



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76997 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/53

A61P 1/00

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 2-АЛКОКСИФЕНІЛЗАМІЩЕНИХ ІМІДАЗОТРИАЗИНОНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ЦГМФ

1

2

(21) 2004021279

(22) 17.07.2002

(24) 16.10.2006

(86) PCT/EP02/07959, 17.07.2002

(31) 101 35 815.6

(32) 23.07.2001

(33) DE

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Нівьонер Марія Терезія, DE, Бішофф Ервін, DE, Ханінг Хельмут, DE, Рабар Афссане, DE, Бандель Тімо-Йорг, DE, Барт Вольфганг, DE

(73) БАЕР ХЕЛСКЕР АГ, DE

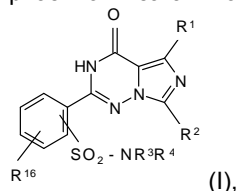
(56) EP 1 097 711

WO9428902

EP 1 092 719

WO 9924433

(57) 1. Застосування 2-фенілзаміщених імідазотриазинонів загальної формули (I)

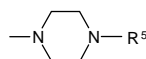


в якій

R¹ означає метил або етил,R² означає етил або пропіл,R³ та R⁴ є однаковими або різними та означають нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що містить до 5 атомів вуглецю, в разі необ-

хідності, до двох разів однаково або по-різному заміщений гідрокси або метокси,

або

R³ та R⁴ разом з атомом азоту утворюють піперидинільне, морфолінільне, тіоморфолінільне кільце або залишок формули

в якій

R⁵ означає водень, форміл, ацил або алкоксикарбоніл, що містять відповідно до 3 атомів вуглецю, або нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить до 3 атомів вуглецю, в разі необхідності, один або два рази однаково або по-різному заміщений гідрокси, карбоксилем, нерозгалуженим або розгалуженим алкокси або алкоксикарбонілом, що містять відповідно до 3 атомів вуглецю, або групами формул -(D)_a-NR⁶R⁷ або -P(O)(OR⁸)(OR⁹), в яких

а означає число 0 або 1,

D означає групу формули -CO,

R⁶ та R⁷ є однаковими або різними та означають водень або метил,R⁸ та R⁹ є однаковими або різними та означають водень, метил або етил,

або

R⁵ означає циклопентил,та R³ та R⁴ означають утворені разом з атомом азоту гетероцикли, в разі необхідності, один або два рази однаково або по-різному, в разі необхідності, також гемінально заміщені гідрокси, форми-

(13) C2

(11) 76997

(19) UA

лом, карбоксилком, ацилом або алкоксикарбонілом, що містять до 3 атомів вуглецю, або групами формул $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$ або $-(CO)_b-NR^{12}R^{13}$,

в яких

R^{10} та R^{11} є однаковими або різними та означають водень, метил або етил, b означає число 0 або 1,

та

R^{12} та R^{13} є однаковими або різними та означають водень або метил,

та/або R^3 та R^4 означають утворені разом з атомом азоту гетероцикли, в разі необхідності, заміщені нерозгалуженим або розгалуженим алкілом, що містить до 3 атомів вуглецю, в разі необхідності, один або два рази однаково або по-різному заміщеним гідрокси, карбоксилком або залишком формули $P(O)OR^{14}OR^{15}$,

в якій

R^{14} та R^{15} є однаковими або різними та означають водень, метил або етил,

та/або R^3 та R^4 означають утворені разом з атомом вуглецю гетероцикли, в разі необхідності, заміщені приєднаним через атом азоту піперидинілом або піролідинілом, та

