



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-11028

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS USOS DE DERIVADOS DE IMIDAZOTRIAZINONA

2-FENIL SUSTITUIDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG.

DOMICILIO

51368 LEVERKUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-011028- -00000-0000
Fec: 2007-02-05 17:22:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Cve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 85

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

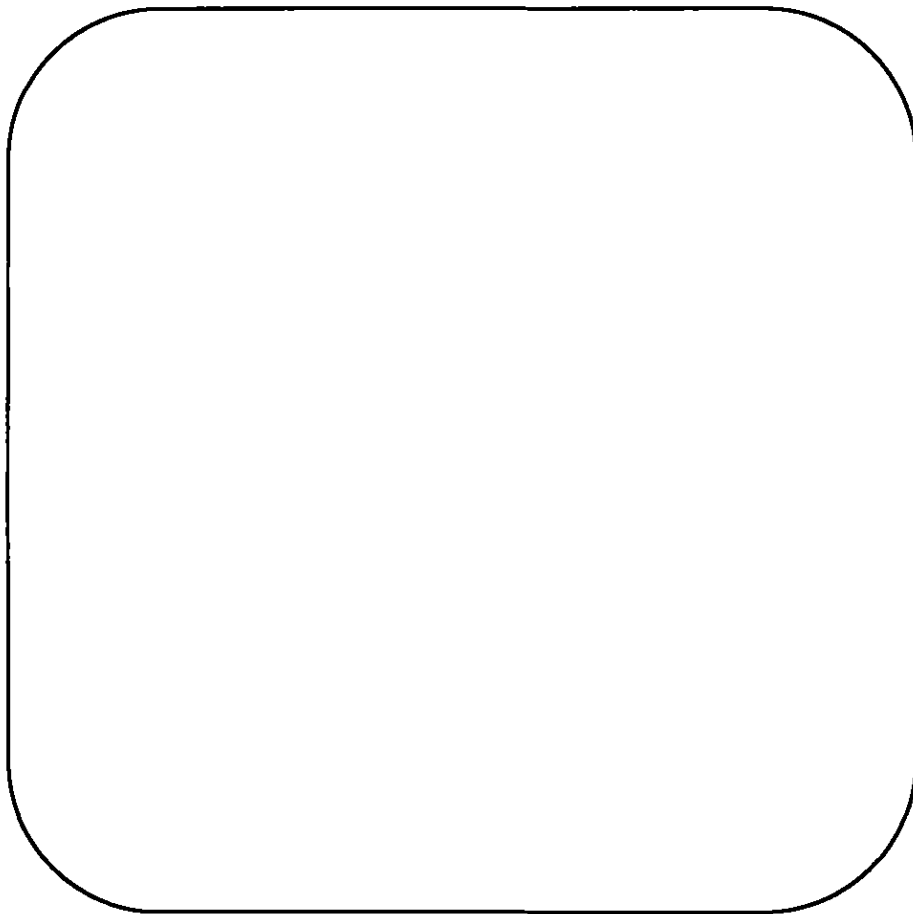
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG. sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Helmut HANING Am Kirchenfeld 27, 42327 Wuppertal, República Federal de Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/008057</u> Fecha: <u>23 de julio de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/015715 A1</u> Fecha: <u>16 de febrero de 2006</u>			
6 TÍTULO (54) <u>NUEVOS USOS DE DERIVADOS DE IMIDAZOTRIAZINONA 2-FENIL SUSTITUIDOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/053</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>6 de agosto de 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>10 2004 038 328.6</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>07- 4,259</u> Fecha: <u>15 de enero de 2007</u>			

10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/015715 A1

Descripción:

Páginas 22 en el idioma original

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 5

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

74

CAVELIER

AB GADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany, hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestras) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otras según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the second alternate in case, and the third in case, and the mere fact of exercising the representation shall not prevent the exercise of the representation by the first, second, or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, I (we) confer Power-of-Attorney in favor of the above named attorneys, so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

5
5

o concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de
tes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el
tm de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio,
s comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de
inio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su
avación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación
untaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las
ones de competencia desleal, protección del consumidor,
nsiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
alidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
rotección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
enales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados
con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos
promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos
del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos
de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial
names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and
denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or
domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of
use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection
to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for
writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions
and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the
above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

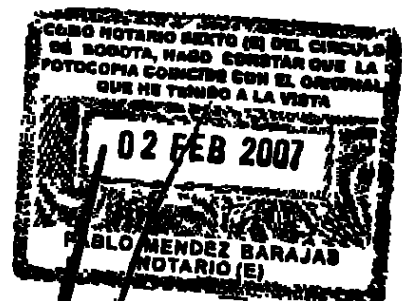
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature

[Handwritten signature]



5
6

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49R94.

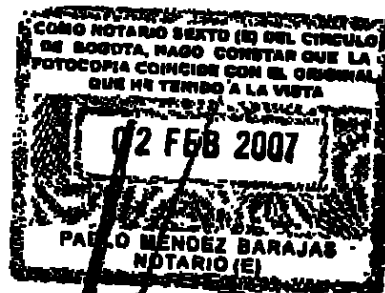
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature of the notary, Klaus Striewski, written in black ink.



7

URNr. 1085/2005

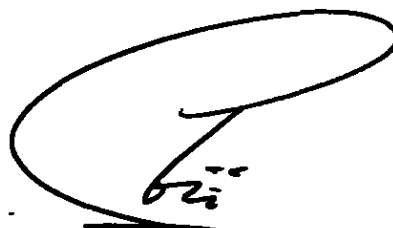
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany.

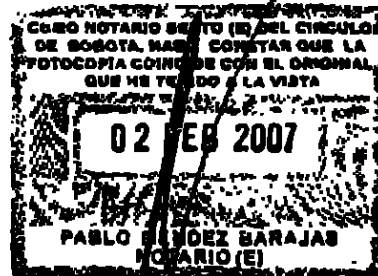
- bekannt -.

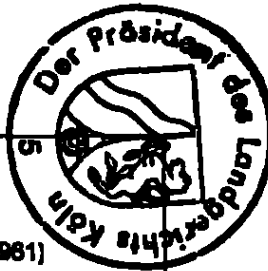
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln = HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des ^{v. Haged}
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

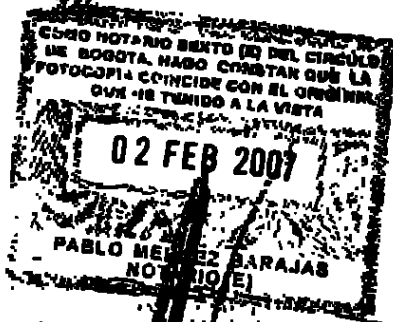
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Javier
Caliebe



Kostenberechnung

§§ 121, 123 KofG

Wert: EUR 3.000,-

Geb. § 121, 123 (1)

Geb. 55,69

Umsatzsteuer

§ 151a, 16

EUR 10,-

EUR 10,-

EUR 10,-

EUR 10,-

EUR 10,-

EUR 10,-

gez.: Striewski, Notar

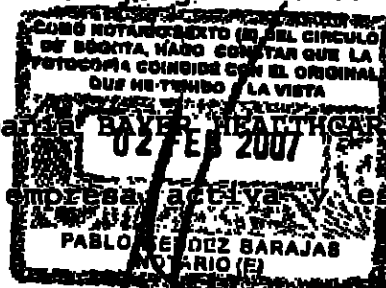
8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.



Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de juli de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
1976 - 1978
Res. 541. Febrero de 1976

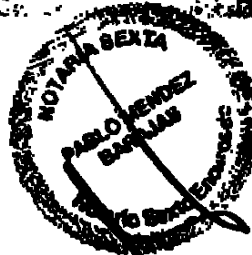
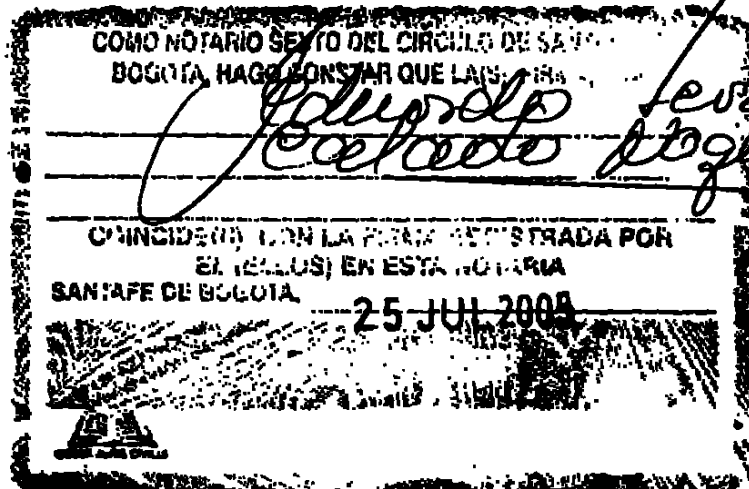
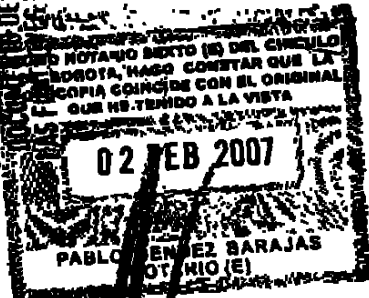
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

1203
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1371766lado
Eduardo C. lado
CUIA FIRMA APARECE EN EL
NOTARIO (E) DE SEMPEDA
HAS FICOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HS. TENIDO A LA VISTA



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

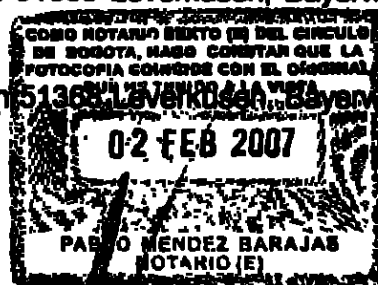
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblas notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-.



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION DE INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 599 Minjusticia

10

Fdo.: firma ilegible
Notario

Leverkusen, 8 de julio 2005
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski
- 3. Actuando en calidad de notario
- 4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

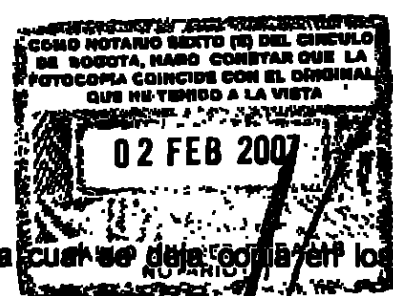
- 5. en Colonia
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia
- 8. bajo el No 2507/05
- 9. Sello
- El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

6. el 12.07.2005

10. Firma

Fdo.: firma ilegible
Caliebe

Costas
(ilegible)
Total 38,28
Fdo.: Striewski



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se dejó copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

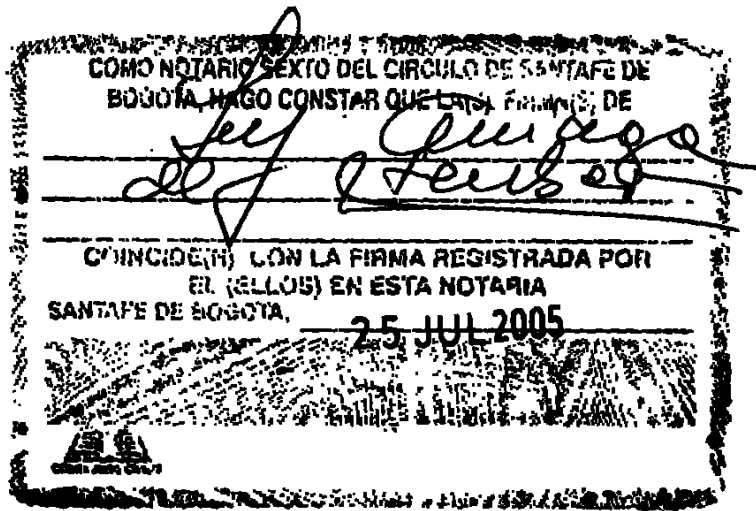
Bogotá, 22 de julio 2005
C.1983

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL
[Handwritten signature]
Resolución No.549 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

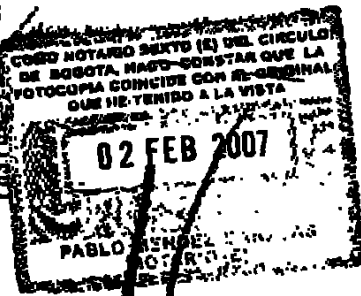
1006
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1371175

1006
Luz Amaya
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Februar 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/015715 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/53, A61P 9/00, 25/00, 15/00, 43/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008057

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2005 (23.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 038 328.6 6. August 2004 (06.08.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANING, Haimut
[DE/DE]; Am Kirchenfeld 27, 42327 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

WO 2006/015715 A1

(54) Title: NOVEL USES OF 2-PHENYL-SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNGEN VON 2-PHENYL-SUBSTITUIERTEN IMIDAZOTRIAZINON-DERIVATEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of PDE 5 inhibitors, and especially of known 2-phenyl-substituted imidazotriazinone derivatives for producing medicaments for the treatment of symptoms that can be treated by increasing cGMP levels in certain tissues, such as acute myocardial infarction and damage caused by reperfusion, various symptoms in the female and male reproductive system and urogenital tract, gastrointestinal diseases, damage caused by diabetes, and liver failure.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 5-Inhibitoren allgemein und insbesondere von bekannten 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinon-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheitsbildern, die durch die Erhöhung von cGMP-Spiegeln in bestimmten Geweben therapierbar sind, wie beispielsweise von akutem Myokardinfarkt und Reperfusionsschäden, von verschiedenen Krankheitsbildern des weiblichen und männlichen Reproduktionssystems und Urogenitaltraktes, von Gastrointestinalerkrankungen, Diabetesschäden und von Nierenversagen.

Neue Verwendungen von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinon-Derivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 5-Inhibitoren allgemein und insbesondere von bekannten 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinon-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheitsbildern, die durch die Erhöhung von cGMP-Spiegeln in bestimmten Geweben therapierbar sind, wie beispielsweise von akutem Myokardinfarkt und Reperfusionsschäden, von verschiedenen Krankheitsbildern des weiblichen und männlichen Reproduktionssystems und Urogenitaltraktes, von Gastrointestinalerkrankungen, Diabetesschäden und von Nierenversagen.

Das cyclische Nucleotid cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) gehört zu den wichtigsten intrazellulären Botenstoffen und wird von bestimmten Phosphodiesterasen (PDEs), insbesondere dem Isoenzym PDE 5, metabolisiert [*Drugs Fut.* 26, 153-162 (2001)]. PDE 5 kommt vor allem in vaskulärem Glattmuskelzellgewebe, weniger in der Niere, Lunge und den Blutplättchen vor. Auf Grund ihrer vasorelaxierenden Wirkung werden PDE 5-Inhibitoren zur Behandlung von Angina und Bluthochdruck, hauptsächlich aber zur Behandlung der erektilen Dysfunktion vorgeschlagen.

In WO 99/24433 werden 2-Phenyl-substituierte Imidazotriazinone, ihre cGMP-PDE-hemmende Wirkung sowie ihre Verwendung zur Behandlung von vaskulären Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, beschrieben. In WO 02/089808 und WO 03/011262 werden Verwendungen von 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinonen offenbart.

Zur Zeit sind in der Literatur 11 Phosphodiesterasen mit unterschiedlicher Spezifität gegenüber den cyclischen Nucleotiden cAMP und cGMP beschrieben [vgl. Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 97 (7), 3072-3077 (2000)]. Cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat-metabolisierende Phosphodiesterasen (cGMP-PDEs) sind die PDE 1, 2, 5, 6, 9, 10 und 11. Die erwähnten, erfindungsgemäß verwendeten 2-Phenyl-substituierten Imidazotriazinone sind potente Inhibitoren der Phosphodiesterase 5. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit selektiven Inhibitoren eine selektive Erhöhung der cGMP-Konzentration in spezifischen Zellen, Geweben und Organen und erlauben dadurch die Adressierung von verschiedenen von cGMP regulierten Vorgängen, so dass PDE 5-Inhibitoren in einer Reihe von Krankheitsbildern, die durch die Erhöhung des cGMP-Spiegels beeinflusst werden können, therapeutisch anwendbar sind.

