

(19)



(10) **LT 2001 078 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2001 078**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/4985**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 07 19**

A61P 9/00

A61P 15/00

A61P 43/00

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 08 26**

C07D 471/00

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP00/00260**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 01 14**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 07 19**

(30) Prioritetas: **19902082.5, 1999 01 20, DE**
19961302.8, 1999 12 18, DE

(71) Pareiškėjas:

**ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH, Meissner Strasse 35, D-01445
Radebeul, DE**

(72) Išradėjas:

Norbert HÖFGEN, DE
Stefan SZELENYI, DE
Marx DEGENHARD, DE
Ute EGERLAND, DE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Ona VAIČIULIENĖ, V. Druskio g. 9-46, LT-04306 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Imidazo[1,5-A]-pirido[3,2-E]-pirazinonų panaudojimas kaip medikamentų

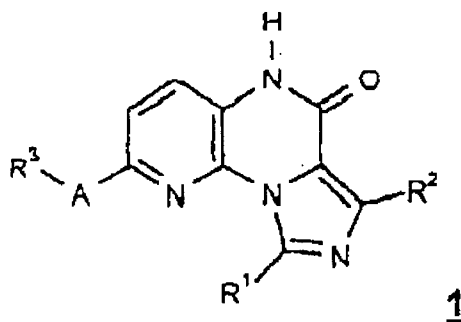
(57) Referatas:

Išradimas susijęs su (1) formulės imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-pirazinonų, kaip fosfodiesterazės 5 inhibitorių, panaudojimu medikamentų erekcijos disfunkcijos (impotencijos) terapijai gamyboje. Išradimas taip pat susijęs su (1) formulės imidazo[1,5-a]-pirido[3,2-e]-pirazinonų, kaip dvigubų fosfodiesterazės 3 ir fosfodiesterazės 5 inhibitorių panaudojimu širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, terapijai skirtų medikamentų gamyboje. Išradimas dar susijęs su tų junginių gavimo būdu.

IMIDAZO[1,5-A]-PIRIDO[3,2-E]-PIRAZINONŲ, KAIP MEDIKAMENTŲ, PANAUDOJIMAS

Išradimo sritis

Išradimas susijęs su imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonų, kurių formulė 1, panaudojimu erekcijos disfunkcijai gydyti, su jų gavimo būdu ir su farmaciniais preparatais, turinčiais šių junginių.



Be to, šis išradimas susijęs su imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonų, kurių formulė 1, panaudojimu kaip aktyvių ingredientų gydant širdies nepakankamumą, plaučių hipertenziją ir kraujagyslių sutrikimus, susijusius su nepakankama kraujo apytaka, ir su farmaciniais preparatais, turinčiais šių junginių.

Technikos lygis

Vyrų impotencija gali būti apibūdinta kaip negalėjimas atlikti lytinio akto dėl to, kad nėra erekcijos ir/arba neįvyksta ejakuliacija. Terminas erekcijos disfunkcija vartojamas tada, kai erekcija pagal stiprumą ir trukmę yra nepakankama lytiniam aktui atlikti.

Dėl erekcijos disfunkcijos kenčia maždaug 10 % vyrų. Ypač tai liečia vyrus tarp 40 ir 70 metų amžiaus, apie 52 % jų yra impotentai. Nuo šio sutrikimo, kurio priežastys daugeliu atvejų yra organinės, ir daug rečiau - psichologinės, visame pasaulyje kenčia keletas milijonų vyrų (vien tik Vokietijoje apie 7,5

milijono). Erekcijos disfunkcijos yra plačiai paplitusi vyresnių vyrų problema, ypač jei dar yra kitos lėtinės ligos, tokios kaip aukštas kraujospaudimas, aterosklerozė ir diabetas.

Nors įvairūs aktyvūs ingredientai gali sukelti erekciją, jie veikia tik įvedus injekcijos būdu tiesiogiai į penį (intrakavernoziniu būdu, i.c.) arba instiliavus į šlaplę (intrauretriškai). Ši farmakoterapijos forma žinoma daugiau nei 10 metų ir apima vazoaktyvių medžiagų, tokių kaip papaverinas, fenoksibenzaminas, fentolaminas, mokizilinas ir prostaglandinas E1 (PGE1) i.c. injekcijas. Tačiau šių medžiagų i.c. įvedimą dažnai lydi rimti šaliniai efektai, tokie kaip priapizmas, skausmas arba penio fibrozė. PGE1 gali būti įvedamas intrauretriškai, o nitroglicerinas ir minoksidilas transderminiu būdu (ant penio). Tačiau tai gali sukelti šalinius efektus tiek vyrui, tiek jo partnerei.

Alternatyva farmakoterapijai yra chirurginė intervencija, implantuojant protezą. Ši terapijos forma vargu ar yra priimtina pacientams dėl paskesnių tikėtinų komplikacijų (infekcija, kraujotakos sutrikimai).

Perversmą erekcijos disfunkcijos gydyme sukėlė Pfizer sildenafilo (Viagra®) išleidimas USA ir Europoje. Sildenafilas yra peroraliai veikiantis fosfodiesterazės 5 (PDE5) inhibitorius, kuris tiesiogiai nesukelia erekcijos, bet sustiprina azoto oksido (NO), atpalaiduojamo penyje per seksualinę stimuliaciją, efektą. NO efektas, panašiai kaip jo antrinio mesindžerio cGMP, yra vazodilatacija *corpus cavernosum* (erekcijos audiniuose), kad atitekėtų daugiau kraujo, kas sukelia erekciją.

Fosfodiesterazės (PDE) yra izoenzimų šeima, kuriai ligi šiol galime priskirti 10 skirtingų izoenzimų. PDE fermentai hidrolizuodami suskaldo ciklinį guanozin-3',5'-monofosfatą (cGMP) ir ciklinį adenozin-3',5'-monofosfatą (cAMP), kurie veikia kaip antriniai mesindžeriai daugelyje ląstelių. Fosfodiesterazė 5 (PDE5) yra specifinė cGMP atžvilgiu ir dominuoja žmogaus *corpus cavernosum* audiniuose. PDE5 inhibavimas *corpus cavernosum* audiniuose duoda cGMP kiekio ląstelės viduje padidėjimą, indukuotą NO. Tai yra susiję su *corpus cavernosum* lygiųjų raumenų atpalaidavimu, taigi, ir su erekcija.

Tokiu būdu, PDE5 inhibitoriai yra tinkami terapiniai agentai, esant erekcijos disfunkcijai. Ryšium su tuo egzistuoja poreikis naujų PDE5 inhibitorių, kurie gali būti naudojami kaip aktyvūs peroraliai vartojami agentai.

Lig šiol imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonai, kaip aktyvūs ingredientai erekcijos disfunkcijos terapijai, buvo visai nežinomi.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai yra viena iš dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. Šalyse PSO narėse 1998 m. 30,9 % visų mirčių įvyko dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, o iš jų 13,7 % vien dėl koronarinės širdies ligos (The World Health Report, 1999). Tačiau širdies ir kraujagyslių susirgimai veikia ne tik vyresnius žmones, priešingai, ligos atvejų dažnėja nuo trečio amžiaus dešimtmečio. Susirgimai ne tik įtakoja pacientų gyvenimo kokybę, bet taip pat turi didelę ekonominę reikšmę dėl tiesioginių ir netiesioginių kaštų. Širdies ir kraujagyslių ligų patogenezę, be genetinių faktorių, ypač įtakoja neteisinga mityba ir nutukimas, įprotis vartoti alkoholį bei nikotiną ir fizinės veiklos stoka.