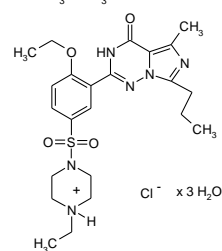
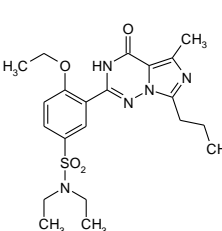
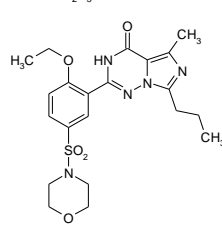
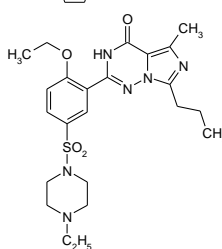
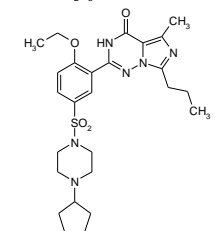
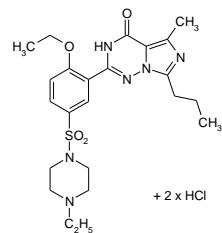
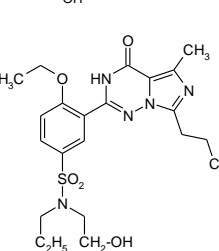
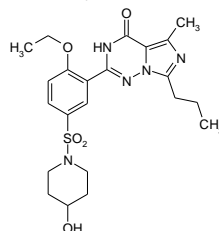
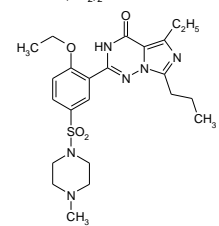
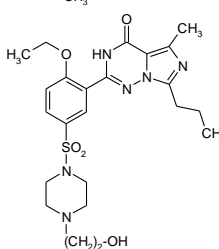
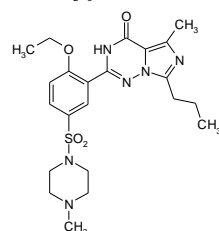
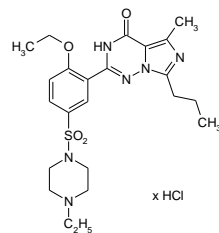
R^{16} означає етоксид або пропоксид,

та їх солей, гідратів та/або сольватів для одержання лікарських речовин для лікування серцевої недостатності, псоріазу, жіночого безпліддя, раку, діабету, захворювань очей, таких як глаукома, порушень моторики шлунка, кістозного фіброзу, завчасних переймів, легеневого підвищення кров'яного тиску, захворювань сечового міхура, гіперплазії передміхурової залози, індукованої нітратами переносимості ліків, прееклампсії, облісіння, хвороби Паркінсона, болю, шумів або ниркового синдрому.

2. Застосування 2-фенілзаміщених імідазотриазинонів та їх солей, гідратів та/або сольватів за п. 1, в яких

R^{16} знаходиться в орто-положенні фенільного залишку відносно місця його зв'язування з імідазотриазиноновим кільцем і група $-SO_2R^3R^4$ знаходиться в мета-положенні фенільного залишку відносно місця його зв'язування з імідазотриазиноновим кільцем, причому R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^{16} мають вказані в п. 1 значення.

3. Застосування 2-фенілзаміщених імідазотриазинонів за п. 1 або 2, що мають наступні структури:



Даний винахід стосується застосування 2-алкоксифенілзаміщених імідазотриазинонів для одержання лікарських засобів для лікування серцевої недостатності, псоріазу, жіночого безпліддя, раку, діабету, захворювань очей, таких як глаукома, порушень моторики шлунка, кістозних фіброзів, завчасних переймів, легеневого підвищеного кров'яного тиску, захворювань сечового міхура, гіперплазії передміхурової залози, індукованої нітратами переносимості ліків, прееклампсії, облісіння,

хвороби Паркінсона, болю, шумів або ниркового синдрому.

