63

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002747 00000031 Folios: 61
Fecha (AMD): 2000-02-22 14:40:54
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

70

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor
JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Desarrollo Económico
E. S. D.

Ref.: Expediente No. **00.002.747**
Solicitud de Patente de Invención titulada : "**UTILIZACION DE IMIDAZO [1,5-A]-PIRIDO[3,2-E]-PIRAZINONAS COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA DIFUCION ERECTIL, COMO INHIBIDORES DUALES DE LA FOSFODIESTERASA 3 Y DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDIACA, HIPERIONIA PULMUNAR Y ANGIOPATIAS, QUE ESTAN ACOMPAÑADAS DE UNA IRRIGACION SANGUINEA REDUCIDA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION".**

Solicitante: **ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH.**

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma y actuando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, atentamente me permito presentar las copias certificadas de los documentos de Prioridad **Alemana** No.**199 02 082.5** del **20 de Enero de 1.999** y No.**199 61 302.8** del **18 de Diciembre de 1999,** junto con su traducción.

En consecuencia atentamente solicito a Ud. se anexen dichos documentos al expediente arriba citado y se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

Del Señor Jefe, Atentamente,

Margarita Castellanos

Margarita Castellanos Abondano
T.P.A. No. **58.236**
C.C No.39.773.330 de Usaquén
Carrera 9 No. 93 - 09
Teléfonos :610 74 80 -610 74 60

Santa Fe de Bogotá, D.C., 22 FEB. 2000
MCA/4729.

3362
Z (A)
31 64

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die Arzneimittelwerk Dresden GmbH in Radebeul/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen als Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 zur Therapie von erectiler Dysfunktion und Verfahren zu deren Herstellung"

am 20. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 24. November 1999
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

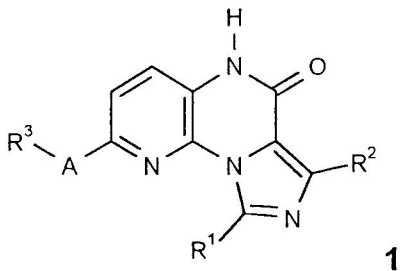
Wehner

Aktenzeichen: 199 02 082.5

Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen als Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 zur Therapie von erectiler Dysfunktion und Verfahren zu deren Herstellung

Technisches Gebiet

Diese Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel **1** als Wirkstoffe zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (Impotenz), Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten.



1

Stand der Technik

Die Impotenz des Mannes kann definiert werden als dessen Unfähigkeit zum Geschlechtsverkehr aufgrund fehlender Erektion und/oder dem Ausbleiben der Ejakulation. Von einer erektilen Dysfunktion spricht man, wenn die Erektion bezüglich der Stärke oder Dauer nicht für den Geschlechtsverkehr ausreicht.

Erektionsstörungen betreffen etwa 10 % der männlichen Bevölkerung. Männer im Alter zwischen 40 und 70 Jahren sind mit etwa 52 % davon besonders betroffen. Weltweit leiden mehrere Millonen Männer an dieser Erkrankung (allein in Deutschland ca. 7,5 Millionen), die in den meisten Fällen organisch, seltener psychisch, bedingt ist. Die erektile Dysfunktion ist ein verbreitetes Problem unter älteren Männern, besonders wenn andere chronische Erkrankungen wie Bluthochdruck, Atherosclerosis und Diabetes vorliegen.

Obwohl verschiedene Wirkstoffe eine Erektion induzieren können, wirken diese nur nach einer Injektion direkt in den Penis (intracavernös, i.c.) oder Instillation in die Harnröhre (intraurethral). Diese Form der Pharmakotherapie ist seit mehr als 10

Jahren verfügbar und beinhaltet die i.c.-Injektion von vasoaktiven Substanzen wie Papaverin, Phenoxybenzamin, Phentolamin, Moxisylyt und Prostaglandin E_1 (PGE_1). Die i.c.-Anwendung dieser Substanzen ist jedoch oft von schweren Nebenwirkungen wie Priapismus, Schmerzen oder Penisfibrose begleitet. PGE_1 kann intraurethral und Nitroglyzerin sowie Minoxidil können transdermal (am Penis) angewandt werden. Dies kann jedoch Nebenwirkungen sowohl beim Mann als auch bei der Partnerin verursachen.

Eine Alternative zur Pharmakotherapie ist die chirurgische Intervention durch Implantation von Prothesen. Diese Form der Therapie wird wegen der zu erwartenden Spätkomplikationen (Infektionen, Durchblutungsstörungen) kaum vom Patienten akzeptiert.

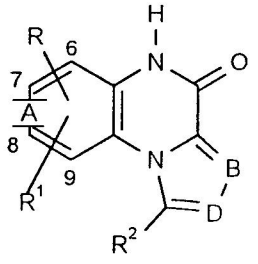
Ein Durchbruch in der Therapie der erektilen Dysfunktion war die Einführung von Sildenafil (Viagra®) durch Pfizer in den USA und Europa. Sildenafil ist ein oral wirksamer Phosphodiesterase 5- (PDE5) Hemmer, der nicht direkt eine Erektion hervorruft, sondern die Wirkung des durch sexuelle Stimulation im Penis freigesetzten Stickoxids (NO) verstärkt. NO bewirkt ebenso wie dessen 'second messenger' cGMP eine Gefäßerweiterung im Corpus cavernosum (Schwellkörper), so daß vermehrt Blut einströmen kann, das die Erektion bewirkt.

Phosphodiesterasen (PDE) sind eine Isoenzym-Familie, zu der bisher 7 verschiedene Isoenzyme zugeordnet werden konnten. PDE-Enzyme spalten durch Hydrolyse cyclisches Guanosin-3´,5´-monophosphat (cGMP) bzw. cyclisches Adenosin-3´,5´-monophosphat (cAMP), die als 'second messengers' in einer Vielzahl von Zellen vorkommen. Die Phosphodiesterase 5 (PDE 5) ist cGMP-spezifisch und dominiert im Gewebe von humanem Corpus cavernosum.
Die Hemmung der PDE5 in humanem Corpus cavernosum führt zum Anstieg des durch NO induzierten intrazellulären cGMP-Spiegels. Damit verbunden ist eine Relaxation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und in der Folge eine Erektion.

Inhibitoren der PDE 5 sind somit als Therapeutika für die Indikation der erektilen Dysfunktion geeignet. Es besteht dabei vor allem ein Bedarf an solchen neuen Inhibitoren der PDE 5, die als oral applizierbare Wirkstoffe eingesetzt werden können.

Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone sind als Wirkstoffe für die Therapie von erektiler Dysfunktion bisher völlig unbekannt.

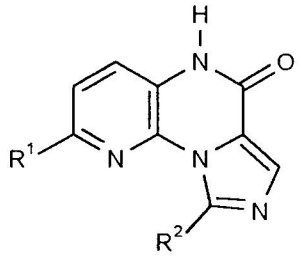
Das Europa - Patent 0 400 583 betrifft Imidazochinoxaline der allgemeinen Formel



worin A für die Positionen 7 oder 8 ein Stickstoffatom oder CH , B und D ein Stickstoffatom oder CH beziehungsweise ein substituiertes Kohlenstoffatom bedeuten und die Reste R , R^1, R^2 Wasserstoff oder verschiedene organische Substituenten darstellen .

Für diese Verbindungen wird eine gefäßerweiternde Wirkung angegeben .

Von D.D.Davey et al. (J. Med. Chem. **34** (1991), 2671-2677) wurden neben verschiedenen Imidazo[1,2-a]-chinoxalinonen auch 2 Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel

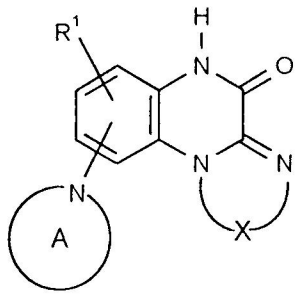


beschrieben, für die zum einen R^1 = H und R^2 = C_2H_5 ,

sowie zum anderen R^1 = 2-Methylimidazolo- und R^2 = CH_3

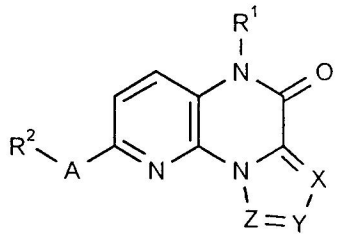
bedeuten. Beide Verbindungen werden als PDE 3 Inhibitoren mit positiv inotroper Wirkung charakterisiert.