Koronarinė širdies liga yra paplitusi patologinė būklė, kuri apima *angina pectoris* ir miokardo infarktą. *Angina pectoris* yra daugelio faktorių patologinė būklė, sąlygojama koronarijų arterijų aterosklerozės. Srautą ribojantys koronarų susiaurėjimai sukelia miokardo kraujotakos nepakankamumą stabilios arba nestabilios *angina pectoris*, tylios miokardo išemijos, išeminio širdies nepakankamumo, širdies aritmijos arba ūmaus miokardo infarkto pavidale. Miokardo infarktą sukelia koronarinės arterijos užblokavimas trombu (kraujo krešuliu). Trombas paprastai įstringa koronarinio kraujo indo susiaurėjime. Miokardo sritis už jo daugiau nebeaprūpinama krauju. Paveiktas plotas gali būti didelis ar mažesnis, priklausomai nuo infarkto vietos. Pagrindinė terapija susideda iš žinomų rizikos faktorių eliminavimo ir medikamentinio trombocitų agregacijos inhibavimo, naudojant acetilsalicilo rūgštį arba tiklopidiną. *Angina pectoris* priepuoliai gydomi naudojant vazodilatorius, tokius kaip nitratai, beta-receptorių blokatoriai arba kalcio kanalų blokatoriai, nors jie gali turėti nepageidautinų efektų, tokių kaip hipotenzija, kraujo perskirstymas (nuskurdinimo sindromas) arba kardiodepresiniai pašaliniai efektai. Pacientai, kuriems koronaro susiaurėjimas yra tiksliai lokalizuotas, gali būti šuntuojami

(vadovas: koronarinė širdies liga/*angina pectoris*. Guideline 019/001 of 22 June 1998 of the Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislau fforschung in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).

Kitas svarbus sutrikimas yra **širdies nepakankamumas**. Dėl įvairių priežasčių širdies pumpuojamas kraujo kiekis tampa nepakankamas, kad aprūpintų kūną krauju, o tuo pačiu ir deguonimi. Skiriamos trys širdies nepakankamumo formos: dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumas, kairiojo širdies skilvelio nepakankamumas ir abiejų širdies skilvelių nepakankamumas. Dešiniojo skilvelio nepakankamumo atveju dešinysis skilvelis toliau nesugeba pumpuoti reikiamo kraujo kiekio į plaučių apytakos ratą. Tačiau, kadangi kraujas toliau atiteka į dešinįjį skilvelį iš apytakos sistemos, nes kairysis skilvelis toliau veikia nepertraukiamai, kraujas užsistovi pilvo srityje, kepenyse ir netgi kojose.

Terminas “kairiojo skilvelio nepakankamumas” yra naudojamas, kai kairysis skilvelis toliau neužtikrina reikiamo pajėgumo. Šiuo atveju kraujas perpildo plaučius. Esant abiejų širdies skilvelių nepakankamumui, būna pažeisti abu skilveliai, dažnai prieš tai buvusio dešiniojo ar kairiojo skilvelio nepakankamumo pasėkoje.

Širdies nepakankamumo gydymas visuomet pirmiausia koncentruojamas į pagrindinę ligą, pavyzdžiui, širdies aritmiją (ir kitus širdies sutrikimus) arba hipertenziją. Be to, dažnai paskiriami vaistai širdies stiprinimui arba atpalaidavimui (priklausomai nuo širdies nepakankamumo priežasties) ir dehidratuojantys vaistai (diuretikai, tūrio sumažinimui). Dažnai paskiriami širdies glikozidai (pavyzdžiui, digoksinas, g-strofantinas), siekiant “suekonominti” širdies veiklą; jie gali būti priiminėjami ilgą laiką. Fosfodiesterazės 3 (PDE3) inhibitoriai padidina ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP) koncentraciją širdies raumenyje, per įvairias nuo cAMP priklausomas baltymų kinazes padidindami sugebėjimą susitraukinėti. Įvairiuose klinikiniuose tyrimuose parodyta, kad PDE3 inhibitoriai (amrinonas, milrinonas) yra teigiami inotropai (stiprinantys raumenų susitraukimus, bet jų nepertraukiamas

vartojimas sumažina išgyvenimo galimybę. Dėl to šios medžiagos gali būti naudojamos tik ūmių būklių gydymui (vartojimo trukmė 2-3 savaitės). Tai taip pat liečia β -adrenoreceptorių agonistų, tokių kaip dopaminas ir dobutaminas, naudojimą, kurie turi tiesioginį inotropinį efektą, bet tinka tik širdies nepakankamumo ūmios fazės gydymui.

Susitraukinėjant raumens įveikiamas krūvis sumažinamas naudojant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (ACE inhibitorius), pavyzdžiui, kaptoprilį, enalaprilį arba angiotenzino receptoriaus antagonistus (pavyzdžiui, losartaną), selektyvius α_1 -adrenoreceptorių blokatorius (pavyzdžiui, prazosiną) arba organinius nitratus.

Širdies persodinimas atliekamas tik tais atvejais, kai tai absoliučiai reikalinga. Tai yra paskutinis pasirinkimas, kai kitos procedūros nepasiseka. Nors transplantai, įskaitant kitus organus, tapo įprastu reiškiniu, širdies persodinime problemų lieka.

Plaučių hipertenzija yra tada, kai plaučių arterijos spaudimas pakyla virš 25 mm Hg. Tai veda prie *cor pulmonale* išsivystymo (dešiniojo skilvelio padidėjimo). Pirminės hipertenzijos priežastys yra neaiškios. Galimas genetinis polinkis ir su vaistais susijusios priežastys. Pirminė plaučių hipertenzija ypač paveikia moteris trečioje gyvenimo dekaadoje. Antrinę plaučių hipertenziją indukuoja kapiliarų apytakos pakenkimai ir ji gali turėti įvairias priežastis. Prieškapiliarinis perpildymas įvyksta dėl plaučių arterijos susiaurėjimo esant obstrukcinei enfizemai, astminei būklei, plaučių fibrozei arba embolijai. Terapija susideda iš plaučių spaudimo sumažinimo, tokiu būdu atpalaiduojant dešinįjį skilvelį. Vienintelės iki šiol turimos medžiagos yra neselektyvūs vazodilatoriai (ACE inhibitoriai, Ca kanalų blokatoriai, dihidropiridiniai) arba medžiagos, naudojamos tik eksperimentiškai (inhaliuojamas azoto oksidas NO, epoprostenolis (PGI₂) arba prostaciklinas, adenosinai ir PGE₁; (Medical and Surgical Treatment of Advanced Pulmonary Hypertension by Kenneth W. Presberg, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical College of Wisconsin, Thoracic Medical and Surgical Management, Volume III, Number 2 1996).

Fosfodiesterazės (PDE) yra izoenzimų šeima, kuriai ligi šiol galime priskirti 10 skirtingų izoenzimų. PDE fermentai hidrolizuodami suskaldo ciklinį guanozin-3',5'-monofosfatą (cGMP) ir ciklinį adenozin-3',5'-monofosfatą (cAMP), kurie veikia kaip antriniai mesindžeriai daugelyje ląstelių. Fosfodiesterazė 3 (PDE3) yra specifinė cAMP atžvilgiu, o fosfodiesterazė 5 (PDE5) yra specifinė cGMP atžvilgiu.

Iš žinomų fosfodiesterazių inhibitorių ligi šiol tik keletas selektyvių PDE inhibitorių rado ribotą terapinį pritaikymą gydant širdies nepakankamumą, kaip jau aprašyta.

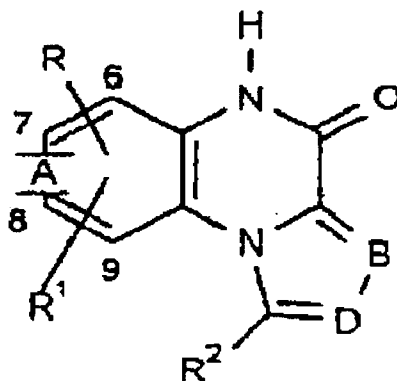
Išradimas susijęs su imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonų, kurių formulė **1**, kurie vienu metu ir palyginus stipriai inhibuoja PDE3 ir PDE5, panaudojimu kaip aktyvių ingredientų gydant širdies nepakankamumą, plaučių hipertenziją ir kraujagyslių sutrikimus, susijusius su nepakankama kraujo apytaka.

PDE3 inhibavimas širdies raumenyje *per se* žinomu būdu sustiprina širdies susitraukimus (teigiamas inotropinis efektas). PDE5 inhibavimas sukelia vazodilataciją, ypač arterijose, ir tokiu būdu sumažina, pavyzdžiui, kraujagyslių pasipriešinimą koronaruose arba plaučių arterijoje.

Dviejų veikimo principų panaudojimas vienu metu, kitaip tariant teigiamo inotropinio efekto širdžiai, sujungto su slėgio atpalaidavimu dėl arterijos išsiplėtimo, veikiant vienam ir tam pačiam ingredientui, anksčiau nebuvo aprašytas ir techniškai pirmą kartą realizuojamas junginių, kurių formulė **1** pagal šį išradimą, pagalba.