В [описі винаходу до німецького патенту DE 28 11 780] описані імідазотриазини як бронхолізатори, які проявляють спазмолітичну та інгібуючу активність по відношенню до Циклічної аденозинмонофосфат метаболізуючої фосфодіестерази (цГМФ-ФДЕ, номенклатура за Beavo: ФДЕ-III та ФДЕ-IV). Інгібуюча дія по відношенню до циклічної гуанозинмонофосфат метаболізуючої фосфодіестерази (цГМФ-ФДЕ, номенклатура за Beavo та

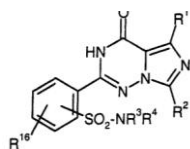
Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) ФДЕ-I, ФДЕ-II та ФДЕ-V) не описана. Е описані також сполуки, які в положенні 2 арильного залишку містять сульфонамідну групу. Крім того [у французькій заявці на патент FR 22 13 058, швейцарській заявці на патент CH 59 46 71, німецьких заявках на патент DE 22 55 172, DE 23 64 076 та європейській заявці на патент EP 000 9384] описані імідазотриазинони, які в положенні 2 не містять заміщеного арильного залишку, а також описані як бронхолізатори, які проявляють цАМФ-ФДЕ інгібуючу дію.

У [міжнародній заявці WO 94/28902] описані піразолопіримідинони, придатні для лікування імпотенції.

У [міжнародних заявках WO 99/24433 та WO 99/67244] описані імідазотриазинони, придатні для лікування імпотенції. На даний час в літературі описані 11 фосфодіестерази, які мають різну специфічність по відношенню до циклічних нуклеотидів цАМФ та цГМФ [див. Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 97(7), 3072-3077 (2000)]. Циклічний гуанозин 3',5'-монофосфат метаболізуючими фосфодіестеразами (цГМФ-ФДЕ) є ФДЕ-1, 2, 5, 6, 9, 10, 11. Сполуки згідно з винаходом є потужними інгібіторами фосфодіестерази 5. Диференційована експресія фосфодіестерази в різних клітинах, тканинах та органах, а також диференційована субклітинна локалізація цих ферментів у сполуках, що містять селективні інгібітори згідно з винаходом, сприяють селективному підвищенню концентрації цГМФ у специфічних клітинах, тканинах та органах та таким чином сприяють адресації процесів, які відрізняються від регульованих цГМФ процесів. Цього слід очікувати зокрема у випадку підвищення синтезу цГМФ за певних фізіологічних умов. Наприклад, під час сексуальної стимуляції нейрональним способом в судинах кавернозного тіла вивільняється монооксид азоту та разом з тим підвищується синтез цГМФ. Це приводить до сильного розширення судин, які забезпечують кров'ю кавернозне тіло, та разом з тим до ерекції. Тому інгібітори цГМФ метаболізуючої ФДЕ особливо придатні для лікування еректильної дисфункції.

Підвищення концентрації цГМФ може привести до цілющих, антиагрегаторних, антитромботичних, антипроліферативних антивазоспазматичних, судино-розширювальних, натрійуретичних та діуретичних ефектів та впливати на проведення збудження в центральній нервовій системі і таким чином на роботу пам'яті. Підвищення концентрації цГМФ може впливати на коротко- та довготривалу модуляцію судинної та серцевої інотропію, серцевий ритм та серцеве проведення збудження [J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komar and C. Lugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100].

Даний винахід стосується застосування сполук загальної формули (I)



в якій

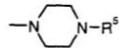
R¹ означає метил або етил,

R² означає етил або пропіл,

R³ та R⁴ є однаковими або різними та означають нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що містить до 5 атомів вуглецю, в разі необхідності, однаково або по-різному заміщений до двох разів гідрокси або метокси,

або

R³ та R⁴ разом з атомом азоту утворюють піперидинільне, морфолінільне, тіоморфолінільне кільце або залишок формули



в якій

R⁵ означає водень, форміл, ацил або алкоксикарбоніл, що містять відповідно до 3 атомів вуглецю,

або нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить до 3 атомів вуглецю, який, в разі необхідності, один або два рази однаково або по-різному заміщений гідрокси, карбоксилем, нерозгалуженим або розгалуженим алкокси або алкоксикарбонілом, що містять відповідно до 3 атомів вуглецю, або групою формули -(D)_a-NR⁶R⁷ або формули -P(O)(OR⁸)(OR⁹),