Die Patentanmeldung WO 93/20 077 bezieht sich auf Imidazochinoxalinone der allgemeinen Formel



wobei A für 5-Ring-Heterocyclen mit 2 oder 3 Stickstoffatomen im Ring steht , R^1 NO_2 oder CF_3 sein kann und X für verschiedene , zum Teil Stickstoff enthaltende Ketten mit bis zu 4 Kettengliedern steht.
Diese Verbindungen werden als Glutamat - Rezeptor Antagonisten mit psychotroper sowie antiischämischer Wirkung beschrieben.

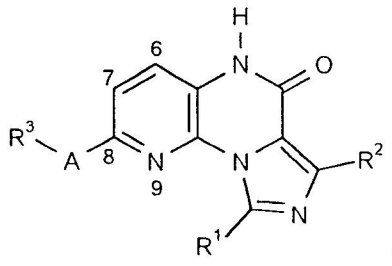
Im Patent DE 195 10 965 werden Pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel



beansprucht. Dazu gehören auch Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone. Für diese wurde R^1 jedoch nur dann als Wasserstoff erklärt, wenn A = N-R^3 (R3 = H, $C_{1...6}$-Alkyl) bedeutet. Für die beanspruchte Stoffgruppe wurden antiasthmatische und antiallergische Eigenschaften dargestellt.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel 1



1

worin

A für O oder NH steht,

R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und

Wasserstoff, sowie

$-C_{1...8}$-Alkyl, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$-Alkyl, $-N(C_{1...6}\text{-Alkyl})_2$, $-NHC_{6...14}$Aryl, $-N(C_{6...14}\text{Aryl})_2$, $-N(C_{1...6}\text{Alkyl})(C_{6...14}\text{Aryl})$, $-NO_2$, -CN, -COOH, $-COOC_{1...5}$Alkyl, $-(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1...6}$-Alkyl, $-O-C_{6...14}$-Aryl, $-S-C_{1...6}$-Alkyl, $-S-C_{6...14}$Aryl, $-OSO_2C_{1...6}$Alkyl, $-OSO_2C_{6...14}$Aryl, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3...14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

$-C_{2...8}$-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$-Alkyl, $-N(C_{1...6}\text{-Alkyl})_2$, $-NHC_{6...14}$Aryl, $-N(C_{6...14}\text{Aryl})_2$, $-N(C_{1...6}\text{Alkyl})(C_{6...14}\text{Aryl})$, $-NO_2$, -CN, -COOH, $-COOC_{1...5}$Alkyl, $-(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1...6}$-Alkyl, $-O-C_{6...14}$-Aryl, $-S-C_{1...6}$-Alkyl, $-S-C_{6...14}$Aryl, $-OSO_2C_{1...6}$Alkyl, $-OSO_2C_{6...14}$Aryl, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

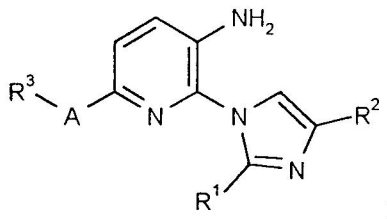
$-C_{2...8}$-Alkinyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$-Alkyl, $-N(C_{1...6}\text{-Alkyl})_2$, $-NHC_{6...14}$Aryl, $-N(C_{6...14}\text{Aryl})_2$, $-N(C_{1...6}\text{Alkyl})(C_{6...14}\text{Aryl})$, $-NO_2$, -CN, -COOH, $-COOC_{1...5}$Alkyl, $-(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1...6}$-Alkyl, $-O-C_{6...14}$-Aryl, $-S-C_{1...6}$-Alkyl, $-S-C_{6...14}$Aryl, $-OSO_2C_{1...6}$Alkyl, $-OSO_2C_{6...14}$Aryl, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten

organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären Ammoniumsalzen gewonnen werden können.

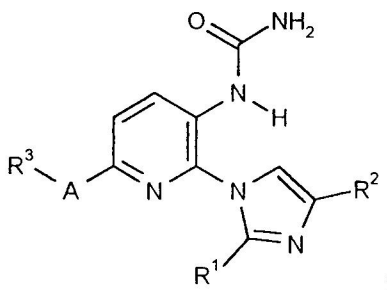
Bei Verbindungen nach Formel **1** mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom betrifft die Erfindung die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechend Formel **1**.
Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **1** mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von A, R^1, R^2 und R^3 hergestellt, indem 3-Aminopyridine der Formel **2** mit identischer Bedeutung von A, R^1, R^2 und R^3



2

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure mit einem Cyanat umgesetzt werden. Die dabei entstehenden Harnstoffe der Formel **3** mit identischer Bedeutung von A, R^1, R^2 und R^3



3

werden nachfolgend in einem organischen Lösungsmittel so erhitzt, daß eine Cyclisierung zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** erfolgt.

Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren besonders bevorzugte Variante zur Herstellung der Harnstoffe der Formel **3** besteht in der Verwendung von Alkalicyanaten.

Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren bevorzugte Variante zur Herstellung der Harnstoffe der Formel **3** besteht in der Umsetzung in protischen Lösungsmitteln, besonders bevorzugt in Essigsäure.

Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren bevorzugte Variante zur Herstellung der Harnstoffe der Formel **3** besteht in der Umsetzung in Gegenwart einer Mineralsäure, besonders bevorzugt in Gegenwart einer mit dem verwendeten Lösungsmittel mischbaren konzentrierten Mineralsäure, wie beispielsweise in Gegenwart von konz. Salzsäure.

Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren bevorzugte Variante zur Cyclisierung der Harnstoffe der Formel **3** unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** besteht in der Verwendung von Lösungsmitteln mit einem Siedepunkt > 80 °C, besonders bevorzugt von Lösungsmitteln mit einem Siedepunkt > 100 °C.

Eine im Sinne der erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren bevorzugte Variante zur Cyclisierung der Harnstoffe der Formel **3** unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** besteht in der Durchführung der Reaktion bei einer Reaktionstemperatur von > 80 °C, besonders bevorzugt bei einer Reaktionstemperatur > 100 °C.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß sie als neue Therapeutika für die Indikation der erektilen Dysfunktion oral appliziert werden können.

Es ist weiterhin Bestandteil dieser Erfindung, daß die in den Ausführungsbeispielen beschriebene Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen für die orale Applikation besonders bevorzugt verwendet wird.

Die orale Applikation von 5-200 mg der Verbindung vor dem Geschlechtsverkehr stellt das bevorzugte Therapieschema dar. Die Verbindung kann auch als Lösung parenteral, oral, buccal oder sublingual angewandt werden.

Arzneimittel, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln bzw. Hilfsstoffen enthalten sowie Verfahren zur Herstellung dieser Arzneimittel sind ebenfalls Bestandteil dieser Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 und die Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 enthalten, können sowohl einzeln, als auch in Kombination untereinander eingesetzt werden.

Es ist weiterhin Bestandteil dieser Erfindung, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als veterinärmedizinische Therapeutika zur Prophylaxe und Therapie von erektiler Dysfunktion bei männlichen Säugetieren verwendet werden können. Die Dosierung, das Appliaktionsschema und galenische Formulierung der Verbindung erfolgt unter Beachtung von Speziesunterschieden und den Erfordernissen der tierärztlichen Praxis.

Ausführungsbeispiele

8-Methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon (1)

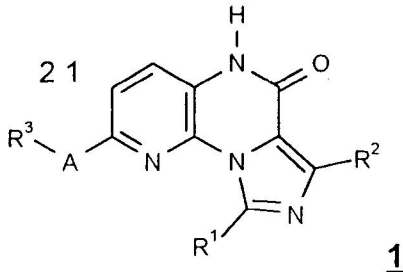
29,6 g (0,1 mol) 3-Amino-6-methoxy-2-(4-methyl-2-propylimidazol-1-yl)-pyridin werden in 165 ml Essigsäure vorgelegt und mit einer Lösung von 11,8 g (0,14 mol) Kaliumcyanat in 15 ml Wasser versetzt. Danach werden unter Rühren 15,5 ml konzentrierte Salzsäure (37 %ig) zugegeben und das Gemisch bei 25-30 °C 4 Stunden gerührt. Danach wird die Reaktionslösung mit 400 ml Wasser versetzt und mit konzentrierter Natronlauge auf pH = 8 gestellt. Unter Eiskühlung kristallisiert dabei N-[6-Methoxy-2-(4-methyl-2-propyl-imidazol-1-yl)-pyrid-3-yl]-harnstoff aus. Dieses Zwischenprodukt wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und bei 60 °C getrocknet.

Dieser Harnstoff wird in 100 ml DMF 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Durch anschließende Kühlung der Reaktionslösung mit Eis kristallisiert das Produkt aus. Es wird abgetrennt, mit DMF gewaschen und bei 80 °C getrocknet.

