



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 26128 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00**  
(43) Date de publication : **01.04.2004**

- 
- (21) N° Dépôt : **27497**  
(22) Date de Dépôt : **22.01.2004**  
(30) Données de Priorité : **23.07.2001 DE 10135815.6**  
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP02/07959 17.07.2002**  
(71) Demandeur(s) : **BAYER SCHERING PHARMA AG, 13353 BERLIN (DE)**  
(72) Inventeur(s) : **NIEWOHNER, MARIA, THERESIA ; RAHBAR, AFSSANEH ; BANDEL, TIEMO-JOERG ; HANING, HELMUT ; BARTH, WOLFGANG ; BISCHOFF, ERWIN**  
(74) Mandataire : **SABA & CO**

---

(54) Titre : **UTILISATION D'IMIDAZOTRIAZINONES 2-ALKOXYPHENYL SUBSTITUEES**

- (57) Abrégé : L'utilisation de dérivés de 2- (aminosulfonyl-phényl) -imidazo (5,1-f) (1,2,4) - triazin-4 (3H) -one (I) est revendiquée pour le traitement par ex. insuffisance cardiaque, psoriasis, infertilité féminine, cancer, diabète, maladies oculaires, troubles de la motilité gastrique, fibrose kystique, travail prématuré, hypertension pulmonaire, maladies de la vessie, hyperplasie de la prostate, tolérance induite par les nitrates. L'utilisation de dérivés d'imidazo-triazinone de formule (I) ou de leurs sels, hydrates et / ou solvates est revendiquée dans la production de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque, le psoriasis, l'infertilité féminine, le cancer, le diabète, les maladies oculaires (par exemple glaucome), troubles de la motilité, fibrose kystique, travail prématuré, hypertension pulmonaire, maladies de la vessie, hyperplasie de la prostate, tolérance induite par les nitrates, prééclampsie, alopecie, maladie de Parkinson, douleur, acouphènes ou syndrome rénal. R1 = Me ou Et; R2 = Et ou propyle; R3, R4 = 1-5C alkyle (éventuellement substitué (os) par 1 ou 2 de OH ou OMe), ou NR3R4 = pipéridino, morpholino, thiomorpholino ou 4-(R5) -pipérazino, tous os (éventuellement géminés) par 1 ou 2 de OH, CHO, COOH, jusqu'à 3C acyle, jusqu'à 3C alcoxycarbonyle, P (O) (OR10)) (OR11), NR12R13 ou CONR12R13

et / ou par alkyle en C 1-3 (os par 1 ou 2 de OH, COOH ou P (O) (OR14)) (OR15)) et / ou par pyrrolidino ou pipéridino; R5 = H, CHO, jusqu'à 6C acyle, jusqu'à 6C alcoxycarbonyle, 1-3C alkyle (os par 1 ou 2 de OH, COOH, alkoxy 1-3C, jusqu'à 3C alcoxycarbonyle, P (O) (OR8)) (OR9), NR6R7 ou CONR6R7) ou cyclopentyle; R6, R7, R12, R13 = H ou Me; R8, R9, R14, R15 = H, Me ou Et, et R16 = OEt ou propoxy.

Mémoire descriptif

Joint à l'appui de la demande de brevet d'invention

et ayant pour titre : UTILISATION D'IMIDAZOTRIANONES  
2-ALKOXYPHENYL SUBSTITUEES

---

Déposée par : BAYER HEALTHCARE AG.  
51368 Leverkusen  
Allemagne

---

---

■ 26128

07 AVR 2004

**Imidazotriazinones à substitution 2-alkoxyphényle**

## Abrégé

La présente invention concerne l'utilisation d'imidazotriazinones à substitution  
2-phényle connues ayant des radicaux alkyle courts, non ramifiés, dans la  
5 position 9 et des propriétés inhibitrices des PDE GMPc pour la production de  
médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du psoriasis, de la  
stérilité féminine, du cancer, du diabète, des troubles ophtalmiques tels que  
glaucome, des troubles de la motilité gastrique, de la mucoviscidose, de  
l'accouchement prématuré, de l'hypertension artérielle pulmonaire, des troubles  
10 de la vessie, de l'hyperplasie de la prostate, de la tolérance provoquée par les  
nitrates, de la pré-éclampsie, de l'alopecie, de la maladie de Parkinson, de la  
douleur, de l'acouphène ou du syndrome rénal.

Utilisation d'imidazotriazinones à substitution 2-alkoxyphényle

La présente invention concerne l'utilisation d'imidazotriazinones à substitution 2-alkoxyphényle pour la production de médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du psoriasis, de la stérilité féminine, du cancer, du diabète, des troubles ophtalmiques tels que glaucome, des troubles de la motilité gastrique, de la mucoviscidose, de l'accouchement prématuré, de l'hypertension artérielle pulmonaire, des troubles de la vessie, de l'hyperplasie de la prostate, de la tolérance provoquée par les nitrates, de la pré-éclampsie, de l'alopecie, de la maladie de Parkinson, de la douleur, de l'acouphène ou du syndrome rénal.

La publication DE 28 11 780 décrit des imidazotriazinones comme broncho-dilatateurs ayant une activité spasmolytique et une activité inhibitrice contre les phosphodiésterases métabolisant l'adénosine monophosphate cyclique (PDE AMPc, nomenclature suivant Beavo : PDE-III et PDE-IV). Une action inhibitrice contre les phosphodiésterases métabolisant la guanosine monophosphate cyclique (PDE GMPc, nomenclature suivant Beavo et Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. (Tendances dans la Sci. Pharmacol.) 11, pages 150 à 155,

1990) PDE-I, PDE-II et PDE-V) n'est pas décrite. Aucun composé n'est revendiqué comme contenant un groupe sulfamide dans le radical aryle dans la position 2. Les documents FR 22 13 058, CH 59 46 71, DE 22 55 172, DE 23 64 076 et EP 000 9384 décrivent, de plus, des imidazotriazinones qui n'ont pas  
5 de radical aryle substitué dans la position 2, et sont également décrits comme broncho-dilatateurs ayant une action inhibitrice PDE AMPc.

Le document WO 94/28902 décrit des pyrazolopyrimidinones qui sont conçues pour le traitement de l'impuissance.

Les documents WO 99/24433 et WO 99/67244 décrivent des  
10 imidazotriazinones qui sont conçues pour le traitement de l'impuissance.

