

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/68097 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/4985**, (74) **Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN**; Postfach  
A61P 15/10, C07D 471/14 860 820, 81635 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02485

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BG, BR, BY, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. März 2001 (06.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 12 373.2 14. März 2000 (14.03.2000) DE

(71) **Anmelder: ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH** [DE/DE]; Meissner Strasse 35, 01445 Radebeul (DE).

**Veröffentlicht:**

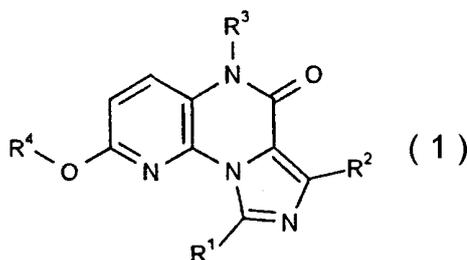
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(72) **Erfinder: MARX, Degenhard**; Gradsteg 16, 01445 Radebeul (DE). **HÖFGEN, Norbert**; Hufenweg 1, 01458 Ottendorf-Okrilla (DE). **EGERLAND, Ute**; Magdalenenstrasse 1, 01445 Radebeul (DE). **SZELENYI, Stefan**; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE). **KRONBACH, Thomas**; Elbstrasse 3b, 01445 Radebeul (DE).

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

(54) **Title: USE OF PYRIDO[3,2-E]-PYRAZINONES AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE 5 FOR TREATING ERECTILE DYSFUNCTION**

(54) **Bezeichnung: VERWENDUNG VON PYRIDO[3,2-e]-PYRAZINONEN ALS INHIBITOREN DER PHOSPHODIESTERASE 5 ZUR THERAPIE VON EREKTILER DYSFUNKTION**



(57) **Abstract:** The invention relates to the use of pyrido[3,2-e]-pyrazinones of formula (1) as inhibitors of phosphodiesterase 5 for treating erectile dysfunction (impotence).

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel (1) als Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 zur Therapie von erektiler Dysfunktion (Impotenz).

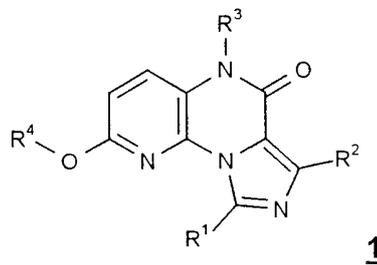
WO 01/68097 A1

## Verwendung von Pyrido[3,2-e]-pyrazinonen als Inhibitoren der Phosphodiesterase 5 zur Therapie von erektiler Dysfunktion

5

### Technisches Gebiet

Diese Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrido[3,2-e]-pyrazinonen der Formel 1 als Wirkstoffe zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (Impotenz) sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten.



### 15 Stand der Technik

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

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

Obwohl verschiedene Wirkstoffe eine Erektion induzieren können, wirken diese nur nach einer Injektion direkt in den Penis (intracavernös, i.c.) oder Instillation in die Harnröhre (intraurethral). Diese Form der Pharmakotherapie ist seit mehr als  
5 10 Jahren verfügbar und beinhaltet die i.c.-Injektion von vasoaktiven Substanzen wie Papäverin, Phenoxybenzamin, Phentolamin, Moxisylyt und Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>). Die i.c.-Anwendung dieser Substanzen ist jedoch oft von schweren Nebenwirkungen wie Priapismus, Schmerzen oder Penisfibrose begleitet. PGE<sub>1</sub> kann intraurethral und Nitroglyzerin sowie Minoxidil können transdermal (am  
10 Penis) angewandt werden. Dies kann jedoch Nebenwirkungen sowohl beim Mann als auch bei der Partnerin verursachen.