Ausbeute: 14 g (51 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 294 - 295 °C

Unter Verwendung der angegebenen beispielhaften Variante können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel **1** hergestellt werden , von denen folgende beispielhaft angeführt werden :



1

Verb.	A	R^1	R^2	R^3	Schmelzpkt. [°C]
1	O	C_3H_7	CH_3	CH_3	294-295 (DMF)
2	O	H	H	CH_3	314-317 (DMF)
3	O	H	CH_3	CH_3	321-323 (DMF)
4	O	CH_3	H	CH_3	309-311 (DMF)
5	O	C_3H_7	H	CH_3	289-290 (DMF)
6	O	C_2H_5	CH_3	H	320 zers. (DMF)
7	O	C_2H_5	CH_3	CH_3	314-315 (DMF)
8	NH	C_2H_5	CH_3	CH_2-C_6H_5	276-278 (DMF)
9	O	C_2H_5	CH_3	$(CH_2)_3$-OH	303-305 zers. (DMF)
10	O	C_2H_5	CH_3	$CH_2(C=O)CH_3$	312-314 zers. (DMF)
11	O	C_2H_5	CH_3	CH_2-2-pyridyl	299-301 (DMF)
12	O	C_6H_5	H	CH_3	323 (DMF)
13	O	H	C_6H_5	CH_3	326 zers. (DMF)

Herstellung einer oral applizierbaren Lösung für die Verbindung **1**

Die Verbindung **1** kann zum Beispiel im Verhältnis von 10-50 mg pro ml in 1 N Salzsäure gelöst werden. Bei weiterer Verdünnung mit destilliertem Wasser, dem 10 Volumen% Polyethylenglycol-660-12hydroxystearat (Solutol® HS 15) zugesetzt werden, im Verhältnis 1:9 erhält man eine klare Lösung, die 1-5 mg/ml der Verbindung **1** enthält und als Trinklösung verwendet werden kann.

Die beschriebene Lösung ist auch für Injektionszwecke geeignet. Hierfür, ist eine Sterilisation der Lösung durch Filtration über Membranfilter erforderlich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 5. Ihr therapeutisches Potential wird *in vitro* beispielsweise durch die Verstärkung der Wirkung von NO auf die intrazellulären cGMP-Spiegel in Fibroblasten der Ratte und die Relaxation von humanem Corpus Cavernosum belegt.

Inhibition der Phosphodiesterase 5

Die PDE 5-Aktivität wird in Enzympräparationen aus humanen Thrombocyten bestimmt. Humanes Blut wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei Raumtemperatur wird das thrombocytenreiche Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die Thrombocyten werden durch Ultraschall lysiert und im PDE 5-Assay eingesetzt.

Die Phosphodiesterase-Aktivität wird mit einigen Modifizierungen nach der von Thompson et al. beschriebenen Methode bestimmt. (Thompson, W.J.; Appleman, M.M. , Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92).

Die Reaktionsmischungen enthalten 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM $MgCl_2$, die Inhibitoren in variablen Konzentrationen, die Enzympräparation sowie die zur Erfassung des einzelnen Isoenzymes PDE 5 notwendigen weiteren Komponenten (siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates 0,5 µM [^{3}H]-cGMP (ca. 6000 CPM/Test) wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100 ml.

Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE 5 -Aktivität nicht beeinflußt. Nach dem Start der Reaktion mittels Substrat-Zugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Durch ein Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110 °C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von 30 µl 5´-Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus Crotalus adamanteus) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37°C. Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils 400 µl einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol (1+1+1) zugegeben, gut gemixt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. 200 µl Aliquotes des Überstandes werden direkt in Szintillationgefäße überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillator werden die Proben im Betacounter gemessen. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von 100 µM IBMX bei der Bestimmung der PDE 5 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 5 IC_{50} - Werte im Bereich von 10^{-9} bis 10^{-5} M bestimmt.

Beispielsweise wurden für ausgewählte Ausführungsbeispiele folgende Werte bestimmt:

Beispiel	IC_{50} [µmol/l]
1	0,01
5	0,12
7	0,10
8	0,07

Induktion der NO-Produktion in Fibroblasten (Ratte)

Fetale Lungen-Fibroblasten der Ratte (Rat fetal lung fibroblast cells (RFL-6) stellen ein geeignetes Medium dar, um die Beeinflussung der Wirkung von NO auf intrazelluläre cGMP-Spiegel zu untersuchen (Ishii et al. 1991). Der Grund-mechanismus ist auf die glatte Gefäßmuskulatur im Corpus cavernosum übertragbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verstärken konzentrationsabhängig den durch den NO-Donor S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamin induzierten Anstieg der intrazellulären cGMP-Spiegel.

So induziert die Verbindung **1** beispielsweise bei einer Konzentration von 0,010 µmol/l signifikant einen Anstieg des cGMP - Spiegels. Die Wirksamkeit von Verbindung **1** ist dabei 10 000 fach stärker, als diejenige, die durch Verwendung des unspezifischen PDE-Inhibitors 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX) erreicht wird.

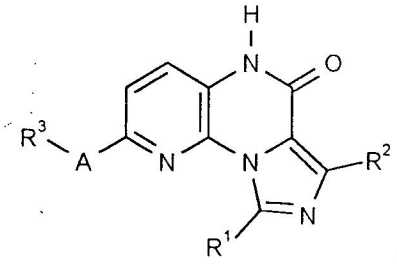
Relaxation von humanem Corpus Cavernosum *in vitro*

In einem Organbad werden Streifen von humanem Corpus Cavernosum mit Noradrenalin präkontrahiert. Für Testverbindungen wird die relaxierende Wirkung in Abhängigkeit von der Konzentration ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken in Abhängigkeit von der Konzentration relaxierend auf die mit Noradrenalin präkontrahierten Corpus Cavernosum Streifen. So wurde beispielsweise für die Verbindung **1** ein EC_{50}-Wert von 0.35 µmol/l ermittelt.

Patentansprüche

1. Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel **1**



1

worin

für O steht,

R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und

Wasserstoff, sowie

-$C_{1...8}$-Alkyl, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -$NHC_{1...6}$-Alkyl, -$N(C_{1...6}$-Alkyl$)_2$, -$NHC_{6...14}$Aryl, -$N(C_{6...14}$Aryl$)_2$, -$N(C_{1...6}$Alkyl$)(C_{6...14}$Aryl), -NO_2, -CN, -COOH, -$COOC_{1...5}$Alkyl, -$(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -O-$C_{6...14}$-Aryl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{6...14}$Aryl, -$OSO_2C_{1...6}$Alkyl, -$OSO_2C_{6...14}$Aryl, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3...14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

-$C_{2...8}$-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -$NHC_{1...6}$-Alkyl, -$N(C_{1...6}$-Alkyl$)_2$, -$NHC_{6...14}$Aryl, -$N(C_{6...14}$Aryl$)_2$, -$N(C_{1...6}$Alkyl$)(C_{6...14}$Aryl), -NO_2, -CN, -COOH, -$COOC_{1...5}$Alkyl, -$(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -O-$C_{6...14}$-Aryl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{6...14}$Aryl, -$OSO_2C_{1...6}$Alkyl, -$OSO_2C_{6...14}$Aryl, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

-$C_{2...8}$-Alkinyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigtkettig,
ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -$NHC_{1...6}$-Alkyl, -$N(C_{1...6}$-Alkyl$)_2$, -$NHC_{6...14}$Aryl, -$N(C_{6...14}$Aryl$)_2$, -$N(C_{1...6}$Alkyl$)(C_{6...14}$Aryl), -NO_2, -CN, -COOH, -$COOC_{1...5}$Alkyl, -$(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -O-$C_{6...14}$-Aryl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{6...14}$Aryl, -$OSO_2C_{1...6}$Alkyl, -$OSO_2C_{6...14}$Aryl, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern,
ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -$NHC_{1...6}$-Alkyl, -$N(C_{1...6}$-Alkyl$)_2$, -$NHC_{6...14}$Aryl, -$N(C_{6...14}$Aryl$)_2$, -$N(C_{1...6}$Alkyl$)(C_{6...14}$Aryl), -NO_2, -CN, -COOH, -$COOC_{1...5}$Alkyl, -$(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -O-$C_{6...14}$-Aryl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{6...14}$Aryl, -$OSO_2C_{1...6}$Alkyl, -$OSO_2C_{6...14}$Aryl,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,
ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -$NHC_{1...6}$-Alkyl, -$N(C_{1...6}$-Alkyl$)_2$, -$NHC_{6...14}$Aryl, -$N(C_{6...14}$Aryl$)_2$, -$N(C_{1...6}$Alkyl$)(C_{6...14}$Aryl), -NO_2, -CN, -COOH, -$COOC_{1...5}$Alkyl, -$(C=O)C_{1...5}$Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -O-$C_{6...14}$-Aryl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{6...14}$Aryl, -$OSO_2C_{1...6}$Alkyl, -$OSO_2C_{6...14}$Aryl,

bedeuten können.