Dabei werden solche PDE 5-Inhibitoren bevorzugt, welche im nachfolgend aufgeführten Test PDE 5 mit einem IC₅₀-Wert von weniger als 1 µM, bevorzugt von weniger als 0.1 µM inhibieren.

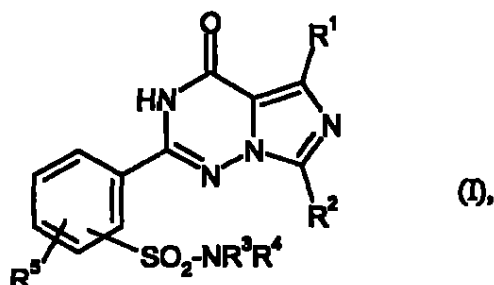
Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten PDE 5-Inhibitoren auch selektiv gegenüber cAMP-PDEs, insbesondere gegenüber PDE 4. Besonders bevorzugt wird eine mindestens 10-fach stärkere Hemmung der PDE 5.

Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf cGMP-PDEs werden beispielsweise in folgenden Schriften beschrieben: EP-A-0 201 188, EP-A-0 214 708, EP-A-0 293 063, EP-A-0 319 050, EP-A-0 347 027, EP-A-0 347 146, EP-A-0 349 239, EP-A-0 351 058, EP-A-0 352 960, EP-A-0 371 731, EP-A-0 395 328, EP-A-0 400 799, EP-A-0 428 268, EP-A-0 442 204, EP-A-0 463 756, EP-A-0 526 004, EP-A-0 579 496, EP-A-0 607 439, EP-A-0 640 599, EP-A-0 669 324, EP-A-0 686 625, EP-A-0 722 936, US 4,060,615, US 5,294,612, WO 91/19717, WO 94/19351, WO 94/22855, WO 96/32379, WO 97/03070, JP-A-05222000 (CAPLUS 1994, 191719).

Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf die cGMP-spezifische PDE (entspricht PDE 5) werden beispielsweise in folgenden Schriften beschrieben: EP-A-0 636 626, EP-A-0 668 280, EP-A-0 722 937, EP-A-0 722 943, EP-A-0 722 944, EP-A-0 758 653, EP-A-0 995 750, EP-A-0 995 751, EP A-1 092 719, WO 94/28902, WO 95/19978, WO 96/16657, WO 96/28159, WO 96/28429, WO 98/49166, WO 99/24433, WO 99/67244, WO 00/78767, WO 01/12608, WO 01/18004, WO 01/19369, WO 01/19802, WO 01/21620, WO 01/27105, *J. Med. Chem.* **39**, 1635-1644 (1996), *J. Med. Chem.* **43**, 1257-1263 (2000), *Drugs Fut.* **26**, 153-162 (2001).

Auf die Offenbarung dieser Schriften, insbesondere auf die dort offenbarten Verbindungen, wird ausdrücklich Bezug genommen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

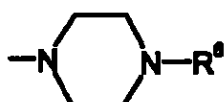
R¹ für Methyl oder Ethyl steht,

R² für Ethyl oder Propyl steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

- 5 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-Ring oder einen Rest der Formel



bilden,

worin

- 10 R^6 Wasserstoff, Formyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

- 15 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formeln $-(CO)_f-NR^7R^8$ oder $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ substituiert ist,

worin

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

- 20 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R^6 Cyclopentyl bedeutet,

- 25 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal,

durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ oder $-(CO)_i-NR^{13}R^{14}$ substituiert sind,

worin

5 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Hetero-
10 cyclen gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $-P(O)OR^{15}OR^{16}$ substituiert ist,

worin

15 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Hetero-
cyclen gegebenenfalls durch über N-verknüpftes PiperidinyI oder PyrrolidinyI substituiert
sind,

und

20 R^5 für Ethoxy oder Propoxy steht,

sowie ihrer Salze und Solvate und der Solvate der Salze,

zur Behandlung von kardialer Ischämie, zur Erzielung oder Verbesserung eines "Preconditioning"-
Effekts, zur Behandlung eines akuten Myokardinfarktes und von Reperfusionsschäden, speziell
nach einem Myokardinfarkt, zur Behandlung männlicher Unfruchtbarkeit, von Raynaud's Syn-
25 drom, Claudicatio intermittens, der Peyronie-Krankheit, zur Behandlung von fibrotischen
Erkrankungen, von Arteriosklerose, zur Verbesserung der Spermien-Motilität, zur Behandlung von
Depression, Leukämie (z.B. der chronischen lymphocytischen Leukämie), zur Behandlung von
Priapismus, zur Behandlung der Plättchenadhäsion und -aggregation bei renaler Ischämie, zur

- Unterstützung und Förderung der Leberregeneration nach chirurgischer Leberresektion oder bei Leberkrebs, zur Inhibition der Kontraktion der Ösophagusmuskulatur (z.B. bei Nußknacker-Ösophagus oder Ösophagospasmen), zur Behandlung von Achalasie, vorzeitigen Wehen, weiblicher Unfruchtbarkeit und Dysmenorrhoe, zur Behandlung von Lebererkrankungen wie z.B.
5. Leberzirrhose, portaler Hypertonie, zur Behandlung von Lupus, hypertensivem systemischen Lupus erythematoses, Skleroderma, zur Behandlung von multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Allergie, Autoimmun-Erkrankungen, Osteoporose, Kachexie, polycystischem Ovarien-Syndrom, entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa,
- 10 Dermatopathie, diabetischem Katarakt, Hyperlipidämie und Dyslipidämie, zur Wachstumsförderung und Überlebensverbesserung von Oocyten, Zygoten, Embryos oder Föten, zur Gewichtssteigerung bei Frühgeburten, zur Steigerung der Milchproduktion bei Säugetieren, speziell beim Menschen, zur Behandlung von Migräne, Inkontinenz, akutem und chronischem Nierenversagen, der glomerulären Erkrankung, von Nephritis, Tubulointerstitial-Erkrankungen, Glomerulopathie,
- 15 Haarverlust, Pankreatitis, Amnesie, Bewußtseinsstörungen, Autismus, Sprachstörungen, Lennox-Syndrom und Epilepsie.

- Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Verwendung der Enantiomeren und Diastereomeren und ihrer jeweiligen Mischungen. Aus
- 20 solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

- Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der er-
- 25 findungsgemäß verwendeten Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen verwendet werden können.

- Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlor-
- 30 wasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

17

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und

5 vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lyain, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit

10 Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt. Hydrate lassen sich beispielsweise herstellen, indem man die betreffende Verbindung aus Wasser oder einem wasserhaltigen Lösungsmittel kristallisiert.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäß verwendeten

15 Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu den erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

20 Ein Acylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Formyl, Acetyl oder Propionyl.

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy.

Ein Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl.

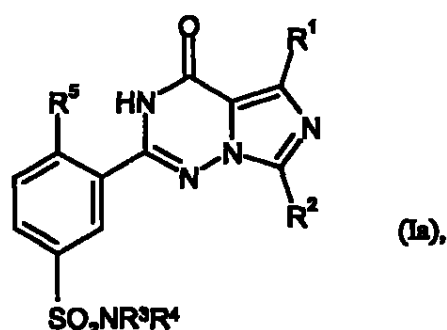
25

Ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 5 oder 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl oder n-Pentyl. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

30 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher die Reste R^5 und $-SO_2NR^3R^4$ in para-Position

zueinander am Phenylring stehen und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



5

in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 jeweils die oben angegebene Bedeutung haben, sowie ihrer Salze und Solvate und der Solvate der Salze.

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung der folgenden Verbindungen:

2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on;

10

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

15

2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxypyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on;

4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)benzolsulfonamid;

20

N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;

- 2-[2-Ethoxy-5-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo-[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(morpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(1,4-dioxo-6-azaspiro[4.4]nonan-6-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 5 *N,N*-Bis-(2-Methoxyethyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- N*-(3-Isoxazolyl)-4-ethoxy-3-(5,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonamid;
- 10 2-[2-Ethoxy-5-(2-tert.-butoxycarbonylaminomethylmorpholin-4-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-phenylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(3-hydroxy-3-methoxymethylpyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5,7-dimethyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Lactat;
- 20 2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-on Hydrochlorid;
- 25 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;

- 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxyethyl-1-amino-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- N,N-Bis(hydroxyethylaminoethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 5 2-[2-Ethoxy-5-(4-dimethoxyphosphorylmethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-diethoxyphosphorylmethyl-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-[2-Ethoxy-5-(4-hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 10 [1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;
- 15 2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-on;
- N-Allyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N-Ethyl-4-ethoxy-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- 20 [1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N,N-Diethyl-4-ethoxy-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonamid;
- N-(2-Methoxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- 25 N-(2-N,N-Dimethylethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;
- N-[3-(1-Morpholino)propyl]-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzolsulfonsäureamid;

24
21

N-{3-[1-(4-Methyl)piperazino]-propyl}-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-benzosulfonamide;

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-methoxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

5 2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-N,N-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

2-{2-Ethoxy-5-[4-(3-N,N-dimethyl-propyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

10 2-[2-Ethoxy-5-(4-dioxolano-piperidin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-(5-methyl-4-furoxancarbonyl)-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

2-{2-Ethoxy-5-[4-acetyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

15 2-{2-Ethoxy-5-[4-formyl-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(3-butylsydnonimin)-1-sulfonyl]-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

20 5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

5-Methyl-2-[5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid;

2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on;

25 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

2-{5-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

22

N-(1,1-Dioxotetrahydro-1λ⁶-thiophen-3-yl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

5 3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

10 N-(3-Hydroxybenzyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

N-(3-Ethoxypropyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

15 2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-yl-benzolsulfonsäureamid;

20 N,N-Diethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

1-[3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzol-sulfonyl]-piperidin-4-carbonsäure;

5-Methyl-2-[5-(morpholin-4-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

25 N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid;

23

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-N-methyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzolsulfonsäureamid;

N-Allyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;

- 5 N-Allyl-N-cyclopentyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;

N-Allyl-N-ethyl-3-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzolsulfonsäureamid;

- 10 2-[2-Ethoxy-4-methoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-4-methoxy-phenyl}-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid;

- 15 4-Ethoxy-N-(4-ethoxyphenyl)-2-methoxy-5-(5-methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzolsulfonsäureamid;

4-Ethoxy-N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzolsulfonsäureamid;

- 20 N-(2-Methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;

N,N-Bis-(2-methoxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;

2-[5-(4-Hydroxypiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

- 25 2-[5-(4-Hydroxymethylpiperidin-1-sulfonyl)-2-ethoxy-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

2-{2-Ethoxy-5-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-sulfonyl]-phenyl}-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on;

24
24

2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on;

2-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on Hydrochlorid;

- 5 3-(5-Ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-ethoxybenzolsulfonsäureamid;

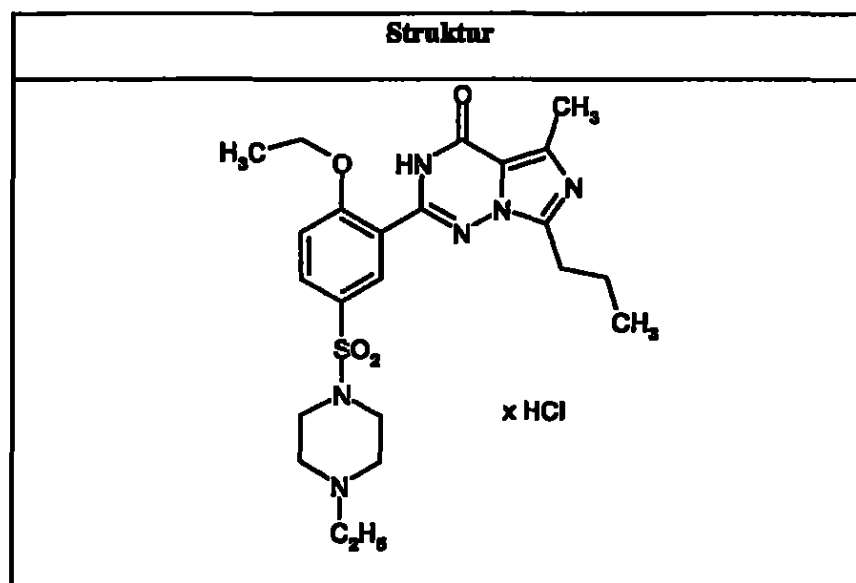
N-(2-Hydroxyethyl)-3-(5-ethyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-N-propyl-benzolsulfonsäureamid;

- 10 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazol[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid-Trihydrat;

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on Dihydrochlorid.

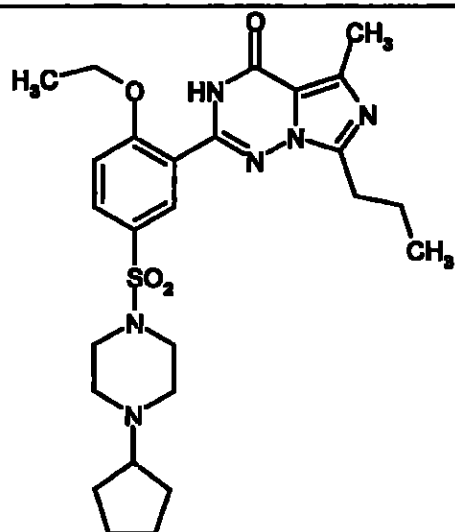
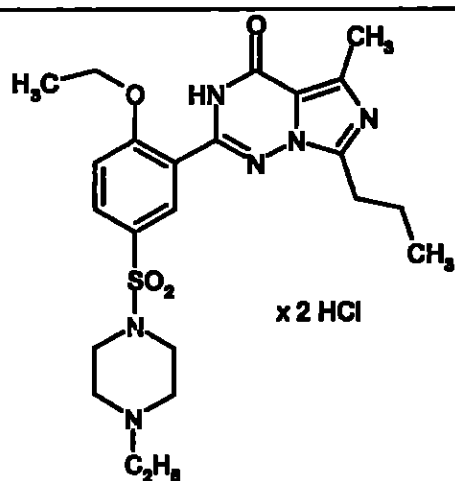
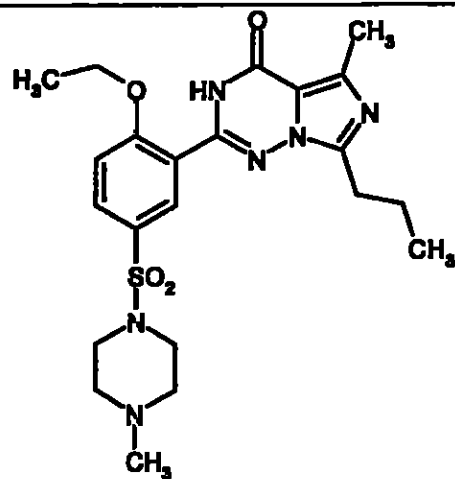
Insbesondere bevorzugt verwendete Verbindungen sind in der Tabelle A aufgeführt:

Tabelle A:

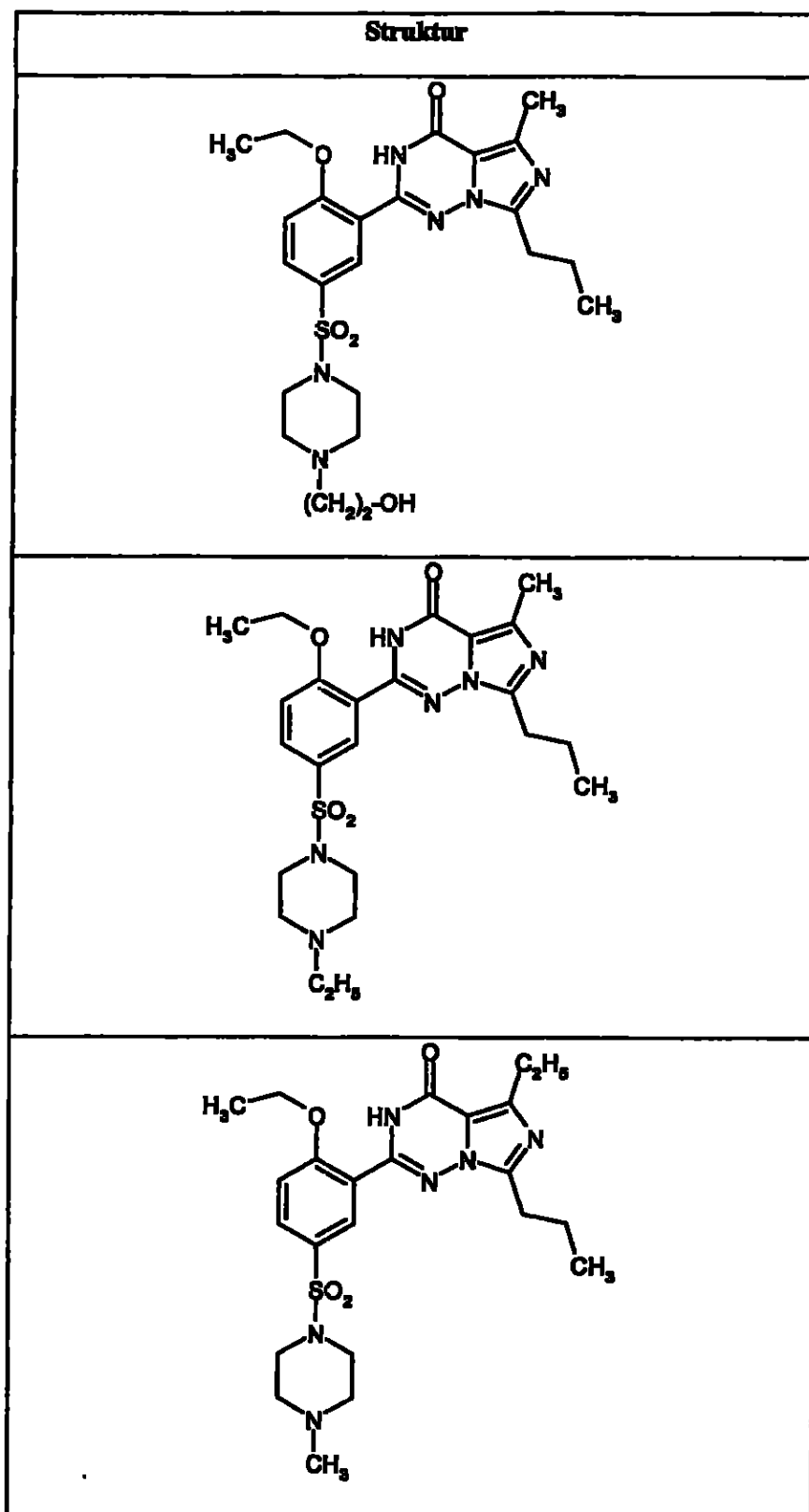


25
25

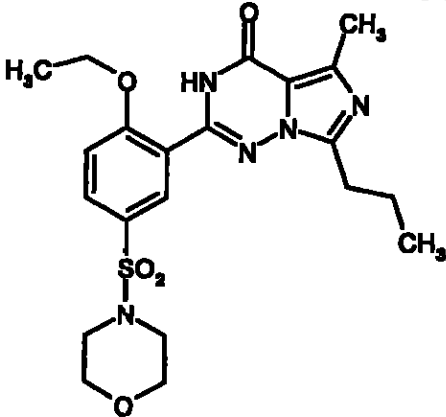
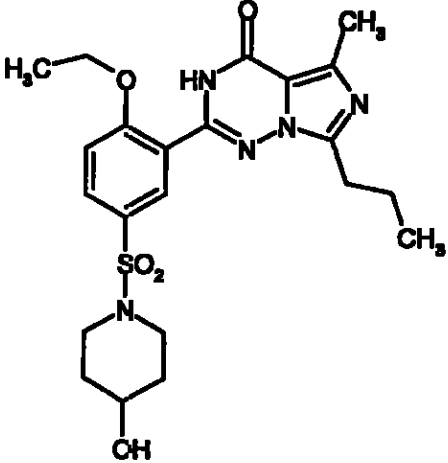
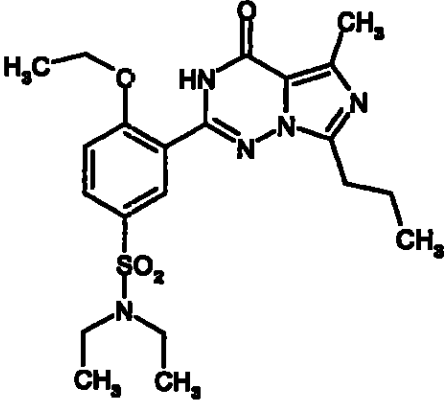
Struktur

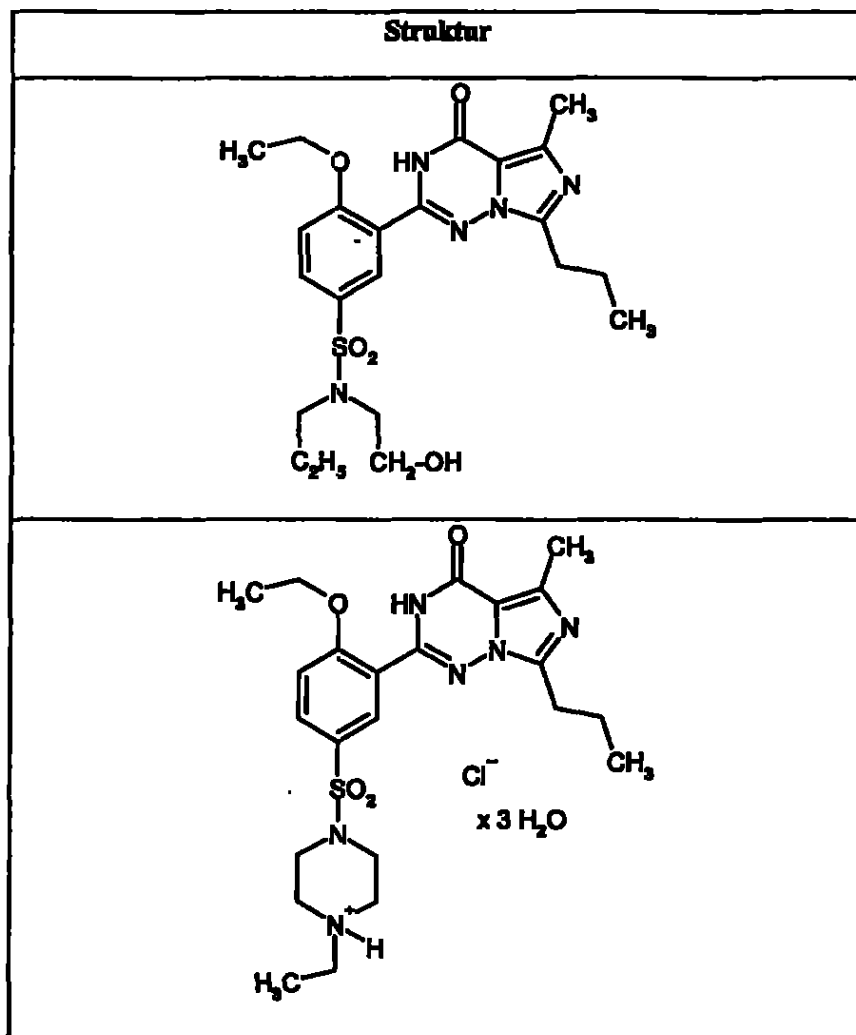


- 15 -



27
27

Struktur
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N2CCOCC2)C3=NN4C(=O)N=C(C=C5N4C(=C(C=C5)C)CC)N3</chem>
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N2CC(O)CC2)C3=NN4C(=O)N=C(C=C5N4C(=C(C=C5)C)CC)N3</chem>
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N(CC)CC)C3=NN4C(=O)N=C(C=C5N4C(=C(C=C5)C)CC)N3</chem>



Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) und der Tabelle A sowie ihre Herstellung sind in WO 99/24433 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO 99/24433 wird ausdrücklich Bezug genommen.

- 5 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialer Ischämie, zur Erzielung oder Verbesserung eines "Preconditioning"-Effekts, zur Behandlung eines akuten Myokardinfarktes und von Reperfusionsschäden, speziell nach einem Myokardinfarkt, zur Behandlung männlicher Unfruchtbarkeit, von Raynaud's Syndrom, Claudicatio intermittens, der
- 10 Peyronie-Krankheit, zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen, von Arteriosklerose, zur Verbesserung der Spermien-Motilität, zur Behandlung von Depression, Leukämie (z.B. der chronischen lymphocytischen Leukämie), zur Behandlung von Priapismus, zur Behandlung der Plättchenadhäsion und -aggregation bei renaler Ischämie, zur Unterstützung und Förderung der Leberregeneration nach chirurgischer Leberresektion oder bei Leberkrebs, zur Inhibition der

- Kontraktion der Ösophagusmuskulatur (z.B. bei Nußknacker-Ösophagus oder Ösophagospasmen), zur Behandlung von Achalasie, vorzeitigen Wehen, weiblicher Unfruchtbarkeit und Dysmenorrhoe, zur Behandlung von Lebererkrankungen wie z.B. Leberzirrhose, portaler Hypertonie, zur Behandlung von Lupus, hypertensivem systemischen Lupus erythematoses, Sklerodermia, zur
- 5 Behandlung von multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Allergie, Autoimmun-Erkrankungen, Osteoporose, Kachexie, polycystischem Ovarien-Syndrom, entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, diabetischer Gangrän, diabetischer Arthropathie, diabetischer Glomerulosklerose, diabetischer Dermatopathie, diabetischem Katarakt, Hyperlipidämie und Dyslipidämie, zur Wachstumsförderung und Überlebensverbesserung von Oocyten,
- 10 Zygoten, Embryos oder Föten, zur Gewichtsteigerung bei Frühgeburten, zur Steigerung der Milchproduktion bei Säugetieren, speziell beim Menschen, zur Behandlung von Migräne, Inkontinenz, akutem und chronischem Nierenversagen, der glomerulären Erkrankung, von Nephritis, Tubulointerstitial-Erkrankungen, Glomerulopathie, Haarverlust, Pankreatitis, Amnesie, Bewußtseinsstörungen, Autismus, Sprachstörungen, Lennox-Syndrom und Epilepsie.
- 15 Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.
- Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.
- 20 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene
- 25 Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragées, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 30 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusions-

zubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen; Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale und die intravenöse Applikation. Die intravenöse Gabe ist beispielsweise für die Behandlung des akuten Myokardinfarktes und von Reperfusionsschäden besonders bevorzugt; die intravenöse Gabe kann hier auch einschleichend erfolgen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyorbitanolesat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.1 bis 30 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber

dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren
5 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Ausführungsbeispiel 1 ist 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on; diese Verbindung wird entsprechend dem Beispiel 16
10 in WO 99/24433 hergestellt.

Ausführungsbeispiel 2 ist 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-sulfonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on Hydrochlorid-Trihydrat; diese Verbindung wird entsprechend dem Beispiel 336 in WO 99/24433 hergestellt.

Die PDE- bzw. PDE 5-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen
15 kann wie folgt bestimmt werden:

PDE 5-Inhibitionstest

Zur Testung der inhibierenden Wirkung wird der "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wird nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Es wird humane rekombinante PDE 5 verwendet,
20 die in einem Bacculovirussystem exprimiert wurde. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist.

Die Ausführungsbeispiele 1 und 2 zeigen in diesem Test IC₅₀-Werte von 0.6 bzw. 0.7 nM.

PDE-Inhibitionstests

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al., *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman et al., *Gene* 1997, 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al., *Genomics* 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Oberholte et al., *Gene* 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney et al., *Gene* 1998, 216, 139-147), PDE7B
30 (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*

2000, *9Z*, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, *246*, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.* 1998, *273* (25), 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige et al., *J. Biol. Chem.* 1999, *274*, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, *97*, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus-Expressionssystem (GibcoBRL) in Sf9-Zellen exprimiert.

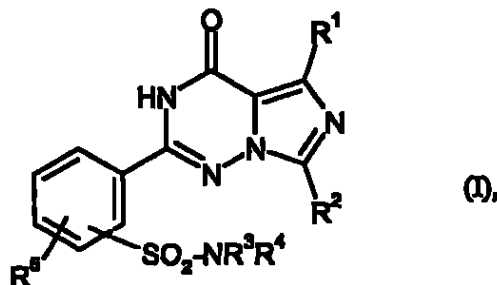
Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro*-Wirkung an PDE9A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 μ M bis 1.6 μ M hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 μ M bis 0.032 μ M). Jeweils 2 μ L der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 μ L einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A-Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1:10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [8- ^3H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 μ Ci/ μ L verdünnt. Durch Zugabe von 50 μ L (0.025 μ Ci) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 μ L eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. Verbindung aus Beispiel 1 in WO 2004/026286, 10 μ M Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluss werden 25 μ L einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationszähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC_{50} -Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die *in vitro*-Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE9A beschriebenen Testprotokoll mit folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [5',8- ^3H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird in Anschluss an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll

zusätzlich wie folgt angepasst: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 3 mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 μM stimuliert und mit einer BSA-Konzentration von 0.01% getestet. Für PDE1C und PDE2A wird als Substrat [5',8- ^3H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ), für PDE5A [8- ^3H] guanosine 3',5'-cyclic phosphate (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) eingesetzt.

Patentansprüche

1. Verwendung von PDE 5-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardialer Ischämie, zur Erzielung oder Verbesserung eines "Preconditioning"-Effekts, zur Behandlung eines akuten Myokardinfarktes und von Reperfusionsschäden, speziell nach einem Myokardinfarkt, zur Behandlung männlicher Unfruchtbarkeit, von Raynaud's Syndrom, Claudicatio intermittens, der Peyronie-Krankheit, zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen, von Arteriosklerose, zur Verbesserung der Spermien-Motilität, zur Behandlung von Depression, Leukämie (z.B. der chronischen lymphocytischen Leukämie), zur Behandlung von Priapismus, zur Behandlung der Plättchenadhäsion und -aggregation bei renaler Ischämie, zur Unterstützung und Förderung der Leberregeneration nach chirurgischer Leberresektion oder bei Leberkrebs, zur Inhibition der Kontraktion der Ösophagmuskulatur (z.B. bei Nußknacker-Ösophagus oder Ösophagospasmen), zur Behandlung von Achalasie, vorzeitigen Wehen, weiblicher Unfruchtbarkeit und Dysmenorrhoe, zur Behandlung von Lebererkrankungen wie z.B. Leberzirrhose, portaler Hypertonie, zur Behandlung von Lupus, hypertensivem systemischen Lupus erythematoses, Sklerodermia, zur Behandlung von multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Allergie, Autoimmun-Erkrankungen, Osteoporose, Kachexie, polycystischem Ovarien-Syndrom, entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, diabetischer Gangrän, diabetischer Arthropathie, diabetischer Glomerulosklerose, diabetischer Dermatopathie, diabetischem Katarakt, Hyperlipidämie und Dyslipidämie, zur Wachstumsförderung und Überlebensverbesserung von Oocyten, Zygoten, Embryos oder Föten, zur Gewichtsteigerung bei Frühgeburten, zur Steigerung der Milchproduktion bei Säugetieren, speziell beim Menschen, zur Behandlung von Migräne, Inkontinenz, akutem und chronischem Nierenversagen, der glomerulären Erkrankung, von Nephritis, Tubulointerstitial-Erkrankungen, Glomerulopathie, Haarverlust, Pankreatitis, Amnesie, Bewußtseinsstörungen, Autismus, Sprachstörungen, Lennox-Syndrom und Epilepsie.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen der Formel (I)



in welcher

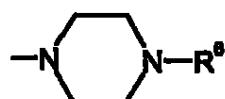
R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für Ethyl oder Propyl steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-Ring oder einen Rest der Formel



10 bilden,

worin

R^6 Wasserstoff, Formyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

oder

15 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Gruppen der Formeln $\text{---(CO)}_f\text{---NR}^7\text{R}^8$ oder $\text{---P(O)(OR}^9\text{)(OR}^{10}\text{)}$ substituiert ist,

20 worin

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

25 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R^6 Cyclopentyl bedeutet,

