



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2013-0044314  
 (43) 공개일자 2013년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 15/10* (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2013-7002839  
 (22) 출원일자(국제) 2010년07월30일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2013년02월01일  
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2010/075587  
 (87) 국제공개번호 WO 2012/000212  
 국제공개일자 2012년01월05일  
 (30) 우선권주장  
 201010221658.7 2010년07월02일 중국(CN)

(71) 출원인  
**쑤저우 마이디산 파마슈티컬 인코포레이티드**  
 중국 장쑤 215125 쑤저우 인터스트리얼 파크 싱후  
 로드 넘버 218 바이오베이 에이3 빌딩 룸 201-지  
**종 룡**  
 중국 장쑤 210008 난징 쉬안우 디스트릭트 진샹허  
 로드 넘버 33 빌딩 3 룸 602  
**장 난**  
 중국 장쑤 210008 난징 쉬안우 디스트릭트 진샹허  
 로드 넘버 33 빌딩 3 룸 602  
 (72) 발명자  
**장 난**  
 중국 장쑤 210008 난징 쉬안우 디스트릭트 진샹허  
 로드 넘버 33 빌딩 3 룸 602  
**종 룡**  
 중국 장쑤 210008 난징 쉬안우 디스트릭트 진샹허  
 로드 넘버 33 빌딩 3 룸 602  
 (74) 대리인  
**특허법인태평양**

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **제5형 포스포다이에스터라아제 억제용 화합물 및 그의 제조 방법**

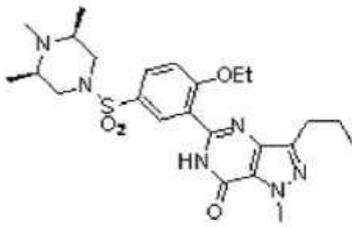
**(57) 요약**

본 발명은 제5형 포스포다이에스터라아제 억제제로서 화학식 (I)의 화합물과 그의 시트르산 염, 그의 제조 방법, 및 상기 화학식 (I)의 화합물과 그의 시트르산 염을 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 본 발명의 실험 결과들은 상기 화학식 (I)의 화합물과 그의 시트르산 염이 제5형 포스포다이에스터라아제의 활성을 억제하고, 발기 부전을 치료하고, 혈소판 응집을 억제하고, 혈전증을 치료하고, 폐 고혈압을 완화시키고, 심혈관계 질병들을 치료하고, 천식을 치료하고, 당뇨병성 위마비를 치료하는데 이용될 수 있음을 입증한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

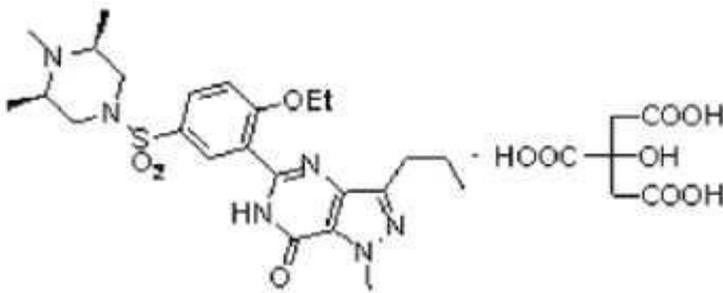


(I)

상기 화학식 I로 표시되는 상기 화합물의 화학적 명칭은 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤이다.

**청구항 2**

화학식 II로 표시되는 시트르산 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤 화합물:



(II)

**청구항 3**

(1) 테트라하이드로푸란을 2,6-루페타진 및 다이카본산 다이-삼차-부틸에 첨가하고, 실온에서 반응시킨 다음, 상기 테트라하이드로푸란을 소진될 때까지 농축시켜, 3,5-다이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라진을 수득하는 단계;

(2) 상기 단계 (1)의 3,5-다이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라진에 테트라하이드로푸란, 탄산 칼륨 및 메틸 아이오다이드를 차례로 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨 다음, 여과 및 농축하고, 잔사에 물과 다이클로로메테인을 첨가하고, 다이클로로메테인으로 세척하고, 유기층을 병합시키고, 포화된 브라인으로 세척하고, 무수의 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄=1:20)로 정제하여, 3,4,5-트라이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라지딘을 수득하는 단계;

(3) 상기 단계 (2)의 3,4,5-트라이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라지딘을 다이옥세인에 용해시키고, 냉각시키고, 포화된 염산 다이옥세인 용액을 한 방울씩 천천히 첨가하고, 실온에서 교반시킨 다음, 감압 하에서 용매를 증발시켜, 1,2,6-트라이메틸 피페라진을 수득하는 단계;

(4) 5-(2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤을 클로로설포산에 넣고, 반응 용액을 25 °C 보다 높지 않은 온도로 유지시키고, 실온에서 반응시킨 다음, 상기 반응 용액을 설페에 붓고, 실온에서 기계적으로 교반시키고, 25 °C 보다 높지 않은 온도로 유지시킨 다음, 여과 및 건조하여, 5-(5-클로로설포닐-2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤을 수득

하는 단계; 및

(5) 상기 단계 (4)의 5-(5-클로로설포닐-2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤, 상기 단계 (3)의 1,2,6-트라이메틸 피페라진 및 트라이에틸아민을 테트라하이드로퓨란에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 용매를 증발시키고, 물과 메틸렌 클로라이드를 잔사에 첨가하고, 분리하고, 포화된 중탄산 나트륨 수용액과 포화된 브라인 용액으로 차례로 메틸렌 클로라이드 층을 세척한 다음, 건조 및 농축하고, 상기 잔사를 에탄올로 재결정화하여, 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 I로 표시되는 화합물의 제조 방법:

**청구항 4**

화학식 I의 화합물에 무수의 메탄올을 첨가하고, 환류될 때까지 가열되도록 교반시키고, 용액이 맑아진 후 시트르산을 첨가하고, 환류 반응이 완료되면 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 메탄올로 세척하고, 건조시켜, 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 화학식 II로 표시되는 화합물의 제조 방법.