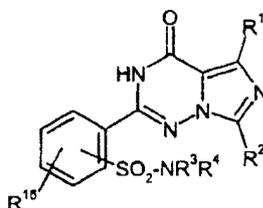
11 phosphodiesterases ayant une spécificité différente contre les nucléotides cycliques AMPc et GMPc sont actuellement décrites dans la littérature (voir Fawcett et coll., Proc. Nat. Acad. Sci. (Cpte Rend. Acad. Nat. Sci.) 97(7), pages 3072 à 3077 (2000). Les phosphodiesterases métabolisant la guanosine  
15 monophosphate-3',5' cyclique (PDE GMPc) sont les PDE-1, 2, 5, 6, 9, 10, 11. Les composés suivant l'invention sont des inhibiteurs puissants de la phosphodiesterase 5. L'expression différentielle des phosphodiesterases dans différents organes, tissus et cellules, tout comme la position subcellulaire  
différentielle de ces enzymes, rendent possible, en combinaison avec les  
20 inhibiteurs sélectifs suivant l'invention, une augmentation sélective dans la concentration de GMPc dans des organes, tissus et cellules spécifiques et, de ce fait, rendent possible l'adressage de différents procédés régulés par la GMPc. Il faut particulièrement s'y attendre si la synthèse de GMPc est  
25 augmentée dans certaines conditions physiologiques. Pendant la stimulation sexuelle par la voie neuronale, du monoxyde d'azote est, par exemple, libéré dans les vaisseaux du corps caverneux et la synthèse de GMPc est donc

augmentée. Ce qui conduit à une forte dilatation des vaisseaux qui fournissent du sang au corps caverneux, et donc l'érection. Les inhibiteurs de PDE métabolisant la GMPc doivent par conséquent être particulièrement adaptés au traitement du dysérection.

- 5 Une augmentation dans la concentration de GMPc peut conduire à des effets diurétiques, natriurétiques, vasodilatateurs, anti-angiospastiques, anti-proliférants, anti-thrombotiques, anti-agrégatoires et curatifs et peut influencer la conduction dans le système nerveux central et donc la puissance de la mémoire. Elle peut influencer la modulation à court ou long terme de l'inotropie
- 10 cardiaque et vasculaire, le rythme cardiaque et la conduction cardiaque (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komasa et C. Lugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4(11), pages 1081 à 1100).

La présente invention concerne l'utilisation de composés de la formule générale (I)

15



(I),

dans laquelle

20 R<sup>1</sup> représente du méthyle ou de l'éthyle,

R<sup>2</sup> représente de l'éthyle ou du propyle,

R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont identiques ou différents et représentent une chaîne droite ou une chaîne alkyle ramifiée ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, qui est

facultativement jusqu'à être disubstituée de manière identique ou différente par l'hydroxyle ou le méthoxy,

ou

R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> avec l'atome d'azote forment un cycle pipéridinyle, un  
5 cycle morpholinyle, un cycle thiomorpholinyle ou un radical de la formule



dans laquelle

R<sup>5</sup> désigne de l'hydrogène, du formyle, de l'acyle ou de  
10 l'alkoxycarbonyle ayant dans chaque cas jusqu'à 3 atomes de carbone,

ou désigne une chaîne droite ou une chaîne alkyle ramifiée ayant  
jusqu'à 3 atomes de carbone, qui est facultativement mono ou disubstituée, de  
manière identique ou différente, par de l'hydroxyle, du carboxyle, une chaîne  
droite ou une chaîne alkoxy ou alkoxycarbonyle ramifiée ayant dans chaque  
15 cas jusqu'à 3 atomes de carbone ou par groupes de la formule  $-(D)_aNR^6R^7$  ou  
 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ ,

dans laquelle

a désigne un nombre 0 ou 1,

D désigne un groupe de la formule  $-CO$ ,

20 R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> sont identiques ou différents et désignent de  
l'hydrogène ou du méthyle,

R<sup>8</sup> et R<sup>9</sup> sont identiques ou différents et désignent de

l'hydrogène, du méthyle ou de l'éthyle,

ou

$R^5$  désigne du cyclopentyle,

et les hétérocycles mentionnés sous  $R^3$  et  $R^4$ , formés avec l'atome d'azote, sont facultativement mono ou disubstitués, de manière identique ou différente, facultativement également géminalement par de l'hydroxyle, du formyle, du carboxyle, de l'acyle ou de l'alkoxycarbonyle ayant dans chaque cas jusqu'à 3 atomes de carbone ou groupes de la formule  $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$  ou  $-(CO)_bNR^{12}R^{13}$ ,

dans laquelle

$R^{10}$  et  $R^{11}$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, du méthyle ou de l'éthyle,

$b$  désigne un nombre 0 ou 1,

et

$R^{12}$  et  $R^{13}$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène ou du méthyle

et/ou les hétérocycles mentionnés sous  $R^3$  et  $R^4$ , formés avec l'atome d'azote, sont facultativement substitués par une chaîne droite ou une chaîne alkyle ramifiée ayant jusqu'à 3 atomes de carbone, qui est facultativement mono ou disubstituée, de manière identique ou différente, par de l'hydroxyle, du carboxyle ou par un radical de la formule  $P(O)OR^{14}OR^{15}$ ,

dans laquelle

$R^{14}$  et  $R^{15}$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, du méthyle ou de l'éthyle,

et/ou les hétérocycles mentionnés sous  $R^3$  et  $R^4$ , formés avec l'atome d'azote, sont facultativement substitués par du pipéridinyle ou du pyrrolidinyle  
5 qui est lié par N,

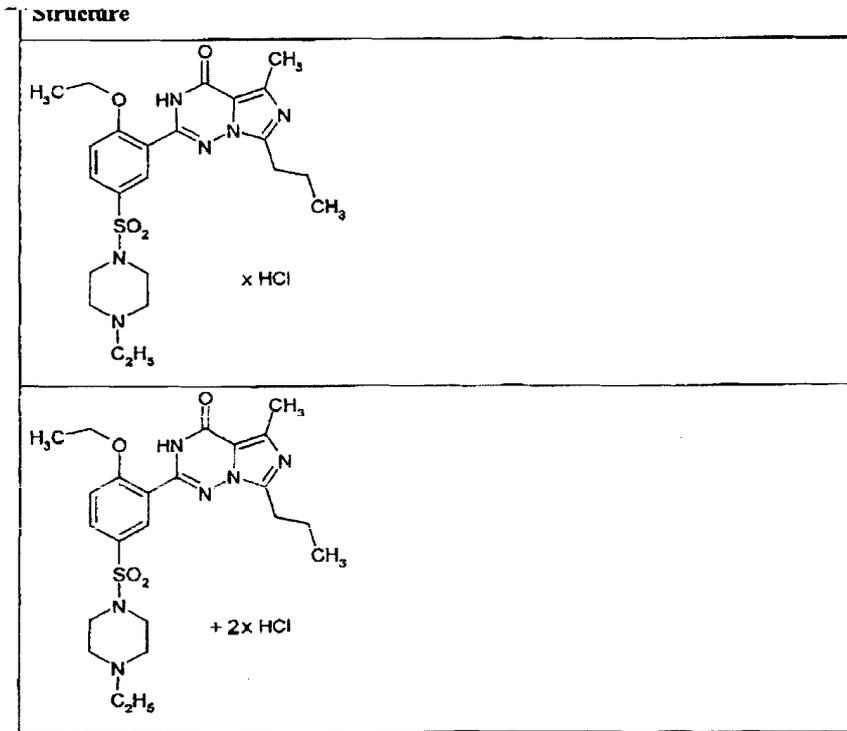
et

$R^{16}$  représente de l'éthoxy ou du propoxy,

et leurs sels, hydrates et/ou solvates, pour la production de médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du psoriasis, de la stérilité féminine, du  
10 cancer, du diabète, des troubles ophtalmiques tels que glaucome, des troubles de la motilité gastrique, de la mucoviscidose, de l'accouchement prématuré, de l'hypertension artérielle pulmonaire, des troubles de la vessie, de l'hyperplasie de la prostate, de la tolérance provoquée par les nitrates, de la pré-éclampsie, de l'alopecie, de la maladie de Parkinson, de la douleur, de l'acouphène ou du  
15 syndrome rénal.

