



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **96100543/63**, **13.05.1994**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.05.1994

(30) Конвенционный приоритет:
09.06.1993 GB 9311920.4

(43) Дата публикации заявки: **27.03.1998**

(45) Опубликовано: **27.11.2009** Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 9300894 A1**, **21.01.1993**. **EP 0463756 A**, **02.01.1992**. **ЕГОРОВ О.М.** и др. **Комплексное лечение больных, страдающих нарушением эректильной функции. Материалы IV Всесоюзного съезда урологов (10-12 октября 1990 г.)**. - М., с.508. **ВЕРПОТВЕЛЯН П.Н.** **Комплексная реабилитация женщин, страдающих аноргазмией и фригидностью. Современные аспекты репродуктивной функции человека**. - Днепропетровск, 1988, с.29-31.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **09.01.1996**

(86) Заявка РСТ:
EP 94/01580 (13.05.1994)

(87) Публикация РСТ:
WO 94/28902 (22.12.1994)

Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, стр. 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**ЭЛЛИС Питер (GB),
ТЕРРЕТТ Николас Кеннет (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

Пфайзер Айэлленд Фармасьютикалз (IE)

RU 2 373 938 C2

RU 2 373 938 C2

(54) ПИРАЗИЛПИРИМИДИНОНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИМПОТЕНЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области здравоохранения и может быть использовано для лечения и предупреждения эректильной дисфункции у мужчин. Сущность изобретения заключается в применении

5-[2-этокси-5-

(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она или его фармацевтически приемлемой соли для орального лечения эректильной дисфункции у мужчин. Средство

впервые предназначено для приема пациентом внутрь.

R U 2 3 7 3 9 3 8 C 2

R U 2 3 7 3 9 3 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **96100543/63, 13.05.1994**(24) Effective date for property rights:
13.05.1994(30) Priority:
09.06.1993 GB 9311920.4(43) Application published: **27.03.1998**(45) Date of publication: **27.11.2009 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **09.01.1996**(86) PCT application:
EP 94/01580 (13.05.1994)(87) PCT publication:
WO 94/28902 (22.12.1994)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str. 3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**EhLLIS Piter (GB),
TERRETT Nikolas Kennet (GB)**

(73) Proprietor(s):

Pfajzer Ajehlend Farmas'jutikalz (IE)**(54) PIRAZILE PYRIMIDINONES FOR IMPOTENCY TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: substance of the invention consists
in application of 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-
piperazinyl
sulphonyl)-phenyl-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-

7N-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-one or its
pharmaceutically acceptable salt for oral treatment
of erectile in men.

EFFECT: agent is first intended for ingestion by
the patient.

1 cl

Изобретение касается использования ряда пиразол[4,3-d]пиримидин-7-онов для лечения импотенции.

Импотенция может быть определена буквально как недостаток у мужчины силы для полового акта и может повлечь за собой неспособность достигнуть эрекции пениса или эякуляции, или обеих сразу. Более покретно, импотенция или дисфункция эрекции может быть определена как неспособность получить или поддержать эрекцию, адекватную для полового сношения.

От этого страдают от 2 до 7% мужского населения, процент увеличивается с возрастом, до 50 лет, и составляет от 18 до 75% в возрасте между 55 и 80 годами. Только в США, например, имеются до 10 миллионов мужчин-импонентов, в большинстве страдающих скорее от проблем органического, чем психогенного происхождения.

Сообщения о хорошо контролируемых клинических испытаниях на человеке немногочисленны, и эффективность орально принимаемых лекарств является низкой. Хотя большое количество различных лекарств, как показано, стимулирует эрекцию пениса, они эффективны только после прямого введения в пенис, например, интрауретрально или интракавернозно (и.к.), не показаны для дисфункции эрекции.

В настоящее время лечение основано на и.к. введении вазоактивных веществ, и хорошие результаты были заявлены с феноксibenзамином, фентоламином, папаверином и простагландином E1 как по одному, так и в комбинации; однако с и.к. введением некоторых из этих агентов связаны боль, приапизм и фиброз пениса. Калиевые активаторы каналов (КАК) и вазоактивный кишечный полипептид (ВКП) так же, как показано, являются активными и.к., но стоимость и стабильность выпуска могла бы ограничивать развитие последнего.