**청구항 5**

제1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제5형 포스포다이에스테라아제 억제제의 제조에 사용하는 용도.

**청구항 6**

제2항에 따른 시트르산 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤을 제5형 포스포다이에스테라아제 억제제의 제조에 사용하는 용도.

**청구항 7**

유효성분으로서 제1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 일반 약물 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 8**

유효성분으로서 제2항에 따른 시트르산 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤, 및 일반 약물 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 제5형 포스포다이에스테라아제 억제용 화합물, 그의 염, 그의 제조 방법 및 상기 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 세포 내에서 cAMP(cyclic adenosine monophosphate) 및 cGMP(cyclic guanosine monophosphate)는 2차 전달자로서 중요하고, 세포 내에서 cAMP 및 cGMP의 수준은 상기 세포의 다양한 기능들을 조절하는데 중요하다. cAMP와 cGMP 수준을 조절하는데 참여하는 효소들은 아데닐산 고리화효소(adenylate cyclase, AC), 구아닐산 고리화효소(guanylate cyclase, GC) 및 포스포다이에스테라아제(phosphodiesterase, PDE)를 포함한다. 이러한 효소들의

균형 공동작용(balance coordination)은 세포 내 cAMP 및 cGMP의 수준을 정상적인 범위 내에서 유지시킨다. 몇몇 질환 상태들(예, 고혈압(hypertension), 협심증(angina pectoris) 등)에서, 세포 내 cAMP 및 cGMP의 수준이 떨어져 있는 것으로 나타났다. 세포 내의 cAMP 및 cGMP의 수준을 증가시키기 위하여, 두 가지의 옵션: 1) CA 및 GC를 활성화시키는 것, 및 2) PDE를 억제하는 것이 제공될 수 있고, 두 번째 옵션이 보다 좋은 효과를 나타낸다. 최근 몇 년 동안, PDE 억제제를 연구 및 개발하기 위한 많은 노력들이 있어 왔고, 동질효소-선택적(isoenzyme-selective) PDE 억제제의 임상적 적용이 괄목할만한 성과를 이루었다. 현재, cDNA 분자 클론의 실험 결과들은 포유동물에 최소 10종의 PDE 유전자 족들(PDE gene families)이 존재함을 증명하였다. 각각의 PDE 유전자군에 있어서, 스플라이싱 변이체(splice variant)로 인하여 복수 개의 PDE 동질효소 아형(isoenzyme subtypes)이 존재하는데, 제5형 포스포다이에스테라아제(type 5 phosphodiesterase, PED5) 측은 cGMP를 선택적으로 가수분해할 수 있고, 개별 신체 기관들에 널리 분포되어 있다.

[0003] PED5 억제제는 다음과 같은 약학적인 기능과 임상적인 응용을 가진다:

[0004] (1) 혈소판 응집(platelet aggregation) 억제 및 항-혈전증(anti-thrombosis): 이상적인 항-혈전성 약물은 혈관평활근(vascular smooth muscle)의 이완 없이 혈소판 응집을 억제하여, 허혈 부위가 추가적인 허혈로 되도록 하는 것을 피할 수 있다. PDE3 및 PDE5 억제제 모두 혈소판 응집을 억제하는 기능을 갖는다. 그러나, PDE5 억제제가 혈관평활근의 이완을 감소시킨다는 관점에서, 동맥 혈전성 질병(arterial thrombotic diseases)을 치료하는데 실질적인 이점을 가진다. 전형적인 PDE5 억제제 - 디피리다몰(dipyridamole)은 좋은 항-혈전성 효과를 가진다.

[0005] (2) 폐 고혈압(pulmonary hypertension)의 완화 및 항-심혈관계 질병(anti-cardiovascular diseases): 폐혈관 저항(pulmonary vascular resistance)의 이상은 종종 심혈관계 질병을 야기하는 중요한 요소이다. 동물 모델 실험들에서, 선택적인 PDE5 억제제 - 자프리나스트(zaprinast)는 일산화 질소(nitric oxide)의 유효 시간과 농도를 실질적으로 증가시키고, 폐 고혈압을 낮추는데 상대적으로 강력한 효능을 가진다. 그것은 임상적으로 협심증, 고혈압 및 심근경색증(myocardial infarction)을 치료하는데 이용된다. 최근 보고에서, PDE5 억제제 - E-4010이 모노크로탈린(monocrotaline)에 의해 유도된 고혈압을 갖는 쥐들의 생존률을 향상시켰다.

[0006] (3) 항-천식(anti-asthma): 동물 모델로서 돼지들을 이용한 실험들이 PDE5 억제제 - SR-265579가 히스타민에 의해 유도되는 기관지 확장증(bronchiectasis)에 치료 효과를 가짐을 보였다고 보고되어 있다.

[0007] (4) 당뇨병성 위마비(diabetic gastroparesis) 치료: 당뇨병을 가진 쥐들에게, PDE5 억제제 - 시트르산 실데나필(sildenafil citrate)이 위장 배출 지연(delayed gastric emptying)을 호전시킬 수 있고, 당뇨병에 의해 약화된 소화계 자율신경장애(digestive system autonomic neuropathy)에 일정한 치료 및 호전 효과를 가지는 것으로 보고되어 있다.