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

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

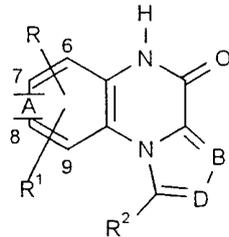
25 Phosphodiesterasen (PDE) sind eine Isoenzym-Familie, zu der bisher 10 verschiedene Isoenzyme zugeordnet werden konnten. PDE-Enzyme spalten durch Hydrolyse cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP) bzw. cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP), die als 'second messengers' in  
30 einer Vielzahl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

Die Hemmung der PDE 5 in humanem Corpus cavernosum führt zum Anstieg des durch NO induzierten intrazellulären cGMP-Spiegels. Damit verbunden ist eine Relaxation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und in der Folge eine

5 Erektion.

Inhibitoren der PDE 5 sind somit als Therapeutika für die Indikation der erektilen Dysfunktion geeignet.

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



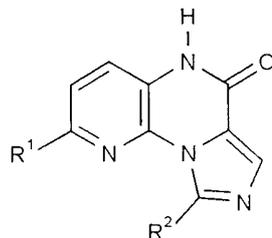
worin A für die Positionen 7 oder 8 ein Stickstoffatom oder CH, B und D ein Stickstoffatom oder CH beziehungsweise ein substituiertes Kohlenstoffatom

15 bedeuten und die Reste R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> Wasserstoff oder verschiedene organische Substituenten darstellen.

Für diese Verbindungen wird eine gefäßerweiternde Wirkung angegeben.

Von D.D.Davey et al. (J. Med. Chem. **34** (1991), 2671-2677) wurden neben

20 verschiedenen Imidazo[1,2-a]-chinoxalinonen auch 2 Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel



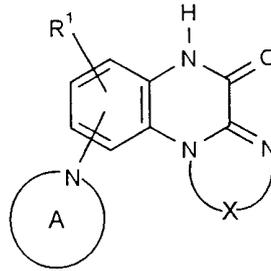
beschrieben, für die zum einen

R<sup>1</sup> = H und R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

sowie zum anderen  $R^1 = 2\text{-Methylimidazolo-}$  und  $R^2 = \text{CH}_3$  bedeuten. Beide Verbindungen werden als PDE 3 Inhibitoren mit positiv inotroper Wirkung charakterisiert.

5

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



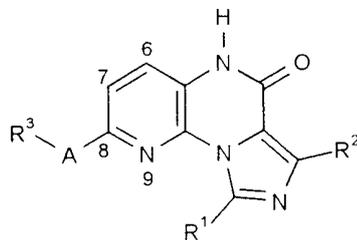
10 wobei A für 5-Ring-Heterocyclen mit 2 oder 3 Stickstoffatomen im Ring steht,  $R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{CF}_3$  sein kann und X für verschiedene, zum Teil Stickstoff enthaltende

Ketten mit bis zu 4 Kettengliedern steht.

Diese Verbindungen werden als Glutamat - Rezeptor Antagonisten mit

15 psychotroper sowie antiischämischer Wirkung beschrieben.

In der Patentanmeldung DE 199 02 082 werden Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel

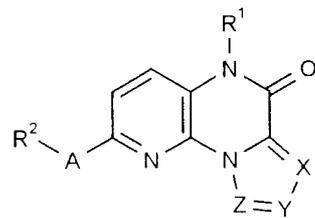


20

beschrieben, die Inhibitoren der PDE 5 sind. Für diese Verbindungen, die jeweils in 5-Position unsubstituiert sind, wird die Verwendung als Therapeutika zur

Behandlung der erektilen Dysfunktion beansprucht. Gemäß der Patentanmeldung DE 199 61 302 sind einige dieser Verbindungen duale Inhibitoren der PDE 3 und der PDE 5. Für diese Verbindungen wird auch eine Verwendung als Therapeutika bei verschiedenen Herz- und Kreislauferkrankungen beansprucht.

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



10

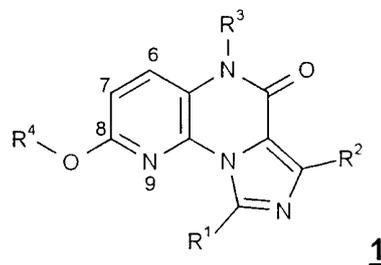
beansprucht. Dazu gehören auch Imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinone. Für die beanspruchte Stoffgruppe wurden antiasthmatische und antiallergische Eigenschaften beschrieben.