2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären Ammoniumsalzen.

3. Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom in der D-Form , der L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

4. Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1 bis 3 besonders eine der folgenden Verbindungen:

8-Methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-1-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-hydroxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-3-methyl-8-(2-oxopropyl)-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

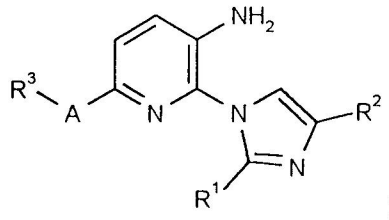
1-Ethyl-3-methyl-8-(2-pyridylmethyl)-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-1-phenyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-3-phenyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon.

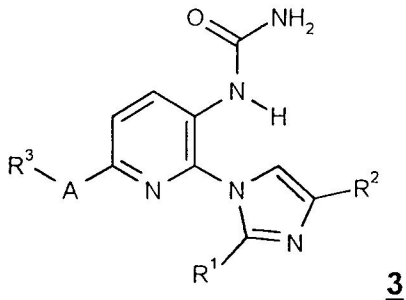
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel **1** , worin **A** für NH steht, R^1, R^2,

R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1. beschriebene Bedeutung besitzen, gekennzeichnet dadurch, daß 3-Aminopyridine der Formel **2** mit identischer Bedeutung von A, R^1, R^2 und R^3



2

in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure mit einem Cyanat umgesetzt werden und die dabei entstehenden Harnstoffe der Formel **3** mit identischer Bedeutung von A, R^1, R^2 und R^3



3

nachfolgend in einem organischen Lösungsmittel so erhitzt werden, daß eine Cyclisierung zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** erfolgt.

6. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5, besonders bevorzugt unter Verwendung von Alkalicyanaten für die Gewinnung der Zwischenprodukte der Formel **3**.

7. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5 und 6, besonders bevorzugt unter Verwendung von protischen Lösungsmitteln für die Gewinnung der Zwischenprodukte der Formel **3**.

8. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5 bis 7, mit besonders bevorzugter Gewinnung der Zwischenprodukte der Formel **3** in Gegenwart einer Mineralsäure.

9. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 8, mit besonders bevorzugter Gewinnung der Zwischenprodukte der Formel **3** in Gegenwart einer konzentrierten Mineralsäure, die mit dem verwendeten protischen Lösungsmittel gemäß Anspruch 7 mischbar ist.

10. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5 bis 9, mit besonders bevorzugter Cyclisierung der Harnstoffe gemäß Formel **3** unter Verwendung von Lösungsmitteln mit einem Siedepunkt > 80 °C.

11. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 10, mit besonders bevorzugter Cyclisierung der Harnstoffe gemäß Formel **3**, besonders vorteilhaft unter Verwendung von Lösungsmitteln mit einem Siedepunkt > 100 °C.

12. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5 bis 11, mit besonders bevorzugter Cyclisierung der Harnstoffe gemäß Formel **3** unter Verwendung einer Reaktionstemperatur von > 80 °C.

13. Herstellung von Verbindungen nach Formel **1** nach dem Verfahren gemäß Anspruch 12, mit besonders bevorzugter Cyclisierung der Harnstoffe gemäß Formel **3**, besonders vorteilhaft unter Verwendung einer Reaktionstemperatur von > 100 °C.

14. Verwendung der Verbindungen nach Formel **1** gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel **1** , worin **A** für NH steht, R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1 beschriebene Bedeutung besitzen, als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (Impotenz).

15. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel **1** , worin **A** für NH steht, R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1 beschriebene Bedeutung besitzen, neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen .

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 15, gekennzeichnet dadurch, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel 1 , worin **A** für NH steht, R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1 beschriebene Bedeutung besitzen, mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden .

17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel 1 , worin **A** für NH steht, R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1 beschriebene Bedeutung besitzen und/oder von pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 15 und 16 allein oder in Kombination untereinander oder in Kombination mit Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen .

18. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel 1 , worin **A** für NH steht, R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1 beschriebene Bedeutung besitzen, als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (Impotenz) gemäß Anspruch 14, besonders bevorzugt mittels oraler, parenteraler, buccaler oder sublingualer Applikation.

19. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 4 sowie von weiteren Verbindungen nach Formel 1 , worin **A** für NH steht, R^1, R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und erneut die im Anspruch 1 beschriebene Bedeutung besitzen, als veterinärmedizinische Therapeutika zur Prophylaxe und Therapie von erektiler Dysfunktion bei männlichen Säugetieren.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen als Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 zur Therapie von erektiler Dysfunktion (Impotenz) und Verfahren zu deren Herstellung.

DOC A
92

República Federal de Alemania

Certificación

Arzneimittelwerk Dresden GmbH en la ciudad de Radebeul / Alemania ha presentado una solicitud de patente bajo el nombre de

"Utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas como inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para tratar la disfunción eréctil y procedimientos para su preparación"

el 20 de enero de 1999 en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas.

La certificación encuadernada es una correcta y exacta reproducción del documento original de esta solicitud de patente.

La solicitud ha obtenido provisoriamente en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas los símbolos C 07 D y A 61 K de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 24 de noviembre de 1999
El Presidente de la Oficina Alemana de Patentes y Marcas

93 24 86

Por poder

Firma Wehner

N° de Actas: 199 02 082.5

A 9161 - β

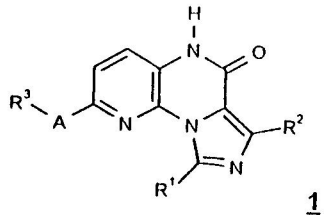
06.90

11/98

DOC A
94 87

Reivindicaciones de patente

1. Imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula **1**



1

donde

A es O,

R^1, R^2 , R^3 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar

hidrógeno, así como

- $C_{1...8}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada,

  llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6 ... 14}$arilo, - N ($C_{6 ... 14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1 ... 6}$alquil) ($C_{6 ... 14}$arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1 ... 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1... 5}$alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1... 6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1... 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 ... 14}$arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6 ... 14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

- $C_{2... 8}$ - alquenilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6 ... 14}$ arilo, - N (C_6

$_{...14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1...6}$alquil) ($C_{6...14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1...5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1...5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6...14}$ arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6...14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que preferentemente son N, O y S,

- $C_{2...8}$ - alquinilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1...6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6...14}$arilo, - N ($C_{6...14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1...6}$alquil) ($C_{6...14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1...5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1...5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6...14}$arilo, - $OSO_2C_{1...6}$alquilo, - $OSO_2C_{6...14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricílicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricílicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

- carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, llegado el caso, sustituido una o varias veces con -OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1...6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6...14}$arilo, - N ($C_{6...14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1...6}$alquil) ($C_{6...14}$ arilo), - NO_2, -

96 ff 09

CN, - COOH, - $COOC_{1 \ldots 5}$alquilo, - (C = O) $C_{1 \ldots 5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - O - $C_{6 \ldots 14}$ - arilo, - S - $C_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 \ldots 14}$ arilo, - $OSO_2C_{1 \ldots 6}$alquilo, - $OSO_2C_{6 \ldots 14}$ arilo,

- heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - N ($C_{1 \ldots 6}$ - alquilo) $_2$, - $NHC_{6 \ldots 14}$ aril, - N ($C_{6 \ldots 14}$ arilo) $_2$, - N ($C_{1 \ldots 6}$ alquil) ($C_{6 \ldots 14}$ arilo), - NO_2 - CN, - COOH, - $COOC_{1 \ldots 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1 \ldots 5}$alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - O - $C_{6 \ldots 14}$ - arilo, - S - $C_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 \ldots 14}$ arilo, - $OSO_2C_{1 \ldots 6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6 \ldots 14}$ arilo.

2. Sales de tolerancia fisiológica de los compuestos según fórmula **1** conforme a la reivindicación 1, caracterizadas por neutralización de las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos o por neutralización de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas o por cuaternización de aminas terciarias para formar sales de amonio cuaternarias.

3. Compuestos según fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 y 2 con un átomo de carbono asimétrico en la forma D, la forma L y mezclas D, L, así como en el caso de varios átomos de carbono asimétricos, las formas diastereómeras.