[0008] (5) 발기 부전(erectile dysfunction) 치료: PDE5가 음경의 해면체(cavernous body)에 널리 분포되어 있기 때문에, PDE5 억제제는 상기 음경의 해면체 내의 cGMP 수준을 증가시킬 수 있다. 일련의 생리학적 및 생화학적 반응의 결과, 혈관평활근이 이완되고, 음경이 발기된다. 프로스타글란딘 E1(prostaglandin E1)과는 달리, PDE5 억제제는 병리학적 발기(pathologic erection)를 야기하지 않고, 그것의 기능은 여전히 성적인 자극을 필요로 한다.

[0009] 상기 PED5 억제제의 약학적 기능의 관점에서, 본 발명자들은 화학적 분자 변형 방법(chemical molecular modification method)으로 실데나필(sildenafil)의 화학적 구조를 변형하여 새로운 화합물들과 그것들의 시트르산 염, 즉, 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-[2-ethoxyphenyl-5-(3,4,5-trimethylpiperazinyl)-sulfonyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone)과 그의 시트르산 염(ZTH)을 제조하였다. ZTH가 PDE5 효소의 활성을 효과적으로 억제할 수 있음이 확인되었다. 이것이 본 발명이 도출된 과정이다.

## 발명의 내용

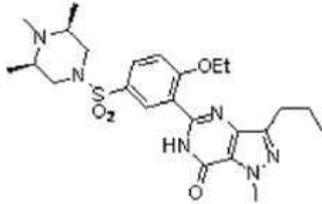
### 해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 첫 번째 목적은 제5형 포스포다이에스테라아제의 활성을 억제할 수 있는 신규 화합물과 시트르산 염과 같은 그것의 염을 제공하는 것이다.

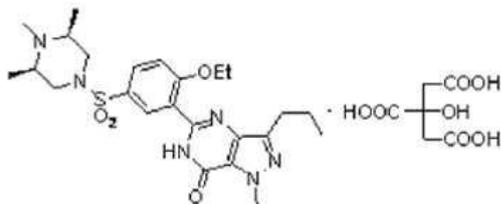
- [0011] 본 발명의 두 번째 목적은 상기 신규 화합물 및 시트르산 염과 같은 그것의 염을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 세 번째 목적은 상기 신규 화합물 및 시트르산 염과 같은 그것의 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0013] 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물, 및 화학식 II로 표시되는 그의 약학적 시트르산 염을 제공한다:



(I)



(II)

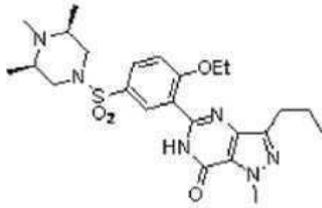
- [0014]

**발명의 효과**

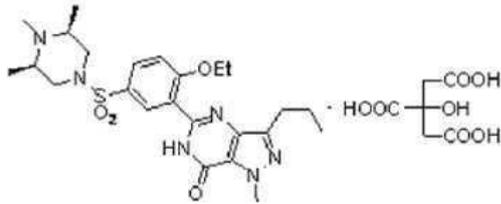
- [0015] ZTH-5 및 ZTH와 같은 ZTH-5 염들은 그 화학 구조가 cGMP의 화학 구조와 유사하여, PDE5의 촉매 도메인에 결합하는 cGMP와 경쟁할 수 있는 피라졸로 피리미딘 케톤(pyrazolo pyrimidine ketone) 화합물이어서, PDE5에 의한 cGMP의 분해를 억제하고 cGMP의 농도를 증가시켜 cGMP의 농도를 정상 범위 내로 유지시킨다. ZTH-5 및 ZTH와 같은 ZTH-5 염들은 제5형 포스포다이에스터라아제의 활성을 효과적으로 억제할 수 있고, 따라서, 제5형 포스포에스터라아제 억제제(inhibitors)로서 또는 제5형 포스포에스터라아제 저하제(depressant)의 유효 성분으로서 이용될 수 있다. ZTH-5 및 ZTH와 같은 ZTH-5 염들은 발기 부전 치료, 혈소판 응집 억제, 항-혈전증, 폐 고혈압 완화, 항-심혈관계 질병, 항-천식 및 당뇨병성 위마비의 치료를 위한 차세대 약물로 개발될 수 있는 잠재성을 가진다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0016] 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물, 및 화학식 II로 표시되는 그의 약학적 시트르산 염을 제공한다:



(I)



(II)

[0017]