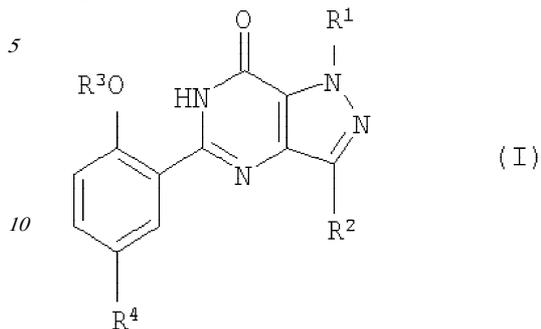
Альтернативой и.к. употреблению является использование глицерин тринитратных (ГТН) пластырей, прикладываемых к пенису, которые, как показано, являются действенным, но производят побочные явления как у пациента, так и у партнерши (партнера).

Как общая альтернатива к фармакологическому вмешательству используются разнообразные протезы для пениса, чтобы помочь достижению эрекции. Первоначальные результаты удовлетворительны, но проблемы с инфекцией и с ишимией, особенно у страдающих диабетом мужчин, делают этот тип лечения скорее заключительным выбором, чем первоначальной терапией.

Соединения согласно изобретению являются мощными ингибиторами циклических гуанозин 3',5'-монофосфат фосфодиэстераз (цГМФ ФДЭ) в отличие от их ингибирования циклических аденозин 3',5'- монофосфат фосфодиэстераз (цАМФ ФДЭ). Это селективное игибирование ферментов ведет к повышенным уровням цГМФ, которые, в свою очередь, обеспечивают основу для возможностей, уже описанных для упомянутых соединений, в EP-A-0463756 и EP-A-0525004, а именно при лечении устойчивой, непостоянной и вариантной (Prinzmetal) стенокардии, гипертонии, легочной гипертонии, сердечной недостаточности, связанной с застойными явлениями, атеросклероза, состояний с пониженной расширяемостью кровеносных сосудов, например после ангиопластики подкожных кровеносных сосудов с круговыми швами (пост - ПКСКША), болезней периферийных кровеносных сосудов, инсульта, бронхитов, аллергической астмы, хронической астмы, аллергического насморка, глаукомы и болезней, характеризующихся расстройствами кишечной подвижности, например воспалительного кишечного синдрома (ВКС).

Обнаружено, что эти описанные соединения являются полезными при лечении

дисфункции эрекции. Кроме того, соединения могут назначаться орально, таким образом, устраняя недостатки, связанные с н.к. введением. Таким образом, представленное изобретение касается применения соединения формулы (I):



15 где R^1 представляет собой H; C_1 - C_3 перфторалкил; или C_3 - C_5 циклоалкил;

R^2 представляет собой H; C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкилом; C_1 - C_3 перфторалкил; или C_3 - C_6 циклоалкил;

20 R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкилом; C_1 - C_6 перфторалкил; C_3 - C_5 циклоалкил; C_3 - C_6 алкенил; или C_3 - C_6 алкинил;

25 R^4 представляет собой C_1 - C_4 алкил, необязательно замещенный OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ или CO_2R^7 ; C_2 - C_4 алкенил, необязательно замещенный CN, $CONR^5R^6$ или CO_2R^7 ; C_2 - C_4 алканоил, необязательно замещенный NR^5R^6 ; (гидрокси) C_2 - C_4 алкил, необязательно замещенный NR^5R^6 ; (C_2 - C_3 алкокси) C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный OH или NR^5R^6 ; $CONR^5R^6$; CO_2R^7 ; галоген; NR^5R^6 ; $NHSO_2NR^5R^6$;

30 $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; или фенил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, тиенил или триазолил, любой из которых необязательно замещен метилом;

35 R^5 и R^6 представляют собой каждый независимо H или C_1 - C_4 алкил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильную, пиперидиновую, морфолиновую, 4-N(R^{11})-пиперазинильную или имидазолильную группу, где упомянутая группа необязательно замещена метилом или OH;

R^7 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^8 представляет собой C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный NR^5R^6 ;

40 R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинильную, пиперидиновую, морфолиновую или

4-N(R^{12})-пиперазинильную группу, где указанная группа необязательно замещена C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, $NR^{13}R^{14}$ или $CONR^{13}R^{14}$;

45 R^{11} представляет собой H; C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный фенилом; (гидрокси) C_2 - C_3 алкил; или C_1 - C_4 алканоил;

50 R^{12} представляет собой H; C_1 - C_6 алкил; (C_1 - C_3 алкокси) C_2 - C_6 алкил; (гидрокси) C_2 - C_6 алкил; ($R^{13}R^{14}N$) C_2 - C_6 алкил; ($R^{13}R^{14}NOC$) C_1 - C_6 алкил; $CONR^{13}R^{14}$; $CSNR^{13}R^{14}$; или $C(NH)NR^{13}R^{14}$; и

R^{13} и R^{14} представляют собой каждый независимо H; C_1 - C_4 алкил;

(C_1 - C_3 алкокси) C_2 - C_4 алкил; или (гидрокси) C_2 - C_4 алкил;

или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любое вещество для получения лекарства для лечения или профилактического лечения дисфункции эрекции у животного самца, включая человека.