15

### Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Pyrido[3,2-e]-pyrazinone der Formel 1

20

1

worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  gleich oder verschieden sein können und für

25  $-C_{1-4}$ -Alkyl-Gruppen stehen, die geradkettig oder verzweigt sein können, und

$R^3$  für  $-CH_2-A$  steht.

A kann dabei für

- die Cyclohexyl-Gruppe,

- mono- oder bicyclische aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6 bis 10

5 Kohlenstoff-

atömen stehen, die ein- oder mehrfach mit  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,

$-CH_3$  oder  $-CN$  substituiert sein können, oder

- mono- oder bicyclische heteroaromatische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 10

Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die vorzugsweise N, S oder

10 O

sind, stehen, welche ein- oder mehrfach mit  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,

$-CH_3$  oder  $-CN$  substituiert sein können.

Es ist ein wesentlicher Bestandteil dieser Erfindung, daß die Verbindungen  
15 gemäß Formel 1 als essentielle strukturelle Voraussetzung für die  
erfindungsgemäße Anwendung als Therapeutika zur Behandlung von erektiler  
Dysfunktion in Position 9 ein Stickstoff-Atom besitzen.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 sind an sich bekannt aus  
25 dem Patent DE 195 10 965, auf das bereits im Stand der Technik verwiesen  
wurde. Dort wurden Pyrido[3,2-e]-pyrazinone als duale Inhibitoren der PDE 4 und  
der PDE 5 gekennzeichnet, womit sich auch die beschriebene Anwendung als  
Antiasthmatica bzw. Antiallergika begründet.

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1, bei denen A eine Cyclohexyl-Gruppe ist und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die beschriebene Bedeutung besitzen, sind neu.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 zeichnen sich dadurch aus, daß ihre inhibitorische Wirkung auf die PDE 5 besonders ausgeprägt ist. Es ist das Wesen dieser Erfindung, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel 1 durch dieses Wirkprinzip für die Verwendung als Therapeutika zur  
10 Behandlung der erektilen Dysfunktion besonders geeignet sind.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß diese in humanem Gewebe mit hoher Selektivität den cGMP – Spiegel, nicht aber den cAMP – Spiegel beeinflussen. Dies wurde sowohl für humanes Gewebe von  
15 Herz als auch von Penis gezeigt. Mit dieser Selektivität kann das Risiko von Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen minimiert werden. Bezüglich der cGMP – Selektivität sind die erfindungsgemäßen Verbindungen dem Standardtherapeutikum Sildenafil überlegen.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 können sowohl systemisch, beispielsweise intravenös, intramuskulär, subcutan, als auch oral, buccal oder sublingual appliziert werden. Eine topische Applikation, beispielsweise inhalativ oder intranasal ist ebenfalls möglich.

Die orale Applikation von 5-200 mg der Verbindung vor dem Geschlechtsverkehr  
25 stellt ein bevorzugtes Therapieschema dar.

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

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

5

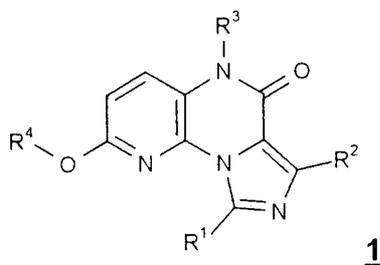
Es ist weiterhin Bestandteil dieser Erfindung, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als veterinärmedizinische Therapeutika zur Prophylaxe und Therapie von erektiler Dysfunktion bei männlichen Säugetieren verwendet werden können. Die Dosierung, das Applikationsschema und die galenische Formulierung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