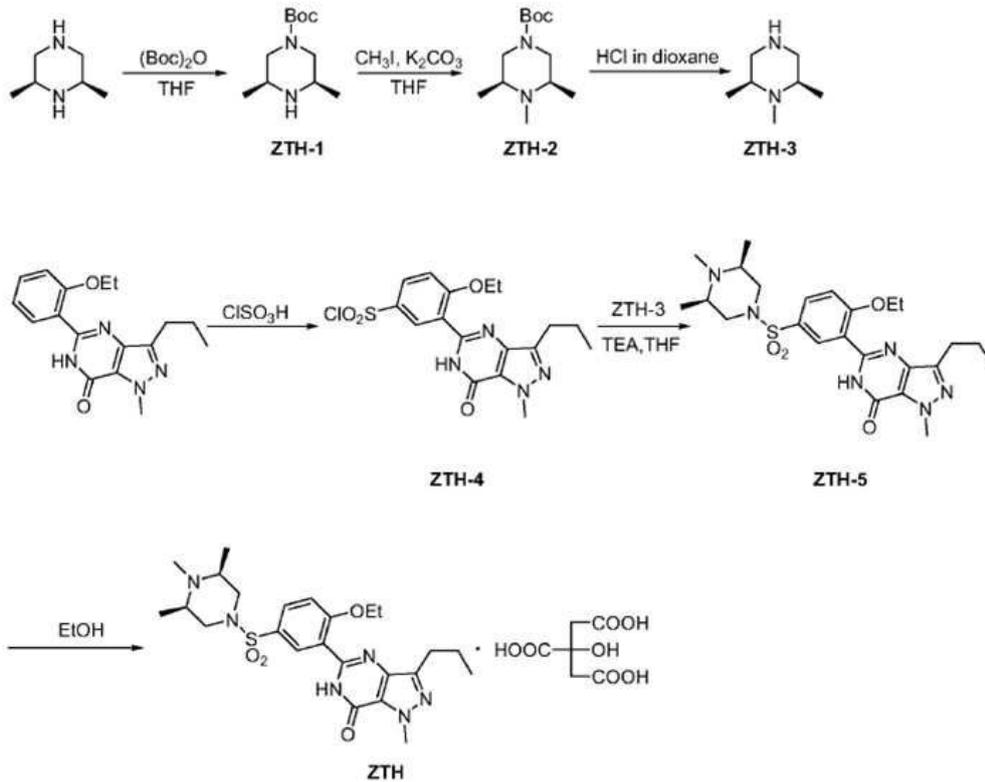
[0018] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 화학적 명칭은 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-[2-ethoxyphenyl-5-(3,4,5-trimethylpiperazinyl)-sulfonyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone)이다. 상기 화합물의 구조를 밝히기 위해 핵 자기 공명(Nuclear magnetic resonance, NMR) 기술이 이용되고, 질량 스펙트럼(mass spectrum)으로 분자량을 계산한다:

[0019]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.180-8.185 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.880-7.908 (dd,  $J_1=2.4\text{Hz}$ ,  $J_2=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.356-7.379 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.284-4.337 (q,  $J=14\text{Hz}$ , 2H), 4.234 (s, 3H), 3.575-3.603 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 2.865-2.902 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.377 (br, 2H), 2.261 (s, 3H), 2.112-2.168 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 1.795-1.851 (m, 2H), 1.465-1.500 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.090-1.105 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 0.978-1.015 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H). MS 503 [M+H] $^+$

[0020] 화학식 II의 시트르산 염은 상기 화학식 I의 화합물과 시트르산(citric acid)의 반응으로부터 취득된다. 화학식 II로 표시되는 상기 시트르산 염의 화학적 명칭은 시트르산 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤 (5-[2-ethoxyphenyl-5-(3,4,5-trimethylpiperazinyl)-sulfonyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone citrate)이다. 분석은 NMR로 수행된다:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDC13)  $\delta$  8.164-8.170 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.914-7.942 (dd,  $J_1=2.4\text{Hz}$ ,  $J_2=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.363-7.385 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.276-4.329 (q,  $J=14\text{Hz}$ , 2H), 4.231 (s, 3H), 3.746-3.776 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 2.986 (br, 2H), 2.858-2.895 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.792 (s, 2H), 2.739 (s, 2H), 2.590 (s, 3H), 2.406-2.464 (t,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 1.784-1.839 (m, 2H), 1.448-1.483 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.253-1.269 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 0.972-1.009 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).

[0021] 상기 화학식 I의 화합물은 주로 출발 물질인 시스-2,6-루페타진(cis-2,6-lupetazin)과 5-(2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-(2-ethoxyphenyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone)에서 복수 단계의 반응에 의하여 합성되어 취득된다.

[0022] 상기 합성 과정은 다음과 같다:



[0023]

[0024] 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)을 2,6-루페타진(2,6-lupetazin) 및 다이카본산 다이-삼차-부틸(di-tert-butyl dicarbonate)에 첨가하고, 실온(room temperature)에서 반응시킨 다음, 상기 테트라하이드로퓨란을 소진될 때까지 농축(condensing, 濃縮)시켜, 3,5-다이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라진(3,5-dimethyl-1-tert-butoxycarbonyl piperazine)(ZTH-1)이 수득된다. NMR과 질량 스펙트럼으로 분석한 결과: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.8-4.1 (br, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.2-2.5 (br, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.052- 1.067 (d, J=6Hz, 6H). MS 215[M+H]<sup>+</sup>.

[0025] 상기 ZTH-1에 테트라하이드로퓨란, 탄산 칼륨(potassium carbonate) 및 메틸 아이오다이드(methyl iodide)을 차례로 첨가하고, 실온에서 하룻밤(overnight) 동안 반응시킨 다음, 여과 및 농축하고, 잔사(residue)에 물과 다이클로로메테인(dichloromethane)을 첨가하고, 다이클로로메테인으로 세척하고, 유기층을 병합시키고, 포화된 브라인(brine)으로 세척하고, 무수(anhydrous)의 황산 나트륨(sodium sulfate)으로 건조시키고, 농축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄=1:20)로 정제하여, 3,4,5-트라이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라지딘(3,4,5-trimethyl-1-tert-butoxycarbonyl piperazine)(ZTH-2)이 수득된다. NMR과 질량 스펙트럼으로 분석한 결과: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD), δ 4.505-4.533 (m, 2H), 4.110-4.134 (m, 2H), 2.943 (s, 3H), 2.779 (br, 2H), 2.196 (s, 9H), 1.782- 1.797 (d, J=6Hz, 6H). MS 229 [M+H]<sup>+</sup>.