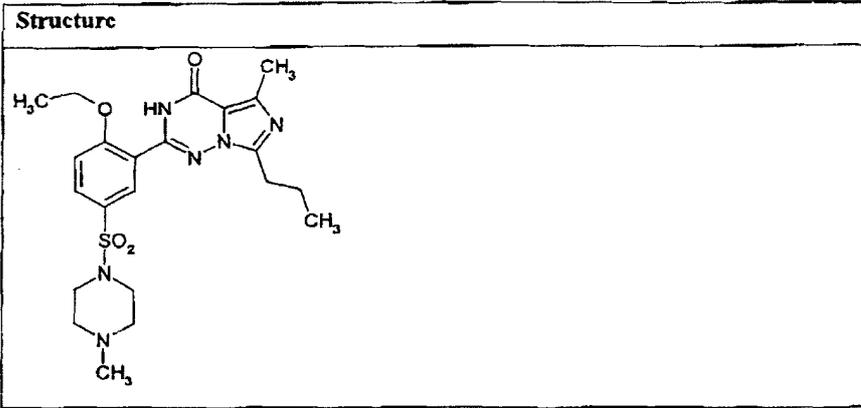
L'utilisation des composés suivants est particulièrement préférée selon la présente invention :

5

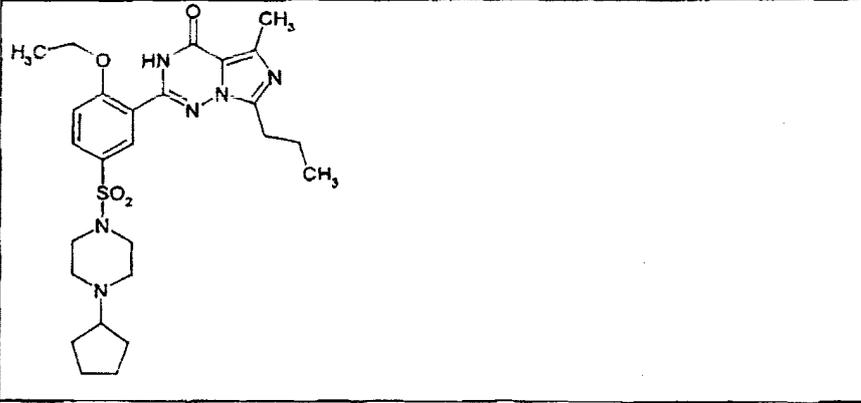


10

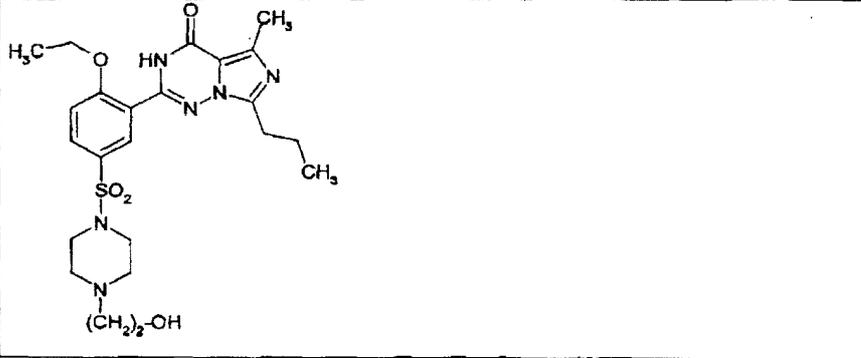
5



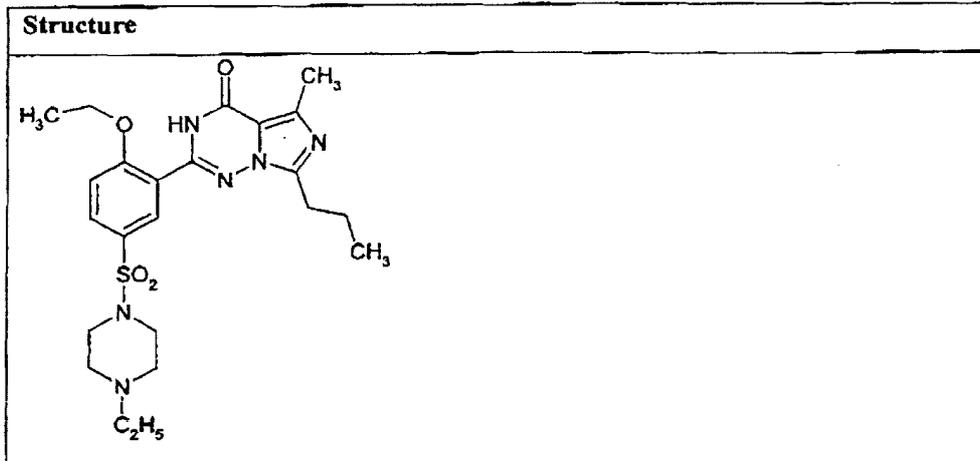
10



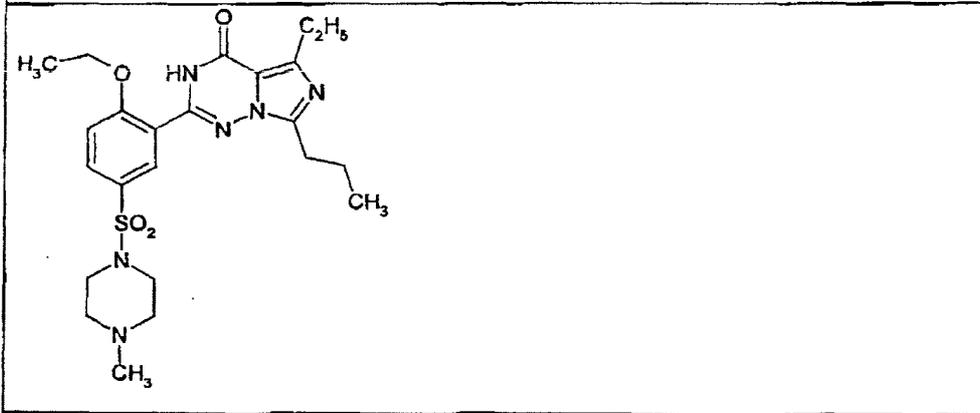
15



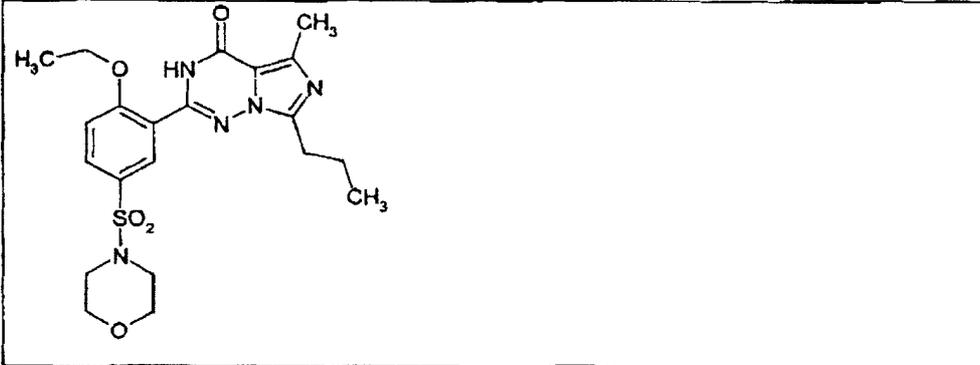
5



10

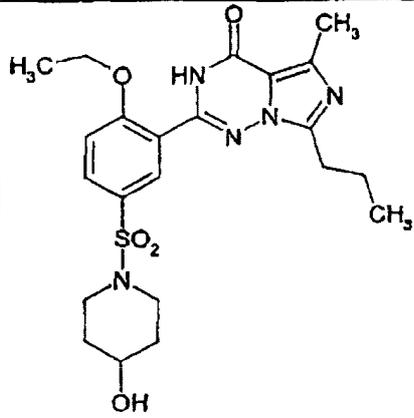


15

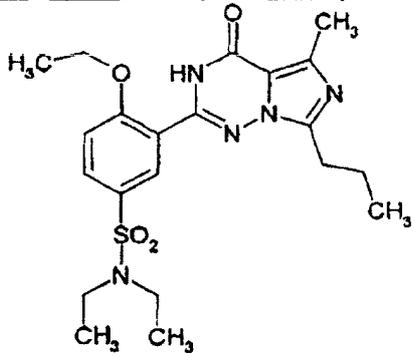


Structure

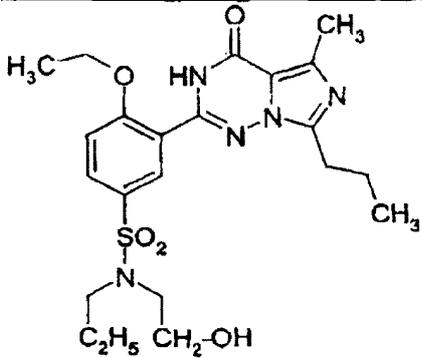
5



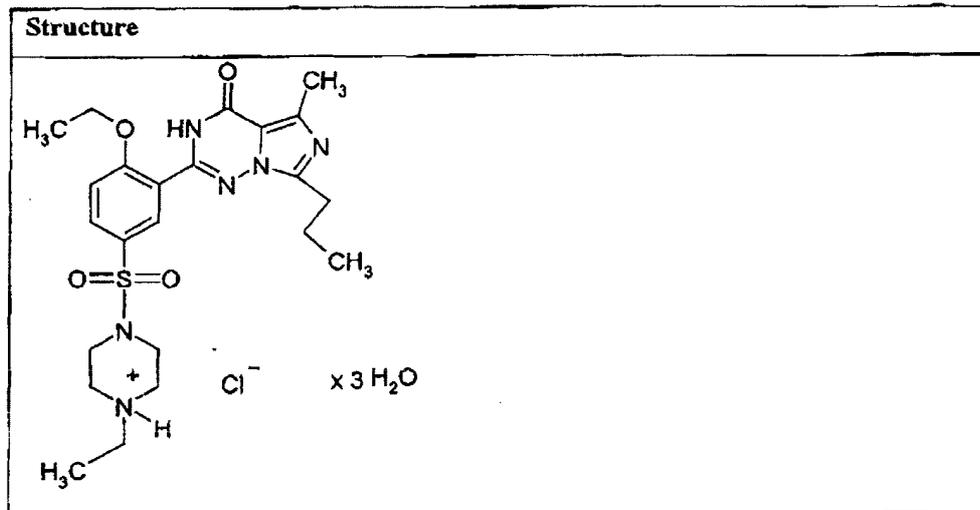
10



15



5



10 pour la production de médicaments pour le traitement de l'insuffisance  
cardiaque, du psoriasis, de la stérilité féminine, du cancer, du diabète, des  
troubles ophtalmiques tels que glaucome, des troubles de la motilité gastrique,  
de la mucoviscidose, de l'accouchement prématuré, de l'hypertension artérielle  
pulmonaire, des troubles de la vessie, de l'hyperplasie de la prostate, de la  
tolérance provoquée par les nitrates, de la pré-éclampsie, de l'alopecie, de la  
15 maladie de Parkinson, de la douleur, de l'acouphène ou du syndrome rénal.

Dans le contexte de l'invention, des sels acceptables sur le plan physiologique  
sont préférés. Des sels acceptables sur le plan physiologiques peuvent être des  
sels des composés suivant l'invention avec des acides organiques ou  
inorganiques. Des sels préférés sont ceux avec des acides inorganiques, tels  
20 que, par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide hydrobromique, l'acide  
phosphorique ou l'acide sulfurique, ou des sels avec des acides sulfoniques ou  
carboxyliques, organiques, tels que, par exemple, l'acide acétique, l'acide  
maléique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide tartarique,