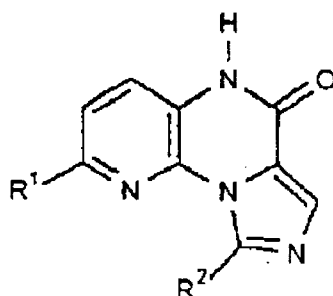
Imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonai, kaip dvigubi PDE3 ir PDE5 inhibitoriai, ligi šiol visai nežinomi.

Europos patente Nr. 0400583 aprašo imidazochinoksalinus, turinčius bendrą formulę



kurioje A reiškia azoto atomą arba CH 7 arba 8 pozicijoje, B ir D reiškia azoto atomą arba CH arba pakeistą anglies atomą, ir radikalai R, R¹, R² reiškia vandenilį arba įvairius organinius pakaitus. Nustatyta, kad šie junginiai pasižymi vazodilataciniu veikimu.

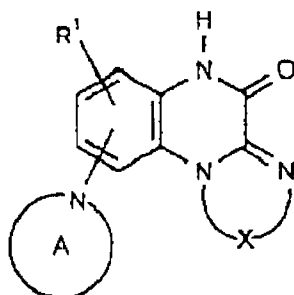
D.D.Davey *et al.* (J. Med. Chem. 34 (1991), 2671-2677), be įvairių imidazo[1,2-a]chinoksalinų, taip pat aprašė 2 imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonus, turinčius formulę



kur vienu atveju R¹ reiškia H ir R² reiškia C₂H₅,

o kitu atveju R¹ reiškia 2-metilimidazolą ir R² reiškia CH₃. Abu junginiai charakterizuojami kaip PDE3 inhibitoriai su teigiamu inotropiniu efektu.

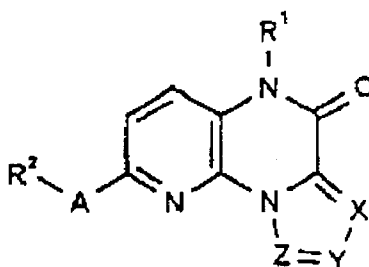
WO 93/20077 aprašyti imidazochinoksalinai, turintys bendrą formulę



kurioje A reiškia 5-narius heterociklus su 2 arba 3 azoto atomais žiede, R^1 gali būti NO_2 arba CF_3 ir X reiškia įvairias grandines, turinčias iki 4 narių grandinėje, kai kurie iš jų turi azotą.

Šie junginiai aprašyti kaip glutamato receptorių antagonistai su psichotropiniu ir antišeminiu poveikiu.

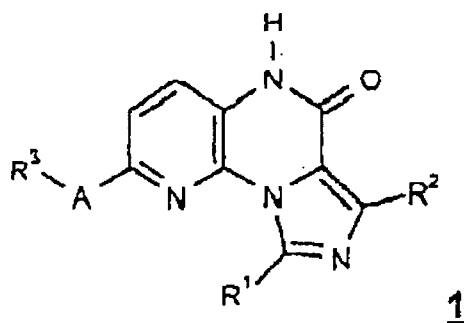
DE patente Nr. 19510965 pareikšti pirido[3,2-e]pirazinonai, turintys formulę



Jie apima taip pat imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonus. Tačiau juose R^1 yra vandenilis tik tais atvejais, kai A reiškia N-R^3 ($R^3 = \text{H}, \text{C}_{1...6}$ –alkilas). Aprašytos pareikštų junginių grupės antiastminės ir antialerginės savybės.

Išradimo aprašymas

Išradimas susijęs su imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonais, kurių formulė



kurioje

A reiškia O arba NH,

R^1 , R^2 , R^3 gali būti vienodi arba skirtingi ir gali reikšti vandenilį, ir tiesios arba šakotos grandinės $-C_{1...8}$ –alkilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ –alkil, $-N(C_{1...6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}$ aril, $-N(C_{6..14}$ aril) $_2$, $-N(C_{1..6}$ alkil)($C_{6..14}$ aril), $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}$ alkil, $-(C=O)C_{1..5}$ alkil, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ –alkil, $-O-C_{6..14}$ –aril, $-S-C_{1..6}$ –alkil, $-S-C_{6..14}$ aril, $-OSO_2C_{1..6}$ alkil, $-OSO_2C_{6..14}$ aril, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono-ar polinesočiais karbociklais, turinčiais 3..14 narių žiede, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais heterociklais, turinčiais 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S;

mono- arba polinesotų tiesios arba šakotos grandinės $-C_{2..8}$ –alkenilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ –alkil, $-N(C_{1...6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}$ aril, $-N(C_{6..14}$ aril) $_2$, $-N(C_{1..6}$ alkil)($C_{6..14}$ aril), $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}$ alkil, $-(C=O)C_{1..5}$ alkil, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ –alkil, $-O-C_{6..14}$ –aril, $-S-C_{1..6}$ –alkil, $-S-C_{6..14}$ aril, $-OSO_2C_{1..6}$ alkil, $-OSO_2C_{6..14}$ aril, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais karbociklais, turinčiais 3..14 narių žiede, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono-ar polinesočiais heterociklais, turinčiais 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S;

mono- arba polinesotų tiesios arba šakotos grandinės $-C_{2..8}$ –alkinilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ –alkil, $-N(C_{1...6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}$ aril, $-N(C_{6..14}$ aril) $_2$, $-N(C_{1..6}$ alkil)($C_{6..14}$ aril), $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}$ alkil, $-(C=O)C_{1..5}$ alkil, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ –alkil,

-O-C_{6..14}-aril, -S-C_{1..6}-alkil, S-C_{6..14}aril, -OSO₂C_{1..6}alkil, -OSO₂C_{6..14}aril, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono-ar polinesočiais karbociklais, turinčiais 3..14 narių žiede, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais heterociklais, turinčiais 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S;

-mono-, bi- arba triciklinius sočius arba mono- ar polinesočius karbociklus, turinčius 3...14 narių žiede, pasirinktinai pakeistus vieną ar daugiau kartų pakaitais -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6} -alkil, -N(C_{1...6} -alkil)₂, -NHC_{6..14}aril, -N(C_{6..14}aril)₂, -N(C_{1..6}alkil)(C_{6..14}aril), -NO₂, -CN, COOH, -COOC_{1..5}alkil, -(C=O)C_{1..5}alkil, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1..6} -alkil, -O-C_{6..14}-aril, -S-C_{1..6}-alkil, -S-C_{6..14}aril, -OSO₂C_{1..6}alkil, -OSO₂C_{6..14}aril,

-mono-, bi- arba triciklinius sočius arba mono- ar polinesočius heterociklus, turinčius 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S,

pasirinktinai pakeistus vieną ar daugiau kartų OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6} -alkil, -N(C_{1...6} -alkil)₂, -NHC_{6..14}aril, -N(C_{6..14}aril)₂, -N(C_{1..6}alkil)(C_{6..14}aril), -NO₂, -CN, COOH, -COOC_{1..5}alkil, -(C=O)C_{1..5}alkil, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1..6}-alkil, -O-C_{6..14}-aril, -S-C_{1..6}-alkil, S-C_{6..14}aril, -OSO₂C_{1..6}alkil, -OSO₂C_{6..14}aril.

Šio išradimo esminė sudedamoji dalis yra tai, kad **1** formulės junginiai turi azoto atomą 9 padėtyje, ir kad yra fragmentas A, kai A = O arba NH, kaip struktūrinė sąlyga naudojimui terapiniais agentais gydant erekcijos disfunkciją.

Junginiai, turintys **1** formulę pagal šį išradimą, yra žinomi *per se* iš patento DE 195 10 965, kuris jau buvo nurodytas, aprašant technikos lygį. Junginiai pagal išradimą, turintys **1** formulę, kai A = NH, buvo aprašyti kaip antiastigmatiniai.

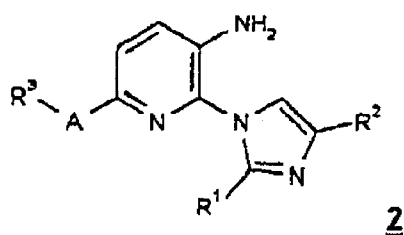
Aprašytos kompozicijos pagal išradimą, kai A = O, kaip tarpiniai sintezės produktai gaminant kompozicijas, kurių struktūra skiriasi nuo kompozicijų pagal šį išradimą. Be panaudojimo kaip tarpinių sintezės produktų, kitos panaudojimo galimybės nežinomos.