5 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit bis jeweils zu 3 Kohlenstoffatomen oder Gruppen der Formeln $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ oder $-(CO)_i-NR^{13}R^{14}$ substituiert sind,

worin

10 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

i eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

und

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

15 und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Carboxyl oder durch einen Rest der Formel $-P(O)OR^{15}OR^{16}$ substituiert ist,

worin

20 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

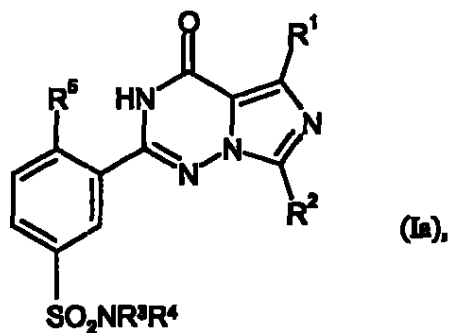
und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen gegebenenfalls durch über N-verknüpftes PiperidinyI oder PyrrolidinyI substituiert sind,

25 und

R^5 für Ethoxy oder Propoxy steht,

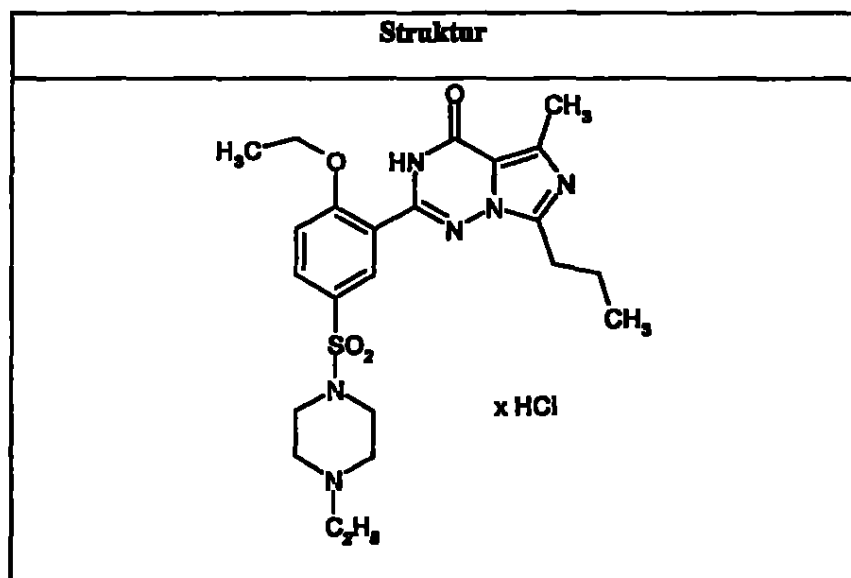
sowie ihrer Salze und Solvate und der Solvate der Salze.

3. Verwendung gemäß Anspruch 2 von Verbindungen der Formel (Ia)

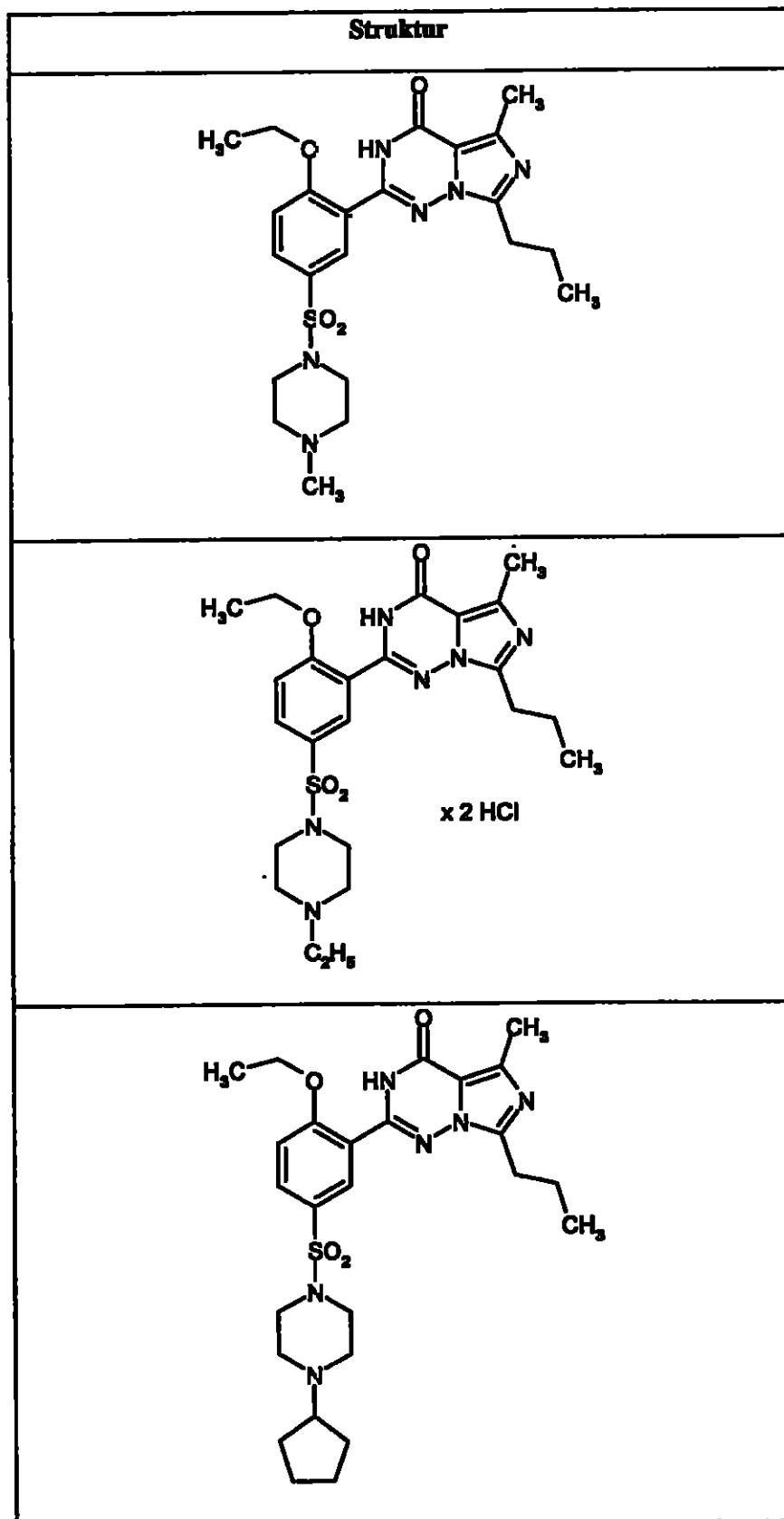


in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 jeweils die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben, sowie ihrer Salze und Solvate und der Solvate der Salze.

- 5 4. Verwendung gemäß Anspruch 3 von Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe mit den folgenden Strukturen:

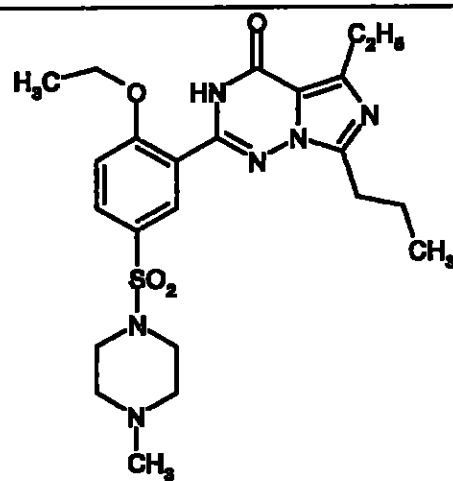
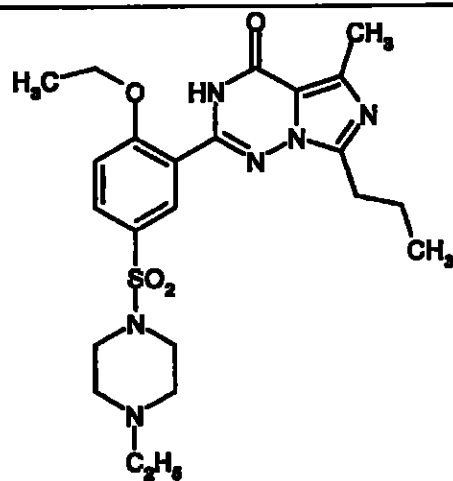
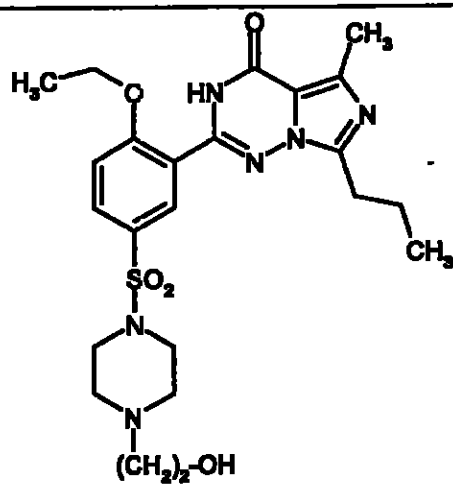


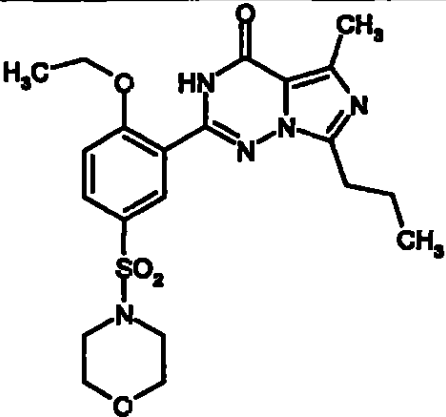
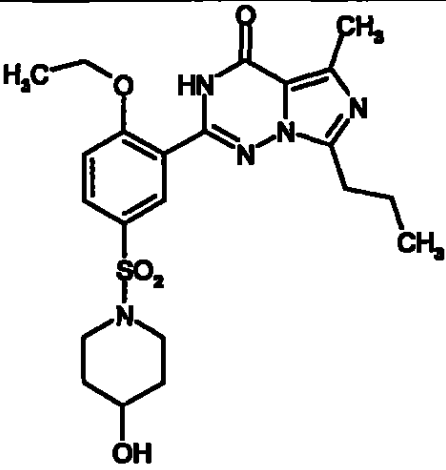
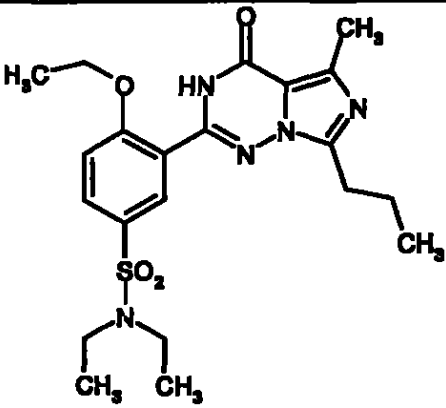
- 27 -

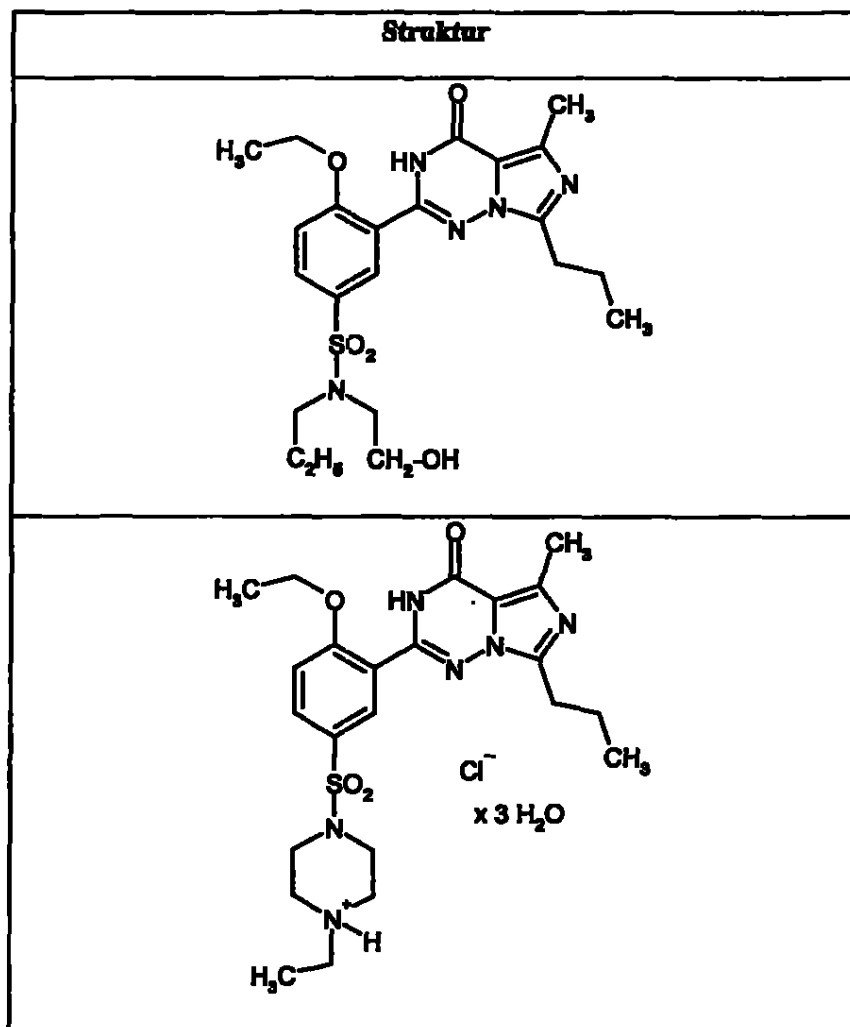


- 28 -

Struktur



Struktur
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N2CCOCC2)c3nc4c(ncn3C)CC4</chem>
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)N2CC(O)CC2)c3nc4c(ncn3C)CC4</chem>
 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N(C)C)S(=O)(=O)c2nc3c(ncn2C)CC3</chem>



5. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 4 zur oralen oder intravenösen Behandlung von akutem Myokardinfarkt und Reperfusionsschäden.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL CONVENIO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional
16 de febrero de 2006 (16/02/2006)

PCT (10) Número de publicación Internacional
WO 2006/015715 A1

(51) Clasificación Internacional de patentes: A61 K
31/53 A61P 9/00, 25/00, 15/00, 43/00
(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/EP2005/008057
(22) Fecha de presentación Internacional:
23 de julio de 2005 (23/07/2005)
(25) Idioma de presentación:
Alemán
(26) Idioma de publicación:
Alemán
(30) Indicaciones de prioridad:
10 2004 038 328.8 6 de agosto de 2004 (06/08/2004)
DE
(71) Solicitante (para todos los estados designados
excepto Estados Unidos): BAYER HEALTHCARE
AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
(72) Inventor e
(75) Inventor/solicitante (sólo para Estados Unidos):
HANING, Helmut [DE/DE]; Am Kirchenfeld 27, 42327
Wuppertal (DE).
(74) Representante común: BAYER HEALTHCARE
AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE)

(81) Estados designados (mientras que no se
indique lo contrario, para cualquier tipo de
derecho de protección nacional disponible):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) Estados designados (mientras que no se
indique lo contrario, para cualquier tipo de
derecho de protección nacional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurásico (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europeo
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- Con informe de búsqueda de tipo
internacional
Para la aclaración de los códigos de dos letras y
las otras abreviaturas se remite a las declaraciones
("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") al
comienzo de cada edición regular de la gaceta
PCT.

5

(54) Título: NUEVOS USOS DE DERIVADOS DE IMIDAZOTRIAZINONA 2-FENIL SUSTITUIDOS.
(57) Resumen: La presente invención se refiere al uso de inhibidores de PDE5 en general y en especial de derivados de imidazotriazinona 2-fenil sustituidos conocidos para la fabricación de fármacos para el tratamiento de cuadros clínicos que se pueden tratar mediante el aumento de los niveles de GMPc en determinados tejidos, como por ejemplo de infarto agudo de miocardio y lesiones por reperusión, de diferentes cuadros clínicos del sistema reproductor y tracto genitourinario masculino y femenino, de enfermedades gastrointestinales, lesiones asociadas a diabetes y fallo renal.