l'acide lactique, l'acide benzoïque, ou l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide phénylesulfonique, l'acide toluènesulfonique ou l'acide naphthalènesulfonique.

Des sels acceptables sur le plan physiologique peuvent également être des sels d'ammonium ou métalliques des composés suivant l'invention. Ceux particulièrement préférés sont, par exemple, des sels de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium, et des sels d'ammonium qui sont dérivés d'amines organiques ou de l'ammoniac, telles que, par exemple, l'éthylamine, la di ou triéthylamine, la di ou triéthanolamine, la dicyclohexylamine, la diméthylaminoéthanol, l'arginine, la lysine, l'éthylènediamine ou la 2-phényléthylamine.

Les composés suivant l'invention, en particulier les sels, peuvent être également présents comme hydrates. Dans le contexte de l'invention, on entend par hydrates les composés qui contiennent de l'eau dans le cristal. De tels composés peuvent contenir un ou plusieurs, généralement 1 à 5, équivalent(s) d'eau. Les hydrates peuvent être préparés, par exemple, en cristallisant le composé concerné à partir d'eau ou d'un solvant contenant de l'eau.

Les solvates des composés suivant l'invention sont des compositions stœchiométriques des composés ou leurs sels avec des solvants.

Un radical acyle ayant 1 à 3 atomes de carbone dans le contexte de l'invention représente, par exemple, le formyle, l'acétyle ou l'éthylcarbonyle.

Un radical à chaîne droite ou alkoxy ramifié ayant 1 à 3 atomes de carbone dans le contexte de l'invention représente du méthoxy, de l'éthoxy, du n-propoxy, ou de l'isopropoxy.

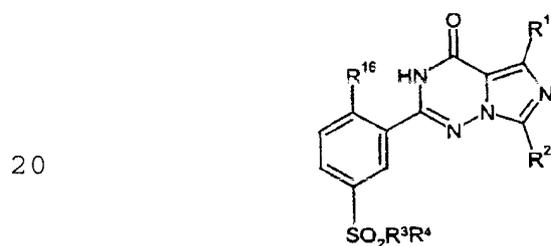
Un radical alkoxy-carbonyle ayant 1 à 3 atomes de carbone dans le contexte de l'invention représente du méthoxycarbonyle ou de l'éthoxycarbonyle.