4. Compuestos según la fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en especial uno de los siguientes compuestos:

8 - metoxi - 3 - metil - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

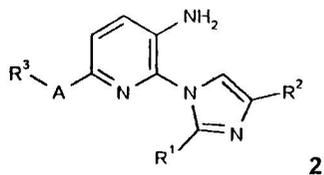
98 91

1 - etil - 3 - metil - 8 - (2 - piridilmetil) - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 1 - fenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

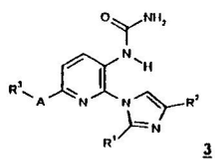
8 - metoxi - 3 - phenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona.

5. Procedimiento para preparar compuestos según la fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según fórmula **1**, donde **A** es NH, R^1, R^2 , R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, caracterizado por que se transforman las 3 - aminopiridina de fórmula **2** con idéntico significado de A, R^1, R^2 y R^3



2

en un solvente orgánico en presencia de un ácido con un cianato y por que las ureas formadas de fórmula **3** con idéntico significado de A, R^1, R^2 y R^3



3

se calientan a continuación en un solvente orgánico de manera tal que resulta una ciclización para formar los compuestos de fórmula **1** conformes a la invención.

6. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a la reivindicación 5, utilizando de preferencia particular

cianatos alcalinos para la obtención de los productos intermedios de fórmula **3**.

7. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 y 6, utilizando de preferencia especial solventes próticos para la obtención de los productos intermedios de fórmula **3**.

8. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 7, con una obtención de preferencia particular de los productos intermedios de fórmula **3** en presencia de un ácido mineral.

9. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a la reivindicación 8, con una obtención de preferencia particular de los productos intermedios de fórmula **3** en presencia de un ácido mineral concentrado, miscible con el solvente prótico utilizado según reivindicación 7.

10. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 9, con una ciclización de preferencia particular de las ureas según la fórmula **3**, utilizando solventes con un punto de ebullición > 80° C.

11. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a la reivindicación 10, con una ciclización de preferencia particular de las ureas según la fórmula **3**, particularmente ventajoso al utilizar solventes con un punto de ebullición > 100° C.

~~100~~ 93

12. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 11, con una ciclización de preferencia especial de las ureas según la fórmula **3**, utilizando una temperatura de reacción de > 80° C.

13. Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a la reivindicación 12, con una ciclización de preferencia especial de las ureas según la fórmula **3**, particularmente ventajoso al utilizar una temperatura de reacción de > 100° C.

14. Utilización de los compuestos según la fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 4 así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, R^1, R^2 , R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia).

15. Medicamentos que contienen uno o varios compuestos según reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, junto a vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica.

16. Procedimiento para preparar un medicamento según reivindicación 15, caracterizado por que uno o varios compuestos según las reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado

descripto en la reivindicación 1, se elaboran con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes de uso en farmacia para formar preparados farmacéuticos, o por que se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

17. Utilización de compuestos de la fórmula general **1** según las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, y / o de preparados farmacéuticos según las reivindicaciones 15 y 16 solos o en combinación entre sí o en combinación con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes.

18. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia) según la reivindicación 14, de preferencia especial por aplicación oral, parenteral, bucal o sublingual.

19. Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, como terapéuticos veterinarios para la profilaxis y el tratamiento de la disfunción eréctil en mamíferos machos.

3362

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die Arzneimittelwerk Dresden GmbH in Radebeul/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen als duale Inhibitoren der Phosphodiesterase 3 und der Phosphodiesterase 5 zur Therapie der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen"

am 18. Dezember 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/4995 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Weinmayr

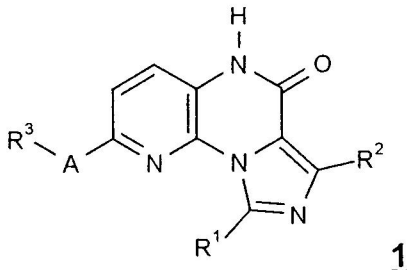
Aktenzeichen: 199 61 302.8

103 34
96

Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen als duale Inhibitoren der Phosphodiesterase 3 und der Phosphodiesterase 5 zur Therapie der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen.

Technisches Gebiet

Diese Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel **1** als Wirkstoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten.



1

Stand der Technik

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der häufigsten Todesursachen weltweit. In den WHO Mitgliedsländern waren 1998 30,9 % aller Todesfälle auf Herz-Kreislauferkrankungen zurückzuführen und davon allein 13,7 % auf koronare Herzerkrankungen (The World Health Report 1999). Kardiovaskuläre Erkrankungen betreffen jedoch nicht nur ältere Personen, sondern treten bereits ab dem 3. Lebensjahrzehnt gehäuft auf. Sie beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern haben, bedingt durch direkte und indirekte Kosten, eine hohe ökonomische Bedeutung. Neben genetischen Faktoren spielen bei der Pathogenese von Herz-Kreislauferkrankungen vor allem Fehlernährung und Übergewicht, Alkohol- und Nikotinabusus sowie ein Mangel an körperlicher Bewegung eine Rolle.

Ein häufiges Krankheitsbild ist die **koronare Herzkrankheit**, unter der die Angina pectoris und der Herzinfarkt zusammengefaßt werden. Die Angina pectoris ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das durch eine Atherosklerose der Koronararterien verursacht wird. Durch flußlimitierende Koronarstenosen kommt es zu einer Minderdurchblutung der Herzmuskulatur in Form einer stabilen oder instabilen Angina pectoris, einer stummen Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder einem akuten Myokardinfarkt. Der Herzinfarkt wird durch den Verschluß einer Koronararterie mit einem Thrombus (Blutpfropf) hervorgerufen. Der Thrombus bleibt meistens an einer Verengung der Herzkranzgefäße stecken. Die dahinter liegenden Regionen des Herzmuskels werden dann nicht mehr mit Blut versorgt. Je nach Ort des Infarkts können große oder weniger große Bereiche betroffen sein.

Die Basistherapie besteht in der Elimination der bekannten Risikofaktoren und einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalizylsäure oder Ticlopidin. Zur Behandlung der Angina pectoris-Anfälle werden Gefäßdilatatoren wie Nitrate, Betarezeptorenblocker oder Calziumantagonisten verwendet, die jedoch unerwünschte Wirkungen wie Hypotonie, Blutumverteilung (steal-Phänomen) oder cardiodepressive Nebenwirkungen haben können. Bei Patienten mit genau lokalisierter Koronarstenose kann eine Bypass-Operation erfolgen (Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris. Leitlinie 019/001 vom 22. Juni 1998 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).

Eine weitere bedeutende Erkrankung ist die **Herzinsuffizienz**. Durch verschiedene Faktoren bedingt, reicht die Pumpleistung des Herzens nicht mehr aus, die Blut- und somit Sauerstoffversorgung des Körpers zu gewährleisten. Unterschieden werden drei Formen der Herzinsuffizienz, die Rechtsherz-, die Linksherz und die globale Herzinsuffizienz. Bei der Rechtsherzinsuffizienz ist die rechte Herzkammer nicht mehr in der Lage, die erforderliche Menge Blut in den Lungenkreislauf zu pumpen. Da aber immer weiter Blut aus dem Körperkreislauf

am rechten Herzen ankommt, weil die linke Herzkammer ununterbrochen weiterarbeitet, staut sich das Blut zurück in den Bauch, die Leber und sogar bis in die Beine.

Von der Linksherzinsuffizienz spricht man, wenn die linke Herzkammer nicht mehr die erforderliche Leistung bringt. In diesem Fall staut sich das Blut in den Lungen.

Bei der globalen Herzinsuffizienz sind beide Herzkammern betroffen, oft als Folge einer vorangegangenen Rechts- oder Linksherzinsuffizienz.

Bei der Behandlung der Herzschwäche steht zuerst immer die Grunderkrankung im Vordergrund, z. B. Herzrhythmusstörungen (und andere Herzerkrankungen) oder Hypertonie. Des weiteren werden häufig Medikamente zur Stärkung oder zur Entlastung des Herzens (je nach Ursache der Herzschwäche) und entwässernde Medikamente (Diuretika, Volumenentlastung) verordnet. Häufig werden Herzglykoside (z.B. Digoxin, g-Strophanthin) verordnet, welche die Herzarbeit ‚ökonomisieren' und über einen längeren Zeitraum eingenommen werden können.

