



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 007 840 T2 2008.04.10**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 460 077 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 007 840.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 006 048.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **15.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.04.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 487/04 (2006.01)**

**A61K 31/519 (2006.01)**

**A61P 15/10 (2006.01)**

**C07D 473/30 (2006.01)**

**A61K 31/496 (2006.01)**

**C07D 239/00 (2006.01)**

**C07D 231/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**10312021 18.03.2003 DE**

**10405392 04.02.2004 DE**

(73) Patentinhaber:

**The Jordanian Pharmaceutical Manufacturing Co.  
Ltd., Naor, JO**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR**

(72) Erfinder:

**Badwan, Ali Adnan, 11710 Naor, JO**

(54) Bezeichnung: **Pyrazolopyrimidinon und ihre Verwendung als PDE-Inhibitoren**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft neue Zusammensetzungen umfassend Pyrazolopyrimidone sowie die Verwendung der Zusammensetzungen zur Herstellung eines Medikaments.

**[0002]** Substituierte Pyrazolopyrimidone sind im Stand der Technik gut bekannt, insbesondere als krampflösende Mittel, Beruhigungsmittel und entzündungshemmende und antisekretorische Magenmittel (US-Patent Nr. 3,939,161) und zur Verwendung in der Behandlung von kardiovaskulären Störungen (US-Patent Nr. 4,666,908).

**[0003]** Eine frühe Generation von PDE-Inhibitoren zeigte pharmakologische Wirkungen auf mehr als eine PDE. Dies ist so aufgrund einer riesigen Verteilung von PDEs in unterschiedlichen Organen im Körper und des Mangels eines vollständigen Verständnisses des Mechanismus solcher Inhibitoren. Obwohl PDE-Inhibitoren beansprucht werden, um selektiver auf eine PDE-Familie zu wirken, wird jedoch in ihrer pharmakologischen Wirkung gezeigt, auf mehr als eine einzelne Stelle (Organ) zu wirken. Dies kann ihrer Struktur zugeschrieben werden, welche üblicherweise eine Kombination aus zwei aktiven Teilen ist.

**[0004]** Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion unterliegt einem immensen Fortschritt. Drei Hauptmedikamente als Phosphodiesteraseinhibitoren, nämlich Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil, sind kommerziell erhältlich. Von diesen Verbindungen ist bekannt, daß sie eine beträchtliche Toxizität und Nebenwirkungen zeigen.

**[0005]** EP 1 022 026 A2 offenbart Verfahren zur Behandlung einer Nitrat-induzierten Toleranz bei einem Säugetier durch Verabreichen einer spezifischen Verbindung in einer Nitrat-induzierten Toleranzbehandlungsmenge. Ebenfalls offenbart sind pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung einer Nitrat-induzierten Toleranz bei einem Säugetier, umfassend eine Nitrat-induzierte Toleranzbehandlungsmenge dieser Verbindung.

**[0006]** N.K. Terrett, A.S. Bell, D. Brown und P. Ellis, „Sildenafil, a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction“ Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Band 6, Nr. 15, S. 1819-1824, 1996, offenbaren 5-(2'-Alkoxyphenyl)pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, welche potente und selective Inhibitoren der cGMP-Phosphodiesterase vom Typ 5 sowohl für Kaninchenblutplättchen als auch für menschlichen Schwellkörper sind.

**[0007]** EP 0 201 188 A1 offenbart 5-substituierte Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on-Verbindungen, Zusammensetzungen, Verfahren zur Verwendung und Verfahren zur Herstellung der Verbindungen. Diese Verbindungen sind bei der Behandlung kardiovaskulärer Störungen, wie Herzversagen oder Herzinsuffizienz, geeignet. Die Verbindungen binden Adenosinrezeptoren und inhibieren selektiv Phosphodiesterase.

**[0008]** Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Zusammensetzungen bereitzustellen, die zur Herstellung eines Medikaments, das als PDE-Inhibitor wirkt, verwendet werden können, wie für die Behandlung erektiler Dysfunktion, welche eine ausreichende Aktivität aufweisen und verminderte Toxizität und Nebenwirkungen im Vergleich zu gegenwärtigen Medikamenten zeigen.

**[0009]** Diese Aufgabe wird durch die neuen Zusammensetzungen erreicht, wie sie in Anspruch 1 und 2 offenbart werden, sowie durch die Verwendungen gemäß Ansprüchen 8 und 9.

**[0010]** Weiter bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen offenbart. Verbindung B ist in EP 1 219 614 A1 offenbart.