[0026] 상기 ZTH-2를 다이옥세인(dioxane)에 용해시키고, 냉각시키고, 포화된 염산 다이옥세인 용액(hydrochloric acid dioxane solution)을 한 방울씩 천천히 첨가하고, 실온에서 교반시킨 다음, 감압(reduced pressure) 하에서 용매를 증발시켜, 1,2,6-트라이메틸 피페라진(1,2,6-trimethyl piperazine)(ZTH-3)이 수득된다. NMR과 질량 스펙트럼으로 분석한 결과: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD) δ 4.505-4.533 (m, 2H), 3.722 (br, 2H), 3.611-3.644 (m, 2H), 3.310-3.423 (m, 2H), 2.937 (s, 3H), 1.493-1.506 (d, J=5.2Hz, 6H). MS 129 [M+H]<sup>+</sup>.

[0027] 5-(2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-(2-ethoxyphenyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone)을 클로로설포닉산(chlorosulfonic acid)에 넣고, 반응 용액을 25 °C 보다 높지 않은 온도로 유지시키고, 실온에서 반응시킨 다음, 상기 반응 용액을 쇠빙(crushed ice)에 붓고, 실온에서 기계적으로 교반시키고, 25 °C 보다 높지 않은 온도로 유지시킨 다음,

여과 및 건조하여, 5-(5-클로로설포닐-2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-(5-chlorosulfonyl-2-ethoxyphenyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone)(ZTH-4)이 수득된다. NMR과 질량 스펙트럼으로 분석한 결과: <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 7.871-7.876 (s, 1H), 7.700-7.727 (dd, J<sub>1</sub>=2Hz, J<sub>2</sub>=8.4Hz, 1H), 7.098-7.119 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.125-4.161 (m, 5H), 2.778-2.816 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.700-1.756 (m, 2H), 1.303-1.337 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.919-0.956 (t, J=7.6Hz, 3H). MS 411 [M+H]<sup>+</sup>.

[0028] 상기 ZTH-4, ZTH-3 및 트라이에틸아민(triethylamine)을 테트라하이드로퓨란에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 용매를 증발시키고, 물과 메틸렌 클로라이드(methylene chloride)를 잔사에 첨가하고, 분리하고, 포화된 중탄산 나트륨 수용액(sodium bicarbonate water solution)과 포화된 브라인 용액으로 차례로 메틸렌 클로라이드 층을 세척한 다음, 건조 및 농축하고, 상기 잔사를 에탄올로 재결정화하여, 화학식 I의 화합물(ZTH-5)이 수득된다.

[0029] 상기 ZTH-5에 무수의 메탄올을 첨가하고, 환류(reflow)될 때까지 가열되도록 교반시키고, 용액이 맑아진 후 시트르산(citric acid)을 첨가하고, 환류 반응이 완료되면 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 메탄올로 세척하고, 건조시켜, 화학식 II의 화합물(ZTH)이 수득된다.

[0030] ZTH-5 및 ZTH와 같은 ZTH-5 염들은 그 화학 구조가 cGMP의 화학 구조와 유사하여, PDE5의 촉매 도메인에 결합하는 cGMP와 경쟁할 수 있는 피라졸로 피리미딘 케톤 화합물이어서, PDE5에 의한 cGMP의 분해를 억제하고 cGMP의 농도를 증가시켜 cGMP의 농도를 정상 범위 내로 유지시킨다. ZTH-5 및 ZTH와 같은 ZTH-5 염들은 제5형 포스포다이에스터라아제의 활성을 효과적으로 억제할 수 있고, 따라서, 제5형 포스포에스터라아제 억제제로서 또는 제5형 포스포에스터라아제 저해제의 유효 성분으로서 이용될 수 있다. ZTH-5 및 ZTH와 같은 ZTH-5 염들은 발기 부전 치료, 혈소판 응집 억제, 항-혈전증, 폐 고혈압 완화, 항-심혈관계 질병, 항-천식 및 당뇨병성 위마비의 치료를 위한 차세대 약물로 개발될 수 있는 잠재성을 가진다.

[0031] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명한다.

[0032] 단, 하기 실시예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되지 아니한다.

[0033] **실시예**

[0034] (1) ZTH-5(5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-[2-ethoxyphenyl-5-(3,4,5-trimethylpiperazinyl)-sulfonyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone))의 제조:

[0035] 1. ZTH-1(3,5-다이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라진(3,5-dimethyl-1-tert-butoxycarbonyl piperazine))의 제조:

[0036] 2,6-루페타진(11.4 g, 100 mmol, 1 eq) 및 다이카본산 다이-삼차-부틸(21.8 g, 100 mmol, 1 eq)을 250 ml 플라스크에 넣은 다음 100 ml의 테트라하이드로퓨란을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 반응시키고, 상기 테트라하이드로퓨란을 농축(예, 테트라하이드로퓨란을 소진될 때까지 농축)시켜, 21.4 g의 오렌지색을 띠는 지성의 물질 ZTH-1을 수득하였고, 여기서 수율은 100 %이다.