NUEVOS USOS DE DERIVADOS DE IMIDAZOTRIAZINONA 2-FENIL
SUSTITUIDOS

La presente invención se refiere al uso de inhibidores de PDE 5 en
5 general y en particular de derivados de imidazotriazinona 2-fenil sustituidos
conocidos para la fabricación de fármacos para el tratamiento de cuadros
clínicos que se pueden tratar mediante el aumento de los niveles de GMPc en
determinados tejidos, como por ejemplo del infarto agudo de miocardio y de
lesiones por reperfusión, de diferentes cuadros clínicos del sistema reproductor
10 y tracto genitourinario femenino y masculino, de enfermedades
gastrointestinales, de lesiones asociadas a diabetes y de fallo renal.

El nucleótido cíclico GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) pertenece
a los mensajeros intracelulares más importantes y es metabolizado por
determinadas fosfodiesterasas (PDE), en especial por la isozima PDE 5 [*Drugs*
15 *Fut.* 26, 153-162 (2001)]. La PDE 5 aparece sobre todo en tejido muscular liso
vascular, menos en los riñones, el pulmón y en las plaquetas. A causa de su
efecto vasorrelajante, los inhibidores de PDE 5 se proponen para el tratamiento
de angina e hipertensión, pero fundamentalmente para el tratamiento de la
disfunción eréctil.

20 En el documento WO 99/24433 se describen imidazotriazinonas 2-fenil
sustituidas, su efecto inhibidor de GMPc-PDE, así como su uso para el
tratamiento de enfermedades vasculares, en especial para el tratamiento de la
disfunción eréctil. En los documentos WO 02/089808 y WO 03/011262 se dan a
conocer usos de imidazotriazinonas 2-fenil sustituidas.

25 Actualmente se han descrito en la bibliografía 11 fosfodiesterasas con

LAH
44

diferente especificidad frente a los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc [véase Fawcett y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 97 (7), 3072-3077 (2000)]. Las PDE 1, 2, 5, 6, 9, 10 y 11 son fosfodiesterasas que metabolizan el 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc-PDE). Las imidazotriazinonas 2-fenil sustituidas
5 mencionadas que se usan según la invención son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5. La expresión diferenciada de las fosfodiesterasas en diferentes células, tejidos y órganos, así como la localización subcelular diferenciada de estas enzimas posibilita junto con inhibidores selectivos un aumento selectivo de la concentración de GMPc en células, tejidos y órganos
10 específicos y permiten con ello el direccionamiento hacia diferentes procesos regulados por GMPc, de forma que los inhibidores de PDE 5 se pueden aplicar terapéuticamente en una serie de cuadros clínicos que se pueden influir mediante el aumento del nivel del GMPc.

A este respecto se prefieren aquellos inhibidores de PDE 5 que en la
15 prueba que se detalla a continuación inhiben la PDE 5 con un valor CI_{50} menor de $1\mu M$, preferiblemente menor de $0,1\mu M$.

Los inhibidores de PDE 5 que se usan según la invención preferiblemente también son selectivos frente a PDE de AMPc, en especial frente a PDE 4. Se prefiere especialmente una inhibición al menos 10 veces
20 más intensa de PDE 5.

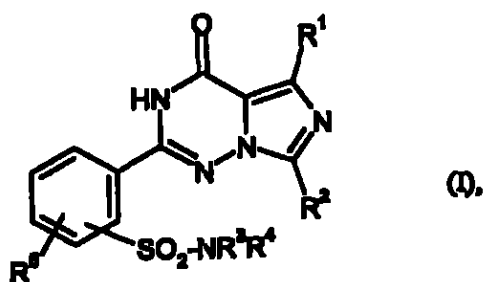
En los siguientes documentos por ejemplo se describen compuestos con efecto inhibidor sobre PDE de GMPc: EP-A-0201188, EP-A-0214708, EP-A-0293063, EP-A-0319050, EP-A-0347027, EP-A-0347146, EP-A-0349239, EP-A-0351058, EP-A-0352960, EP-A-0371731, EP-A-0395328, EP-A-0400799,
25 EP-A-0428268, EP-A-0442204, EP-A-0463756, EP-A-0526004, EP-A-0579496,

EP-A-0607439, EP-A-0640599, EP-A-0669324, EP-A-0686625, EP-A-0722936, US 4060615, US5294612, WO 91/19717, WO 94/19351, WO 94/22855, WO 96/32379, WO 97/03070, JP-A-05222000 (CAPLUS 1994, 191719).

En los siguientes documentos por ejemplo se describen compuestos con efecto inhibitor sobre las PDE específicas de GMPc (corresponde a PDE 5):
EP-A-0636626, EP-A-0668280, EP-A-0722937, EP-A-0722943, EP-A-0722944, EP-A-0758653, EP-A-0995750, EP-A-0995751, EP-A-1092719, WO 94/28902, WO 95/19978, WO 96/16657, WO 96/28159, WO 96/28429, WO 98/49166, WO 99/24433, WO 99/67244, WO 00/78767, WO 01/12608, WO 01/18004, WO 01/19369, WO 01/19802, WO 01/21620, WO 01/27105, *J. Med. Chem.* **39**, 1635-1644 (1996), *J. Med. Chem.* **43**, 1257-1263 (2000), *Drugs Fut.* **26**, 153-162 (2001).

Se hace expresamente referencia a las revelaciones de estos documentos, en especial a los compuestos dados a conocer en ellos.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de formula general (I):



en la que

R¹ representa metilo o etilo,

R² representa etilo o propilo,

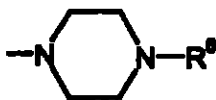
R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan una cadena de alquilo

46

lineal o ramificada con hasta 5 átomos de carbono, que está sustituida dado el caso hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxí o metoxi,

o

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de piperidinilo,
5 morfolinilo, tiomorfolinilo o un resto de fórmula



en la que

R^5 significa hidrógeno, formilo, acilo o alcóxicarbonilo con respectivamente hasta 3 átomos de carbono,

10

o

significa alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 3 átomos de carbono que está sustituido dado el caso una a dos veces de forma igual o diferente con hidroxí, carboxilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada o alcóxicarbonilo con respectivamente hasta 3 átomos de carbono o con grupos

15

de las fórmulas $-(CO)_fNR^7R^8$ o $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$,

en las que

f significa un número 0 ó 1,

R^7 y R^8 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o metilo,

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o etilo,

20

o

R^6 significa ciclopentilo,

y los heterociclos mencionados como R^3 y R^4 , formados junto con el átomo de nitrógeno dado el caso están sustituidos una o dos veces, de forma igual o diferente, dado el caso también de forma geminal con hidroxí, formilo,

47

carboxilo, acilo o alcoxycarbonilo respectivamente con hasta 3 átomos de carbono o grupos de las fórmulas $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ o $-(CO)-NR^{13}R^{14}$,

en las que

R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o etilo,

5 i significa un número 0 ó 1,

y

R^{14} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o metilo,

y/o y los heterociclos mencionados como R^3 y R^4 , formados junto con el átomo de nitrógeno dado el caso están sustituidos con alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 3 átomos de carbono, que dado el caso está sustituido
10 una o dos veces, de forma igual o diferente con hidroxi, carboxilo o con un resto de fórmula $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$,

en la que

R^{15} y R^{16} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o etilo

15 y/o y los heterociclos mencionados como R^3 y R^4 , formados junto con el átomo de nitrógeno dado el caso están sustituidos con un piperidinilo o pirrolidinilo unido en N,

y

R^5 representa etoxi o propoxi,

20 así como de sus sales y solvatos y de los solvatos de las sales,

para el tratamiento de isquemia cardiaca, para alcanzar o mejorar un efecto de "precondicionamiento", para el tratamiento de un infarto agudo de miocardio y de lesiones por reperfusión, especialmente tras un infarto de miocardio, para el tratamiento de la infertilidad masculina, del síndrome de
25 Raynaud, de claudicación intermitente (claudicatio intermittens), de la

enfermedad de La Peyronie, para el tratamiento de enfermedades fibróticas, de la arteriosclerosis, para la mejora de la movilidad espermática, para el tratamiento de la depresión, leucemia (por ejemplo de la leucemia linfocítica crónica), para el tratamiento del priapismo, para el tratamiento de la adhesión y

5 agregación plaquetarias en casos de isquemia renal, para favorecer y promover la regeneración hepática tras resección quirúrgica del hígado o en caso de cáncer de hígado, para la inhibición de la contracción de la musculatura esofágica (por ejemplo en caso de esófago de cascanueces o espasmos esofágicos), para el tratamiento de la acalasia, contracciones uterinas

10 adelantadas, infertilidad femenina y dismenorrea, para el tratamiento de enfermedades hepáticas como por ejemplo cirrosis hepática, hipertensión portal, para el tratamiento del lupus, de lupus eritematoso hipertenso sistémico, esclerodermia, para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, caquexia, síndrome del

15 ovario poliquístico, enfermedades intestinales inflamatorias como por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, gangrena diabética, artropatía diabética, esclerosis glomerular diabética, dermatopatía diabética, cataratas diabéticas, hiperlipidemia y dislipidemia, para promover el crecimiento y mejorar la supervivencia de ovocitos, cigotos, embriones o fetos, para el

20 aumento de peso de prematuros, para aumentar la producción de leche en mamíferos, especialmente en seres humanos, para el tratamiento de las migrañas, incontinencia, fallo renal agudo y crónico, de la enfermedad glomerular, de nefritis, enfermedades túbulo-intersticiales, glomerulopatía, alopecia, pancreatitis, amnesia, trastornos de la consciencia, autismo,

25 trastornos del habla, síndrome de Lennox y epilepsia.

Los compuestos usados según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por ello el uso de los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar los componentes isoméricos individuales de forma conocida.

Siempre que los compuestos usados según la invención puedan estar presentes en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

10 Como sales, en el marco de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos usados según la invención. También están comprendidas las sales que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas, pero no obstante se pueden usar por ejemplo para el aislamiento ó la purificación de los compuestos usados según la invención.

15 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos usados según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, 20 ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos usados según la invención comprenden también sales de bases habituales, como por ejemplo y 25 preferiblemente sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y

potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas del amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, 5 trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos, en el marco de la invención se denominan aquellas formas de los compuestos usados según la invención, que en estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación con las moléculas de disolvente.

10 Los hidratos son una forma especial de los solvatos en la que la coordinación se lleva a cabo con agua. Como solvatos, en el marco de la invención se prefieren los hidratos. Los hidratos se pueden preparar por ejemplo cristalizando el compuesto respectivo en agua o un disolvente que contiene agua.

15 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos usados según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se transforman en los compuestos usados según la invención (por ejemplo metabólica o 20 hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, a no ser que se indique lo contrario, tienen el siguiente significado:

Un resto acilo con 1 a 3 átomos de carbono representa en el marco de la invención por ejemplo formilo, acetilo o propionilo.

25 Un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de

57
51

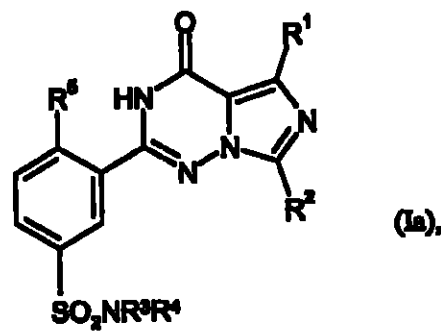
carbono representa en el marco de la invención por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi.

Un resto alcóxicarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono representa en el marco de la invención por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o propoxicarbonilo.

Un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 ó 1 a 3 átomos de carbono representa en el marco de la invención por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *tert*-butilo o n-pentilo. Se prefieren restos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono o 1 a 3 átomos de carbono.

10 Una forma de realización adicional de la invención se refiere al uso según la invención de compuestos de fórmula general (I), en la que los restos R^5 y $-SO_2NR^3R^4$ están en posición *para* uno respecto a otro en el anillo de fenilo y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 , respectivamente, tienen el significado citado anteriormente.

15 Una forma de realización adicional de la invención se refiere al uso según la invención de compuestos de fórmula general (Ia)



en la que

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 , respectivamente, tienen el significado citado anteriormente,

así como de sus sales y solvatos y de los solvatos de las sales.

Se prefiere el uso según la invención de los siguientes compuestos:

- 2-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 5 2-[2-etoxi-5-(4-hidroxietilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 2-[2-etoxi-5-(4-hidroxipiperidin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 2-[2-etoxi-5-(4-hidroximetilpiperidin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 10 2-[2-etoxi-5-(3-hidroxipirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 4-etoxi-*N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)-3-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;
- 15 *N,N*-dietil-4-etoxi-3-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;
- 2-[2-etoxi-5-(4-(2-pirimidinil)-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 2-[2-etoxi-5-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- 20 2-[2-etoxi-5-(1,4-dioxa-6-azaespiro[4.4]nonan-6-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;
- N,N*-bis-(2-metoxietil)-4-etoxi-3-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;
- 25 *N*-(3-isoxazolil)-4-etoxi-3-(5,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-

f[1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;

2-[2-etoxi-5-(2-terc-butoxicarbonilaminometilmorfolin-4-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

5 2-[2-etoxi-5-(4-fenilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(3-hidroxi-3-metoximetilpirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

10 Lactato de 2-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

Clorhidrato de 2-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

15 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

Clorhidrato de 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-metil-1-amino-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

20 2-[2-etoxi-5-(4-hidroxi-1-amino-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

N,N-bishidroxi-etilamineetil-4-etoxi-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;

25 2-[2-etoxi-5-(4-dimetoxifosforilmetil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-dietoxifosforilmetil-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-hidroxipiperidin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

5 2-{2-etoxi-5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

Clorhidrato de 2-{2-etoxi-5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

10 2-{2-etoxi-5-[4-(3-hidroxipropil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

N-alil-4-etoxi-N-(2-hidroxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;

N-etil-4-etoxi-N-(2-hidroxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;

15 N,N-dietil-4-etoxi-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfonamida;

Amida del ácido N-(2-metoxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxi-bencenosulfónico;

20 Amida del ácido N-(2-N,N-dimetiletil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-[3-(1-morfolino)propil]-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-{3-[1-(4-metil)piperazino]-propil}-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxi-bencenosulfónico;

25 2-{2-etoxi-5-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-

3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-{2-etoxi-5-[4-(2-*N,N*-dimetil-etil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

5 2-{2-etoxi-5-[4-(3-*N,N*-dimetil-propil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-dioxolano-piperidin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-(5-metil-4-furoxancarbonil)-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

10 2-{2-etoxi-5-[4-acetil-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-{2-etoxi-5-[4-formil-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

15 2-[2-etoxi-5-(3-butilsidnonimin)-1-sulfonil]-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

Clorhidrato de 5-metil-2-[5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

20 2-[5-(4-hidroxipiperidin-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[5-(4-hidroxi-metilpiperidin-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

25 2-[5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-sulfonil]-2-propoxi-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4-ona;

Amida del ácido N-(1,1-dioxotetrahidro-1⁶-tiofen-3-il)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

5 Amida del ácido 3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N,N-bis-(2-hidroxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

10 Amida del ácido N-(3-hidroxibencil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-etil-N-(2-hidroxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-(3-hidroxipropil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

15 2-[5-(4-hidroxipiperidin-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

Amida del ácido 3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-N-piridin-4-il-bencenosulfónico;

20 Amida del ácido N,N-dietil-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Ácido 1-[3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfonil]-piperidin-4-carboxílico;

5-metil-2-[5-(morfolin-4-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

25 Amida del ácido N-(2-hidroxietil)-N-metil-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-

dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-(2-hidroxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-N-propil-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-N-metil-3-(5-metil-4-oxo-7-
5 propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxi-bencenosulfónico;

Amida del ácido N-alil-N-(2-hidroxietil)-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxibencenosulfónico;

Amida del ácido N-alil-N-ciclopentil-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxibencenosulfónico;

10 Amida del ácido N-alil-N-etil-3-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-propoxibencenosulfónico;

2-[2-etoxi-4-metoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

15 2-[2-etoxi-5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-sulfonil]-4-metoxi-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

Amida del ácido 4-etoxi-N-etil-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-5-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfónico;