10

#### Ausführungsbeispiele

15

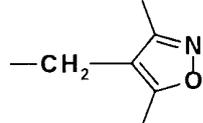
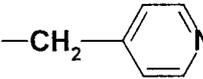
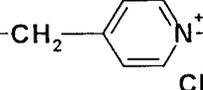
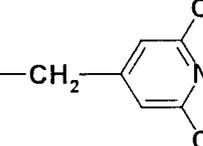
Von den Verbindungen der Formel **1**, die erfindungsgemäß als Wirkstoffe für die Therapie der erektilen Dysfunktion verwendet werden können, werden folgende beispielhaft angeführt:



20

25

30

Verb.	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>	Schmelzpunkt [°C]
1	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-CH <sub>3</sub>	136-138 (Ethanol)
2	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	166-167 (Aceton)
3	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	162-163 (Aceton)
4	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	159-161 (Aceton)
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2-F)	-CH <sub>3</sub>	186-187 (Ethanol)
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2-Cl)	-CH <sub>3</sub>	245-246 (DMF)
7	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-OCH <sub>3</sub> )	-CH <sub>3</sub>	156-158 (Ethanol)
8	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-F)	-CH <sub>3</sub>	189-191 (DMF)
9	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4-Cl)	-CH <sub>3</sub>	201-202 (DMF)
10	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2,6-di-Cl)	-CH <sub>3</sub>	209-212 (Toluol)
11	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2-Cl,6-F)	-CH <sub>3</sub>	197-200 (Aceton)
12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2,6-di-F)	-CH <sub>3</sub>	177-180 (Aceton)
13	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2,3,6-tri-F)	-CH <sub>3</sub>	183-185 (Aceton)
14	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2-Cl,6-F)	-CH <sub>3</sub>	159-162 (Aceton)
15	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2,6-di-F)	-CH <sub>3</sub>	171-172 (Aceton)
16	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (2,3,6-tri-F)	-CH <sub>3</sub>	197-199 (Aceton)
17	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	188-190 (Ethanol)
18	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	198-200 (Ethanol)
19	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	237-240 zers. (DMF)
20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	254-256 (Ethanol)

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

#### 10 Inhibition der Phosphodiesterase 5

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

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

Die Reaktionsmischungen enthalten 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, die Inhibitoren in variablen Konzentrationen, die Enzympräparation sowie die zur Erfassung des einzelnen Isoenzymes PDE 5 notwendigen weiteren Komponenten (siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates 0,5 µM [<sup>3</sup>H]-cGMP (ca. 6000  
25 CPM/Test) wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100 µl. Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE 5 -Aktivität nicht beeinflusst. Nach dem Start der Reaktion mittels Substrat-Zugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Durch ein  
30 Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110 °C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von 30 µl 5'-

Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus *Crotalus adamanteus*) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37°C. Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils 400 µl einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol  
5 (1+1+1) zugegeben, gut gemixt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. 200 µl Aliquotes des Überstandes werden direkt in Szintillationsgefäße überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillator werden die Proben im Betacounter gemessen. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von 100 µM IBMX  
10 bei der Bestimmung der PDE 5 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 5 IC<sub>50</sub> - Werte im Bereich von 10<sup>-9</sup> bis 10<sup>-6</sup> M bestimmt.

Beispielsweise wurden für ausgewählte Ausführungsbeispiele folgende Werte  
15 bestimmt:

Beispiel	IC <sub>50</sub> [µmol/l]
1	0,025
2	0,203
5	0,059
7	0,104
8	0,126
9	0,112
10	0,132
11	0,019
12	0,038
13	0,016
14	0,008
15	0,002
16	0,005

### Induktion der NO-Produktion in Fibroblasten (Ratte)

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

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

15 So induziert die Verbindung **13** beispielsweise bei einer Konzentration von 0,10  $\mu\text{mol/l}$  signifikant einen Anstieg des cGMP - Spiegels. Die Wirksamkeit von Verbindung **13** ist dabei 1000 fach stärker als diejenige, die durch Verwendung des unspezifischen PDE-Inhibitors 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX) erreicht wird.