Hemmer der Phosphodiesterase 3 (PDE3) erhöhen im Myokard die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), welche über verschiedene cAMP-abhängige Proteinkinasen die Kontraktionskraft erhöhen. In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß PDE3-Hemmer (Amrinon, Milrinon) deutlich positiv inotrop sind, eine Daueranwendung jedoch die Lebenserwartung eher verkürzt. Daher dürfen diese Substanzen nur für die Behandlung akuter Stadien (Anwendungsdauer 2-3 Wochen) eingesetzt werden. Dies trifft auch für die Anwendung von β-Adrenozeptoragonisten wie Dopamin und Dobutamin zu, die eine direkte positiv inotrope Wirkung haben, jedoch nur zur Behandlung einer akuten Phase der Herzinsuffizienz geeignet sind.

Zur Senkung der sog. Nachlast werden Hemmstoffe des Angiotensin Converting Enzymes (ACE-Hemmer, z.B. Captopril, Enalapril) oder Angiotensin-rezeptorantagonisten (z.B. Losartan), selektive α1-Adreno-Rezeptorenblocker (z.B. Prazosin) oder organische Nitrate eingesetzt.

Nur in absolut notwendigen Fällen wird eine Herztransplantation vorgenommen. Sie ist die letzte Möglichkeit, wenn alle anderen Maßnahmen fehlgeschlagen sind. Obwohl inzwischen Transplantationen, auch an anderen Organen, zur Routine geworden sind, sind Herztransplantationen nicht unproblematisch.

Eine **pulmonale Hypertonie** liegt vor, wenn der Lungenarteriendruck über 25 mm Hg ansteigt. Dies führt nachfolgend zur Entwicklung eines Cor pulmonale (Vergrößerung des rechten Ventrikels). Bei der primären Hypertonie sind die Ursachen unklar. Möglich sind eine genetische Prädisposition oder medikamentöse Ursachen. Die primäre pulmonale Hypertonie betrifft besonders Frauen in der dritten Lebensdekade. Die sekundäre pulmonale Hypertonie wird durch kapilläre Zirkulationsstörungen ausgelöst und kann verschiedene Ursachen haben. Präkapilläre Stauungen treten durch Verengungen der Lungenarterien beim obstruktiven Lungenemphysem, den Status Asthmatikus, Lungenfibrose oder Embolien auf. Die Therapie besteht in der Verminderung des pulmonalen Druckes und somit Entlastung der rechten Herzkammer. Bisher stehen nur Substanzen zur Verfügung, die unselektiv gefäßdilatatorisch wirken (ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten -Dihydropyridine) oder nur experimentell angewandt werden (Inhalatives Stickoxid (NO), Epoprostenol (PGI2) oder Prostacyclin, Adenosine und PGE1, Medical and Surgical Treatment of Advanced Pulmonary Hypertension By Kenneth W. Presberg, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical College of Wisconsin. Thoracic Medical and Surgical Managment, Volume III, Number 2 1996).

Phosphodiesterasen (PDE) sind eine Isoenzym-Familie, zu der bisher 10 verschiedene Isoenzyme zugeordnet werden konnten. PDE-Enzyme spalten durch Hydrolyse cyclisches Guanosin-3´,5´-monophosphat (cGMP) bzw. cyclisches Adenosin-3´,5´-monophosphat (cAMP), die als 'second messengers' in einer Vielzahl von Zellen vorkommen. Die Phosphodiesterase 3 (PDE 3) ist cAMP-spezifisch, die Phosphodiesterase 5 (PDE 5) ist cGMP-spezifisch .

Von den bekannten Hemmstoffen der Phosphodiesterasen haben bisher nur einige selektive Inhibitoren der PDE 3, wie bereits beschrieben, begrenzte therapeutische Verwendung bei Herzinsuffizienz gefunden.

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel **1** als Wirkstoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen, die zugleich und vergleichbar stark die PDE 3 und PDE 5 inhibieren.

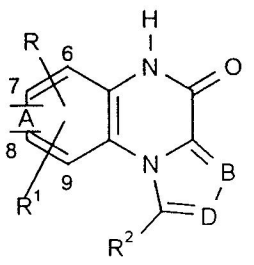
Die Hemmung der PDE 3 in der Herzmuskulatur führt in an sich bekannter Weise zu einer Steigerung der Herzkontraktilität (positiv inotrope Wirkung).

Die Hemmung der PDE 5 führt zur Vasodilatation, besonders in den arteriellen Gefäßen, und vermindert somit z.B. den Gefäßwiderstand in den Coronargefäßen oder der A. pulmonalis.

Die gleichzeitige Nutzung beider Wirkprinzipien, also der positiv inotropen Wirkung am Herzen kombiniert mit der Druckentlastung durch Dilatation arterieller Gefäße durch ein und denselben Wirkstoff, ist bisher unbekannt und wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** erstmals technisch realisiert.

Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone sind als duale Inhibitoren der PDE 3 und PDE 5 bisher völlig unbekannt.

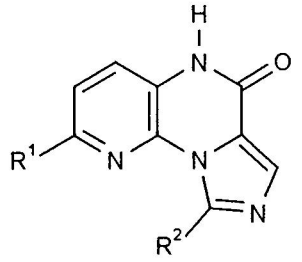
Das Europa - Patent 0 400 583 betrifft Imidazochinoxaline der allgemeinen Formel



worin A für die Positionen 7 oder 8 ein Stickstoffatom oder CH , B und D ein Stickstoffatom oder CH beziehungsweise ein substituiertes Kohlenstoffatom bedeuten und die Reste R , R^1, R^2 Wasserstoff oder verschiedene organische Substituenten darstellen .

Für diese Verbindungen wird eine gefäßerweiternde Wirkung angegeben .

Von D.D.Davey et al. (J. Med. Chem. **34** (1991), 2671-2677) wurden neben verschiedenen Imidazo[1,2-a]-chinoxalinonen auch 2 Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel

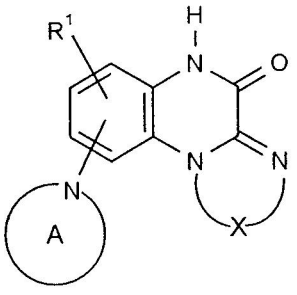


beschrieben, für die zum einen R^1 = H und R^2 = C_2H_5 ,

sowie zum anderen R^1 = 2-Methylimidazolo- und R^2 = CH_3

bedeuten. Beide Verbindungen werden als PDE 3 Inhibitoren mit positiv inotroper Wirkung charakterisiert.

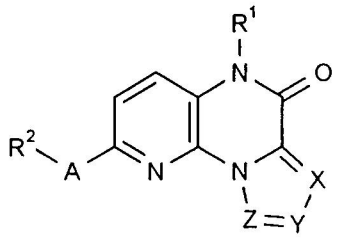
Die Patentanmeldung WO 93/20 077 bezieht sich auf Imidazochinoxalinone der allgemeinen Formel



wobei A für 5-Ring-Heterocyclen mit 2 oder 3 Stickstoffatomen im Ring steht, R^1 NO_2 oder CF_3 sein kann und X für verschiedene, zum Teil Stickstoff enthaltende Ketten mit bis zu 4 Kettengliedern steht.

Diese Verbindungen werden als Glutamat - Rezeptor Antagonisten mit psychotroper sowie antiischämischer Wirkung beschrieben.

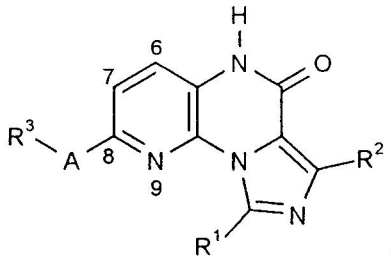
Im Patent DE 195 10 965 werden Pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel



beansprucht. Dazu gehören auch Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone. Für diese wurde R^1 jedoch nur dann als Wasserstoff erklärt, wenn
A = N-R^3 (R^3 = H, $C_{1...6}$-Alkyl) bedeutet. Für die beanspruchte Stoffgruppe wurden antiasthmatische und antiallergische Eigenschaften dargestellt.

Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel **1**



1

worin

A für O oder NH steht,

$\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ gleich oder verschieden sein können und

Wasserstoff, sowie

-$C_{1...5}$-Alkyl, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -NO_2, -CN, -COOH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl

bedeuten können und

R^3 für

Wasserstoff, sowie

-$C_{1...5}$-Alkyl, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH_2, -NO_2, -CN, -COOH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-$C_{1...6}$-Alkyl, -S-$C_{1...6}$-Alkyl oder Phenyl

steht.

Es ist ein wesentlicher Bestandteil dieser Erfindung, daß die Verbindungen gemäß Formel **1** als essentielle strukturelle Voraussetzung für die erfindungsgemäße Anwendung als Therapeutika zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen sowohl in Position 9 ein Stickstoff-Atom besitzen, als auch das Fragment A mit A = O oder NH vorhanden ist.