Išradimas taip pat susijęs su fiziologiškai toleruojamomis **1** formulės junginių druskomis, kurios gali būti gautos neutralizuojant bazines

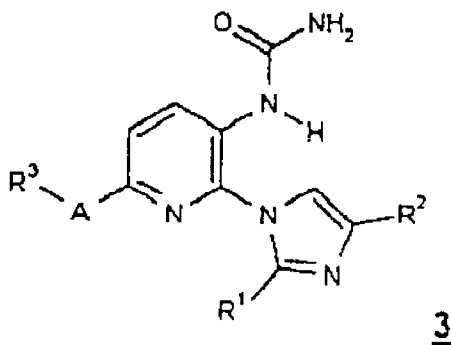
neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis, arba neutralizuojant rūgštis neorganinėmis arba organinėmis bazėmis, arba kvaternizuojant tretinius aminorus, gaunant ketvirtines amonio druskas. 1 formulės junginių, turinčių asimetrinį anglies atomą, atveju išradimas yra susijęs su D forma, L forma ir D,L mišiniais, ir, esant daugiau nei vienam asimetriniam anglies atomui, su diastereomerinėmis formomis.

Išradimas dar susijęs su junginių pagal šį išradimą, turinčių 1 formulę, gavimo būdu.

Turintys bendrąją 1 formulę, kurioje A, R¹, R² ir R³ reikšmės yra aprašytos aukščiau, junginiai gaunami pagal šį išradimą reaguojant 2 formulės piridinams su identiškomis A, R¹, R² ir R³ reikšmėmis



organiniame tirpiklyje dalyvaujant rūgščiai, su cianatu. Tokiu būdu gauti karbamidai, turintys 3 formulę su identiškomis A, R¹, R² ir R³ reikšmėmis



toliau kaitinami organiniame tirpiklyje, kad įvyktų ciklizacija į šio išradimo 1 formulės junginius.

Formulę 3 turinčių karbamidų gavimo variantas, ypač tinkamas gavimo būdui pagal šį išradimą, apima šarminių metalų cianatų panaudojimą.

Formulę **3** turinčių karbamidų gavimo variantas, tinkamas gavimo būdui pagal šį išradimą, apima reakciją protoniniame tirpiklyje, ypač teikiama pirmenybė acto rūgščiai.

Formulę **3** turinčių karbamidų gavimo variantas, tinkamas gavimo būdui pagal šį išradimą, apima reakciją esant mineralinei rūgščiai, ypač teikiama pirmenybė, esant koncentruotai mineralinei rūgščiai, kuri maišosi su naudojamu tirpikliu, tokia, pavyzdžiui, kaip koncentruotas vandenilio hidrochloridas.

Formulę **3** turinčių karbamidų ciklizacijos variantas, tinkamas gavimo būdams pagal šį išradimą, kai susidaro **1** formulės junginiai pagal šį išradimą, apima panaudojimą tirpiklio, kurio virimo temperatūra $>80^{\circ}\text{C}$, ypač teikiama pirmenybė tirpikliams su virimo temperatūra $>100^{\circ}\text{C}$.

Formulę **3** turinčių karbamidų ciklizacijos variantas, tinkamas gavimo būdams pagal šį išradimą, kai susidaro **1** formulės junginiai pagal šį išradimą, apima reakcijos vykdymą reakcijos temperatūroje $>80^{\circ}\text{C}$, ypač teikiama pirmenybė reakcijos temperatūrai $>100^{\circ}\text{C}$.

Ypatingas šio išradimo junginių privalumas yra tai, kad jie gali būti vartojami peroraliai, kaip nauji terapiniai agentai esant erekcijos disfunkcijos indikacijoms.

Dar viena šio išradimo sudedamoji dalis yra tai, kad junginių pagal šį išradimą tirpalas, aprašytas pavyzdžiuose, ypač pageidautinas vartojant peroraliai.

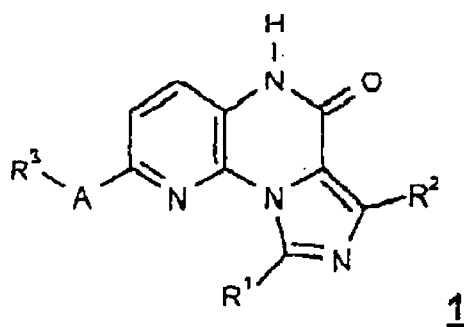
Pageidautinas terapinis planas apima peroralinį 5-200 mg junginio įvedimą prieš lytinį aktą. Junginys taip pat gali būti vartojamas tirpale parenteraliai, peroraliai, per burną arba po liežuviu.

Vaistiniai produktai, kurie turi savo sudėtyje vieną ar daugiau **1** formulės junginių pagal šį išradimą kartu su įprastiniais fiziologiškai toleruojamais nešikliais ir/arba skiedikliais arba užpildais, ir šių vaistinių produktų gavimo būdas taip pat yra šio išradimo sudedamoji dalis.

Formulės 1 junginiai pagal šį išradimą ir vaistiniai produktai, turintys formulės 1 junginių pagal šį išradimą, gali būti naudojami tiek pavieniui, tiek derinyje vienas su kitu.

Dar viena šio išradimo sudedamoji dalis yra tai, kad junginiai pagal šį išradimą gali būti naudojami terapiniais agentais veterinarijoje patinų erekcijos disfunkcijos profilaktikai ir gydymui. Dozavimas, įvedimo planas ir junginio farmacinė kompozicija atsižvelgia į skirtingumus tarp rūšių ir veterinarinės praktikos reikalavimus.

Išradimas dar susijęs su tais 1 formulės imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonais



kurioje A yra O arba NH,

R^1 ir R^2 gali būti vienodi arba skirtingi ir gali reikšti vandenilį ir tiesios arba šakotos grandinės $-C_{1...5}$ –alkilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ -alkil, $-S-C_{1..6}$ -alkil, ir

R^3 reiškia vandenilį ir tiesios arba šakotos grandinės $-C_{1...5}$ –alkilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ -alkil, $-S-C_{1..6}$ -alkil,

su jų kaip terapinių agentų panaudojimu širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui.

Esminė sudedamoji šio išradimo dalis yra tai, kad 1 formulės junginiai, kaip esminę struktūrinę sąlygą panaudojimui pagal šį išradimą širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su

nepakankama kraujotaka, gydymui turi tiek azoto atomą 9 padėtyje, tiek fragmentą A, kai $A = O$ arba NH .

Kalbant apie minėtų 1 formulės junginių panaudojimą terapiniais agentais širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui, išradimas taip pat yra susijęs su fiziologiškai toleruojamomis šių junginių druskomis, kurios gali būti gaunamos neutralizuojant bazes neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis arba neutralizuojant rūgštis neorganinėmis arba organinėmis bazėmis, arba kvaternizuojant tretinius aminus, siekiant gauti ketvirtines amonio druskas.

Kalbant apie minėtų 1 formulės junginių panaudojimą terapiniais agentais širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui, junginių su asimetriniu anglies atomu atveju išradimas yra susijęs su D forma, L forma ir D, L mišiniais, ir, esant daugiau nei vienam asimetriniam anglies atomui, su diastereomerinėmis formomis.

Kalbant apie minėtų 1 formulės junginių panaudojimą terapiniais agentais širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui, šio išradimo junginiai gali būti įvedami tiek sistemškai, pavyzdžiui, intraveniniu būdu, į raumenis ir po oda, tiek peroraliai. Junginių pagal šį išradimą peroraliniam įvedimui ypač teikiama pirmenybė.

Dar viena šio išradimo sudedamoji dalis yra tai, kad junginių pagal šį išradimą tirpalas, aprašytas pavyzdžiuose, ypač pageidautinas vartojant peroraliai minėtus 1 formulės junginius terapiniais agentais širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui.

Junginiai taip pat gali būti vartojami parenteraliai, per burną arba po liežuviu tirpalų pavidale.