**[0011]** Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Wirkung der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung auf PDE-enhaltende Gewebe höher ist verglichen mit Verbindungen, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Insbesondere zeigen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine synergistische Wirkung auf PDE-enhaltende Gewebe, wobei die Wirkung höher ist als für jede molekulare Einheit alleine oder wenn beide Teile zusammen in einer Verbindung verknüpft sind.

**[0012]** Überraschenderweise wurde ebenfalls gefunden, daß Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung insbesondere aktiv sind für die Behandlung erektiler Dysfunktion mit einer stark verbesserten Effizienz. Experimente haben gezeigt, daß solche Zusammensetzungen wenigstens so aktiv und günstiger sind bezüglich der Toxizität und der Nebenwirkungen als das gegenwärtig am häufigsten verwendete Medikament für die Behandlung erektiler Dysfunktion, nämlich Sildenafil (Viagra®).

**[0013]** Gegenwärtig werden beste Ergebnisse erhalten für Zusammensetzungen mit einer Verbindung (A), bei der  $R_1$  und  $R_2$  beides Wasserstoff sind,  $R_3$  Methyl ist und  $R_4$  n-Propyl ist. Ebenfalls ist bevorzugt für die Verbindung (B) der Zusammensetzungen, daß X N ist,  $R_0$  H, Methyl, Methoxy oder Ethoxy ist.

**[0014]** Die überraschende Wirkung, die durch die vorliegende Erfindung erzielt wird, wird nun weiter veranschaulicht im Beispielsabschnitt unter Bezugnahme auf die beigefügte Zeichnung ([Fig. 1](#)), die für eine einzelne Verbindung A, eine einzelne Verbindung B, eine Mischung von Verbindungen A und B und Sildenafil die Abhängigkeit des Rests der maximalen ACH-Kontraktion (%) (residual of maximum ACH contraction) von der Konzentration der Verbindungen zeigt. Die verwendete Verbindung A weist die Struktur der Formel (III) auf, wobei  $R_1$  und  $R_2$  beides Wasserstoff sind,  $R_3$  Methyl ist und  $R_4$  n-Propyl ist. Wie klar aus der Figur erkannt werden kann, zeigt die Mischung beider Verbindungen A und B eine überlegene Aktivität verglichen mit jeder Verbindung alleine und sogar eine verbesserte Aktivität als Sildenafil.

**[0015]** Ferner wurde der Effekt der Verabreichung der obigen Zusammensetzungen durch Verabreichung derselben sowohl an Ratten als auch Kaninchen untersucht.

**[0016]** Der Zweck der Untersuchung war, die biologische Aktivität der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung mit derjenigen von Sildenafil zu vergleichen. Insbesondere wurden die Erektionsepisoden und die Peniserektionsindizes der Verbindungen und Zusammensetzungen in der Behandlung männlicher Ratten und Kaninchen bestimmt.

**[0017]** Der Peniserektionsindex (penile erection index) (PEI) wird berechnet oder ausgedrückt als der Prozentanteil an Ratten oder Kaninchen, die wenigstens ein Auftreten einer Peniserektion zeigen, multipliziert mit der Anzahl an Gesamtauftritten, innerhalb einer Zeitdauer von zwei Stunden. Details der Bestimmung der PEI-Werte können beispielsweise in H.H. Ang und M.K. Sim, Effects of Eurycoma longifolia Jack on Penile Erection Index and Homosexual Mounting in Rats, Pharmaceutical Sciences, 3 (1997), 117-19; und A. Benassi-Benelli, F. Ferrari und B. Pellegrini Quaratotti, Penile Erection Induced by Apomorphine and N-n-propyl-norapomorphine in Rats, Arch. Int. Pharmacodyn 242 (1979), 241-247 gefunden werden. Das Auftreten ist eine Beschreibung für eine Ratte, die an ihrem Penis saugt.

**[0018]** Kaninchenexperimente wurden gemäß E. Bischof und K. Schneider, „International Journal of Impotence Research“, 13 (2001) 230-235 durchgeführt, und Rattenexperimente wurden gemäß EP 1 057 829 A1 durchgeführt.

**[0019]** Eine Untersuchung des Peniserektionsindex für Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit ergab die in Tabelle 1 für Sildenafil und die Verbindung (III) angegebenen Ergebnisse.