Die Erfindung betrifft auch die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen nach Formel **1**, die durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären Ammoniumsalzen gewonnen werden können.

Bei Verbindungen nach Formel **1** mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom betrifft die Erfindung die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** mit A = O, ihre physiologisch verträglichen Salze, Razemate, Diastereomere bzw. Stereoisomere sind an sich bekannt und wurden bereits durch die deutsche Patentanmeldung DE 199 02 082 beansprucht. An gleicher Stelle wurde ebenfalls beschrieben, daß diese Verbindungen Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** mit A = NH sind an sich bekannt aus dem Patent DE 195 10 965, auf das bereits im Stand der Technik verwiesen wurde.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 können sowohl systemisch, beispielsweise intravenös, intramuskulär, subcutan, als auch oral appliziert werden.

Die orale Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen ist besonders bevorzugt.

Es ist weiterhin Bestandteil dieser Erfindung, daß die in den Ausführungsbeispielen beschriebene Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen für die orale Applikation besonders bevorzugt verwendet wird.

Die Verbindung kann als Lösung auch parenteral, buccal oder sublingual angewandt werden.

Arzneimittel, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln bzw. Hilfsstoffen enthalten sowie Verfahren zur Herstellung dieser Arzneimittel sind ebenfalls Bestandteil dieser Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 und die Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 enthalten, können sowohl einzeln, als auch in Kombination untereinander eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 hemmen die PDE 3 und die PDE 5 *in vitro* zugleich und vergleichbar stark.
Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 *in vivo* eine Steigerung der Herzkontraktilität (positiv inotrope Wirkung) und zugleich eine Vasodilatation, besonders in den arteriellen Gefäßen bewirken.

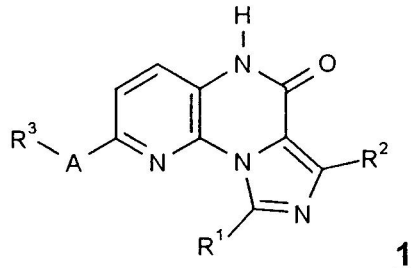
Es ist Bestandteil dieser Erfindung, daß durch das beschriebene duale Wirkprinzip der erfindungsgemäßen Verbindungen die Gefahren gravierender

Blutdruckveränderungen bzw. von hypoxisch bedingten Arrhythmien zurückgedrängt werden können.

Es ist Gegenstand dieser Erfindung, daß die Verbindungen der Formel **1** besonders für die Behandlung der Akutphase der Herzinsuffizienz, der koronaren Herzkrankheit und des Cor pulmonale verwendet werden können.

Ausführungsbeispiele

Von den Verbindungen der Formel **1**, die erfindungsgemäß als Wirkstoffe für die Therapie der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen, verwendet werden können, werden folgende beispielhaft angeführt:



1

Verb.	A	R^1	R^2	R^3	Schmelzpkt. [°C]
1	O	C_3H_7	CH_3	CH_3	294-295 (DMF)
2	O	H	H	CH_3	314-317 (DMF)
3	O	H	CH_3	CH_3	321-323 (DMF)
4	O	CH_3	H	CH_3	309-311 (DMF)
5	O	C_3H_7	H	CH_3	289-290 (DMF)
6	O	C_2H_5	CH_3	H	320 zers. (DMF)
7	O	C_2H_5	CH_3	CH_3	314-315 (DMF)
8	NH	C_2H_5	CH_3	CH_2-C_6H_5	276-278 (DMF)
9	O	C_2H_5	CH_3	$(CH_2)_3$-OH	303-305 zers. (DMF)

Herstellung einer oral applizierbaren Lösung für die Verbindung **1**

Die Verbindung **1** kann zum Beispiel im Verhältnis von 10-50 mg pro ml in 1 N Salzsäure gelöst werden. Bei weiterer Verdünnung mit destilliertem Wasser, dem 10 Volumen% Polyethylenglycol-660-12-hydroxystearat (Solutol® HS 15) zugesetzt werden, im Verhältnis 1:9 erhält man eine klare Lösung, die 1-5 mg/ml der Verbindung **1** enthält und als Trink- oder Injektionslösung verwendet werden kann.

Bestimmung der pharmakologischen Eigenschaften

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** sind duale Inhibitoren der Phosphodiesterase 3 und der Phosphodiesterase 5. Ihr therapeutisches Potential wird *in vitro* beispielsweise durch die Verstärkung der Wirkung von NO auf die intrazellulären cGMP-Spiegel in Fibroblasten der Ratte belegt.

Inhibition der Phosphodiesterase 3

Die PDE 3-Aktivität wird in Enzympräparationen aus humanen Thrombocyten bestimmt. Humanes Blut wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei Raumtemperatur wird das thrombocytenreiche Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die Thrombocyten werden durch Ultraschall lysiert und im PDE 3-Assay eingesetzt.
Die Phosphodiesterase-Aktivität wird mit einigen Modifizierungen nach der von Thompson et al. beschriebenen Methode bestimmt. (Thompson, W.J.; Appleman, M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92).
Die Reaktionsmischungen enthalten 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM $MgCl_2$, die Inhibitoren in variablen Konzentrationen, die Enzympräparation sowie die zur Erfassung des einzelnen Isoenzymes PDE 3 notwendigen weiteren Komponenten (siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates 0,5 µM [^{3}H]-cAMP (ca. 6000 CPM/Test) wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100 ml.

Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE 3 -Aktivität nicht beeinflußt. Nach dem Start der Reaktion mittels Substrat-Zugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Durch ein Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110 °C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von 30 µl 5´-Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus Crotalus adamanteus) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37 °C. Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils 400 µl einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol (1+1+1) zugegeben, gut gemixt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. 200 µl Aliquotes des Überstandes werden direkt in Szintillationsgefäße überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillator werden die Proben im Betacounter gemessen. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von 100 µM IBMX bei der Bestimmung der PDE 3 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 3 IC_{50} - Werte im Bereich von 10^{-9} bis 10^{-5} M bestimmt.

Beispielsweise wurden für ausgewählte Ausführungsbeispiele folgende Werte bestimmt:

Beispiel	IC_{50} [µmol/l]
1	0,02
5	0,04
7	0,07
8	0,07

Inhibition der Phosphodiesterase 5

Die PDE 5-Aktivität wird in Enzympräparationen aus humanen Thrombocyten bestimmt. Humanes Blut wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei Raumtemperatur wird das thrombocytenreiche

Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die Thrombocyten werden durch Ultraschall lysiert und im PDE 5-Assay eingesetzt.

Die Phosphodiesterase-Aktivität wird mit einigen Modifizierungen nach der von Thompson et al. beschriebenen Methode bestimmt. (Thompson, W.J.; Appleman, M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92).

Die Reaktionsmischungen enthalten 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM $MgCl_2$, die Inhibitoren in variablen Konzentrationen, die Enzympräparation sowie die zur Erfassung des einzelnen Isoenzymes PDE 5 notwendigen weiteren Komponenten (siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates 0,5 µM [^{3}H]-cGMP (ca. 6000 CPM/Test) wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100 ml. Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE 5 -Aktivität nicht beeinflußt. Nach dem Start der Reaktion mittels Substrat-Zugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Durch ein Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110 °C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von 30 µl 5´-Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus Crotalus adamanteus) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37 °C. Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils 400 µl einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol (1+1+1) zugegeben, gut gemixt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. 200 µl Aliquotes des Überstandes werden direkt in Szintillationsgefäße überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillator werden die Proben im Betacounter gemessen. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von 100 µM IBMX bei der Bestimmung der PDE 5 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 5 IC_{50} - Werte im Bereich von 10^{-9} bis 10^{-5} M bestimmt.

Beispielsweise wurden für ausgewählte Ausführungsbeispiele folgende Werte bestimmt:

Beispiel	IC_{50} [µmol/l]
1	0,01
5	0,12
7	0,10
8	0,07

Induktion der NO-Produktion in Fibroblasten (Ratte)

Fetale Lungen-Fibroblasten der Ratte (Rat fetal lung fibroblast cells RFL-6) stellen ein geeignetes Medium dar, um die Beeinflussung der Wirkung von NO auf intrazelluläre cGMP-Spiegel zu untersuchen (Ishii et al. 1991). Der Grundmechanismus ist auf die glatte Gefäßmuskulatur übertragbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verstärken konzentrationsabhängig den durch den NO-Donor S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamin induzierten Anstieg der intrazellulären cGMP-Spiegel.