Vaistai, kurie turi savo sudėtyje vieną ar daugiau 1 formulės junginių pagal šį išradimą kartu su įprastiniais fiziologiškai toleruojamais nešikliais ir/arba

skiedikliais arba užpildais, ir šių vaistų gavimo būdas taip pat yra šio išradimo sudedamoji dalis.

Formulės **1** junginiai pagal šį išradimą ir vaistai, turintys formulės **1** junginių pagal šį išradimą, gali būti naudojami tiek pavieniui, tiek derinyje vienas su kitu.

Minėti **1** formulės junginiai pagal šį išradimą *in vitro* vienu metu ir palyginus stipriai inhibuoja PDE3 ir PDE5. Nustatyta, kad minėti **1** formulės junginiai pagal šį išradimą *in vivo* sustiprina širdies susitraukimus ir tuo pačiu vazodilataciją, ypač arterinėse kraujagyslėse.

Šio išradimo sudedamoji dalis yra tai, kad junginių pagal šį išradimą dvigubo principo veikimas sumažina rimtų kraujo spaudimo pokyčių ir su hipoksija susijusios aritmijos riziką.

Šio išradimo aspektas yra tai, kad **1** formulės junginiai gali būti konkrečiai naudojami gydant ūmią širdies nepakankamumo fazę, koronarinę širdies ligą ir *cor pulmonale*.

Pavyzdžiai

8-Metoksi-3-metil-1-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas (1)

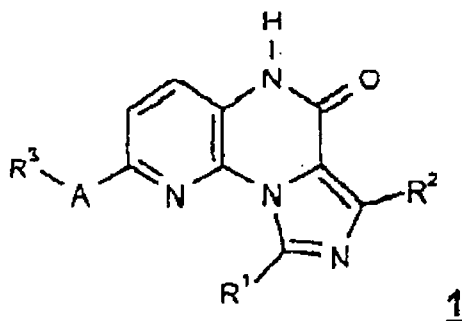
Į 165 ml acto rūgšties įdedama 29,6 g (0,1 mol) 3-amino-6-metoksi-2-(4-metil-2-propil-1-imidazolil)piridino ir pridedamas 11,8 g (0,14 mol) kalio cianato tirpalas 15 ml vandens. Po to maišant sudedama 15,5 ml koncentruotos hidrochlorido rūgšties (37 %) ir mišinys 4 val. maišomas 25-30 °C temperatūroje. Po to į reakcijos mišinį pridedama 400 ml vandens, koncentruotu natrio hidroksido tirpalu nureguliuojamas pH iki 8. Šaldant ledu išsikristalina N-[6-metoksi-2-(4-metil-2-propil-1-imidazolil)-3-piridil]karbamidas. Šis tarpinis junginys atskiriamas, praplaunamas vandeniu ir išdžiovinamas 60 °C temperatūroje.

Šis karbamidas 4 val. virinamas su grįžtamu šaldytuvu 100 ml DMF. Šaldant reakcijos mišinį ledu, išsikristalina produktas. Jis atskiriamas, praplaunamas DMF ir išdžiovinamas 80 °C temperatūroje.

Išeiga: 14 g (51 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 294-295 °C.

Naudojant variantą, aprašytą pavyzdyje, galima pagaminti daug kitų **1** formulės junginių, iš kurių toliau kaip pavyzdžiai pateikiami šie:



Junginys	A	R ¹	R ²	R ³	Lyd. temp. [°C]
1	O	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	294-295 (DMF)
2	O	H	H	CH ₃	314-317 (DMF)
3	O	H	CH ₃	CH ₃	321-323 (DMF)
4	O	CH ₃	H	CH ₃	309-311 (DMF)
5	O	C ₃ H ₇	H	CH ₃	289-290 (DMF)
6	O	C ₂ H ₅	CH ₃	H	320 skyla (DMF)
7	O	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	314-315 (DMF)
8	NH	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	276-278 (DMF)
9	O	C ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₃ -OH	303-305 skyla (DMF)
10	O	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ (C=O)CH ₃	312-314 skyla (DMF)
11	O	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ -2-piridil	299-301 (DMF)
12	O	C ₆ H ₅	H	CH ₃	323 (DMF)
13	O	H	C ₆ H ₅	CH ₃	326 skyla (DMF)

Tirpalo peroraliniam 1 junginio įvedimui gavimas

Junginys **1** gali būti ištirpintas 1 N hidrochlorido rūgštyje, pavyzdžiui, santykiu 10-50 mg/ml. Tolesnis praskiedimas distiliuotu vandeniu, į kurį pridėta

10 tūrio % polietilenglikolio 660 12-hidroksistearato (Solutol ®HS 15), santykiu 1:9, duoda skaidrų tirpalą, kuris turi 1-5 mg/ml junginio **1** ir gali būti vartojamas kaip geriamas arba injekuojamas tirpalas.

Išradimo junginių biologinis poveikis jų naudojimo erekcijos disfunkcijos terapijoje požiūriu

Šio išradimo junginiai yra stiprūs fosfodiesterazės 5 inhibitoriai. Jų terapinis pajėgumas pademonstruotas *in vitro*, pavyzdžiui, NO įtakos viduląsteliniam cGMP kiekiui žiurkių fibroblastuose sustiprėjimu, ir žmogaus *corpus cavernosum* relaksacija.

Fosfodiesterazės 5 inhibicija

PDE 5 aktyvumas nustatytas fermento preparate iš žmogaus trombocitų. Žmogaus kraujas antikoaguliuotas citratu. Centrifugavimas 20 min. kambario temperatūroje, esant 700 x g, įgalina atskirti daug trombocitų turinčią plazmą supernatante nuo eritrocitų ir leukocitų. Trombocitai lizuojami ultragarsu ir naudojami PDE5 nustatymui.

Fosfodiesterazės aktyvumas nustatomas metodu, aprašytu Thompson'o *et al.* (Thompson W.J., Appleman M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92), su kai kuriomis modifikacijomis.

Reakcijos mišinys susideda iš 50 mM tris-HCl (pH 7,4), 5 mg MgCl₂, kintamos koncentracijos inhibitoriaus, fermento preparato ir kitų komponentų, reikalingų individualaus PDE5 izofermento įvertinimui (žiūr. toliau). Reakcija paleidžiama pridėdant substrato, 0,5 μM [³H]-cGMP (apie 6000 impulsų per min/tyrimui). Galutinis tūris 100 ml.

Tiriami junginiai paruošiami kaip pradinis tirpalas DMSO. DMSO koncentracija reakcijos mišinyje yra 1 % t/t. Tokia DMSO koncentracija neturi jokios įtakos PDE5 aktyvumui. Prasidėjus reakcijai po substrato pridėjimo, pavyzdžiai 30 min. inkubuojami 37 °C temperatūroje. Reakcija sustabdoma, tiriamą mėgintuvėlį pakaitinus 110 °C temperatūroje 2 minutes. Po to

pavyzdžiai 10 min. laikomi lede. Pridėjus 30 μ l 5'-nukleotidazės (1 mg/ml, iš *Crotalus adamanteus* gyvatės nuodų suspensijos), inkubuojama 10 min. 37 °C temperatūroje. Pavyzdžiai sudedami į ledą, į kiekvieną pridedama 400 μ l Dowex-vandens-etanolio (1+1+1) mišinys ir, gerai išmaišius, inkubuojama lede dar 15 min. Reakcijos mėgintuvėliai centrifuguojami 20 min., esant 3000 x g. Supernatanto 200 μ l alikvotos tiesiogiai pernešamos į scintiliacijos indelius. Pridėjus 3 ml scintiliatoriaus, matuojama beta skaitiklyje. Nustatant PDE5, kiekvienu atveju išmatuojamas nespecifinis fermentinis aktyvumas, esant 100 μ M IBMX, ir atimamas iš nustatyto dydžio.

Išradimo junginiams nustatytos fosfodiesterazės inhibavimo IC₅₀ reikšmės buvo intervale nuo 10⁻⁹ iki 10⁻⁵ M.

Pavyzdžiui, parinktiems pavyzdžiams nustatytos tokios reikšmės:

Pavyzdys	IC ₅₀ [μ mol/l]
1	0,01
5	0,12
7	0,10
8	0,07

NO gamybos žiurkių fibroblastuose indukavimas

Žiurkių fetaliniai plaučių fibroblastai (RFL-6) yra tinkama terpė NO įtakos viduląsteliniam cGMP kiekiui tyrimui (Ishii et al. 1991). Pagrindinis mechanizmas yra taikytinas *corpus cavernosum* kraujagyslių lygiųjų raumenų atveju. Išradimo junginiai sustiprina, priklausomai nuo koncentracijos, viduląstelinio cGMP kiekio padidėjimą, indukuotą NO donoro S-nitrozo-N-acetil-D,L-penicilamino.

