-propyl-6,9-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine-5-one
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

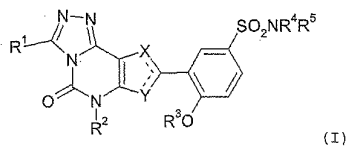
30

WO 02/12246

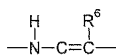
PCT/EP01/08904

-66-

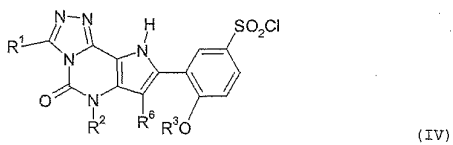
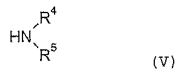
11. A process for producing a compound of formula (I):



wherein: -X-C-Y- represents



5

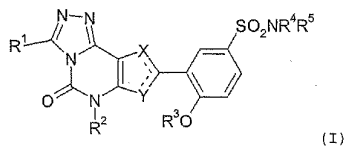
and R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in claim 1, which process comprises reacting a compound of formula (IV):10 wherein R¹, R², R³ and R⁶ are as defined in claim 1 with an amine of formula (V):wherein R⁴ and R⁵ are as defined in claim 1.

15 12. A process for producing a compound of formula (I):

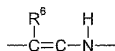
WO 02/12246

PCT/EP01/08904

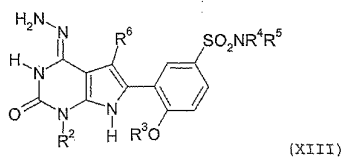
-67-



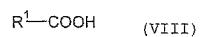
wherein: -X-C-Y- represents



- 5 and R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in claim 1, which process comprises reacting a compound of formula (XIII):



- 10 wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in claim 1 with a carboxylic acid of formula (VIII):



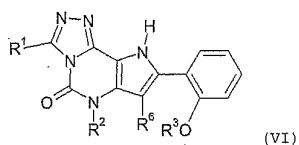
wherein R¹ is as defined in claim 1, or a reactive derivative thereof.

- 15 13. A compound of formula (VI):

WO 02/12246

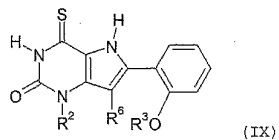
PCT/EP01/08904

-68-



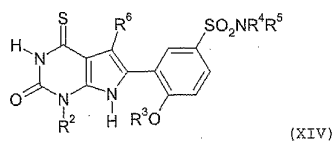
wherein R¹, R², R³ and R⁶ are as defined in claim 1.

14. A compound of formula (IX):



5 wherein R², R³ and R⁶ are as defined in claim 1.

15. A compound of formula (XIV):



wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in claim 1.

10 16. Use of a compound as defined in any one of claims 13 to 15 as an intermediate in the production of a compound according to claim 1.

17. A pharmaceutical composition comprising as an active ingredient, at least one compound as defined in any

WO 02/12246

PCT/EP01/08904

-69-

one of claims 1 to 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient.

18. A compound according to any one of claims 1 to 10 or a composition according to claim 17 for use in a method of treatment of the human or animal body.

5 19. Use of a compound according to any one of claims 1 to 10 in the manufacture of a medicament for the treatment of stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, conditions of reduced blood vessel potency, 10 peripheral vascular disease, vascular disorders, stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, male erectile dysfunction, female sexual dysfunction and diseases characterised by disorders of gut motility.

15 20. A method of treating a human or animal patient suffering from stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, conditions of reduced blood vessel potency, peripheral vascular disease, 20 vascular disorders, stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, male erectile dysfunction, female sexual dysfunction or diseases characterised by disorders of gut motility, which method comprises administering to said patient in need of such 25 treatment an effective amount of a compound as defined in claim 1.

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | In ternational Application No. F 01/08904 |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/14 A61K31/519 A61P9/00 A61P15/00 C07D487/04 //(C07D487/14,249:00,239:00,209:00),(C07D487/04,239:00,209:00) | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 99 62905 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA) 9 December 1999 (1999-12-09) page 1, line 22 - line 29; claims 1,18 | 1,17 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report | |
| 3 December 2001 | 11/12/2001 | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5818 Palantlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Alfaro Faus, I | |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Inventor's name
Original Application No.
PCT/JP 01/08904

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------------|--------------------------|
| WO 9962905 A | 09-12-1999 | AU 4501199 A WO 9962905 A1 | 20-12-1999 09-12-1999 |

Form: PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|----------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 9/04 | A 6 1 P 9/04 | |
| A 6 1 P 9/10 | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 9/12 | A 6 1 P 9/12 | |
| A 6 1 P 9/14 | A 6 1 P 9/14 | |
| A 6 1 P 11/00 | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 11/02 | A 6 1 P 11/02 | |
| A 6 1 P 11/06 | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 13/00 | A 6 1 P 13/00 | |
| A 6 1 P 13/12 | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 15/00 | A 6 1 P 15/00 | |
| A 6 1 P 15/10 | A 6 1 P 15/10 | |
| A 6 1 P 27/06 | A 6 1 P 27/06 | |
| A 6 1 P 37/08 | A 6 1 P 37/08 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 D 487/04 | C 0 7 D 487/04 | 1 4 0 |

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72) 発明者 ビダル ホアン, ベルナト

スペイン国, エー - 0 8 3 9 6 サント セブリア デ バラルタ, セーノフォント 1 1

(72) 発明者 エステベ トリアス, クリスティーナ

スペイン国, エー - 0 8 7 7 6 パルセロナ, サント ペレ デ リュデピトレス, プラサ エレス, 1 4

(72) 発明者 グラシア フェレール, ホルディ

スペイン国, エー - 0 8 0 0 4 パルセロナ, 4 ヌメロ - 2, プラサ デ ラス ナバス, 5

(72) 発明者 プリエト ソト, ホセ マヌエル

スペイン国, エー - 0 8 0 2 4 パルセロナ, エスク . ベー, 2, 2 ヌメロ, セーノラバッサ 4 6 - 4 8

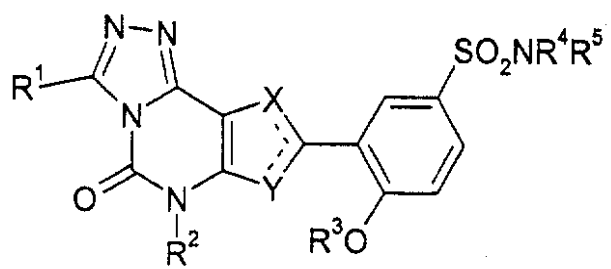
F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB06 CC04 CC08 DD02 EE03 EE05 FF05 GG02

GG03 GG05 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 NA14 ZA33 ZA34 ZA36

ZA42 ZA44 ZA45 ZA59 ZA73 ZA81 ZB13

【要約の続き】



(I)