Un radical à chaîne droite ou alkyle ramifié ayant 1 à 5 ou 1 à 3 atomes de carbone dans le contexte de l'invention représente, par exemple, du méthyle, de l'éthyle, du n-propyle, de l'isopropyle, du tert-butyle, du n-pentyle. Des radicaux à chaîne droite ou alkyle ramifié ayant 1 à 4 ou 1 à 3 atomes de carbone sont préférés.

L'halogène dans le contexte de l'invention représente en général du fluor, du chlore, du brome ou de l'iode. Le fluor, le chlore et le brome sont préférés. Le fluor et le chlore sont particulièrement préférés.

Un autre mode de réalisation de l'invention concerne l'utilisation suivant l'invention de composés de la formule générale (I), dans laquelle les radicaux  $R^{16}$  et  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$  sont dans la position para l'un par rapport à l'autre sur le cycle phényle et  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^{16}$  ont la signification indiquée précédemment.

Un autre mode de réalisation de l'invention concerne l'utilisation suivant l'invention de composés de la formule générale (Ia),



(Ia),

lorsque  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^{16}$  ont la signification indiquée précédemment,

et leurs sels, hydrates et/ou solvats.

L'utilisation suivant l'invention des composés suivants est préférée :

2-[2-éthoxy-5-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo-  
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-one ;

5 2-[2-éthoxy-5-(4-hydroxyéthylpipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-  
imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-hydroxypipéridine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo-  
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-hydroxyéthylpipéridine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-  
imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one ;

10 2-[2-éthoxy-5-(3-hydroxypyrrolidine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-  
imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-one ;

4-éthoxy-*N*-éthyl-*N*-(2-hydroxyéthyl)-3-(5,7-diméthyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo-  
[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-2-yl)benzènesulfamide ;

15 *N,N*-diéthyl-4-éthoxy-3-(5,7-diméthyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-  
triazin-2-yl)-

benzènesulfamide ;

2-[2-éthoxy-5-(4-(2-pyrimidinyl)-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-  
imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]

triazin-4-one ;

20 2-[2-éthoxy-5-(morpholin-4-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*-  
[1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(1,4-dioxa-6-azaspiro[4.4]nonane-6-sulfonyl)-phényl]-5,7-

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

N,N-bis-(2-méthoxyéthyl)-4-éthoxy-3-(5,7-diméthyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-2-yl)-benzènesulfamide ;

5 N-(3-isoxazolyl)-4-éthoxy-3-(5,7-diméthyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-2-yl)-

benzènesulfamide ;

2-[2-éthoxy-5-(2-*t*-butoxycarbonylaminométhylmorpholine-4-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one ;

10 2-[2-éthoxy-5-(4-phénylpipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*]-[1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(3-hydroxy-3-méthoxyméthylpynolidine-1-sulfonyl)-phényl]-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo [5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one

15 2-[2-éthoxy-5-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one lactate ;

2-[2-éthoxy-5-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one chlorhydrate ;

20 2-[2-éthoxy-5-(4-éthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-éthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-

imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one chlorhydrate ;

2-[2-éthoxy-5-(4-méthyl-1-amino-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

5 2-[2-éthoxy-5-(4-hydroxyéthyl-1-amino-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

N,N-bishydroxyéthylaminoéthyl-4-éthoxy-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzènesulfamide ;

2-[2-éthoxy-5-(4-diméthoxyphosphorylméthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

10 2-[2-éthoxy-5-(4-diéthoxyphosphorylméthyl-pipéridine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-hydroxy-pipéridine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

15 2-{2-éthoxy-5-[4-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-{2-éthoxy-5-[4-(2-hydroxy-éthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one chlorhydrate ;

2-{2-éthoxy-5-[4-(3-hydroxy-propyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

20 N-allyl-4-éthoxy-N-(2-hydroxy-éthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzènesulfamide ;

N-éthyl-4-éthoxy-N-(2-hydroxy-éthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-

imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzènesulfamide ;

N,N-diéthyl-4-éthoxy-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzènesulfamide ;

5 N-(2-méthoxyéthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-éthoxy-benzènesulfamide ;

N-(2-N,N-diméthyléthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-éthoxy-benzènesulfamide ;

N-[3(1-morpholino)propyl]-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-éthoxy-benzènesulfamide ;

10 N-{3[1-(4-méthyl)pipérazino]-propyl}-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-éthoxy-benzènesulfamide ;

2-{2-éthoxy-5-[4-(2-méthoxy-éthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

15 2-{2-éthoxy-5-[4-(2-N,N-diméthyl-éthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-{2-éthoxy-5-[4-(3-N,N-diméthyl-propyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-dioxolano-pipéridine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

20 2-[2-éthoxy-5-(4-(5-méthyl-4-furoxancarbonyl)-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-{2-éthoxy-5-[4-acétyl-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-

imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-{2-éthoxy-5-[4-formyl-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

5 2-[2-éthoxy-5-(3-butylsydnonéimine)-1-sulfonyl]-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

5-méthyl-2-[5-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-2-propoxy-phényl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

5-méthyl-2-[5-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-2-propoxy-phényl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one chlorhydrate ;

10 2-[5-(4-hydroxypipéridine-1-sulfonyl)-2-propoxy-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[5-(4-hydroxyméthylpipéridine-1-sulfonyl)-2-propoxy-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

15 2-{5-[4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-2-propoxy-phényl}-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

N-(1,1-dioxotétrahydro-1 $\Delta^6$ -thiophen-3-yl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

N-(2-diméthylaminoéthyl)-N-méthyl-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

20 3-(5-méthyl-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-benzènesulfamide ;

N,N-bis-(2-hydroxyéthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-

f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

N-(3-hydroxybenzyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

5 N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

N-(3-éthoxypropyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

2-[5-(4-(2-hydroxypipédirine-1-sulfonyl)-2-propoxy-phényl)-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

10 3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-pyridin-4-yl-benzènesulfamide ;

N,N-diéthyl-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

15 1-[3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzensulfonyl]-pipéridine-4-acide carboxylique ;

5-méthyl-2-[5-(morpholine-4-sulfonyl)-2-propoxy-phényl]-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

N-(2-hydroxyéthyl)-N-méthyl-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

20 N-(2-hydroxyéthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-N-propyl-benzènesulfamide ;

N-[2-(3,4-diméthoxy-phényl)éthyl)-N-méthyl-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-

dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxy-benzènesulfamide ;

N-allyl-N-(2-hydroxyéthyl)-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzènesulfamide ;

5 N-allyl-N-cyclopentyl-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzènesulfamide ;

N-allyl-N-éthyl-3-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-propoxybenzènesulfamide ;

2-[2-éthoxy-4-méthoxy-5-(4-méthylpipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

10 2-[2-éthoxy-5-[4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-4-méthoxy-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3*H*-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

4-éthoxy-N-éthyl-N-(2-hydroxyéthyl)-2-méthoxy-5-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzènesulfamide ;

15 4-éthoxy-N-(4-éthoxyphényl)-2-méthoxy-5-(5-méthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-benzènesulfamide ;