Tokiu būdu, junginio **1** 0,010 μ mol/l koncentracija, pavyzdžiui, indukuoja žymų cGMP kiekio padidėjimą. Tokiu būdu, junginio **1** aktyvumas yra 10000

kartų didesnis nei gautas naudojant nespecifinį PDE inhibitorių 3-izobutil-1-metilksantiną (IBMX).

Žmogaus *corpus cavernosum* relaksacija *in vitro*

Žmogaus *corpus cavernosum* juostelės sutraukiamos noradrenalinu. Tiriamo junginio relaksacinis poveikis matuojamas kaip koncentracijos funkcija. Žmogaus *corpus cavernosum* juostelėms, sutrauktoms noradrenalinu, šio išradimo junginiai turi relaksuojantį poveikį. Pavyzdžiui, **1** junginiui išmatuota $EC_{50} = 0,35 \mu\text{mol/l}$.

Išradimo junginių biologinis poveikis jų naudojimo širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių sutrikimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, terapijoje požiūriu.

Minėti **1** formulės junginiai pagal šį išradimą yra dvigubi fosfodiesterazės 3 ir fosfodiesterazės 5 inhibitoriai. Jų terapinis pajėgumas pademonstruotas *in vitro*, pavyzdžiui, NO įtakos viduląsteliniam cGMP kiekiui žiurkių fibroblastuose sustiprėjimu.

Fosfodiesterazės 3 inhibicija

PDE3 aktyvumas nustatomas fermento preparatuose iš žmogaus trombocitų. Žmogaus kraujas antikoaguliuotas citratu. Centrifugavimas 20 min. kambario temperatūroje, esant 700 x g, įgalina atskirti daug trombocitų turinčią plazmą nuo eritrocitų ir leukocitų. Trombocitai lizuojami ultragarsu ir naudojami PDE3 nustatymui.

Fosfodiesterazės aktyvumas nustatomas metodu, aprašytu Thompson'o *et al.* (Thompson W.J., Appleman M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92) , su kai kuriomis modifikacijomis.

Reakcijos mišinys susideda iš 50 mM tris-HCl (pH 7,4), 5 mg MgCl_2 , kintamos koncentracijos inhibitoriaus, fermento preparato ir kitų komponentų,

reikalingų individualaus PDE3 izofermento įvertinimui (žiūr. toliau). Reakcija paleidžiama pridedant substrato, 0,5 μM [^3H]-cAMP (apie 6000 impulsų per min./tyrimui). Galutinis tūris 100 ml.

Tiriami junginiai paruošiami kaip pradinis tirpalas DMSO. DMSO koncentracija reakcijos mišinyje yra 1 % t/t. Tokia DMSO koncentracija neturi jokios įtakos PDE3 aktyvumui. Prasidėjus reakcijai po substrato pridėjimo, pavyzdžiai 30 min. inkubuojami 37 °C temperatūroje. Reakcija sustabdoma, tiriamą mėgintuvėlį pakaitinus 110 °C temperatūroje 2 minutes. Po to pavyzdžiai 10 min. laikomi lede. Pridėjus 30 μl 5'-nukleotidazės (1 mg/ml, iš *Crotalus adamanteus* gyvatės nuodų suspensijos), inkubuojama 10 min. 37 °C temperatūroje. Pavyzdžiai sudedami į ledą, į kiekvieną pridedama 400 μl Dowex-vandens-etanolio (1+1+1) mišinys ir, gerai išmaišius, inkubuojama lede dar 15 min. Reakcijos mėgintuvėliai centrifuguojami 20 min., esant 3000 x g. Supernatanto 200 μl alikvotos tiesiogiai pernešamos į scintiliacijos indelius. Pridėjus 3 ml scintiliatoriaus, matuojama beta skaitiklyje. Nustatant PDE3, kiekvienu atveju išmatuojamas nespecifinis fermentinis aktyvumas, esant 100 μM IBMX, ir atimamas iš nustatyto dydžio.

Išradimo junginiams nustatytos fosfodiesterazės 3 inhibavimo IC_{50} reikšmės buvo intervale nuo 10^{-9} iki 10^{-5} M.

Pavyzdžiui, parinktiems pavyzdžiams nustatytos tokios reikšmės:

Pavyzdys	IC_{50} [$\mu\text{mol/l}$]
1	0,02
5	0,04
7	0,07
8	0,07

Fosfodiesterazės 5 inhibicija

PDE 5 aktyvumas nustatytas fermento preparate iš žmogaus trombocitų. Žmogaus kraujas antikoaguliuotas citratu. Centrifugavimas 20 min. kambario temperatūroje, esant 700 x g, įgalina atskirti daug trombocitų turinčią plazmą

supernatante nuo eritrocitų ir leukocitų. Trombocitai lizuojami ultragarsu ir naudojami PDE5 nustatymui.

Fosfodiesterazės aktyvumas nustatomas metodu, aprašytu Thompson'o *et al.* (Thompson W.J., Appleman M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92), su kai kuriomis modifikacijomis.

Reakcijos mišinys susideda iš 50 mM tris-HCl (pH 7,4), 5 mg MgCl₂, kintamos koncentracijos inhibitoriaus, fermento preparato ir kitų komponentų, reikalingų individualaus PDE5 izofermento įvertinimui (žiūr. toliau). Reakcija paleidžiama pridėdant substrato, 0,5 μM [³H]-cAMP (apie 6000 impulsų per min/tyrimui). Galutinis tūris 100 ml.

Tiriami junginiai paruošiami kaip pradinis tirpalas DMSO. DMSO koncentracija reakcijos mišinyje yra 1 % t/t. Tokia DMSO koncentracija neturi jokios įtakos PDE5 aktyvumui. Prasidėjus reakcijai po substrato pridėjimo, pavyzdžiai 30 min. inkubuojami 37 °C temperatūroje. Reakcija sustabdoma, tiriamą mėgintuvėlį pakaitinus 110 °C temperatūroje 2 minutes. Po to pavyzdžiai 10 min. laikomi lede. Pridėjus 30 μl 5'-nukleotidazės (1 mg/ml, iš *Crotalus adamanteus* gyvatės nuodų suspensijos), inkubuojama 10 min. 37 °C temperatūroje. Pavyzdžiai sudedami į ledą, į kiekvieną pridėdama 400 μl Dowex-vandens-etanolio (1+1+1) mišinys ir, gerai išmaišius, inkubuojama lede dar 15 min.. Reakcijos mėgintuvėliai centrifuguojami 20 min., esant 3000 x g. Supernatanto 200 μl alikvotos tiesiogiai pernešamos į scintiliacijos indelius. Pridėjus 3 ml scintiliatoriaus, matuojama beta skaitiklyje. Nustatant PDE5, kiekvienu atveju išmatuojamas nespecifinis fermentinis aktyvumas, esant 100 μM IBMX, ir atimamas iš nustatyto dydžio.

Išradimo junginiams nustatytos fosfodiesterazės 5 inhibavimo IC₅₀ reikšmės buvo intervale nuo 10⁻⁹ iki 10⁻⁵ M. Pavyzdžiui, parinktiems pavyzdžiams nustatytos tokios reikšmės:

Pavyzdys	IC ₅₀ [μmol/l]
1	0,01
5	0,12
7	0,10
8	0,07

NO gamybos žiurkių fibroblastuose indukavimas

Žiurkių fetaliniai plaučių fibroblastai (RFL-6) yra tinkama terpė NO įtakos viduląsteliniam cGMP kiekiui tyrimui (Ishii et al. 1991). Pagrindinis mechanizmas yra taikytinas *corpus cavernosum* kraujagyslių lygiųjų raumenų atveju. Išradimo junginiai sustiprina, priklausomai nuo koncentracijos, viduląstelinio cGMP kiekio padidėjimą, indukuotą NO donoro S-nitrozo-N-acetil-D,L-penicilamino.