5 В вышеупомянутом определении, если не обозначено иначе, алкильные группы, имеющие три или большее количество атомов углерода, алкенильные и алкинильные группы, имеющие четыре или большее количество атомов углерода, алкокси группы, имеющие три атома углерода, и алканоильные группы, имеющие четыре атома
10 углерода, могут иметь прямую цепь или разветвленную цепь. Галоген означает фтор, хлор, бром или иод.

Соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметричных центров, и таким образом они могут существовать как энантиомеры или диастереоизомеры. Кроме того, определенные соединения формулы (I), которые содержат алкенильные
15 группы, могут существовать как цис-изомеры или транс-изомеры. В каждом случае изобретение включает как смеси, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Соединения формулы (I) могут также существовать в таутомерных формах, и изобретение включает как смеси, так и отдельные индивидуальные таутомеры.

20 Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), которые содержат основной центр, являются, например, нетоксичными кислотными аддитивными солями, образованными с неорганическими кислотами типа соляной, бромистоводородной, серной и фосфорной кислотами, с органокарбоновыми кислотами, с органосульфоновыми кислотами.

25 Соединения формулы (I) могут также обеспечить фармацевтически приемлемые соли металлов, в частности нетоксичные соли щелочных металлов с основаниями. Примеры включают соли натрия и калия.

Предпочтительная группа соединений формулы (I) - это такая, где R^1 представляет собой H, метил или этил; R^2 представляет собой C_1 - C_3 алкил; R^3 представляет собой C_2 - C_3 алкил или аллил; R^4 представляет собой C_1 - C_2 алкил, необязательно
30 замещенный OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ или CO_2R^7 ; ацетил, необязательно замещенный NR^5R^6 ; гидроксипропил, необязательно замещенный NR^5R^6 ; этоксиметил, необязательно замещенный OH или NR^5R^6 ;

$CH=CHCN$; $CH=CHCONR^5R^6$; $CH=CHCO_2R^7$; $CONR^5R^6$; CO_2H ; Br; NR^5R^6 ;

35 $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; $SO_2NR^9R^{10}$; либо пиридил, либо имидазол, любой из которых необязательно замещен метилом; R^5 и R^6 представляют собой каждый независимо H, метил или этил, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую, морфолиновую, 4-N(R^{11})-пиперазинильную или имидазолильную группу, где упомянутая группа необязательно замещена
40 метилом или OH; R^7 представляет собой H или трет-бутил; R^8 представляет собой метил или

$CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$; R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую или 4-(R^{12})-пиперазинильную группу, где упомянутая
50 группа необязательно замещена $NR^{13}R^{14}$ или $CONR^{13}R^{14}$; R^{11} представляет собой H, метил, бензил, 2-гидроксипропил или ацетил; R^{12} представляет собой H, C_1 - C_3 алкил, (гидрокси) C_2 - C_3 алкил, $CSNR^{13}R^{14}$ или $C(NH)NR^{13}R^{14}$; и R^{13} и R^{14} представляют собой

каждый независимо Н или метил.

Более предпочтительной группой соединений формулы (I) является такая, где R¹ представляет собой метил или этил; R² представляет собой C₁-C₃ алкил; R³ представляет собой этил, Н-пропил или аллил; R⁴ представляет собой CH₂NR⁵R⁶, COCH₂NR⁵R⁶, CH(OH)CH₂NR⁵R⁶, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂OH, CH₂OCH₂CH₂NR⁵R⁶, CH=CHCON(CH₃)₂, CH=CHCO₂R⁷, CONR⁵R⁶, CO₂H, Br, NHSO₂NR⁵R⁶, NHSO₂CH₂CH₂CH₂CH₂NR⁵R⁶, SO₂NR⁹R¹⁰, 2-пиридил, 1-имидазолил или 1-метил-2-имидазолил; R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновую, 4-гидроксипиперидиновую, морфолиновую, 4N(R¹¹) пиперазинильную или 2-метил-1-имидазолильную группу; R⁷ представляет собой Н или трет-бутил, R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-карбамоилпиперидиновую или 4-N(R¹²)-пиперазинильную группу, R¹¹ представляет собой метил, бензил, 2-гидроксиэтил или ацетил и R¹² представляет собой Н, C₁-C₃ алкил, 2-гидроксиэтил или CSNH₂.