20

### Beeinflussung der cAMP- und cGMP-Spiegel in humanen Geweben

Die Selektivität der Beeinflussung des cGMP-Spiegels im Vergleich zum cAMP-Spiegel durch PDE 5 Inhibitoren gibt Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen der Substanzen, vor allem bezüglich des Herz-Kreislaufsystems.

25

Streifen von humanem Atrium und humanem Corpus Cavernosum werden 10 Minuten mit den Testverbindungen in einer Konzentration von 1,0  $\mu\text{mol/l}$  inkubiert. Die Präparate werden mit flüssigem Stickstoff eingefroren und die resultierenden Spiegel der cyclischen Nucleotide bestimmt.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen beeinflussen in beiden Geweben selektiv den cGMP-Spiegel. Beispielsweise wird durch Verbindung **11** in humanem Atrium-Gewebe der cGMP-Spiegel um 247 % gesteigert, der cAMP-Spiegel dagegen nur um 11 %. In humanem Gewebe des Corpus Cavernosum wird durch  
5 Verbindung **11** der cGMP-Spiegel um 214 % gesteigert, der cAMP-Spiegel dagegen nur um 80 %.

Bezüglich dieser Selektivität sind die erfindungsgemäßen Verbindungen dem Standard-Therapeutikum Sildenafil überlegen. Durch Sildenafil wird in humanem Atrium-Gewebe der cGMP-Spiegel um 147 % gesteigert, der cAMP-Spiegel  
10 zugleich um 240 %. In humanem Gewebe des Corpus Cavernosum wird durch Sildenafil der cGMP-Spiegel nur um 15 % gesteigert, der cAMP-Spiegel dagegen um 238 %.

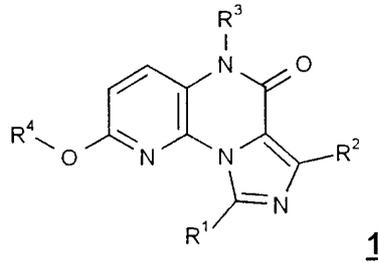
15

#### Relaxation von humanem Corpus Cavernosum *in vitro*

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken in Abhängigkeit von der Konzentration relaxierend auf die mit Noradrenalin präkontrahierten Corpus Cavernosum Streifen. So wurde beispielsweise für die Verbindung **13** ein EC<sub>50</sub>-Wert von 0.15 µmol/l ermittelt.

25

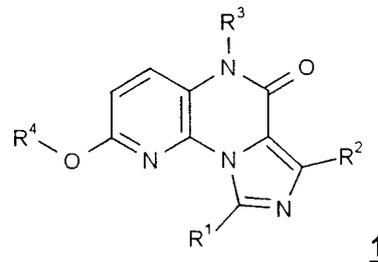
Patentansprüche1. Imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazinone der Formel 1

5 worin

 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  gleich oder verschieden sein können und für-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Gruppen stehen, die geradkettig oder verzweigtkettig sein können, $R^3$  für -CH<sub>2</sub>-A steht und

A eine Cyclohexyl-Gruppe ist.

10

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

worin

 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  gleich oder verschieden sein können und für15 -C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Gruppen stehen, die geradkettig oder verzweigtkettig sein können, und $R^3$  für -CH<sub>2</sub>-A steht, wobei

A für

- die Cyclohexyl-Gruppe,

- mono- oder bicyclische aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6 bis 10

20 Kohlenstoff-

atomen steht, die ein- oder mehrfach mit -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>,-CH<sub>3</sub> oder -CN substituiert sein können, oder

- mono- oder bicyclische heteroaromatische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 10

Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Heteroatomen, die vorzugsweise N, S oder O

5 sind, steht, welche ein- oder mehrfach mit -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>,  
-CH<sub>3</sub> oder -CN substituiert sein können,

als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (Impotenz).

3. Verwendung physiologisch verträglicher Salze der Verbindungen nach Formel  
10 1 gemäß Anspruch 2, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit  
anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren  
mit anorganischen oder organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer  
Amine zu quaternären Ammoniumsalzen, als therapeutische Wirkstoffe zur  
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von erektiler Dysfunktion  
15 (Impotenz).