[0037] 2. ZTH-2(3,4,5-트라이메틸-1-삼차-부톡시카보닐 피페라지딘(3,4,5-trimethyl-1-tert-butoxycarbonyl piperazine))의 제조:

[0038] ZTH-1(10.7 g, 50 mmol, 1 eq)을 250 ml 플라스크에 넣고, 100 ml의 테트라하이드로퓨란, 탄산 칼륨(10.35 g, 75 mmol, 1.5 eq) 및 메틸 아이오다이드(8.52 g, 60 mmol, 1.2 eq)을 차례로 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 반응시킨 다음, 여과 및 농축하고, 잔사(residue)에 100 ml의 물과 100 ml의 다이클로로메테인을 첨가하고, 다이클로로메테인(50 ml x 2배)으로 세척하고, 유기층을 병합시키고, 포화된 브라인(brine)으로 세척하고, 무수(anhydrous)의 황산 나트륨(sodium sulfate)으로 건조시키고, 농축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄=1:20)로 정제하여, 5.7 g의 오렌지색을 띠는 지성의 물질 ZTH-2를 수득하였고, 여기서 수율은

50 %이다.

- [0039] 3. ZTH-3(1,2,6-트라이메틸 피페라진(1,2,6-trimethyl piperazine))의 제조:
- [0040] ZTH-2(11.4 g, 50 mmol, 1 eq)를 100 ml의 다이옥세인(dioxane)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 포화된 염산 다이옥세인 용액(4 M, 25 ml, 2 eq)을 한 방울씩 천천히 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 감압(reduced pressure) 하에서 용매를 증발시켜, 백색의 고형 조 생성물 ZTH-3을 수득하였고, 이는 정제없이 바로 다음 단계를 위해 이용된다.
- [0041] 4. ZTH-4(5-(5-클로로설포닐-2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-(5-chlorosulfonyl-2-ethoxyphenyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone))의 제조:
- [0042] -10 °C의 온도에서, 5-(2-에톡시페닐)-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-(2-ethoxyphenyl)-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone)(50 g, 160 mmol)을 100 ml의 클로로설포닉산(chlorosulfonic acid)에 첨가하고, 첨가가 완료될 때까지 첨가되는 동안 반응 용액을 25 °C 보다 높지 않은 온도로 유지시키고, 실온에서 3시간 동안 반응시킨 다음, 상기 반응 용액을 쇄빙(crushed ice)에 붓고, 기계적으로 교반시키고, 25 °C 보다 높지 않은 온도로 유지시킨 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과 및 건조하여, 50 g의 백색의 고형 ZTH-4를 수득하였고, 여기서 수율은 75.9 %이다.
- [0043] 5. ZTH-5(5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤(5-[2-ethoxyphenyl-5-(3,4,5-trimethylpiperazinyl)-sulfonyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone))의 제조:
- [0044] ZTH-4(36 g, 10 mmol, 1 eq), ZTH-3(17.6 g, 10 mmol, 1 eq) 및 트라이에틸아민(60.6 g, 60 mmol, 6eq)을 500 ml의 테트라하이드로퓨란에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 용매를 증발시키고, 200 ml의 물과 200 ml의 메틸렌 클로라이드(methylene chloride)를 첨가하고, 분리하고, 포화된 중탄산 나트륨 수용액(sodium bicarbonate water solution)과 포화된 브라인 용액으로 차례로 메틸렌 클로라이드 층을 세척한 다음, 건조 및 농축하고, 상기 잔사를 10배 양의 에탄올로 재결정화하여 32 g의 백색 결정 ZTH-5를 수득하였고, 그런 다음 또 다른 50배 양의 에탄올로 재결정화하여 16.5 g의 백색 결정 ZTH-5를 수득하였고, 여기서 수율은 37 %이다.
- [0045] (2) ZTH(시트르산 5-[2-에톡시페닐-5-(3,4,5-트라이메틸피페라지닐)-설포닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-케톤 (5-[2-ethoxyphenyl-5-(3,4,5-trimethylpiperazinyl)-sulfonyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-ketone citrate))의 제조:
- [0046] 500 ml의 반응 용기(병)에, 15 g의 화합물 ZTH-5와 270 ml의 무수 메탄올을 첨가하고, 환류(reflow)될 때까지 가열되도록 교반시키고, 용액이 맑아진 후 시트르산(citric acid)을 첨가하고, 약 1.5 시간 동안의 환류 반응이 완료되면 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 메탄올(3배 x 5 ml)로 세척하고, 건조시켜, 15 g의 백색의 고형 ZTH를 수득하였다.
- [0047] 상기 (1) 및 (2)는 제조예들이고, 하기 (3)은 실험예이다.
- [0048] (3) PDE5에 대한 ZTH의 억제 효과에 관한 연구
- [0049] 1. cGMP에 작용하는 PDE5에 대한 ZTH의 억제 효과:
- [0050] 실험 방법:
- [0051] cGMP를 분해하는 PED5에 대한 서로 다른 농도의 ZTH의 인-비트로 억제 효과를 탐지하는데 효소-결합 면역흡착법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)이 이용된다. Amersham(회사)에서 제조된 cGMP biotransformation ELISA kit(별칭: cGMP biotrack enzymeimmuoassay system, EIA)의 조작 순서에 따라, cGMP의 농도를 검출했다. 시트르산 실테나필을 양성 대조군으로서 사용했다.
- [0052] 시약의 제조:
- [0053] 서로 다른 약물 농도를 갖는 ZTH 및 시트르산 실테나필의 제조:

- [0054] 일정량의 ZTH를 각각 측정하여 2차 증류수(ddH<sub>2</sub>O)에 현탁하고, DMSO를 첨가(약물 : DMSO = 1 mol : 1 ℓ)하여 그것을 용해시켜, 샘플 홀 100 μℓ에서, 최종 농도를 10<sup>-4</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-5</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-6</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-7</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-8</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-9</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-10</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-11</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-12</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>가 되도록 만들었다.
- [0055] 시트르산 실테나필 대조군도 상술한 바와 같은 방법으로 제조하였다.
- [0056] PDE5 작용 용액(PDE5 working solution)의 제조:
- [0057] 특정양의 PDE5를 취하여, 대응되는 부피의 EIA 완충 용액으로 희석하고, 최종 농도를 1 u/μℓ로 만들었고, 다음 사용을 위하여 -80 ℃의 낮은 온도 하에서 보관하였다.
- [0058] cGMP의 제조:
- [0059] 일정량의 cGMP(cGMP, Na)을 각각 측정하여 대응하는 부피의 EIA 완충 용액에 용해하여, cGMP의 최종 농도를 3200 fmol/50 μℓ로 만들었고, 다음 사용을 위하여 -20 ℃의 낮은 온도 하에서 보관하였다.
- [0060] 실험:
- [0061] cGMP에 대한 PDE5의 분해 효과:
- [0062] cGMP에 대한 PDE5의 분해 효과를 탐지하기 위하여, PDE5와 cGMP를 혼합하고, 100 μℓ의 샘플 홀에 3200 fmol cGMP를 수용시켜, 30 ℃에서 20분 동안 반응시킨다.
- [0063] PDE5에 대한 ZTH의 억제 효과:
- [0064] ZTH 및 시트르산 실테나필 양성 대조군 약물을 cGMP와 각각 혼합하고, 충분히 섞고(음성 대조군으로서 DMSO 2차 증류수 용액(DMSO ddH<sub>2</sub>O solution)의 이용을 상정함), 3 u(3 unit)의 PDE5를 첨가하고, 30 ℃에서 20분 동안 반응시켰다. 상기 100 μℓ의 샘플 홀에 3200 fmol의 cGMP를 수용시켰다. cGMP를 분해하는 PDE5에 대한 다른 농도의 ZTH 및 양성 대조군 약물의 억제를 탐지하기 위하여, 상기 약물 농도는 10<sup>-4</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-5</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-6</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-7</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-8</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-9</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-10</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-11</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-12</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>일 수 있다. 상기 시험 샘플들을 항체에 의해 코팅된 시험 홀에 첨가한 다음, 4 ℃에서 15-18 시간 동안 효과를 나타내는 항혈청(antiserum) 100 μℓ를 각각 첨가하여 반응을 중지시킨 다음, 3시간 동안 효과를 나타내는 cGMP 퍼록시다아제 결합체 50 μℓ를 첨가하여 반응을 중지시킨 다음, 세척하고, 발색을 위하여 TMB 200 μℓ를 첨가하고, BIORAD 4500 ELISA 리더를 이용하여 630 nm에서의 파장을 측정하였다. 상기 측정된 cGMP 흡광도 값에 기반하여, EIA 흡광도 공식[(표준 또는 샘플 OD-NSB OD)×100/(0 표준 OD- NSB OD)]을 이용하여 %B/BO를 계산하였다. S 커브를 맞추기 위한 선형 회귀(linear regression) 및 PROBIT 회귀 함수(PROBIT regression function)를 이용하여, PDE5에 대한 ZTH 및 시트르산 실테나필 양성 대조군 약물의 IC50를 계산하였다.
- [0065] 실험의 결과:
- [0066] cGMP에 대한 PDE5의 분해:
- [0067] PDE5는 30 ℃에서 20분 동안 cGMP와 반응하여 약 1600 fmol 내지 3200 fmol의 cGMP를 분해한다.
- [0068] cGMP를 분해하는 PDE5에 대한 ZTH의 억제 효과:
- [0069] 서로 다른 농도(10<sup>-4</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-5</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-6</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-7</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-8</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-9</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-10</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-11</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>, 10<sup>-12</sup> mol · ℓ<sup>-1</sup>)의 ZTH, 대조군 약물 및 DMSO 2차 증류수 용액 군들의, cGMP를 분해하는 PDE5에 대한 억제 효과를 비교하였다. cGMP를 분해하는 PDE5를 억제하는 ZTH의 서로 다른 농도에서 수득되는 서로 다른 흡광도(OD 값)에 기반하여, %B/BO를 계산하는 EIA 흡광도 공식[(표준 또는 샘플 OD-NSB OD)×100/(0 표준 OD- NSB OD)]을 이용하여, 상기 약물의 IC50 값이 계산된다. 선형 회귀 적합(linear regression fitting)을 이용하여, 데이터는 S 커브(P < 0.05)에 맞춰질 수 있다; PROBIT 회귀 함수를 이용하여, IC50이 계산된다. ZTH의 IC50 값은 2.12×10<sup>-9</sup> M이고, 시트르산 실테나필 양성 대조군 약물의 IC50 값은 6.958×10<sup>-9</sup> M이었다.
- [0070] 2. cAMP에 작용하는 PED5에 대한 ZTH의 효과