Особенно предпочтительной группой соединений формулы (I) является такая, где R¹ представляет собой метил или этил; R² представляет собой Н-пропил; R³ представляет собой этил, Н-пропил или аллил; R⁴ представляет собой COCH₂NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, SO₂NR⁹R¹⁰ или 1-метил-2-имидазолил; R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновую или 4-N(R¹¹)-пиперазинильную группу; R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-N(R¹²)-пиперазинильную группу; R¹¹ представляет собой метил или ацетил; и R¹² представляет собой Н, метил, 2-пропил или 2-гидроксиэтил.

Самые предпочтительные индивидуальные соединения изобретения включают:

5-(2-этокси-5-морфолинацетилфенил)-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-(5-морфолинацетил-2-Н-пропоксифенил)-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил]-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-[2-аллилокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил]-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-{2-этокси-5-[4-(2-пропил)-1-пиперазинилсульфонил]фенил}-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-{2-этокси-5-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинилсульфонил]фенил}-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-{5-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинилсульфонил]-2-Н-пропоксифенил}-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилкарбонил)-фенил]-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он;

и

5-[2-этокси-5-(1-метил-2-имидазолил)фенил]-

1-метил-3-Н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразол[4,3-d]пиримидин-7-он.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, способы их приготовления, способы испытаний in vitro для определения ингибирующего действия

на цГМФ ФДЭ и цАМФ ФДЭ, их фармацевтические композиции и способы введения для использования человеком описаны в EP-A-0463756 и EP-A-0526004.

Предварительные исследования были выполнены с целью выделения и характеристики циклического нуклеотида ФДЭз пещеристого тела человека, расслабление которого ведет к эрекции пениса. Изучение специфичности субстрата, ответа на активаторы и чувствительности к ингибиторам продемонстрировало, что пещеристое тело человека содержит три различных фермента ФДЭ.

МЕТОДЫ

Свежий замороженный человеческий пенис был получен из ПАМ (Штат Пенсильвания). Ткань размораживают при комнатной температуре, пещеристое тело отделяют от пениса, чтобы получить приблизительно 2-4 г ткани, и осуществляют выделение следующим образом.

Ткани грубо размалывают в холодном изотоническом буфере, смешанном со льдом (35 мл), содержащем 250 мМ сахарозы, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ PMSF и 20 мМ HEPES, pH 7,2, и смесь подвергают короткой (1 мин) обработке миксером/эмульгатором Silversen. Гомогенаты приготавливают, используя пробирки гомогенизатора с тефлоновым пестиком, и растворимую фракцию приготавливают центрифугированием при 100000 g в течение 60 мин при 4°C.

10 мл высокоскоростного супернатанта вводят в анионообменную колонку Pharmacia Mono Q (объем набивки 1 мл), уравнивая буфером, содержащим 1 мМ EDTA, 0,5 мМ PMSF и 20 мМ HEPES, pH 7,2 (хроматографический буфер). Затем колонку промывают 5 объемами набивки хроматографического буфера, после которого ФДЭзы элюируют, используя непрерывный градиент 0-500 мМ NaCl (общий объем 35 мл), и собирают 1 мл фракции.

Фракции из колонки тестируют на активность ФДЭ, используя 500 нМ цГМФ или 500 нМ цАМФ как субстрат. Активность цАМФ ФДЭ также определяют в присутствии 1 мкМ немеченного цГМФ, и активность ФДЭ отбираемых фракций определяют в присутствии 10 мМ CaCl₂ и 10 ед/мл бычьего мозгового кальмодулина. Соответствующие фракции объединяют и хранят при 4°C в течение курса изучения.

Изучение ингибирования повсюду выполняется, используя субстрат с концентрацией 500 нМ. Все ингибиторы растворяют в ДМСН (диметилсульфоксид), и кривые концентрационной зависимости ответа строят в диапазоне от 3×10^{-10} до 1×10^{-4} М как полулогарифмические увеличения. Значения IC₅₀ рассчитывают, используя S-образную кривую, подогнанную по алгоритму биостат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Растворимые ФДЭзы пещеристого тела человека разделяются на три различные фракции по активности. Первая фракция I (обозначенная по порядку элюирования) представляет собой большую часть представленного ФДЭ и является высоко селективной по отношению к цГМФ как субстрату.

Эта фракция, как обнаружено, является нечувствительной к стимуляции кальцием/кальмодулином и классифицируется как ФДЭу. Фракция II гидролизует цГМФ и цАМФ с активностью последнего, стимулируемой в присутствии цГМФ, и классифицируется как ФДЭII, в то время как фракция III является селективной по отношению к цАМФ, и эта активность ингибируется в присутствии цГМФ и является совместимой с ФДЭIII активностью.