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

20 5-Cyclohexyl-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

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

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

25

5-Benzyl-8-ethoxy-1,3-diethyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

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

30

5-(2-Chlorbenzyl)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

5 1-Ethyl-8-methoxy-5-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

1-Ethyl-5-(4-fluorbenzyl)-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

10

5-(4-Chlorbenzyl)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

5-(2,6-Dichlorbenzyl)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
15 pyrazinon;

5-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

20 5-(2,6-Difluorbenzyl)-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

1-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-5-(2,3,6-trifluorbenzyl)-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

25

5-(2-Chlor-6-fluorbenzyl)-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-  
e]-pyrazinon;

5-(2,6-Difluorbenzyl)-8-methoxy-3-methyl-1-propyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-  
pyrazinon;

30

8-Methoxy-3-methyl-1-propyl-5-(2,3,6-trifluorbenzyl)-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

5 5-[(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-methyl]-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

1-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-5-(4-pyridylmethyl)-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon;

10

1-Ethyl-8-methoxy-3-methyl-5-(4-pyridylmethyl)-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon-hydrochlorid;

5-[(2,6-Dichlorpyrid-4-yl)-methyl]-1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1,5-a]-pyrido[3,2-e]-pyrazinon.

15

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

20

6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, dass eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden.

25

7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 und/oder von pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 und 6 allein oder in Kombination untereinander oder in

30

Kombination mit Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 4 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (Impotenz) gemäß Anspruch 5, besonders bevorzugt mittels oraler, parenteraler, buccaler, intravenöser, intramuskulärer, subcutaner, inhalativer, intranasaler oder sublingualer Applikation.
- 10 9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 4 als veterinärmedizinische Therapeutika zur Prophylaxe und Therapie von erektiler Dysfunktion bei männlichen Säugetieren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/02485

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/4985 A61P15/10 C07D471/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 736 532 A (ASTA MEDICA AG) 9 October 1996 (1996-10-09) cited in the application	4-7
Y	page 9-14 page 5, line 49-51	1-9
X	US 5 723 463 A (ACHTERRATH-TUCKERMANN UTE ET AL) 3 March 1998 (1998-03-03) cited in the application	1
Y	claim 1 column 4, line 41-46	1-9
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.  Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  3 July 2001	Date of mailing of the international search report  10/07/2001
--	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Herrera, S
--	--------------------------------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02485

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TRUSS M C ET AL: "PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, ES, J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, vol. 34, 1998, pages 805-812, XP000885894 ISSN: 0025-7656 abstract	1-3,8,9
Y	----- TERRETT N K ET AL: "SILDENAFIL (VIAGRATM), A POTENT AND SELECTIVE INHIBITOR OF TYPE 5 CGMP PHOSPHODIESTERASE WITH UTILITY FOR THE TREATMENT OF MALE ERECTILE DYSFUNCTION" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 6, no. 15, 1996, pages 1819-1824, XP000604580 ISSN: 0960-894X abstract           -----	1-3,8,9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02485