- [0071] 실험 방법:
- [0072] cGMP에 작용하는 PDE5에 대한 서로 다른 농도의 ZTH의 인-비트로 효과를 탐지하는데 효소-결합 면역흡착법 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)이 이용된다. Amersham(회사)에 의해 제조된 cAMP biotransformation ELISA kit(별칭: cAMP biotrack enzymeimmunoassay system, EIA)의 조작 순서에 따라, cAMP의 농도가 탐지된다. 시트르산 실테나필이 대조군으로서 이용된다.
- [0073] 시약의 제조:
- [0074] cAMP의 제조:
- [0075] 일정량의 cAMP(cAMP, Na)가 측정되어, 대응하는 부피의 EIA 완충 용액에 각각 용해되었다. 상기 cAMP의 최종 농도는 1600 fmol/50  $\mu$ l이었다. 상기 생성물은 다음 사용을 위하여 -20  $^{\circ}$ C의 낮은 온도 하에서 보관하였다.
- [0076] ZTH 및 시트르산 실테나필의 제조, 및 PDE5 작용 용액의 제조는 상술한 바와 동일하다.
- [0077] 실험:
- [0078] cAMP에 대한 PDE5의 분해 효과:
- [0079] PDE5 및 cAMP를 혼합하고, 100  $\mu$ l의 샘플 홀에 1600 fmol cAMP를 수용시켰다. 30  $^{\circ}$ C에서 20분 동안 반응시킨 뒤, cAMP에 대한 PDE5의 분해 효과를 탐지하였다.
- [0080] cAMP에 작용하는 PDE5에 대한 ZTH의 효과:
- [0081] ZTH 및 양성 대조군 약물을 cAMP와 혼합하고, 충분히 섞고(음성 대조군으로서 DMSO 2차 증류수 용액(DMSO ddH<sub>2</sub>O solution)의 이용을 상정함), 3 u(3 unit)의 PDE5를 첨가하고, 30  $^{\circ}$ C에서 20분 동안 반응시켰다. 상기 100  $\mu$ l의 샘플 홀에 1600 fmol의 cAMP를 수용시켰다. 상기 약물 농도는  $10^{-4}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-5}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-6}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-7}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-8}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-9}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-10}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-11}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>,  $10^{-12}$  mol  $\cdot$  l<sup>-1</sup>일 수 있다. 상기 시험 샘플들을 항체에 의해 코팅된 시험 홀에 첨가한 다음, 4  $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 효과를 나타내는 항혈청 (antiserum) 100  $\mu$ l을 각각 첨가하여 반응을 중지시킨 다음, 1시간 동안 효과를 나타내는 cAMP 피록시다아제 결합체 50  $\mu$ l를 첨가하여 반응을 중지시킨 다음, 세척하고, 발색을 위하여 TMB 150  $\mu$ l를 첨가하고, ELISA 리더를 이용하여 630 nm에서의 파장을 측정하였다. 상기 측정된 cAMP 흡광도 값을 근거로, EIA 흡광도 공식[(표준 또는 샘플 OD-NSB OD)  $\times$  100 / (0 표준 OD- NSB OD)]을 이용하여 %B/B0를 계산하였다. S 커브를 맞추기 위한 선형 회귀 및 PROBIT 회귀 함수를 이용하여, PDE5에 대한 ZTH 및 시트르산 실테나필 양성 대조군 약물의 IC50를 계산하였다.
- [0082] 실험 결과:
- [0083] cAMP에 대한 PDE5의 분해 효과:
- [0084] PDE5는 cAMP를 분해하지 않는다.
- [0085] cAMP에 작용하는 PDE5에 대한 ZTH의 효과:
- [0086] ZTH군, 대조 약물군 및 2차 증류수 약물 음성 대조군 간의 OD 값에 실질적인 차이는 없고(p > 0.05), S 커브는 맞출 수 없었다(P > 0.05).
- [0087] 결론:
- [0088] ZTH는 그 화학 구조가 cGMP의 화학 구조와 유사하여, PDE5의 촉매 도메인에 결합하는 cGMP와 경쟁할 수 있는 피라졸로 피리미딘 케톤(pyrazolo pyrimidine ketone) 화합물이어서, cGMP를 분해하는 PDE5를 억제하고, cGMP의 농도를 증가시킨다.
- [0089] cGMP를 분해하는 PDE5에 대한 ZTH의 억제 효과에 관한 연구 결과, ZTH의 IC50는  $2.12 \times 10^{-9}$  M으로 계산되고, 상기 양성 대조 약물의 IC50는  $6.958 \times 10^{-9}$  M으로 계산되었다. 상기 결과는 ZTH가 cGMP를 분해하는 PDE5를 억제할 수 있고, 투여량(dosage)에 의존성을 가지며, 매우 좋은 PDE5 억제제임을 암시한다. PDE5 효소의 억제 활성은 시트르산 실테나필보다 현저히 우수하다. 따라서, 이는 발기 부전 치료, 혈소판 응집 억제, 항-혈전증, 폐 고혈압 완화, 항-심혈관계 질병, 항-천식 및 당뇨병성 위마비의 치료를 위한 차세대 약물로 개발될 수 있는 잠재성

을 가진다.

- [0090] 상기 실험예에서, 비록 ZTH의 실험 데이터만이 개시되어 있지만, ZTH가 ZTH-5의 시트르산 염이고, ZTH-5가 ZTH와 유사한 구조를 갖는다(예, ZTH-5와 ZTH-5의 시트르산 염 이외의 염들은 ZTH와 유사한 구조를 가지고, 공통되는 피라졸로 피리미딘 케톤 구조를 가진다)는 관점에서, ZTH의 실험적 효과로부터, ZTH-5 및 ZTH-5의 시트르산 염 이외의 염들은 cGMP를 분해하는 PDE5를 억제하는 효과가 있어 PDE5의 억제제가 되고, 발기 부전 치료, 혈소판 응집 억제, 항-혈전증, 폐 고혈압 완화, 항-심혈관계 질병, 항-천식 및 당뇨병성 위마비의 치료를 위한 차세대 약물로 개발될 수 있는 잠재성을 가진다는 점이 유추될 수 있다.