в яких

a означає число 0 або 1,

D означає групу формули -CO,

R⁶ та R⁷ є однаковими або різними та означають водень або метил,

R⁸ та R⁹ є однаковими або різними та означають водень, метил або етил,

або

R⁵ означає циклопентил,

та R³ та R⁴ означають разом з атомом азоту утворені гетероцикли, в разі необхідності, один або два рази однаково або по-різному, в разі необхідності, також гемінально заміщені гідрокси, формілом, карбоксилем, ацилом або алкоксикарбонілом, що містять відповідно до 3 атомів вуглецю, або групами формули -P(O)(OR¹⁰)(OR¹¹) або формули -(CO)_b-NR¹²R¹³,

в яких

R¹⁰ та R¹¹ є однаковими або різними та означають водень, метил або етил,

b означає число 0 або 1,

та

R¹² та R¹³ є однаковими або різними та означають водень або метил

та/або R¹² та R¹³ означають разом з атомом азоту утворені гетероцикли, в разі необхідності, заміщені нерозгалуженим або розгалуженим алкілом, що містить до 3 атомів вуглецю, який, в разі необхідності, один або два рази однаково або по-різному заміщений гідрокси, карбоксилем або залишком формули P(O)OR¹⁴OR¹⁵,

в якій

R¹⁴ та R¹⁵ є однаковими або різними та означають водень, метил або етил, та/або R³ та R⁴ означають разом з атомом азоту утворені гетероцикли, в разі необхідності, заміщені приєднанням через атом азоту піперидинілом або піролідинілом,

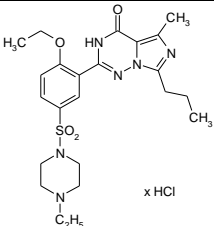
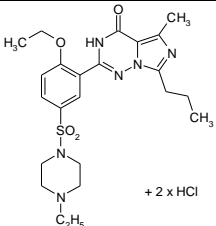
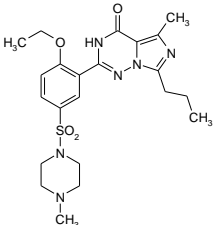
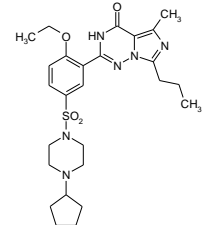
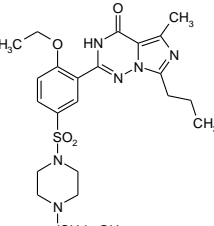
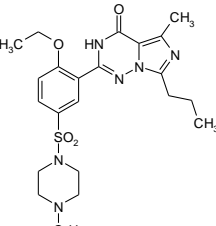
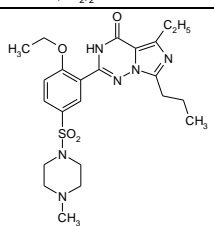
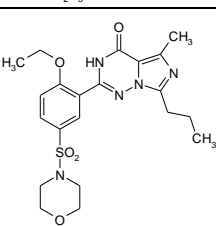
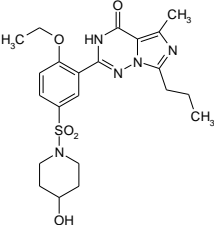
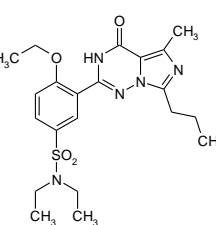
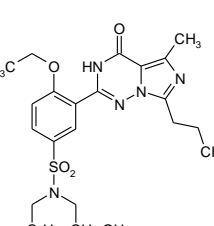
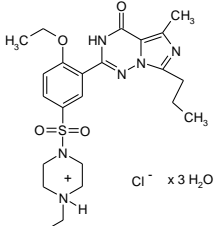
та

R¹⁶ означає етокси або пропокси,

та їх солей, гідратів та/або сольватів для одержання лікарських речовин для лікування серцевої недостатності, псоріазу, жіночого безпліддя, раку,

діабету, захворювань очей, таких як глаукома, порушень моторики шлунка, кістозного фіброзу, завчасних переймів, легеневого підвищення кров'яного тиску, захворювань сечового міхура, гіперплазії передміхурової залози, індукованої нітратами переносимості ліків, прееклампсії, облісіння, хвороби Паркінсона, болів, шумів або ниркового синдрому.