4-éthoxy-N-éthyl-N-(2-hydroxy-éthyl)-3-(5-éthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)benzènesulfamide ;

N-(2-méthoxyéthyl)-3-(5-éthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-

20 éthoxybenzènesulfamide ;

N,N-bis-(2-méthoxyéthyl)-3-(5-éthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]tri-azin-2-yl)-4-éthoxybenzènesulfamide ;

2-[5-(4-hydroxypipédirine-1-sulfonyl)-2-éthoxyphényl]-5-éthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[5-(4-hydroxyméthylpipédirine-1-sulfonyl)-2-éthoxy-phényl]-5-éthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

5 2-[2-éthoxy-5-[4-(2-hydroxyéthyl)-pipérazine-1-sulfonyl]-phényl]-5-éthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

2-[2-éthoxy-5-(4-méthylpipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-éthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one ;

10 2-[2-éthoxy-5-(4-méthylpipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-éthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one chlorhydrate ;

3-(5-éthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-(3-morpholin-4-yl-propyl)-4-éthoxybenzènesulfamide ;

N-(2-hydroxyéthyl)-3-(5-éthyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-éthoxy-N-propyl-benzènesulfamide ;

15 2-[2-éthoxy-5-(4-éthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one trihydrate hydrochlorure ;

2-[2-éthoxy-5-(4-éthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one dihydrochlorure ;

20 Les composés suivant l'invention peuvent être préparés suivant la description du document WO 99/24433, dont le présent document fait expressément référence à cet effet.

Les composés suivant l'invention inhibent les phosphodiésterases 5 métabolisant la GMPc. Cela conduit à une augmentation de la GMPc.

L'expression différentielle des phosphodiésterases dans différents organes, tissus et cellules, tout comme la position subcellulaire différentielle de ces enzymes, rendent possible, en combinaison avec les inhibiteurs sélectifs suivant l'invention, un adressage sélectif des différents procédés régulés par la

5 GMPc.

Les composés suivant l'invention renforcent, de plus, l'action de substances, telles que, par exemple, l'EDRF (facteur endothélial de relaxation amenant une dilatation vasculaire), l'ANP (peptide natriurétique auriculaire), de nitrovasodilatateurs et de toutes les autres substances qui augmentent la

10 concentration en GMPc d'une manière autre que les inhibiteurs de phosphodiésterases.

Les composés de la formule générale (I) suivant l'invention sont par conséquent appropriés à la prophylaxie et/ou au traitement de troubles dans lesquels une augmentation de la concentration en GMPc est bénéfique, c'est-à-dire, des

15 troubles qui sont liés à des procédés régulés par la GMPc (en anglais, habituellement désignés simplement par "cGMP-related diseases" (maladies liées à la GMPc). Suivant la présente invention, celles concernées ici sont l'insuffisance cardiaque, le psoriasis, la stérilité féminine, le cancer, le diabète, les troubles ophtalmiques tels que glaucome, les troubles de la motilité

20 gastrique, la mucoviscidose, l'accouchement prématuré, l'hypertension artérielle pulmonaire, les troubles de la vessie, l'hyperplasie de la prostate, la tolérance provoquée par les nitrates, la pré-éclampsie, l'alopecie, la maladie de Parkinson, la douleur, l'acouphène ou le syndrome rénal.

Une altération permanente ou momentanée des yeux peut résulter du fait de la

25 contraction d'un vaisseau sanguin et d'un apport défectueux de substrats métaboliques à l'œil en résultant. Par exemple, cela, en plus d'une pression

intraoculaire élevée, peut être une des causes de glaucome (v., p. ex., Van de Voorde, J. Invest. Ophthal. & Vis. Sci. (Rev. Etud.. Sci. Vis. & Opht.) 39(9):pages 1642 à 1646 (1998)). Il existe des rapports sur un ralentissement de la progression de la neuropathie optique glaucomateuse dans le cas d'une administration par voie générale d'un donneur NO, qui pourrait être attribué à une dilatation des vaisseaux sanguins dans l'œil (v. Afshari, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Etud.. Sci. Vis. & Ophtalmol.) 38(Suppl.):S277 (1997) ; Grunwald, British J. Ophthal. (Rev. britan. Ophtal.) 83(2):pages 162 à 167 (1999)). Les inhibiteurs de la PDE GMPc conduisent, tel que décrit précédemment, de manière analogue aux donneurs NO, à une augmentation du niveau de GMPc et peut ainsi, inter alia, provoquer une vasodilatation des vaisseaux sanguins dans les yeux et être ainsi utilisés pour le traitement de glaucomes.

En principe, cependant, les composés de la formule (I) peuvent être également utilisés pour le traitement d'autres troubles de l'œil, par exemple, pour le traitement ou la prophylaxie de l'occlusion artérielle ciliaire postérieure ou rétinienne centrale, l'occlusion veineuse rétinienne centrale, la neuropathie optique telle que neuropathie optique ischémique antérieure et la neuropathie optique glaucomateuse, et de la dégénérescence maculaire.

L'activité des composés de la formule (I) en tant qu'inhibiteurs des phosphodiésterases (PDE) est décrite dans le document WO 99/24433, dont référence au contenu est fait expressément à cet effet.

Les composés actifs et leurs sels acceptables sur le plan physiologique (chlorhydrates, maléates ou lactates, p. ex.) peuvent être convertis d'une manière connue en formulations habituelles, telles que comprimés, comprimés enrobés, pilules, granulés, aérosols, sirops, émulsions, suspensions et solutions, en utilisant des solvants ou des véhicules appropriés non toxiques

sur le plan pharmaceutique. Le composé actif sur le plan thérapeutique doit dans chaque cas être présent ici dans une concentration d'approximativement 0,5 à 9 % en poids du mélange total, c'est-à-dire, dans des quantités qui sont suffisantes de manière à atteindre l'éventail des doses indiqués.

- 5 Les formulations sont préparées, par exemple, en diluant les composés actifs en utilisant des solvants et/ou des véhicules, en utilisant facultativement des agents émulsifiants et/ou des agents dispersants, où, par exemple, si de l'eau est utilisée comme diluant, des solvants organiques peuvent être utilisés facultativement comme solvants auxiliaires.
- 10 L'administration est réalisée de manière habituelle, de préférence, par voie orale, percutanée ou parentérale, p. ex., perlinguale, buccale, intraveineuse, nasale, rectale ou par inhalation.

Pour être utilisées chez l'homme, dans le cas d'une administration par voie orale, des doses de 0,001 à 50 mg/kg, de préférence, de 0,01 mg/kg à 20 mg/kg, sont plus habituellement administrées. Dans le cas d'une administration parentérale, telle que, par exemple, par voie nasale, buccale ou par inhalation par les membranes muqueuses, une dose de 0,001 mg/kg à 0,5 mg/kg est utile.