Amida del ácido 4-etoxi-N-(4-etoxifenil)-2-metoxi-5-(5-metil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfónico;

20 Amida del ácido 4-etoxi-N-etil-N-(2-hidroxietil)-3-(5-etil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)bencenosulfónico;

Amida del ácido N-(2-metoxietil)-3-(5-etil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxibencenosulfónico;

25 Amida del ácido N,N-bis-(2-metoxietil)-3-(5-etil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxibencenosulfónico;

2-[5-(4-hidroxipiperidin-1-sulfonil)-2-etoxifenil]-5-etil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[5-(4-hidroximetilpiperidin-1-sulfonil)-2-etoxi-fenil]-5-etil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

5 2-[2-etoxi-5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil]-5-etil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

2-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-etil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

10 Clorhidrato de 2-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-etil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

Amida del ácido 3-(5-etil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-N-(3-morfolin-4-il-propil)-4-etoxibencenosulfónico;

Amida del ácido N-(2-hidroxietil)-3-(5-etil-4-oxo-7-propil-3,4-dihidro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-il)-4-etoxi-N-propil-bencenosulfónico;

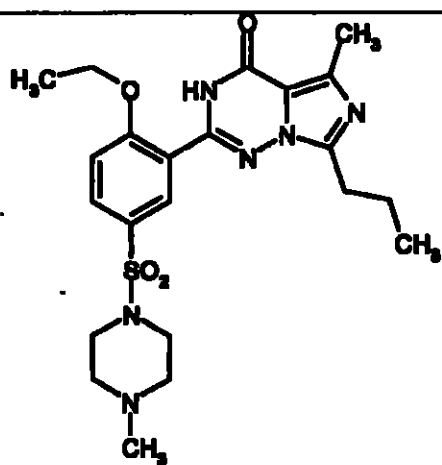
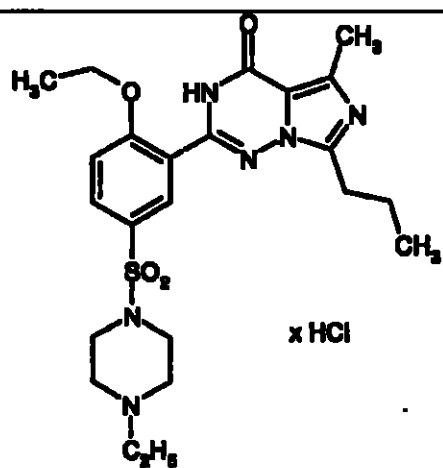
15 Clorhidrato-trihidrato de 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

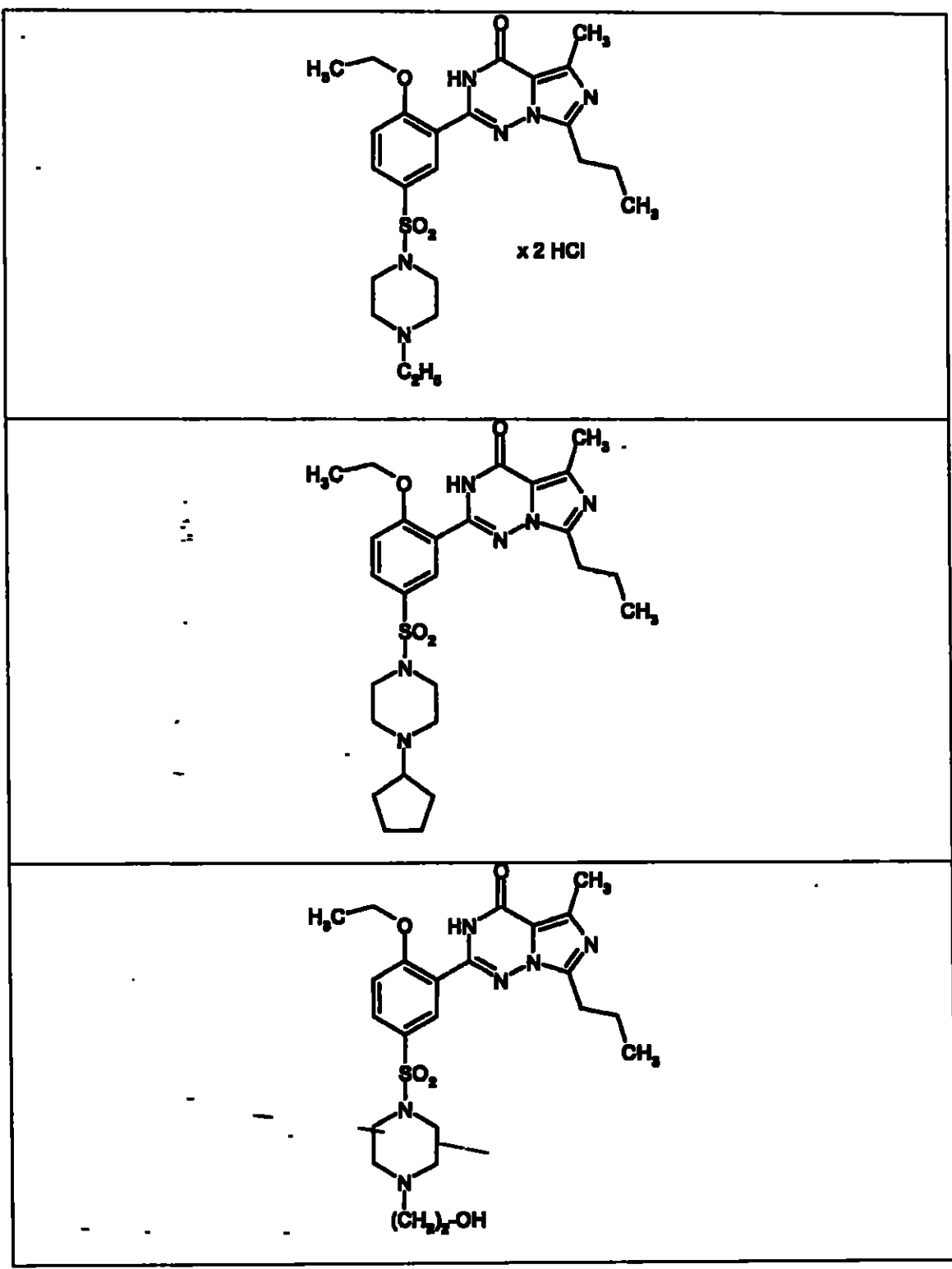
Diclorhidrato de 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona;

En la tabla A se exponen compuestos usados con especial preferencia:

20 **Tabla A:**

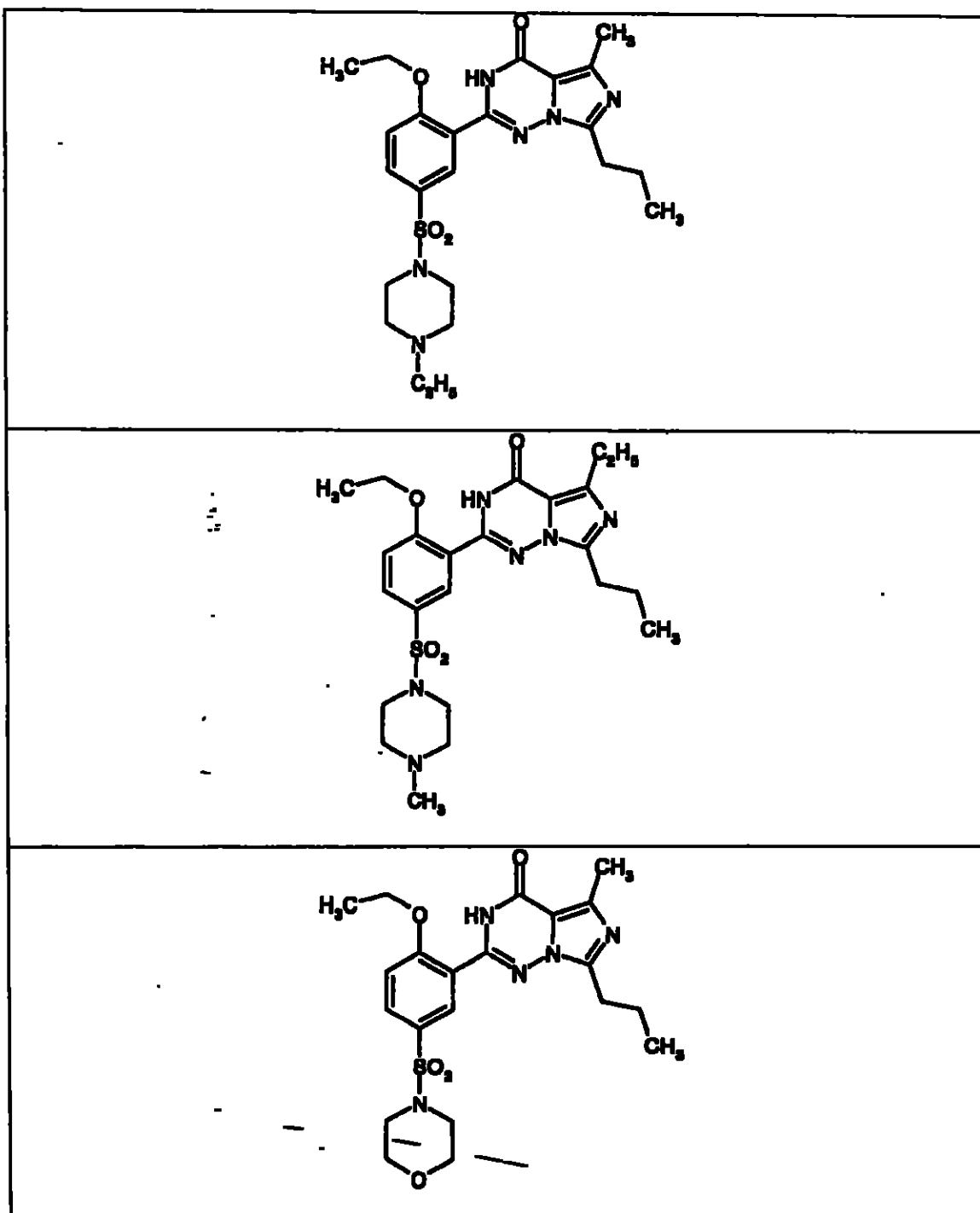
Estructura



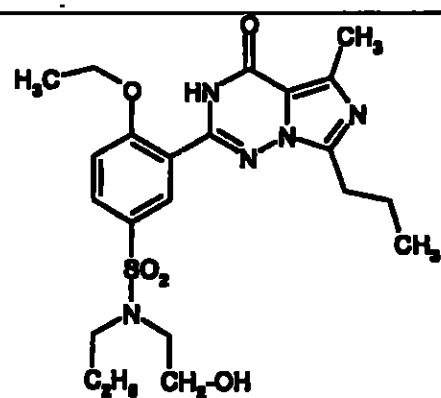
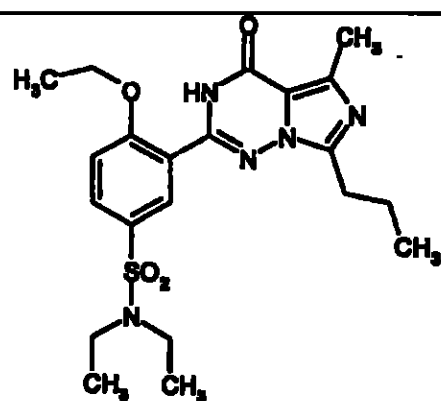
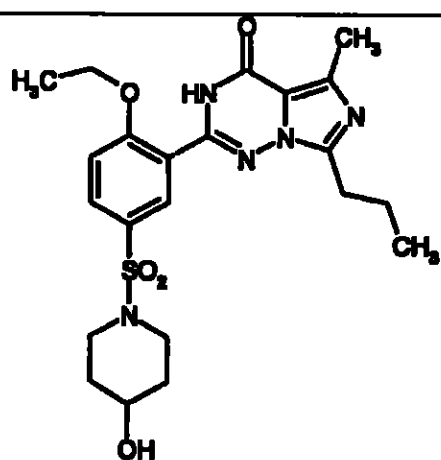


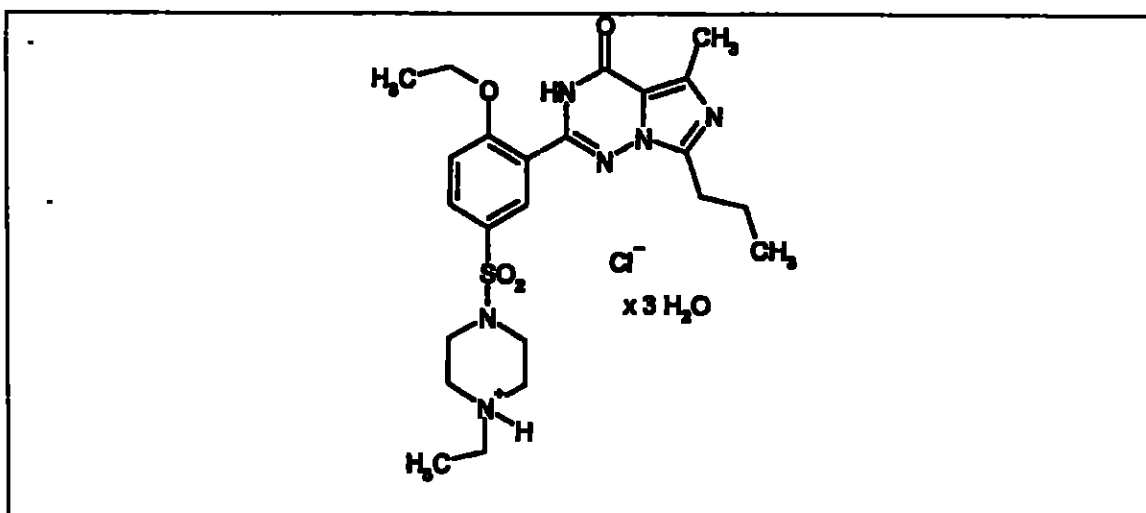
61

19



20





Los compuestos usados según la invención de fórmulas (I) y (Ia) y de la
 tabla A así como su preparación están descritos en el documento WO
 99/24433. Se hace referencia expresa al contenido dado a conocer del
 5 documento WO 99/24433.

Una forma de realización adicional de la invención se refiere a los
 compuestos de fórmulas generales (I) y (Ia) para la fabricación de un fármaco
 para el tratamiento de la isquemia cardiaca, para alcanzar o mejorar un efecto
 de "precondicionamiento", para el tratamiento de un infarto agudo de miocardio,
 10 y de lesiones por reperfusión, especialmente tras un infarto de miocardio, para
 el tratamiento de la infertilidad masculina, del síndrome de Raynaud, de
 claudicación intermitente (claudicatio intermittens), de la enfermedad de La
 Peyronie, para el tratamiento de enfermedades fibróticas, de la arteriosclerosis,
 para la mejora de la movilidad espermática, para el tratamiento de la depresión,
 15 leucemia (por ejemplo de la leucemia linfocítica crónica), para el tratamiento del
 priapismo, para el tratamiento de la adhesión y agregación plaquetarias en
 casos de isquemia renal, para favorecer y promover la regeneración hepática

- trás resección quirúrgica del hígado o en caso de cáncer de hígado, para la inhibición de la contracción de la musculatura esofágica (por ejemplo en caso de esófago de cascanueces o espasmos esofágicos), para el tratamiento de la acalasia, contracciones uterinas adelantadas, infertilidad femenina y
- 5 dismenorrea, para el tratamiento de enfermedades hepáticas como por ejemplo cirrosis hepática, hipertensión portal, para el tratamiento del lupus, de lupus eritematoso hipertenso sistémico, esclerodermia, para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, caquexia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades
- 10 intestinales inflamatorias como por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, gangrena diabética, artropatía diabética, esclerosis glomerular diabética, dermatopatía diabética, cataratas diabéticas, hiperlipidemia y dislipidemia, para promover el crecimiento y mejorar la supervivencia de ovocitos, cigotos, embriones o fetos, para el aumento de peso de prematuros,
- 15 para aumentar la producción de leche en mamíferos, especialmente en seres humanos, para el tratamiento de las migrañas, incontinencia, fallo renal agudo y crónico, de la enfermedad glomerular, de nefritis, enfermedades túbulo-intersticiales, glomerulopatía, alopecia, pancreatitis, amnesia, trastornos de la consciencia, autismo, trastornos del habla, síndrome de Lennox y epilepsia.
- 20 Los compuestos usados según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada, como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.
- 25 Para estas vías de administración, los compuestos usados según la

invención se pueden suministrar en formas de administración apropiadas.