Особливу перевагу згідно з даним винаходом надають застосуванню таких сполук:

Структура	
	
	
	
	
	
	

для одержання лікарських речовин для лікування серцевої недостатності, псоріазу, жіночого безпліддя, раку, діабету, захворювань очей, таких як глаукома, порушень рухливості шлунка, кістозних фіброзів, завчасних переймів, легеневого підвищеного кров'яного тиску, захворювань сечового міхура, гіперплазії передміхурової залози, індукованої нітратами переносимості ліків, прееклампсії, облісіння, хвороби Паркінсона, болів, шумів або ниркового синдрому.

В рамках винаходу перевагу надають фізіологічно прийнятним солям. Фізіологічно прийнятними можуть бути згідно з винаходом солі сполук з неорганічними або органічними кислотами. Перевагу надають солям з неорганічними кислотами, такими як, наприклад, соляна кислота, бромводнева кислота, фосфорна кислота або сірчана кислота, або солям з органічними карбоновими або сульфонічними кислотами, такими як, наприклад, оцтова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, винна кислота, молочна кислота, бензойна кислота, або метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, фенілсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота або нафталіндисульфонова кислота.

Фізіологічно прийнятними солями можуть також бути солі металів або солі амонію сполук згідно з винаходом. Особливу перевагу надають, наприклад, солям натрію, калію, магнію або кальцію, а також солям амонію, які одержують із аміаку або органічних амінів, таким як, наприклад, етиламін, ді- або триетиламін, ді- або триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, аргінін, лізин, етилентіамін або 2-фенілетиламін.

Сполуки згідно з винаходом, зокрема солі, можуть також представляти собою гідрати. В рамках винаходу під гідратами розуміють такі сполуки, які у кристалі містять воду. Такі сполуки можуть містити один або кілька, зокрема 1-5, еквівалентів води. Гідрати, наприклад, одержують шляхом кристалізації відповідної сполуки з води або розчинника, що містить воду.

Сольватами сполук згідно з винаходом є стехіометричні композиції сполук або їх солей з розчинниками.

Ацильний залишок, що містить 1-3 атоми вуглецю, в рамках винаходу означає, наприклад, форміл, ацетил або етилкарбоніл.

Нерозгалужений або розгалужений алкоксизалишок, що містить 1-3 атоми вуглецю, в рамках винаходу означає метокси, етокси, н-пропокси або ізопропокси.

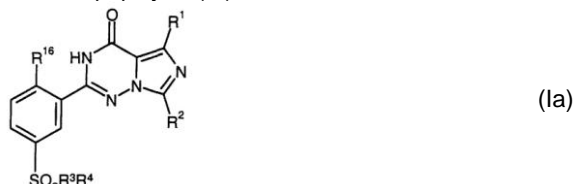
Алкоксикарбонільний залишок, що містить 1-3 атоми вуглецю, в рамках винаходу означає метоксикарбоніл або етоксикарбоніл.

Нерозгалужений або розгалужений алкільний залишок, що містить 1-5 або 1-3 атоми вуглецю, в рамках винаходу означає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл трет.-бутил, н-пентил. Перевагу надають нерозгалуженим або розгалуженим алкільним залишкам, що містять 1-4 або 1-3 атоми вуглецю.

Галоген в рамках винаходу загалом означає фтор, хлор, бром та йод. Перевагу надають фтору, хлору та бромові. Особливу перевагу надають фтору та хлору.

Інша форма виконання винаходу стосується застосування згідно з винаходом сполук загальної формули (I), в якій залишки R^{16} та $-SO_2NR^3R^4$ по відношенню один до одного знаходяться в парі-положенні фенольного кільця, а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^{16} мають вказані вище значення.

Інша форма виконання винаходу стосується застосування згідно з винаходом сполук загальної формули (Ia),



причому R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^{16} мають вказані вище значення, та їх солей, гідратів та/або сольватів.