Malgré cela, il peut être facultativement nécessaire de s'écarter des quantités mentionnées, à savoir, en fonction du poids du corps ou du type de voie d'administration, du comportement individuel envers le médicament, de la manière dont il est formulé et du moment ou de l'intervalle auquel l'administration a lieu. Ainsi, dans certains cas, il peut être suffisant de traiter avec moins que la quantité minimale mentionnée précédemment, tandis que dans d'autres cas, la limite supérieure mentionnée doit être dépassée. Dans le cas de l'administration de quantités relativement importantes, il peut être souhaitable de répartir celles-ci dans un nombre de doses individuelles au

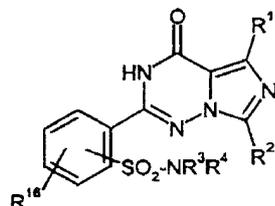
cours de la journée.

Les composés suivant l'invention sont également appropriés pour être utilisés en médecine vétérinaire. Pour des applications en médecine vétérinaire, les composés ou leurs sels non toxiques sont administrés dans une formulation appropriée en accord avec les pratiques médicales vétérinaires générales. Le 5 chirurgien vétérinaire peut fixer le type d'administration et la dose suivant le type de l'animal à traiter.

**Revendications**

1. Utilisation d'imidazotriazinones à substitution 2-phényle de la formule générale (I)

5



(I),

dans laquelle

R<sup>1</sup> représente du méthyle ou de l'éthyle,

10

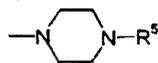
R<sup>2</sup> représente de l'éthyle ou du propyle,

R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont identiques ou différents et représentent une chaîne droite ou une chaîne alkyle ramifiée ayant jusqu'à 5 atomes de carbone, qui est facultativement jusqu'à être disubstituée de manière identique ou différente par l'hydroxyle ou le méthoxy,

15

ou

R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> avec l'atome d'azote forment un cycle pipéridinyle, un cycle morpholinyle, un cycle thiomorpholinyle ou un radical de la formule



20

dans laquelle

$R^5$  désigne de l'hydrogène, du formyle, de l'acyle ou de l'alkoxycarbonyle ayant dans chaque cas jusqu'à 3 atomes de carbone,

ou désigne une chaîne droite ou une chaîne alkyle ramifiée ayant jusqu'à 3 atomes de carbone, qui est facultativement mono ou disubstituée, de manière identique ou différente, par de l'hydroxyle, du carboxyle, une chaîne droite ou une chaîne alkoxy ou alkoxycarbonyle ramifiée ayant dans chaque cas jusqu'à 3 atomes de carbone ou par groupes de la formule  $-(D)_aNR^6R^7$  ou  $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ ,

dans laquelle

a désigne un nombre 0 ou 1,

D désigne un groupe de la formule  $-CO$ ,

$R^6$  et  $R^7$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène ou du méthyle,

$R^8$  et  $R^9$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, du méthyle ou de l'éthyle,

ou

$R^5$  désigne du cyclopentyle,

et les hétérocycles mentionnés sous  $R^3$  et  $R^4$ , formés avec l'atome d'azote, sont facultativement mono ou disubstitués, de manière identique ou différente, facultativement également géminalement par de l'hydroxyle, du formyle, du carboxyle, de l'acyle ou de l'alkoxycarbonyle ayant dans chaque cas jusqu'à 3 atomes de carbone ou groupes de la formule  $-P(O)(OR^{10})(OR^{11})$  ou  $-(CO)_bNR^{12}R^{13}$ ,

dans laquelle

$R^{10}$  et  $R^{11}$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, du méthyle ou de l'éthyle,

b désigne un nombre 0 ou 1,

5 et

$R^{12}$  et  $R^{13}$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène ou du méthyle

et/ou les hétérocycles mentionnés sous  $R^3$  et  $R^4$ , formés avec l'atome d'azote, sont facultativement substitués par une chaîne droite ou une chaîne  
10 alkyle ramifiée ayant jusqu'à 3 atomes de carbone, qui est facultativement mono ou disubstituée, de manière identique ou différente, par de l'hydroxyle, du carboxyle ou par un radical de la formule  $P(O)OR^{14}OR^{15}$ ,

dans laquelle

$R^{14}$  et  $R^{15}$  sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène,  
15 du méthyle ou de l'éthyle,

et/ou les hétérocycles mentionnés sous  $R^3$  et  $R^4$ , formés avec l'atome d'azote, sont facultativement substitués par du pipéridinyle ou du pyrrolidinyle lié par N,

et

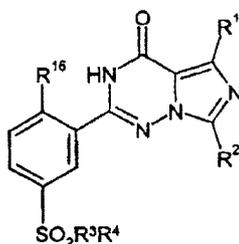
20  $R^{16}$  représente de l'éthoxy ou du propoxy,

et leurs sels, hydrates et/ou solvates, pour la production de médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, du psoriasis, de la stérilité

fémnine, du cancer, du diabète, des troubles ophtalmiques tels que glaucome, des troubles de la motilité gastrique, de la mucoviscidose, de l'accouchement prématuré, de l'hypertension artérielle pulmonaire, des troubles de la vessie, de l'hyperplasie de la prostate, de la tolérance provoquée par les nitrates, de la  
5 pré-éclampsie, de l'alopecie, de la maladie de Parkinson, de la douleur, de l'acouphène ou du syndrome rénal.

2. Utilisation selon la Revendication 1 de composés de la formule générale (Ia),

10



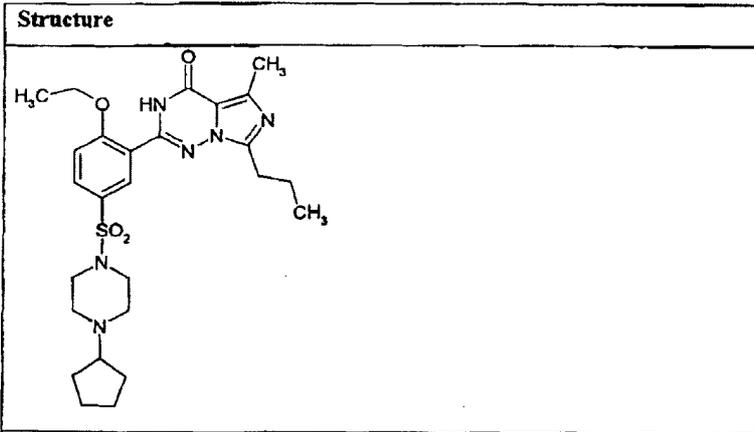
(Ia),

lorsque R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>16</sup> ont la signification indiquée dans la  
15 Revendication 1,

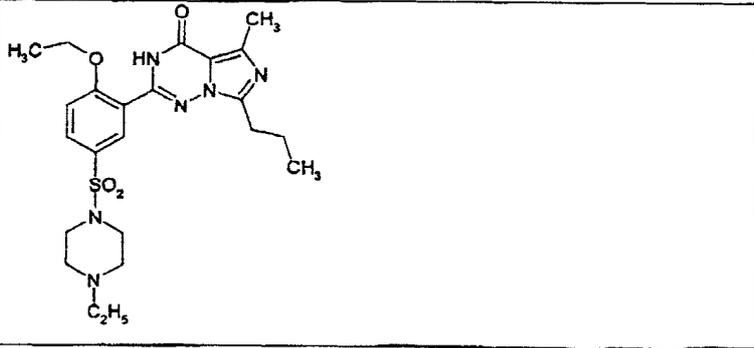
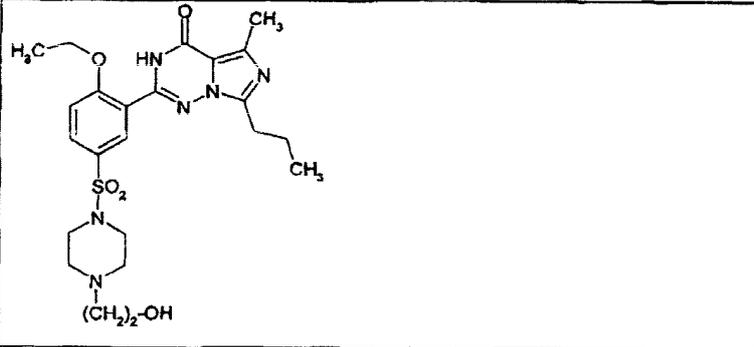
et leurs sels, hydrates et/ou solvats.