Чтобы далее характеризовать изоферменты ФДЭ, присутствующие в ткани, выполняют изучение, используя разнообразные ингибиторы. Изучение ингибиторов с фракциями I и II выполняют, используя цГМФ как субстрат, в то время как фракция III

изучается, используя цАМФ. Это изучение подтверждает, что фракция I соответствует ФДЭ_v, в то время как фракция III четко идентифицируется как ФДЭ_{III}; фракция II (ФДЭ_{II}) относительно нечувствительна ко всем изучаемым ингибиторам.

5 Как резюме, вышеупомянутые исследования определили три изофермента ФДЭ в ткани пещеристого тела человека. Преобладающая ФДЭ является цГМФ-специфичной ФДЭ_v, хотя цГМФ, стимулируемая цАМФ ФДЭ_{II}, и цГМФ, ингибируемая цАМФ ФДЭ_{III}, также присутствуют.

10 Соединения изобретения были исследованы *in vitro* и, как обнаружено, являются мощными и селективными ингибиторами цГМФ - специфичной ФДЭ_v. Например, одно из наиболее предпочтительных соединений изобретения имеет IC₅₀=6,8 нМ *v.* по ферменту ФДЭ_v, но демонстрирует только слабую ингибирующую активность по отношению к ферментам ФДЭ_{II} и ФДЭ_{III} с IC₅₀, равной или более 100 мМ и 34 мМ, соответственно.

Таким образом, расслабление ткани пещеристого тела и последующая эрекция пениса, возможно, вызывается повышением уровней цГМФ в упомянутой ткани на основании ингибирующей зависимости ФДЭ соединений изобретения.

20 Кроме того, ни одно из соединений изобретения, проверенных на крысе и на собаке, оба интравенозно (ид) и орально (о.) при дозах до 3 мг/кг, не показало никаких явных признаков неблагоприятной острой токсичности. У мышей не произошло смертных случаев после доз до 100 мг/кг и.в. Определенные наиболее предпочтительные соединения не показали никакого токсического влияния при хроническом приеме о. у крысы до 10 мг/кг и у собаки до 20 мг/ кг.

25 У человека определенные наиболее предпочтительные соединения проверялись орально как в единичной дозе, так и при многократных приемах добровольцами. Кроме того, изучение пациентов, проводимое до настоящего времени, подтверждает, что одно из наиболее предпочтительных соединений стимулирует эрекцию пениса у мужчин-импонентов.

30 Хотя соединения изобретения предусмотрены, прежде всего, для лечения дисфункции эрекции или мужской сексуальной дисфункции, их можно также применять для лечения женской сексуальной дисфункции, включая дисфункцию оргазма, связанную с клиторальными расстройствами.

35 Вообще, у человека оральный прием соединений изобретения является предпочтительным способом употребления, являющимся наиболее удобным и исключаящим неудобства, связанные с и.к. введением. Предпочтительной схемой приема лекарственного средства для типичного человека является от 5 до 75 мг соединения, три раза ежедневно.

40 В обстоятельствах, когда пациент страдает от расстройств глотания или от ослабленного всасывания лекарства после орального приема, лекарство может назначаться парентерально, например, под язык или за щеку.

45 Для ветеринарного использования соединения формулы (I) или его нетоксичная соль вводится как соответствующий приемлемый препарат в соответствии с нормальной ветеринарной практикой, и ветеринарный врач будет определять режим дозировки и способ введения, который будет больше всего соответствовать конкретному животному-самцу.

50 Таким образом, изобретение включает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики дисфункции эрекции у животного-самца, включая человека, содержащую соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль

вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Далее обеспечивается способ для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики дисфункции эрекции животного-самца, включая человека, включающей соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Изобретение также обеспечивает способ лечения или предотвращения у животных-самцов, включая человека, дисфункции эрекции, который включает лечение упомянутого животного-самца эффективным количеством соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей это вещество.

Изобретение также включает применение ингибитора цГМФ ФДЭ, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей это вещество, для орального лечения дисфункции эрекции у человека.

Изобретение также включает способ орального лечения или предотвращения дисфункции эрекции у человека, который включает лечение орально эффективным количеством ингибитора цГМФ ФДЭ, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей это вещество.

Кроме того, изобретение включает применение ингибитора цГМФ ФДЭ, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей это вещество, для получения лекарства орального для лечения или профилактики дисфункции эрекции у человека.

Формула изобретения

Применение

5-[2-этокси-5-

(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-она или его фармацевтически приемлемой соли для орального лечения эректильной дисфункции у мужчин.