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que liberan los compuestos usados según la invención de forma rápida y/o modificada, que
5 contienen los compuestos usados según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto usado según la invención), comprimidos
10 que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal, o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración por vía parenteral se puede producir evitando una
15 etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o intercalando una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral como formas de administración son adecuadas entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones,
20 suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para otras vías de administración son adecuados por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos que se aplican por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios,
25 preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas

(luciones, mezclas que se deben agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para extender sobre la piel, implantes o endoprótesis vasculares.

5 Se prefiere la administración por vía oral o parenteral, en especial la administración por vía oral e intravenosa. La toma por vía intravenosa se prefiere especialmente para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de las lesiones por reperfusión, la toma por vía intravenosa puede llevarse a cabo en este contexto también por administración lenta.

10 Los compuestos usados según la invención se pueden transformar en las formas de administración especificadas. Esto se puede realizar de forma en sí conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Entre estos coadyuvantes se cuentan entre otros vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol),
15 disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulgentes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, poli(oleato de oxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como
20 por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos usados según la invención, normalmente junto con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines anteriormente mencionados.

25 En general ha resultado ser ventajoso en caso de administración por vía

67
67

parenteral suministrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal para obtener resultados eficaces. En el caso de la administración por vía oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, 5 preferiblemente a de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg y con muy especial preferencia a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

A pesar de ello, dado el caso puede ser necesario desviarse de las dosis mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de la 10 preparación y momento o intervalo en el que se lleva a cabo la administración. De esta forma, en algunos casos puede ser suficiente con una dosis menor a la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos se debe superar el límite superior anteriormente mencionado. En caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable repartirla en 15 varias tomas individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización aclaran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

El ejemplo de realización 1 es 2-[2-etoxi-5-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona; este compuesto se 20 prepara según el ejemplo 16 en el documento WO 99/24433.

El ejemplo de realización 2 es clorhidrato-trihidrato de 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-ona; este compuesto se prepara según el ejemplo 36 del documento WO 99/24433.

- El efecto inhibidor de PDE o PDE 5 de los compuestos usados según la 25 invención se puede determinar como sigue:

68
68

Prueba de Inhibición de PDE 5

Para comprobar el efecto inhibidor se usa el "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" de la empresa Amersham Life Science. La prueba se realiza según el protocolo de proporcionado por el fabricante. Se usa PDE 5 recombinate humana, que se expresó en un sistema de baculovirus. Se mide la concentración de sustancia a la que la velocidad de reacción está disminuida un 50%.

Los ejemplos de realización 1 y 2 muestran en esta prueba valores de CI_{50} de 0,6 o 0,7 nM.

Pruebas de Inhibición de PDE

Se expresaron PDE1C recombinantes (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney y col., *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002599, Rosman y col., *Gene* 1997, 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki y col., *Genomics* 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obemolte y col., *Gene* 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_001083, Loughney y col., *Gene*, 1998, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_018945, Hetman y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, 246, 570-577), PDE9A (Fisher y col., *J. Biol. Chem.* 1998, 273 (25), 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_06661, Fujishige y col., *J. Biol. Chem.* 199, 274, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, 3702-

3707) con ayuda del sistema de expresión de baculovirus pFASTBAC (GibcoBRL) en células Sf9.

Para determinar su efecto *in vitro* sobre la PDE9A, las sustancias de prueba se disuelven en DMSO al 100% y se diluyen en serie. Típicamente se preparan series de dilución de 200 μM a 1,6 μM (concentración final resultante en la prueba: 4 μM a 0,032 μM). Se disponen respectivamente 2 μl de las soluciones de sustancia diluidas en los pocillos de placas de microvaloración (Isoplate, Wallac Inc., Atlanta, GA). A continuación se añaden 50 μl de una dilución del preparado de PDE9A anteriormente descrito. La dilución del preparado de PDE9A se elige de tal forma que durante la posterior incubación se transforme menos del 70% del sustrato (dilución típica: 1:10000; tampón de dilución: Tris/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl_2 8,3 mM, EDTA 1,7 mM, BSA al 0,2%). El sustrato [$8\text{-}^3\text{H}$] 3',5'-fosfato cíclico de guanosina (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$, Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), se diluye con tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl_2 8,3 mM, EDTA 1,7 mM) hasta una concentración de 0,0005 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$. Mediante la adición de 50 μl (0,025 μCi) del sustrato diluido se inicia finalmente la reacción. Las mezclas de reacción de prueba se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente y la reacción se detiene mediante la adición de 25 μl de un inhibidor de PDE9A disuelto en tampón de ensayo (por ejemplo, compuesto del ejemplo 1 en el documento WO 2004/026286, concentración final 10 μM). Directamente a continuación se añaden 25 μl de una suspensión con 18 mg/ml de Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ). Las placas de microvaloración se sellan con una lámina y se dejan reposar 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se miden las placas durante 30

70

segundos por pocillo en un contador de centelleo Microbeta (Wallac Inc., Atlanta GA). Los valores CI_{50} se determinan por medio de la representación gráfica de la concentración de sustancia frente a la inhibición porcentual.

El efecto *in vitro* de las sustancias de prueba sobre PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A y PDE11A recombinantes se determina según el protocolo de prueba descrito anteriormente para PDE9A con las siguientes adaptaciones: Como sustrato se usa $[5',8-^3H]$ 3',5'-fosfato cíclico de adenosina ($1 \mu Ci/\mu l$, Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ). No es necesaria la adición de una solución de inhibidor para detener la reacción. En lugar de ello, a continuación de la incubación del sustrato y PDE se continúa directamente con la adición de Yttrium Scintillation Proximity Beads como se ha descrito anteriormente y con ello se detiene la reacción. Para la determinación de un efecto correspondiente sobre PDE1C, PDE2A y PDE5A recombinantes se adapta el protocolo adicionalmente como sigue: En el caso de PDE1C se añaden adicionalmente a la mezcla de reacción calmodulina 10^{-7} M y $CaCl_2$ 3 mM. En la prueba se estimula PDE2A mediante la adición de GMPc $1 \mu M$ y se prueba con una concentración de BSA de 0,01%. Para PDE1C y PDE2A se emplea como $[5',8-^3H]$ 3',5'-sustrato fosfato cíclico de adenosina ($1 \mu Ci/\mu l$, Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), para PDE5A, $[8-^3H]$ 3',5'-fosfato cíclico de guanosina ($1 \mu Ci/\mu l$, Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

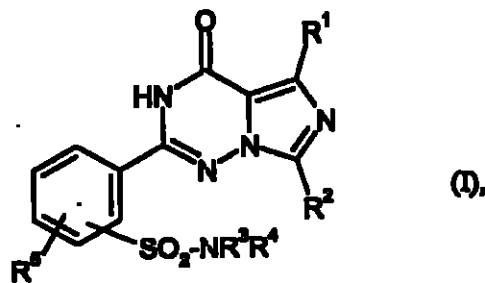
REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de inhibidores de PDE5 para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de isquemia cardiaca, para alcanzar o mejorar un efecto de "precondicionamiento", para el tratamiento de un infarto agudo de miocardio y de lesiones por reperfusión, especialmente tras un infarto de miocardio, para el tratamiento de la infertilidad masculina, del síndrome de Raynaud, de
- 10 claudicación intermitente (claudicatio intermittens), de la enfermedad de La Peyronie, para el tratamiento de enfermedades fibróticas, de la arteriosclerosis, para la mejora de la movilidad espermática, para el tratamiento de la depresión, leucemia (por ejemplo de la leucemia linfocítica crónica), para el tratamiento del priapismo, para el tratamiento de la adhesión y agregación plaquetarias en
- 15 casos de isquemia renal, para favorecer y promover la regeneración hepática tras resección quirúrgica del hígado o en caso de cáncer de hígado, para la inhibición de la contracción de la musculatura esofágica (por ejemplo en caso de esófago de cascanueces o espasmos esofágicos), para el tratamiento de la acalasia, contracciones uterinas adelantadas, infertilidad femenina y
- 20 dismenorrea, para el tratamiento de enfermedades hepáticas como por ejemplo cirrosis hepática, hipertensión portal, para el tratamiento del lupus, de lupus eritematoso hipertenso sistémico, esclerodermia, para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, caquexia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades
- 25 intestinales inflamatorias como por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis

ulcerosa, gangrena diabética, artropatía diabética, esclerosis glomerular diabética, dermatopatía diabética, cataratas diabéticas, hiperlipidemia y dislipidemia, para promover el crecimiento y mejorar la supervivencia de ovocitos, cigotos, embriones o fetos, para el aumento de peso de prematuros,
 5 para aumentar la producción de leche en mamíferos, especialmente en seres humanos, para el tratamiento de las migrañas, incontinencia, fallo renal agudo y crónico, de la enfermedad glomerular, de nefritis, enfermedades túbulo-intersticiales, glomerulopatía, alopecia, pancreatitis, amnesia, trastornos de la consciencia, autismo, trastornos del habla, síndrome de Lennox y epilepsia.

10

2. Uso según la reivindicación 1 de compuestos de fórmula (I)



en la que

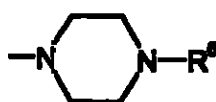
R¹ representa metilo o etilo,

15 R² representa etilo o propilo,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan una cadena de alquilo lineal o ramificada con hasta 5 átomos de carbono, que está sustituida dado el caso hasta dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo o metoxi,

o

20 - R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o un resto de fórmula



en la que

R^6 significa hidrógeno, formilo, acilo o alcóxicarbonilo con respectivamente hasta 3 átomos de carbono,

5 o

significa alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 3 átomos de carbono que está sustituido dado el caso una a dos veces de forma igual o diferente con hidroxilo, carboxilo, alcoxi de cadena lineal o ramificada o alcóxicarbonilo con respectivamente hasta 3 átomos de carbono o con grupos

10 de las fórmulas $-(CO)_f-NR^7R^8$ o $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$,

en las que

f significa un número 0 ó 1,

R^7 y R^8 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o metilo,

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o etilo,

15 o

R^6 significa ciclopentilo,

y los heterociclos mencionados como R^3 y R^4 , formados junto con el átomo de nitrógeno dado el caso están sustituidos una o dos veces, de forma igual o diferente, dado el caso también de forma geminal con hidroxilo, formilo, carboxilo, acilo o alcóxicarbonilo respectivamente con hasta 3 átomos de carbono o grupos de las fórmulas $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ o $-(CO)_i-NR^{13}R^{14}$,

20

en las que

- R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o etilo,

i significa un número 0 ó 1,

y

R^{14} y R^{14} son iguales o diferentes y significan hidrógeno o metilo,

y/o y los heterociclos mencionados como R^3 y R^4 , formados junto con el átomo de nitrógeno dado el caso están sustituidos con alquilo de cadena lineal o ramificada con hasta 3 átomos de carbono, que dado el caso está sustituido una o dos veces, de forma igual o diferente con hidroxilo, carboxilo o con un resto de fórmula $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$,

en la que

R^{15} y R^{16} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, metilo o etilo

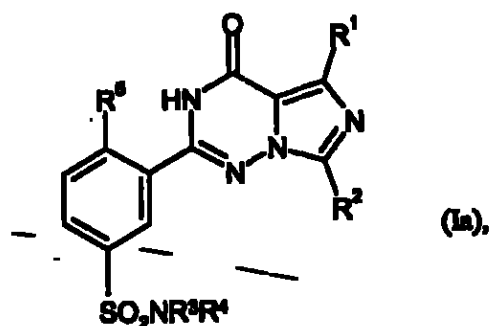
10 y/o y los heterociclos mencionados como R^3 y R^4 , formados junto con el átomo de nitrógeno dado el caso están sustituidos con un piperidinilo o pirrolidinilo unido en N,

y

R^5 representa etoxi o propoxi,

15 así como de sus sales y solvatos y de los solvatos de las sales,

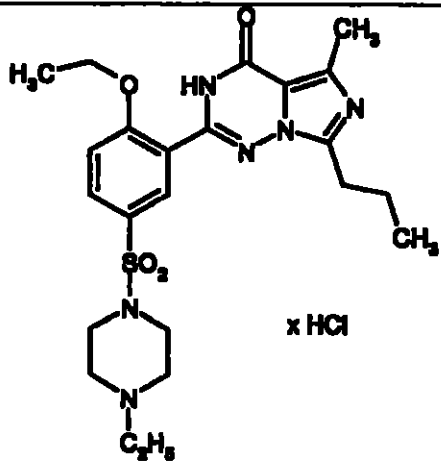
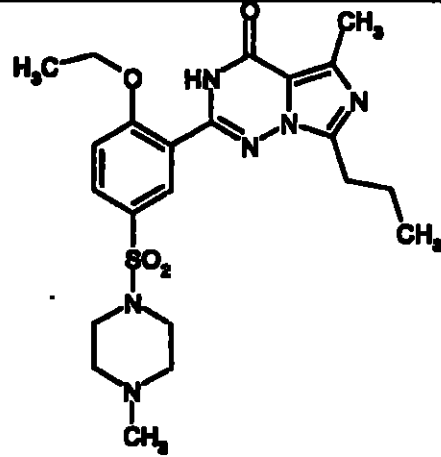
3. Uso según la reivindicación 2 de compuestos de fórmula (Ia)



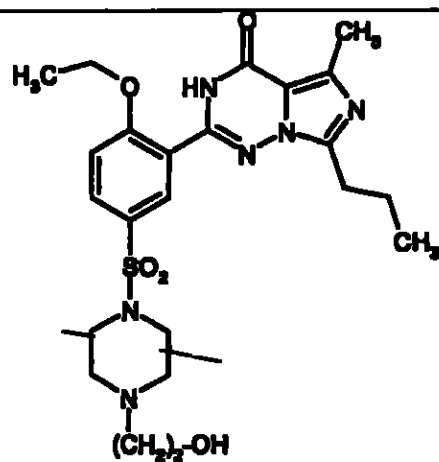
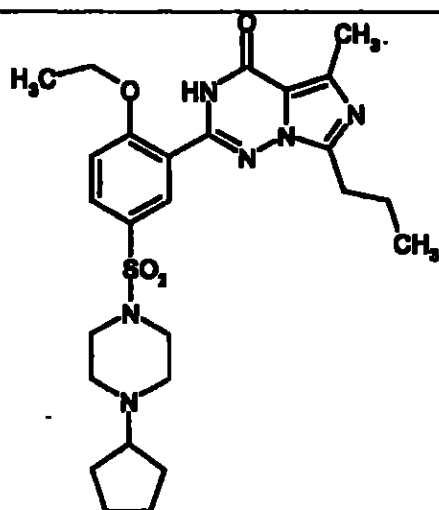
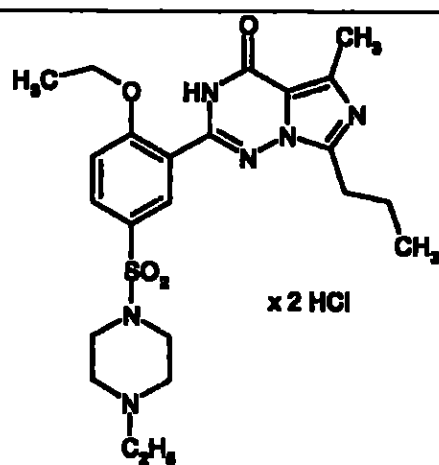
20 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 , respectivamente, tienen el significado citado en la reivindicación 2, así como de sus sales y solvatos y de los solvatos

de las sales.