Перевагу надають застосуванню згідно з винаходом таких сполук: 2-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-гідроксиетилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-гідроксипіперидин-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-гідроксиметилпіперидин-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(3-гідроксипіролідін-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

4-етокси-N-етил-N-(2-гідроксиетил)-3-(5,7-диметил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

N,N-діетил-4-етокси-3-(5,7-диметил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

2-[2-етокси-5-(4-(2-піримідиніл)піперазин-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(1,4-діокса-6-азаспіро[4,4]нон-6-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

N,N-біс-(2-метоксиетил)-4-етокси-3-(5,7-диметил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

N-(3-ізоксазоліл)-4-етокси-3-(5,7-диметил-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

2-[2-етокси-5-(2-трет.-бутоксикарбоніламінометилморфолін-4-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-фенілпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(3-гідрокси-3-метоксиметилпіролідін-1-сульфоніл)феніл]-5,7-диметил-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-

сульфоніл)феніл-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

лактат 2-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-ону;

гідрохлорид 2-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-ону;

2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

гідрохлорид 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-метил-1-амінопіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-гідроксиетил-1-амінопіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

N,N-бісгідроксиетиламіноетил-4-етокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідро-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

2-[2-етокси-5-(4-диметоксифосфорилметилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-діетоксифосфорилметилпіперидин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-гідроксипіперидин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-сульфоніл]феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

гідрохлорид 2-[2-етокси-5-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-сульфоніл]феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-ону;

2-[2-етокси-5-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-сульфоніл]феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он;

N-аліл-4-етокси-N-(2-гідроксиетил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідро-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

N-етил-4-етокси-N-(2-гідроксиетил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідро-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

N,N-діетил-4-етокси-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)бензолсульфонамід;

амід N-(2-метоксиетил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)-4-етоксибензолсульфонові кислоти;

амід N-(2-N,N-диметилетил)-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)-4-етоксибензолсульфонові кислоти;

амід N-[3-(1-морфоліно)пропіл]-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідроімідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)-4-етоксибензолсульфонові кислоти;

амід N-{3-[1-(4-метил)піперазино]пропіл}-3-(5-метил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідро-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-2-іл)-4-етоксибензолсульфонові

f[1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-сульфоніл]феніл]-5-етил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он;

2-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-етил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он;

гідрохлорид 2-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-етил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону;

амід 3-(5-етил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідроімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-іл)-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-4-етоксибензолсульфонової кислоти;

амід N-(2-гідроксиетил)-3-(5-етил-4-оксо-7-пропіл-3,4-дигідроімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-іл)-4-етокси-N-пропілбензолсульфонової кислоти;

тригідрат гідрохлориду 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону;

дигідрохлорид 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані способами, описаними [у міжнародній заявці на патент WO 99/24433], на яку тут посиляються.

Сполуки згідно з винаходом є інгібіторами цГМФ метаболізуючої фосфодіестерази 5. Це призводить до збільшення рівня цГМФ. Диференційована експресія фосфодіестерази в різних клітинах, тканинах та органах, а також диференційована субклітинна локалізація цих ферментів у сполуках, що містять селективні інгібітори згідно з винаходом, сприяють селективній адресації процесів, які відрізняються від регульованих цГМФ процесів.

Крім того сполуки згідно з винаходом посилюють дію речовин, таких як, наприклад, EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), нітровазодилататорів та всіх інших речовин, які збільшують концентрацію цГМФ іншим способом, ніж інгібітори фосфодіестерази.

Тому сполуки загальної формули (I) згідно з винаходом придатні для профілактики та/або лікування захворювань, при яких збільшення концентрації цГМФ є Корисним, тобто захворювань, пов'язаних з процесами, що регулюються цГМФ (які англійською мовою здебільшого позначають просто як "cGMP-related diseases", тобто захворювання, пов'язані з цГМФ). Згідно з даним винаходом йдеться про серцеву недостатність, псоріаз, жіноче безпліддя, рак, діабет, захворювання очей, таких як глаукома, порушення рухливості шлунка, кістозні фібрози, завчасні перейми, легеневий підвищений кров'яний тиск, захворювання сечового міхура, гіперплазію передміхурової залози, індуковану нітратами переносимість ліків, прееклампсію, облісіння, хворобу Паркінсона, болі, шуми або нирковий синдром.