Tokiu būdu, junginio **1** 0,010 μmol/l koncentracija, pavyzdžiui, indukuoja žymų cGMP kiekio padidėjimą. Tokiu būdu, junginio **1** aktyvumas yra 10000 kartų didesnis nei gautas naudojant nespecifinį PDE inhibitorių 3-izobutil-1-metilksantiną (IBMX).

Anestezuotų skalikų veislės šunų cirkuliacijos tyrimas

Šiam tyrimui naudoti 4 skalikų veislės šunys, kurių kūno masė 9,0-15,0 kg. Gyvūnėliai anestezuoti intraveniniu būdu įvedant 80 mg/kg kloralozės ir 400 mg/kg uretano. Šunys buvo intubuoti, bet dirbtiniu būdu neventiliuojami.

Tada bronchų arterija paruošiama periferinio kraujo spaudimo matavimui. Kairiojo skilvelio sistolinio/diastolinio spaudimo matavimui per dešiniąją miego arteriją įvedamas kateteris su mikroantgaliu. Širdies raumens pajėgumas nustatytas termodiliucijos metodu. Tuo tikslu per šlaunies veną įvedamas Swan-Ganz kateteris. Kateteris įvedamas taip, kad jo antgalis matuotų kraujo spaudimą plaučių arterijoje. Suleidžiama 3,0 ml fiziologinio tirpalo (4,0 °C temp.) ir širdies pajėgumas nustatomas pagal temperatūros pokytį aortos kamiene.

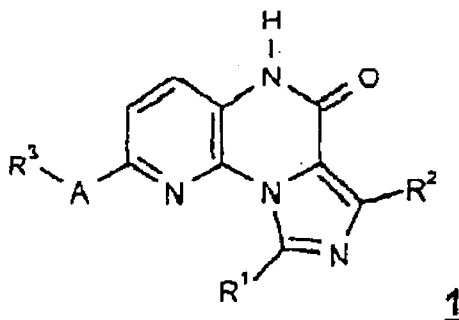
Paviršinė EKG registruojama nuo galūnių. EKG parametrai įvertinami automatiškai. Kompiuterinė sistema suregistruoja ir apskaičiuoja visus kraujo spaudimo duomenis.

Šie tyrimai parodė, kad, pavyzdžiui, išradimo junginys **1**, įvedus per skrandį, priklausomai nuo dozės dozių intervale 0,25-3,0 mg/kg sustiprina širdies susitraukimus (kairiojo skilvelio spaudimo reikšmė padidėja iki 4 kartų), širdies pajėgumą padidinant iki dviejų kartų. Nežiūrint didelio pakilimo širdies darbe, arterinis kraujo spaudimas nežymiai padidėja pradžioje, ir padidėja spaudimo amplitudė. Didesnės dozės šiek tiek sumažino sistolinį kraujo spaudimą.

Nepaisant didžiulio ir ilgalaikio širdies pajėgumo padidėjimo dėl **1** junginio poveikio, nebuvo stebima su hipoksija susijusios aritmijos arba ekstrasistolų, kas demonstruoja stiprų širdies kraujagysles plečiantį poveikį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonų, turinčių 1 formulę



kurioje

A reiškia O arba NH,

R^1 , R^2 , R^3 gali būti vienodi arba skirtingi ir gali reikšti vandenilį, ir tiesios arba šakotos grandinės $-C_{1...8}$ –alkilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ –alkil, $-N(C_{1...6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}$ aril, $-N(C_{6..14}$ aril) $_2$, $-N(C_{1..6}$ alkil)($C_{6..14}$ aril), $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}$ alkil, $-(C=O)C_{1..5}$ alkil, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ -alkil, $-O-C_{6..14}$ -aril, $-S-C_{1..6}$ -alkil, $-S-C_{6..14}$ aril, $-OSO_2C_{1..6}$ alkil, $-OSO_2C_{6..14}$ aril, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais karbociklais, turinčiais 3..14 narių žiede, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais heterociklais, turinčiais 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S;

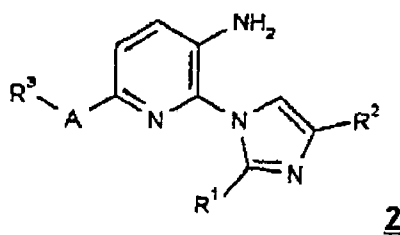
mono- arba polinesotų tiesios arba šakotos grandinės $-C_{2..8}$ –alkenilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ –alkil, $-N(C_{1...6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}$ aril, $-N(C_{6..14}$ aril) $_2$, $-N(C_{1..6}$ alkil)($C_{6..14}$ aril), $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}$ alkil, $-(C=O)C_{1..5}$ alkil, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ -alkil, $-O-C_{6..14}$ -aril, $-S-C_{1..6}$ -alkil, $-S-C_{6..14}$ aril, $-OSO_2C_{1..6}$ alkil, $-OSO_2C_{6..14}$ aril, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais karbociklais, turinčiais 3..14 narių žiede, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais heterociklais, turinčiais 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S;

mono- arba polinesotų tiesios arba šakotos grandinės $-C_{2..8}$ –alkinilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1..6}$ –alkil, $-N(C_{1..6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}aril$, $-N(C_{6..14}aril)_2$, $-N(C_{1..6}alkil)(C_{6..14}aril)$, $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}alkil$, $-(C=O)C_{1..5}alkil$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ –alkil, $-O-C_{6..14}$ –aril, $-S-C_{1..6}$ –alkil, $S-C_{6..14}aril$, $-OSO_2C_{1..6}alkil$, $-OSO_2C_{6..14}aril$, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono- ar polinesočiais karbociklais, turinčiais 3..14 narių žiede, mono-, bi- arba tri-cikliniais sočiais arba mono -ar polinesočiais heterociklais, turinčiais 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S;

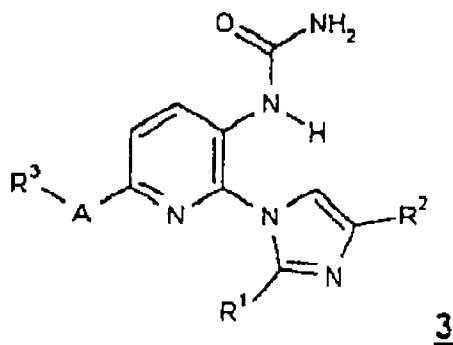
-mono-, bi- arba triciklinius sočius arba mono- ar polinesočius karbociklus, turinčius 3..14 narių žiede, pasirinktinai pakeistus vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1..6}$ –alkil, $-N(C_{1..6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}aril$, $-N(C_{6..14}aril)_2$, $-N(C_{1..6}alkil)(C_{6..14}aril)$, $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}alkil$, $-(C=O)C_{1..5}alkil$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ –alkil, $-O-C_{6..14}$ –aril, $-S-C_{1..6}$ –alkil, $-S-C_{6..14}aril$, $-OSO_2C_{1..6}alkil$, $-OSO_2C_{6..14}aril$,

-mono-, bi- arba triciklinius sočius arba mono- ar polinesočius heterociklus, turinčius 5..15 narių žiede ir 1..6 heteroatomus, kurie, geriausia, yra N, O ir S, pasirinktinai pakeistus vieną ar daugiau kartų pakaitais OH , $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1..6}$ –alkil, $-N(C_{1..6}$ –alkil) $_2$, $-NHC_{6..14}aril$, $-N(C_{6..14}aril)_2$, $-N(C_{1..6}alkil)(C_{6..14}aril)$, $-NO_2$, $-CN$, $COOH$, $-COOC_{1..5}alkil$, $-(C=O)C_{1..5}alkil$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ –alkil, $-O-C_{6..14}$ –aril, $-S-C_{1..6}$ –alkil, $S-C_{6..14}aril$, $-OSO_2C_{1..6}alkil$, $-OSO_2C_{6..14}aril$

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 2 formulės 3-aminopiridinais su identiškomis A, R^1 , R^2 ir R^3 reikšmėmis



organiniame tirpiklyje dalyvaujant rūgščiai reaguoja su cianatu, ir tokiu būdu gauti karbamidai, turintys 3 formulę su identiškomis A, R¹, R² ir R³ reikšmėmis



toliau kaitinami organiniame tirpiklyje, kad įvyktų ciklizacija į šio išradimo 1 formulės junginius.

2. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunant formulės 3 tarpinius junginius ypač teikiama pirmenybė šarminių metalų cianatų naudojimui.

3. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunant formulės 3 tarpinius junginius ypač teikiama pirmenybė protoninių tirpiklių naudojimui.

4. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1-3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunant formulės 3 tarpinius junginius ypač teikiama pirmenybė mineralinės rūgšties dalyvavimui.

5. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1-4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gaunant formulės 3 tarpinius junginius ypač teikiama pirmenybė dalyvavimui koncentruotos mineralinės rūgšties, besimaišančios su protoniniu tirpikliu, naudojamu pagal 3 punktą.

6. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1-5 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizuojant 3 formulės karbamidus ypač teikiama pirmenybė tirpiklio su virimo temperatūra $>80^{\circ}\text{C}$ naudojimui.

7. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1-6 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizuojant 3 formulės karbamidus ypač teikiama pirmenybė ypač naudingam tirpiklio su virimo temperatūra $>100^{\circ}\text{C}$ naudojimui.

8. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1-7 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizuojant 3 formulės karbamidus ypač teikiama pirmenybė reakcijos temperatūrai $>80^{\circ}\text{C}$.

9. Junginių, turinčių 1 formulę, gavimo būdas pagal 1-8 punktą, b e s i - s k i r i a n t i s tuo, kad ciklizuojant 3 formulės karbamidus ypač teikiama pirmenybė reakcijos temperatūrai $>100^{\circ}\text{C}$.

10. Junginių, turinčių 1 formulę, panaudojimas kaip terapinių agentų gamyboje vaistų, skirtų erekcijos disfunkcijos (impotencijos) gydymui.

11. Junginių, turinčių 1 formulę, fiziologiškai toleruojamų druskų, gaunamų neutralizuojant bazes neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis ar neutralizuojant rūgštis neorganinėmis arba organinėmis bazėmis arba kvaternizuojant tretinius aminus, kad gautų ketvirtines amonio druskas panaudojimas terapiškai aktyviais ingredientais gamyboje vaistų, skirtų erekcijos disfunkcijos (impotencijos) gydymui.

12. Junginių, turinčių 1 formulę pagal 10 ir 11 punktą atveju, turinčių asimetrinį anglies atomą, panaudojimas šių junginių D formoje, L formoje ir D, L mišiniuose, ir 1 formulės junginių pagal 10 ir 11 punktą atveju, turinčių daug asimetrinių anglies atomų, panaudojimas jų diastereomerinių formų bei jų

mišinių, terapiškai aktyviais ingredientais vaistų, skirtų erekcijos disfunkcijos (impotencijos) gydymui, gamyboje.

13. Panaudojimas pagal 10-12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys yra vienas šių:

8-metoksi-3-metil-1-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksiimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-1-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-1-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-8-hidroksi-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-8-metoksi-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-8-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-3-metil-8-(2-oksopropil)imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

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

8-metoksi-1-fenilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-3-fenilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

14. Vaistas, susidedantis iš vieno arba daugiau junginių pagal 10-12 punktus, kartu su įprastiniais fiziologiškai toleruojamais nešikliais ir/arba skiedikliais arba užpildais.

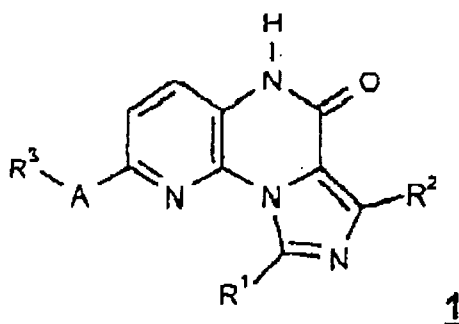
15. Vaisto pagal 14 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vieną arba daugiau junginių pagal 10-12 punktus apdoroja įprastais farmaciniais nešikliais ir/arba skiedikliais arba kitais užpildais iki farmacinio preparato arba suteikia formą, kuri gali būti vartojama terapijoje.

16. Junginių, turinčių bendrą formulę 1 ir/arba vaistų pagal 14 ir 15 punktą panaudojimas pagal 10-12 punktus pavieniui arba derinyje vienas su kitu arba derinyje su nešikliais ir/arba skiedikliais arba kitais užpildais.

17. Junginių pagal 10-12 punktus panaudojimas pagal 14-16 punktus terapiškai aktyviais ingredientais gamyboje vaistų, skirtų erekcijos disfunkcijai (impotencijai) gydyti, ypač teikiant pirmenybę peroraliniam, parenteraliniam įvedimui, įvedimui per burną ir po liežuvio.

18. Junginių pagal 10-12 punktus panaudojimas veterinariniais vaistiniais terapiniais agentais žinduolių patinų erekcijos disfunkcijos profilaktikai ir gydymui.

19. Imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonų, turinčių formulę 1,



kurioje

A reiškia O arba NH,

R^1 ir R^2 gali būti vienodi arba skirtingi ir gali reikšti vandenilį ir tiesios arba šakotos grandinės $-C_{1...5}$ –alkilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ -alkil, $-S-C_{1..6}$ -alkil, ir

R^3 reiškia vandenilį ir tiesios arba šakotos grandinės $-C_{1...5}$ –alkilą, pasirinktinai pakeistą vieną ar daugiau kartų pakaitais $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1..6}$ -alkil, $-S-C_{1..6}$ -alkil arba fenil,

panaudojimas terapiškai aktyviais ingredientais gamyboje vaistų, skirtų širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui.

20. Junginių, turinčių **1** formulę, fiziologiškai toleruojamų druskų, gaunamų neutralizuojant bazes neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis ar

neutralizuojant rūgštis neorganinėmis arba organinėmis bazėmis arba kvaternizuojant tretinius aminus, kad gautų ketvirtines amonio druskas, panaudojimas pagal 19 punktą terapiškai aktyviais ingredientais gamyboje vaistų, skirtų širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui.

21. Junginių, turinčių 1 formulę pagal 19 ir 20 punktą atveju, turinčių asimetrinį anglies atomą, panaudojimas šių junginių D formoje, L formoje ir D,L mišinių, ir 1 formulės junginių pagal 19 ir 20 punktą atveju, turinčių daug asimetrinių anglies atomų, panaudojimas jų diastereomerinių formų bei jų mišinių, terapiškai aktyviais ingredientais vaistų, skirtų širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui.

22. Panaudojimas pagal 19-21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys yra vienas iš šių:

8-metoksi-3-metil-1-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksiimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-1-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-metoksi-1-propilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-8-hidroksi-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-8-metoksi-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

8-benzilamino-1-etil-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas;

1-etil-8-(3-hidroksipropil)-3-metilimidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazinonas.

23. Junginių, turinčių 1 formulę, panaudojimas pagal 1-22 punktą terapiškai aktyviais ingredientais gamyboje vaistų, skirtų širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šiais junginiais pasiekiamas dvigubas inhibavimas, vienu metu bei palyginus stiprus,

fosfodiesterazės 3 ir fosfodiesterazės 5, kuris duoda teigiamą inotropinį efektą širdžiai derinyje su slėgio atpalaidavimu dėl arterinių kraujo indų dilatacijos vienu ir tuo pačiu aktyviu ingredientu.

24. Vaistas, turintis savo sudėtyje vieną arba daugiau junginių pagal 19-22 punktus kartu su įprastais fiziologiškai toleruojamais nešikliais ir/arba skiedikliais arba užpildais.

25. Vaisto pagal 23 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vieną ar daugiau junginių pagal 19-22 punktą apdoroja įprastais farmaciniais nešikliais ir/arba skiedikliais arba kitais užpildais iki farmacinio preparato arba suteikia formą, kuri gali būti vartojama terapijoje.

26. Junginių, turinčių 1 formulę pagal 19-22 punktus ir/arba farmacinių preparatų pagal 23 ir 24 punktą panaudojimas pavieniui arba derinyje vienas su kitu arba derinyje su nešikliais ir/arba skiedikliais arba kitais užpildais.

27. Junginių panaudojimas pagal 19-22 punktą terapiškai aktyviais ingredientais gamyboje vaistų, skirtų širdies nepakankamumo, plaučių hipertenzijos ir kraujagyslių susirgimų, susijusių su nepakankama kraujotaka, gydymui, ypač teikiant pirmenybę peroraliniam, parenteraliniam įvedimui, įvedimui per burną ir po liežuvį.