3. Utilisation d'imidazotriazinones à substitution 2-phényle selon la Revendication 1 ou 2 ayant les structures suivantes :

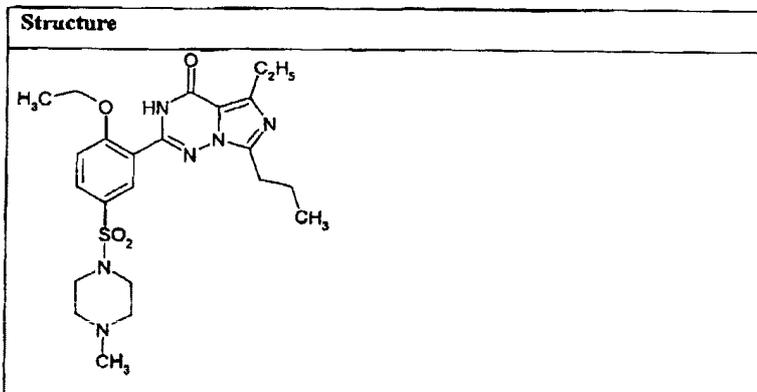
5



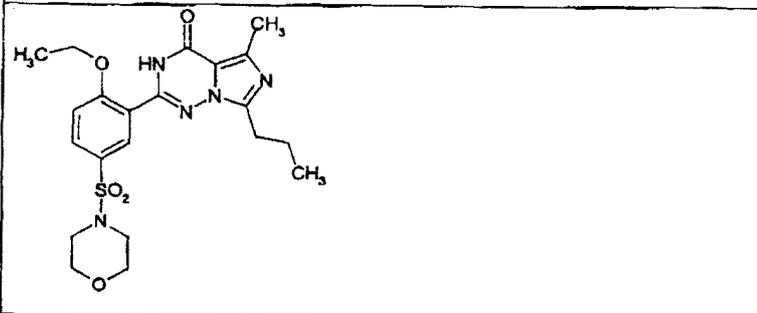
10



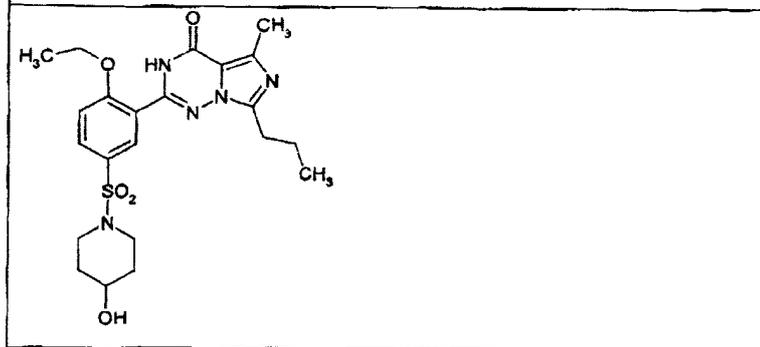
5

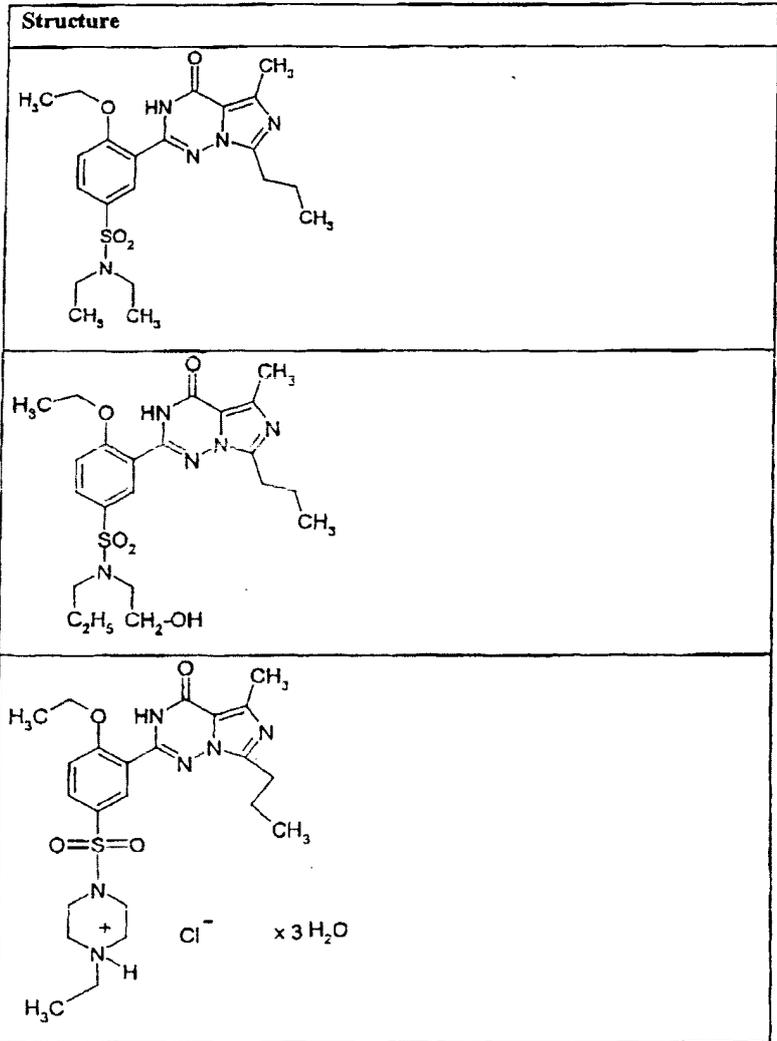


10



15





15 pour la production de médicaments pour le traitement de l'insuffisance  
 cardiaque, du psoriasis, de la stérilité féminine, du cancer, du diabète, des  
 troubles ophtalmiques tels que glaucome, des troubles de la motilité gastrique,  
 de la mucoviscidose, de l'accouchement prématuré, de l'hypertension artérielle  
 20 pulmonaire, des troubles de la vessie, de l'hyperplasie de la prostate, de la  
 tolérance provoquée par les nitrates, de la pré-éclampsie, de l'alopecie, de la  
 maladie de Parkinson, de la douleur, de l'acouphène ou du syndrome rénal.

(680 LIGNES)  
 (SIX CENT QUATRE VINGT LIGNES)