So induziert die Verbindung **1** beispielsweise bei einer Konzentration von 0,010 µmol/l signifikant einen Anstieg des cGMP-Spiegels. Die Wirksamkeit von Verbindung **1** ist dabei 10 000 fach stärker als diejenige, die durch Verwendung des unspezifischen PDE-Inhibitors 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX) erreicht wird.

Kreislaufanalyse am narkotisierten Beagle-Hund

Für diese Untersuchung wurden 4 männliche Beagle-Hunde mit einer Körpermasse von 9,0 bis 15,0 kg verwendet. Die Tiere wurden mittels 80 mg/kg Cloralose und 400 mg/kg Urethan intravenös narkotisiert. Die Hunde wurden intubiert, jedoch nicht künstlich beatmet.

Anschließend erfolgte die Präparation der A. brachialis zur Aufnahme des peripheren Blutdruckes. Für die Registrierung des systolischen/diastolischen linksventrikulären Druckes wurde über die rechte A. carotis ein Micro-Tip-Katheter eingeführt. Das Herzminutenvolumen wurde mittels Thermodilution bestimmt.

Dafür wurde ein Swan-Ganz-Katheter über die V. femoralis eingeführt. Der Katheter wurde so positioniert, daß über dessen Spitze der Blutdruck in der A. pulmonalis erfaßt werden konnte. Es wurden 3,0 ml physiologischer Kochsalzlösung (Temp. 4,0 °C) injiziert und aus der Änderung der Temperatur im Aortenstamm das Herzminutenvolumen bestimmt.

Die Ableitung des Oberflächen-EKGs erfolgte von den Gliedmaßen. Die Auswertung der EKG-Parameter erfolgte automatisch.

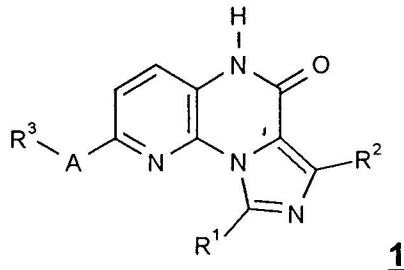
Die Erfassung und Berechnung aller Blutdruckwerte erfolgte mit einem computergestützten System.

In diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß beispielsweise die erfindungsgemäße Verbindung **1** nach intragastraler Applikation im Dosisbereich von 0,25 bis 3,0 mg/kg dosisabhängig die Kontraktionskraft des Herzens (Anstieg der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit bis auf das 4fache) mit einer Steigerung des Herzminutenvolumens bis auf das Doppelte verstärkt. Trotz der starken Steigerung der Herzarbeit stieg der arterielle Blutdruck nur initial leicht an und die Druckamplitude erhöhte sich. Höhere Dosierungen senkten den systolischen Blutdruck leicht.

Trotz der immensen und langanhaltenden Steigerung der Herzleistung durch die Verbindung **1** wurden keine hypoxisch bedingten Arrhythmien oder Extrasystolen beobachtet, was die starke coronardilatatorische Wirkung belegt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel **1**



1

worin

A für O oder NH steht,

$\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ gleich oder verschieden sein können und

Wasserstoff, sowie

$-C_{1...5}$-Alkyl, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1...6}$-Alkyl, $-S-C_{1...6}$-Alkyl

bedeuten können und

$\mathbf{R^3}$ für

Wasserstoff, sowie

$-C_{1...5}$-Alkyl, geradkettig oder verzweigtkettig,

ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, -F, -Cl, -Br, -I, $-O-C_{1...6}$-Alkyl, $-S-C_{1...6}$-Alkyl oder Phenyl

steht,

als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen.

2. Verwendung physiologisch verträglicher Salze der Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren

mit anorganischen oder organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären Ammoniumsalzen, als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen.

3. Bei Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom die Verwendung dieser Verbindungen in der D-Form, der L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle von Verbindungen nach Formel **1** mit mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatomen die Verwendung der diastereomeren Formen und deren Mischungen als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen.

4. Von den Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1 bis 3 besonders eine der folgenden Verbindungen:

8-Methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-1-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Methoxy-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-hydroxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

8-Benzylamino-1-ethyl-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-(3-hydroxypropyl)-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon.

5. Verwendung von Verbindungen nach Formel **1** gemäß Anspruch 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen, gekennzeichnet dadurch, daß durch diese Verbindungen in dualer Weise - zugleich und vergleichbar stark - die Phosphodiesterase 3 und die Phosphodiesterase 5 inhibiert werden, wodurch eine positiv inotrope Wirkung am Herzen kombiniert mit einer Druckentlastung durch Dilatation arterieller Gefäße durch ein und denselben Wirkstoff erreicht wird.

6. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, daß eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden.

8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel **1** gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und/oder von pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 6 und 7 allein oder in Kombination untereinander oder in Kombination mit Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen, besonders bevorzugt mittels oraler, intravenöser, intramuskulärer, subcutaner, parenteraler, buccaler oder sublingualer Applikation.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel 1 als duale Inhibitoren der Phosphodiesterase 3 und der Phosphodiesterase 5 zur Therapie der Herzinsuffizienz, von pulmonaler Hypertonie und Gefäßerkrankungen, die mit einer Minderdurchblutung einhergehen.

DOC B

~~124~~ 65

117

República Federal de Alemania

Certificación

Arzneimittelwerk Dresden GmbH en la ciudad de Radebeul / Alemania ha presentado una solicitud de patente bajo el nombre de

"Utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas como inhibidores duales de la fosfodiesterasa 3 y de la fosfodiesterasa 5 para tratar la insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida y procedimientos para su preparación"

el 18 de diciembre de 1999 en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas.

La certificación encuadernada es una correcta y exacta reproducción del documento original de esta solicitud de patente.

La solicitud ha obtenido provisoriamente en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas los símbolos A 61 K 31/4995 de la Clasificación Internacional de Patentes.

Munich, 20 de enero de 2000

El Presidente de la Oficina Alemana de Patentes y Marcas

125 86
118

Por poder

Firma Weihmayr

N° de Actas: 199 61 302.8

A 9161 - β

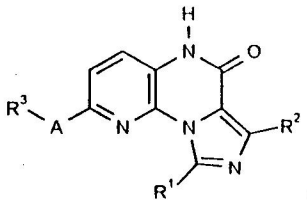
06.90

11/98

119 Doc B
126

Reivindicaciones de patente

1. Utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula **1**



1

donde

A es O o NH,

R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar

hidrógeno, así como

- $C_{1...5}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - NO_2, - CN, - COOH, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, y

R^3 es

hidrógeno, así como

- $C_{1...5}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - NO_2, - CN, - COOH, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo o fenilo,

como principios activos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

120
129

2. Utilización de sales de tolerancia fisiológica de los compuestos según fórmula **1** conforme a la reivindicación 1, caracterizadas por neutralización de las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos o por neutralización de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas o por cuaternización de aminas terciarias para formar sales de amonio cuaternarias, como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

3. En el caso de los compuestos según fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 y 2 con un átomo de carbono asimétrico, la utilización de estos compuestos en la forma D, la forma L y mezclas D, L, así como en el caso de los compuestos según la fórmula **1** con varios átomos de carbono asimétricos, la utilización de las formas diastereómeras y sus mezclas como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

4. De los compuestos según la fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en especial uno de los siguientes compuestos:

8 - metoxi - 3 - metil - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - 1 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona

1 - etil - 8 - hidroxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 8 - metoxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 8 - (3 - hidroxipropil) - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 3 - metil - 8 - (2 - oxopropil) - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 3 - metil - 8 - (2 - piridilmetil) - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 1 - fenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - 3 - phenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona.

5. Utilización de compuestos según la fórmula **1** conformes a las reivindicaciones 1 a 4 como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida, caracterizada por que con estos compuestos se inhiben en forma dual -al mismo tiempo y con la misma potencia- la fosfodiesterasa 3 y la fosfodiesterasa 5, con lo cual se logra un efecto inotrópico positivamente en el corazón, combinado con una aligeración de la presión por dilatación de vasos arteriales por medio de uno y el mismo principio activo.

6. Medicamentos conteniendo uno o varios compuestos según las reivindicaciones 1 a 4 junto a vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica.

7. Procedimiento para preparar un medicamento según reivindicación 6, caracterizado por que se elaboran uno o varios compuestos según las reivindicaciones 1 a 4 con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes de uso en farmacia para formar preparados farmacéuticos o por que se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

8. Utilización de compuestos de la fórmula general **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 4 y / o de preparados farmacéuticos según las reivindicaciones 6 y 7 solos o en combinación entre sí o en combinación con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes.

9. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 4 como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el

tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas con una irrigación sanguínea reducida, de preferencia especial por aplicación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, bucal o sublingual.