Тимчасове або тривале пошкодження очей може виникати через звуження кров'яних судин та недостатнього забезпечення очей поживними речовинами. Поряд з високим внутрішньозоровим тиском це, наприклад, може стати однією з причин глаукоми [див., наприклад, Van de Voorde, J. Invest. Ophthalm. & Vis. Sci. 39(9): 1642-1646 (1998)]. Існують випадки уповільнення прогресуючої гла-

укоматозної зорової невропатії при систематичному прийнятті NO-донора, що можна пояснити розширенням кров'яних судин очей [див. Afshari, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38 (Suppl.): 5277 (1997); Grunwald, British J. Ophthalmol. 83(2): 162-167 (1999)]. Інгібітори цГМФ-ФДЕ, як описано вище, як і NO-донори сприяють підвищенню рівня цГМФ та можуть викликати розширення кров'яних судин очей і таким чином застосовуються для лікування глаукоми.

Крім того сполуки формули (I) можуть також бути застосовані для лікування інших захворювань очей, наприклад, для лікування або профілактики центральної ретинальної або задньої ціліарної артеріальної оклюзії, центральної ретинальної веної оклюзії, зорової невропатії, такої як передня ішемічна зорова невропатія та глаукоматозна зорова невропатія, а також дегенерація жовтої плями.

Активність сполук формули (I) як інгібіторів фосфодіестерази (ФДЕ) описана [у міжнародній заявці на патент WO 99/24433], на зміст якої тут посиляються.

Активні речовини, а також їх фізіологічно прийнятні солі (наприклад, гідрохлориди, малеїнати або лактати) відомими способами можуть бути перетворені на звичайні препаративні форми, такі як пігулки, драже, пілюлі, грануляти, аерозолі, сиропи, емульсії, суспензії та розчини, при застосуванні інертних, не токсичних фармацевтично придатних носіїв або розчинників. При цьому терапевтично активна сполука повинна входити до складу загальної суміші у концентрації від приблизно 0,5 до 9ваг.%, тобто в кількості, достатній для досягнення вказаної дії дозування.

Препаративні форми одержують, наприклад, шляхом витягування активних речовин за допомогою розчинників та/або носіїв, в разі необхідності, при застосуванні емульгаторів та/або диспергаторів, причому, наприклад, у випадку використання води як розчинника, в разі необхідності, як допоміжні можуть бути застосовані органічні розчинники.

Введення відбувається звичайними способами, переважно орально, трансдермально або парентерально, наприклад, через язик, через щок, внутрішньовенно, назально, ректально або за допомогою інгалятора.

При оральному застосуванні людиною раціональна дозування становить від 0,001 до 50мг/кг, переважно 0,01-20мг/кг. При парентеральному застосуванні, наприклад, через слизову оболонку носа, через щок, за допомогою інгалятора раціональне дозування становить 0,001-0,5мг/кг.

Незважаючи на це, в разі необхідності, можна відхилитися від зазначених вище кількостей, а саме, в залежності від ваги тіла або виду введення препаративної форми, від індивідуальної реакції на медикамент, від виду препаративної форми та часу або інтервалу, згідно з якими відбувається введення. Так, в деяких випадках достатньо приймати меншу дозу вказаної вище мінімальної кількості медикаменту, в той час як в інших випадках необхідно перевищувати вказану вище максимальну кількість дозування. У випадку введення більшої кількості медикаменту рекомендується роз-

15

поділяти її на декілька разових доз протягом дня.

Сполуки згідно з винаходом придатні також для застосування у ветеринарії. Для застосування у ветеринарії сполуки або їх нетоксичні солі у при-

76997

16

датних препаративних формах вводять згідно із загальною ветеринарною практикою. Ветеринар може визначати спосіб застосування та дозування залежно від виду хворої тварини.