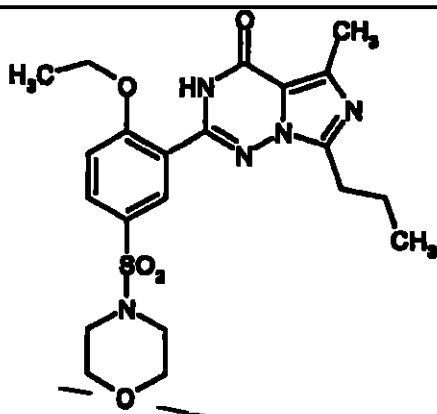
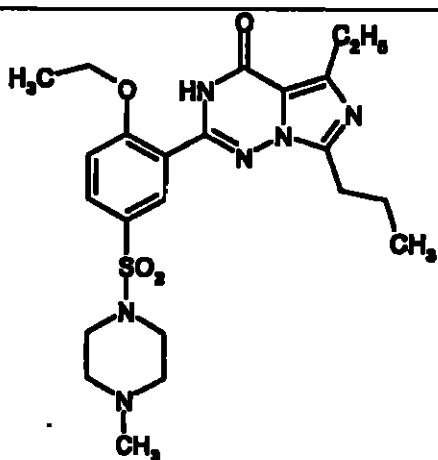
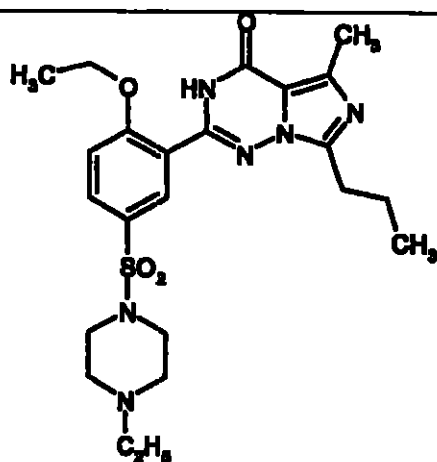
4. Uso según la reivindicación 3 de compuestos que se seleccionan entre el grupo con las siguientes estructuras

Estructura
 x HCl


35

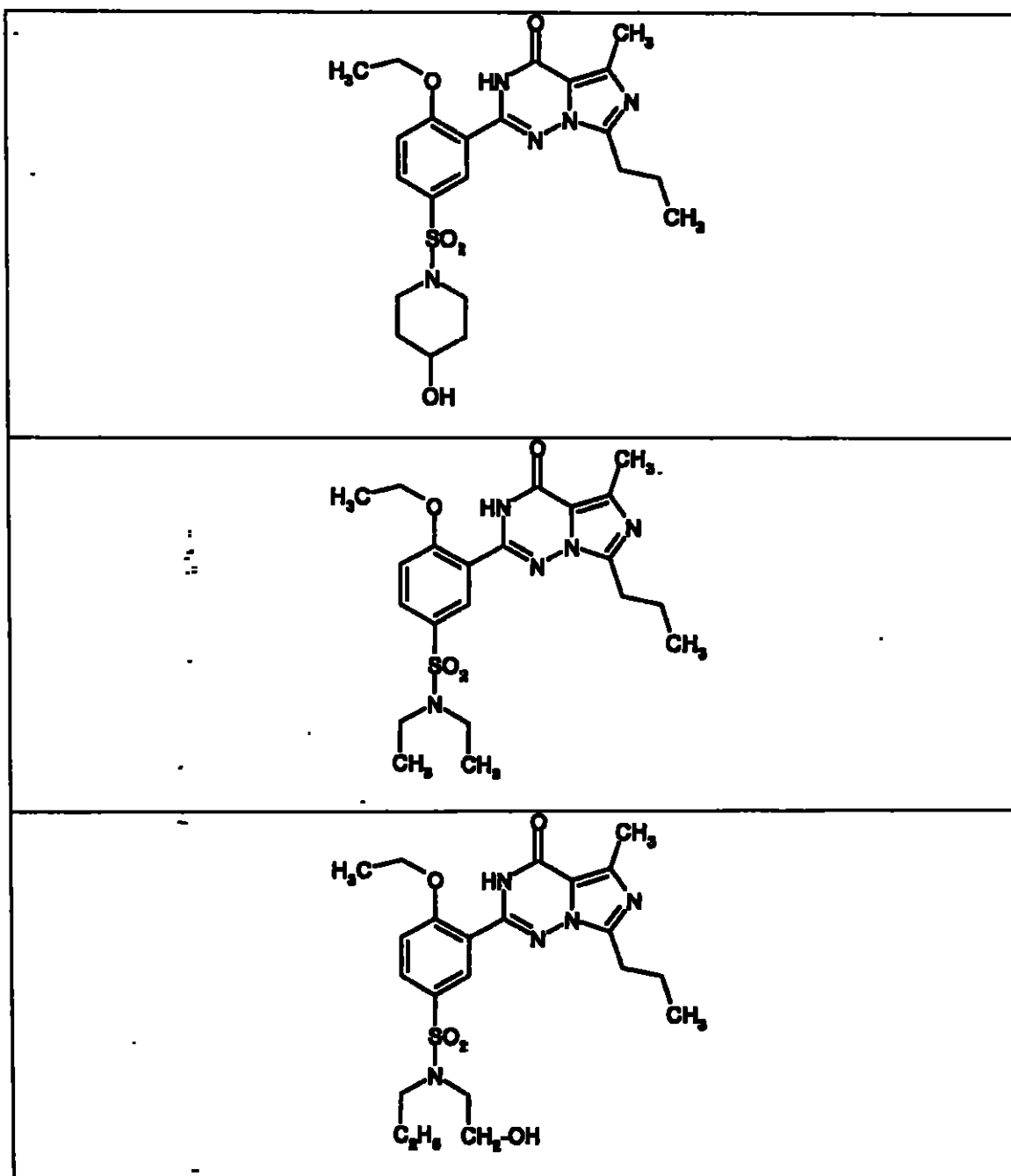


36



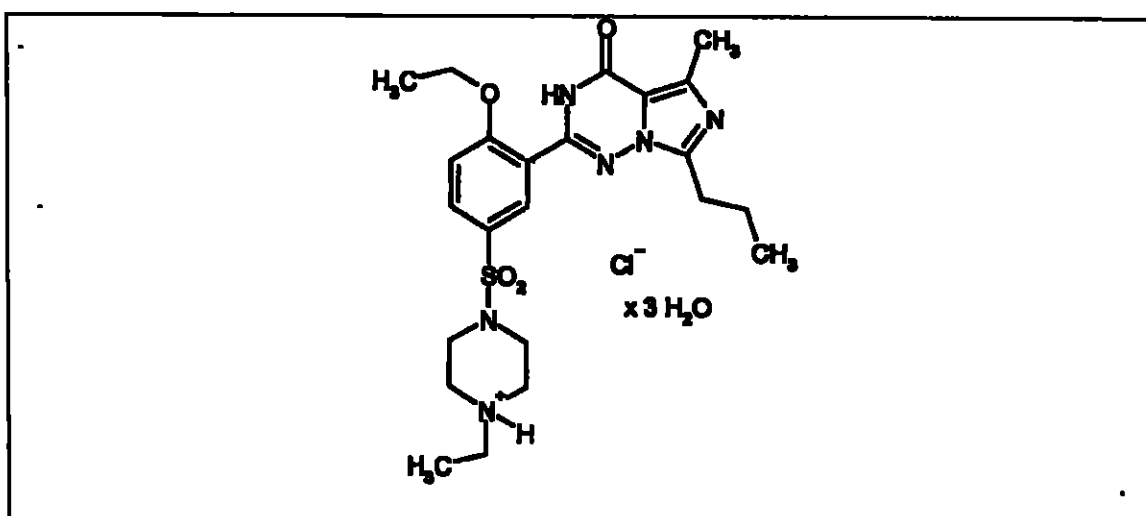
29
79

37



80

38



5. Uso de los compuestos según la reivindicación 4 para el tratamiento por vía oral o intravenosa de infarto agudo de miocardio y lesiones por reperfusión.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/53	A61P9/00 A51P25/00 A61P15/00 A61P43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, SCISEARCH, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/47928 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; NIEWOEHNER, ULRICH; HANING, HELMUT; LAMPE, T) 5 July 2001 (2001-07-05) claims	1-5
X	WO 2004/037183 A (HARBOR-UCLA RESEARCH AND EDUCATION INSTITUTE; GONZALEZ-CADAVID, NESTOR) 6 May 2004 (2004-05-06) claims	1-4
X	EP 1 092 719 A (PFIZER LIMITED; PFIZER INC) 18 April 2001 (2001-04-18) page 12, lines 30-46	1-4
X	DE 198 12 462 A1 (BAYER AG) 30 September 1999 (1999-09-30) page 6, lines 16-27	1-5
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 September 2005		14/10/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 6818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 681 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008057

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/011262 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; NIEWOEHNER, ULRICH; BISCHOFF, ERWIN; HANING,) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application page 18, line 21 - page 19, line 26	1-4
X	WO 02/089808 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; NIEWOEHNER, ULRICH; BISCHOFF, ERWIN; HANING,) 14 November 2002 (2002-11-14) cited in the application page 19, lines 1-12	1-4
P,X	WO 2004/108062 A (UNIVERSITAETSKLINIKUM FREIBURG; KREISEL, WOLFGANG) 16 December 2004 (2004-12-16) page 7, line 26 - page 10, line 15	1-4
P,X	WO 2004/069167 A (NASTECH PHARMACEUTICAL COMPANY INC; QUAY, STEVEN, C) 19 August 2004 (2004-08-19) claims	1-4
X	SARFATI, M. ET AL.: "Sildenafil and vardenafil, types 5 and 6 phosphodiesterase inhibitors, induce caspase-dependent apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells" BLOOD, vol. 101, no. 1, January 2003 (2003-01), pages 265-269, XP002347255 page 266, right-hand column, line 1 - page 268, left-hand column, line 5	1-4
X	THADANI, U. ET AL.: "The effect of vardenafil, a selective PDE5 inhibitor, on ischemic threshold, exercise tolerance, and circulatory responses during treadmill exercise in men with stable angina pectoris" JACC, vol. 41, no. 6, 19 March 2003 (2003-03-19), page 336A, XP002347256 abstract	1-4
X	THADANI, U. & MAZZU, A.: "Exercise-induced ischemia was not adversely effected by vardenafil during an exercise stress test in men with coronary artery disease" EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, vol. 1, no. 1, January 2002 (2002-01), page 151, XP002347257 abstract	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008057

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147928	A	05-07-2001	AU 781028 B2	28-04-2005
			AU 2842001 A	09-07-2001
			BR 0017043 A	07-01-2003
			CA 2395548 A1	05-07-2001
			CN 1434825 A	06-08-2003
			EP 1244673 A2	02-10-2002
			JP 2003519150 T	17-06-2003
			MX PA02006240 A	28-01-2003
			PL 356848 A1	12-07-2004
			TR 200201638 T2	21-11-2002
			US 2003195210 A1	16-10-2003
WO 2004037183	A	06-05-2004	AU 2003286555 A1	13-05-2004
EP 1092719	A	18-04-2001	AT 241628 T	15-06-2003
			BR 0004779 A	29-05-2001
			CA 2323008 A1	11-04-2001
			DE 60002969 D1	03-07-2003
			DE 60002969 T2	22-01-2004
			DK 1092719 T3	25-08-2003
			ES 2199122 T3	16-02-2004
			JP 3549826 B2	04-08-2004
			JP 2001151778 A	05-06-2001
			MX PA00009937 A	23-10-2002
			PT 1092719 T	29-08-2003
			US 6503908 B1	07-01-2003
DE 19812462	A1	30-09-1999	NONE	
WO 03011262	A	13-02-2003	BG 108533 A	28-02-2005
			BR 0211359 A	13-07-2004
			CA 2454414 A1	13-02-2003
			CN 1649593 A	03-08-2005
			CZ 20040128 A3	18-08-2004
			DE 10135815 A1	06-02-2003
			EE 200400056 A	15-04-2004
			EP 1474150 A2	10-11-2004
			HR 20040065 A2	31-12-2004
			JP 2005504751 T	17-02-2005
			MA 26128 A1	01-04-2004
			SK 442004 A3	08-06-2004
			US 2004235838 A1	25-11-2004
			ZA 200400435 A	21-01-2005
WO 02089808	A	14-11-2002	BR 0209541 A	20-04-2004
			CA 2449163 A1	14-11-2002
			CN 1633298 A	29-06-2005
			EP 1392314 A1	03-03-2004
			JP 2004528363 T	16-09-2004
			PL 363679 A1	29-11-2004
			US 2004152700 A1	05-08-2004
WO 2004108062	A	16-12-2004	DE 10325813 A1	05-01-2005
WO 2004069167	A	19-08-2004	NONE	

711
84

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud: 07011028		(51) Int Cl: A61K 031/053	
22) Fecha de solicitud: 05/02/2007		(71) Solicitante(s) BAYER HEALTHCARE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	102004038328.6	06/08/2004	DE
		(72) Inventor(es) HELMUT HANING	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06/03/2007		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/02/2006	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/07/2005		N° publicación: WO 2006/015715 A1	
No. de solicitud PCT/EP2005/008057			
(54) Título: NUEVOS USOS DE DERIVADOS DE IMIDAZOTRIAZINONA 2-FENIL SUSTITUIDOS.			

REIVINDICACIONES:

1. Uso de inhibidores de PDE5 para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de isquemia cardiaca, para alcanzar o mejorar un efecto de "precondicionamiento", para el tratamiento de un infarto agudo de miocardio y de lesiones por reperfusión, especialmente tras un infarto de miocardio, para el tratamiento de la infertilidad masculina, del síndrome de Raynaud, de claudicación intermitente (claudicatio intermittens), de la enfermedad de La Peyronie, para el tratamiento de enfermedades fibróticas, de la arteriosclerosis, para la mejora de la movilidad espermática, para el tratamiento de la depresión, leucemia (por ejemplo de la leucemia linfocítica crónica), para el tratamiento del priapismo, para el tratamiento de la adhesión y agregación plaquetarias en casos de isquemia renal, para favorecer y promover la regeneración hepática tras resección quirúrgica del hígado o en caso de cáncer de hígado, para la inhibición de la contracción de la musculatura esofágica (por ejemplo en caso de esófago de cascanueces o espasmos esofágicos), para el tratamiento de la acalasia, contracciones uterinas adelantadas, infertilidad femenina y dismenorrea, para el

tratamiento de enfermedades hepáticas como por ejemplo cirrosis hepática, hipertensión portal, para el tratamiento del lupus, de lupus eritematoso hipertenso sistémico, esclerodermia, para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, caquexia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades intestinales inflamatorias como por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, gangrena diabética, artropatía diabética, esclerosis glomerular diabética, dermatopatía diabética, cataratas diabéticas, hiperlipidemia y dislipidemia, para promover el crecimiento y mejorar la supervivencia de ovocitos, cigotos, embriones o fetos, para el aumento de peso de prematuros, para aumentar la producción de leche en mamíferos, especialmente en seres humanos, para el tratamiento de las migrañas, incontinencia, fallo renal agudo y crónico, de la enfermedad glomerular, de nefritis, enfermedades túbulo-intersticiales, glomerulopatía, alopecia, pancreatitis, amnesia, trastornos de la conciencia, autismo, trastornos del habla, síndrome de Lennox y epilepsia.

85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-011028-00000-0000

NIT : 800176089

Fac: 2007-02-05 17:22:45 Dep. 2020 MUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEYII

Ere: 578 FASENACIONALJ

Aot 411 PRESENTACION

Folios: 85

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 4,259
FECHA : ENERO 15 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PAZELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272334	15/01/2007	33,577,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14033 841 033 9

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

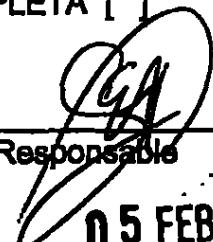
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

05 FEB. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

87

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

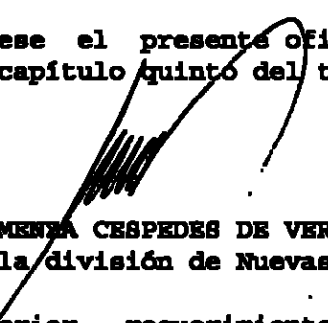
REFERENCIA	Radicación No.	7 11028
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008057
	Fecha inicio fase nacional	06/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2597

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 FEB. 2007
lerazo

202