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0736532 A	09-10-1996	DE 19510965 A	26-09-1996
		AU 697908 B	22-10-1998
		AU 4825796 A	03-10-1996
		BR 9601093 A	06-01-1998
		CA 2172472 A	25-09-1996
		CN 1140173 A, B	15-01-1997
		CZ 9600747 A	16-10-1996
		HR 960129 A	31-08-1997
		HU 9600731 A	28-01-1997
		IL 117621 A	09-05-1999
		JP 8269059 A	15-10-1996
		NO 961173 A	25-09-1996
		NZ 286232 A	28-10-1996
		PL 313434 A	30-09-1996
		RU 2143433 C	27-12-1999
		SG 43249 A	17-10-1997
		SK 36596 A	05-02-1997
		TR 960882 A	21-10-1996
		US 5723463 A	03-03-1998
		ZA 9602270 A	30-09-1996
US 5723463 A	03-03-1998	DE 19510965 A	26-09-1996
		AU 697908 B	22-10-1998
		AU 4825796 A	03-10-1996
		BR 9601093 A	06-01-1998
		CA 2172472 A	25-09-1996
		CN 1140173 A, B	15-01-1997
		CZ 9600747 A	16-10-1996
		EP 0736532 A	09-10-1996
		HR 960129 A	31-08-1997
		HU 9600731 A	28-01-1997
		IL 117621 A	09-05-1999
		JP 8269059 A	15-10-1996
		NO 961173 A	25-09-1996
		NZ 286232 A	28-10-1996
		PL 313434 A	30-09-1996
		RU 2143433 C	27-12-1999
		SG 43249 A	17-10-1997
		SK 36596 A	05-02-1997
		TR 960882 A	21-10-1996
		ZA 9602270 A	30-09-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02485

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61K31/4985 A61P15/10 C07D471/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 736 532 A (ASTA MEDICA AG) 9. Oktober 1996 (1996-10-09) in der Anmeldung erwähnt	4-7
Y	Seite 9-14 Seite 5, Zeile 49-51 ---	1-9
X	US 5 723 463 A (ACHTERRATH-TUCKERMANN UTE ET AL) 3. März 1998 (1998-03-03) in der Anmeldung erwähnt	1
Y	Anspruch 1 Spalte 4, Zeile 41-46 ---	1-9
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>TRUSS M C ET AL: "PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION"            DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, ES, J.R. PROUS SS.A.            INTERNATIONAL PUBLISHERS,            Bd. 34, 1998, Seiten 805-812, XP000885894            ISSN: 0025-7656            Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3,8,9
Y	<p>TERRETT N K ET AL: "SILDENAFIL (VIAGRATM), A POTENT AND SELECTIVE INHIBITOR OF TYPE 5 CGMP PHOSPHODIESTERASE WITH UTILITY FOR THE TREATMENT OF MALE ERECTILE DYSFUNCTION"            BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD,            Bd. 6, Nr. 15, 1996, Seiten 1819-1824,            XP000604580            ISSN: 0960-894X            Zusammenfassung</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,8,9

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02485

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0736532 A	09-10-1996	DE 19510965 A	26-09-1996
		AU 697908 B	22-10-1998
		AU 4825796 A	03-10-1996
		BR 9601093 A	06-01-1998
		CA 2172472 A	25-09-1996
		CN 1140173 A, B	15-01-1997
		CZ 9600747 A	16-10-1996
		HR 960129 A	31-08-1997
		HU 9600731 A	28-01-1997
		IL 117621 A	09-05-1999
		JP 8269059 A	15-10-1996
		NO 961173 A	25-09-1996
		NZ 286232 A	28-10-1996
		PL 313434 A	30-09-1996
		RU 2143433 C	27-12-1999
		SG 43249 A	17-10-1997
		SK 36596 A	05-02-1997
		TR 960882 A	21-10-1996
		US 5723463 A	03-03-1998
		ZA 9602270 A	30-09-1996
US 5723463 A	03-03-1998	DE 19510965 A	26-09-1996
		AU 697908 B	22-10-1998
		AU 4825796 A	03-10-1996
		BR 9601093 A	06-01-1998
		CA 2172472 A	25-09-1996
		CN 1140173 A, B	15-01-1997
		CZ 9600747 A	16-10-1996
		EP 0736532 A	09-10-1996
		HR 960129 A	31-08-1997
		HU 9600731 A	28-01-1997
		IL 117621 A	09-05-1999
		JP 8269059 A	15-10-1996
		NO 961173 A	25-09-1996
		NZ 286232 A	28-10-1996
		PL 313434 A	30-09-1996
		RU 2143433 C	27-12-1999
		SG 43249 A	17-10-1997
		SK 36596 A	05-02-1997
		TR 960882 A	21-10-1996
		ZA 9602270 A	30-09-1996