Tabelle 1

Zeit (min)	Sildenafil	Verbindung III
0	0	0
5	18,318	12,8
10	16,694	9,5
15	15,22	7,4
20	13,108	5
30	11,218	1,8
40	7,364	1,8
50	2,94	1

**[0020]** Die Daten aus Tabelle 1 zeigen, daß Sildenafil eine größere Wirksamkeit als Verbindung III aufweist. Jedoch ist der überraschende Effekt, daß die Verwendung einer Zusammensetzung, wie sie in der vorliegenden Erfindung offenbart wird, zu einem beinahe ähnlichen Effekt wie demjenigen von Sildenafil führt, jedoch ist bei einer optimalen Konzentration und bei optimalen Mischungsverhältnissen die Nebenwirkung des Medikaments basierend auf den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kleiner als für Sildenafil. Selbstverständlich wird das Verhältnis abhängen von der Zielmedikation, beispielsweise erektile Dysfunktion oder einer Asthmabehandlung, etc.

**[0021]** Ferner wurde der Effekt auf die Penislänge bei Ratten untersucht und die folgenden Ergebnisse werden in Tabelle 2 für eine Verbindung, wie sie in der Erfindung offenbart wird, und in Tabelle 3 für Sildenafil gegeben. Die Penislänge ist anzeigend für die Wirksamkeit des verabreichten Medikaments.

Tabelle 2

Verbindung III

Dosis mg/kg	Anzahl an Ratten	Anzahl an Auftritten	PEI
Vehikel	10	0	0
2	10	7	280
5	10	13	910
10	10	8	400
20	10	9	270

Tabelle 3

Sildenafil

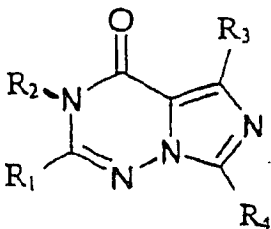
Dosis mg/kg	Anzahl an Ratten	Anzahl an Auftritten	PEI
Vehikel	10	0	0
0,0781	10	3	90
0,1562	10	5	150
0,3125	10	7	350
0,6250	10	14	980

**[0022]** Merkmale, die in der Beschreibung, in den Ansprüchen und in der Zeichnung offenbart werden, können sowohl getrennt als auch in irgendeiner Kombination zur Verwirklichung der Erfindung in ihren unterschiedlichen Formen wesentlich sein.

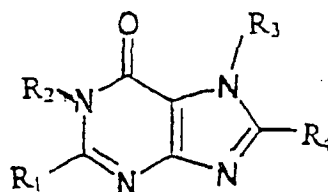
### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die eine Mischung umfaßt einer Verbindung (A), dargestellt durch eine der Strukturformeln:

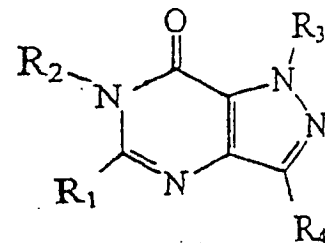
(I)



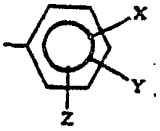
(II)



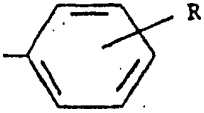
(III)



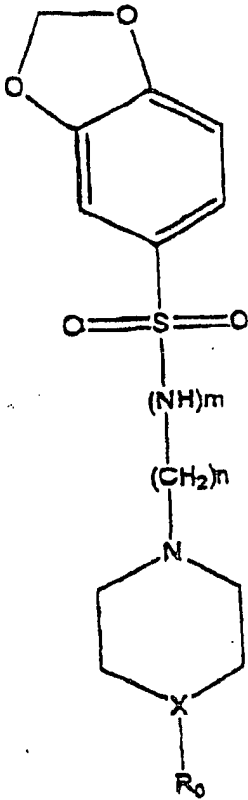
wobei  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Amino, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkinyl, Halogenalkyl, Alkylaryl, Aryl, Aralkyl, Alkoxy, Carboxy oder Heterocyclyl sind, wobei alle diese Substituenten substituiert oder unsubstituiert sind, mit Ausnahme von Formel (III), bei der  $R_1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Halogenalkyl, Piperidinomethyl, Methoxymethyl, N-Methylpiperazinomethyl, Carboethoxy, p-Chlorphenoxyethyl oder  $Ar-(CH_2)_n$  ist, wobei  $n$  0-4 ist; und wobei  $Ar$



oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl ist, wobei X, Y und Z unabhängig (1) Wasserstoff; (2) niederes Alkyl mit eins bis sechs Kohlenstoffatomen einschließlich; (3) Halogen; (4) Hydroxyl; (5) niederes Alkoxy mit eins bis sechs Kohlenstoffatomen, einschließlich; (6) Nitro; (7) Amino; (8)  $\text{NR}'\text{R}''$ , wobei  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  jeweils unabhängig (a) Wasserstoff oder (b) niederes Alkyl mit eins bis sechs Kohlenstoffatomen einschließlich, optional substituiert mit (i) Amino, (ii) Morpholino oder (iii) Cycloalkyl mit fünf bis sieben Kohlenstoffatomen, einschließlich, sind; (9) Sulfo; oder (10)  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ , wobei  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß nicht alle X, Y und Z gleichzeitig Nitro, Amino oder  $\text{NR}'\text{R}''$  sein können; und wobei  $\text{R}_2$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Phenyl oder



ist, wobei R ein Substituent der Gruppe bestehend aus Halogen, Methyl, Trifluormethyl und  $\text{Di}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylamino}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyloxy}$  ist; wenn  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  beide Methyl sind, und pharmazeutisch annehmbare Salze derselben, und einer Verbindung (B), die dargestellt ist durch die Strukturformel



wobei

X ausgewählt ist aus N und C;

$\text{R}_0$  ausgewählt ist aus H, einer niederen Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer niederen O-Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer niederen Aldehydgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Benzylgruppe, einer Phenylgruppe, einer Phenylgruppe, die mit Halogen oder O-Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, einer heterocyclischen Amingruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, die mit O-Alkyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und einer Furylgruppe;

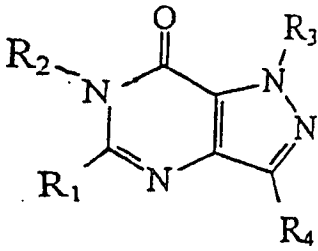
$n$  0, 1, 2, 3 oder 4 ist;

$m$  0 oder 1 ist;

und pharmazeutisch annehmbare Salze derselben.

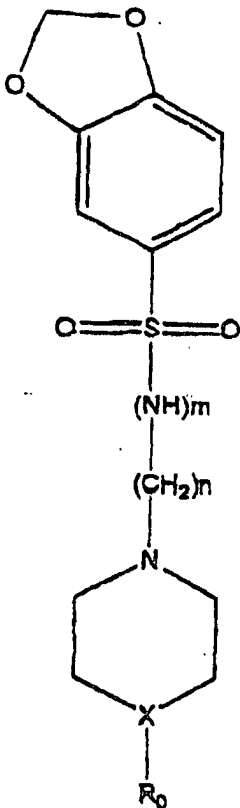
2. Zusammensetzung umfassend eine Mischung von Verbindung (III)

(III)



1

wobei  $R_1$  und  $R_2$  beide Wasserstoff sind,  $R_3$  Methyl ist und  $R_4$  n-Propyl ist, und Verbindung (B), die durch die Strukturformel:



dargestellt wird, wobei

X ausgewählt ist aus N und C;

$R_0$  ausgewählt ist aus H, einer niederen Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer niederen O-Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer niederen Aldehydgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Benzylgruppe, einer Phenylgruppe, einer Phenylgruppe, die mit Halogen oder O-Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, einer heterocyclischen Amingruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einer Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, die mit O-Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und einer Furylgruppe;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist;

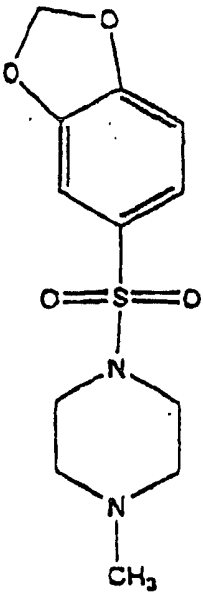
m 0 oder 1 ist;

und pharmazeutisch annehmbare Salze derselben.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei X N ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei  $R_0$  ausgewählt ist aus H, Methyl, Methoxy und Ethoxy.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Verbindung (B) die folgende ist:



6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> beide Wasserstoff sind, R<sub>3</sub> Methyl ist und R<sub>4</sub> n-Propyl ist.

7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, weiter umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel, Vehikel oder Träger.

8. Verwendung einer Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1 bis 7 für die Herstellung eines Medikaments, das als ein PDE-Inhibitor wirkt.

9. Verwendung nach Anspruch 8 für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung erektiler Dysfunktion.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figure 1

