

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 26117 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 487/04; A61K 31/505**

(43) Date de publication :
01.04.2004

(21) N° Dépôt :
27465

(22) Date de Dépôt :
26.12.2003

(30) Données de Priorité :
29.06.2001 CN 01129691.7

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/CN02/00433 21.06.2002

(71) Demandeur(s) :
LIU BAOSHUN, Rm. 101, N°. 10, Dong Sheng Yuan, Cheng Fu Rd., Haidian District, BEIJING 100083 (CN)

(72) Inventeur(s) :
LIU BAOSHUN

(74) Mandataire :
M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI

(54) Titre : **NOUVEAU COMPOSE POUR LE TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DE NOUVEAUX COMPOSÉS DE LA FORMULE (I) LESQUELS SONT DES INHIBITEURS SÉLECTIFS DE PHOSPHODIESTÉRIASE, LEURS SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES OU LEURS ISOMÈRES DE CONFIGURATION. CETTE INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT UNE MÉTHODE DE PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE LA FORMULE (I), AINSI QUE DE NOUVEAUX INTERMÉDIAIRES IMPLIQUÉS DANS LES VOIES DE SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE LA FORMULE (I). LES COMPOSÉS DE LA FORMULE (I) SELON LA PRÉSENTE INVENTION SONT EFFICACES POUR TRAITER LES MALADIES DE L'IMPUISSANCE, EN PARTICULIER POUR TRAITER LE DYSFONCTIONNEMENT ÉRECTILE CHEZ L'HOMME. ILS PRÉSENTENT ÉGALEMENT DES CARACTÉRISTIQUES TELLES QU'UNE DURÉE D'EFFET PROLONGÉE ET UNE TOXICITÉ RÉDUITE.

MEMOIRE DESCRIPTIF

joint à l'appui d'une demande de brevet d'invention ayant pour titre :

« Nouveau composé pour le traitement de l'impuissance »

Déposant/Inventeur

LIU Baoshun
Rm. 101, No. 10, Dong Sheng Yuan,
Cheng Fu Rd., Haidian District,
BEIJING 100083
CHINE

Mandataire

M. Mehdi SALMOUNI-ZERHOUNI
Forum International Bldg
62 Boulevard d'Anfa
20000 CASABLANCA MAROC

26117

01 AVR 2004

ABREGENOUVEAU COMPOSE POUR LE TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE

La présente invention concerne de nouveaux composés de formule (I) qui sont des inhibiteurs sélectifs de phosphodiesterase, leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou stéréoisomères. La présente invention propose également des méthodes de préparation des composés de formule (I) et des nouveaux produits intermédiaires impliqués dans le processus de synthèse des composés de formule (I). Les composés de formule (I) de la présente invention ne sont pas seulement très efficaces pour le traitement de maladies d'impuissance, tels que le dysfonctionnement érectile masculin, mais ont aussi des propriétés telles que l'efficacité médicale à long terme et une plus faible toxicité.

NOUVEAU COMPOSE POUR LE TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCEDomaine technique

La présente invention concerne de nouveaux composés pour le traitement de l'impuissance. En particulier, la présente invention concerne de nouveaux composés pour le traitement de l'impuissance, leur
5 méthode de préparation et leur utilisation.

Contexte de l'invention

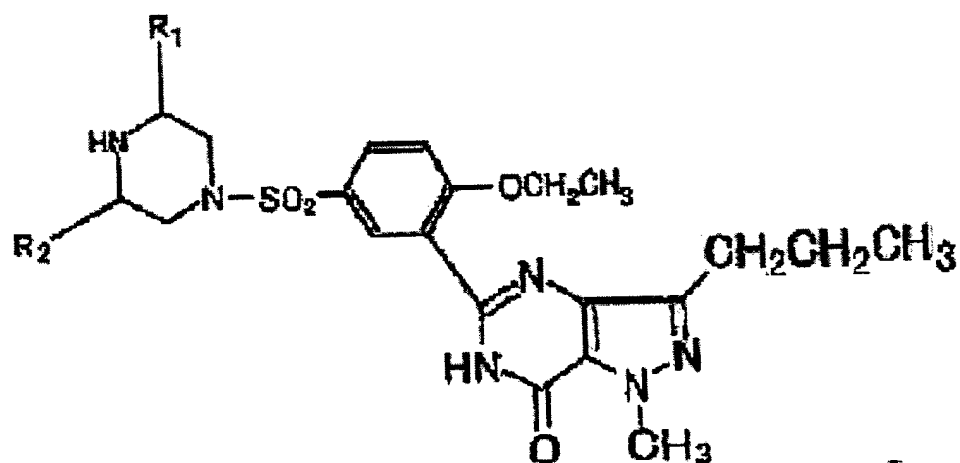
Le sildenafil est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase dont le nom chimique est la
10 1-[[4-éthoxy-3-(6,7-dihydro-1-méthyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)phénylsulfonyl]]-4-méthylpipérazine. Ce composé et sa méthode de préparation ainsi que son utilisation dans le traitement des maladies cardiovasculaires ont été décrits dans le
15 document CN1057464A ; le document CN1124926A décrit l'utilisation de ce composé dans la préparation d'un médicament pour le traitement du dysfonctionnement de l'érection d'animaux mâles. Le document CN1246478A décrit une nouvelle méthode de préparation du
20 sildenafil. Bien que le sildenafil soit très efficace

pour le traitement du dysfonctionnement érectile masculin, la toxicité et les effets secondaires du composé sont importants.

5 Résumé de l'invention

La présente invention propose un nouvel inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase, c'est-à-dire le composé de la formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables ou ses stéréoisomères.

10 Un tel composé a la structure de formule (I) :



I

Dans laquelle, R₁ et R₂ peuvent être identiques ou
15 différents, et indépendamment être un alkyle en C₁ à C₆,
et préférentiellement un méthyle, de préférence, R₁ et
R₂ sont tous les deux en conformation cis par rapport
au cycle de pipérazine et sont tous les deux des
groupes méthyles.

20 Un autre objet de la présente invention consiste à
donner la méthode de préparation du composé de formule
(I).

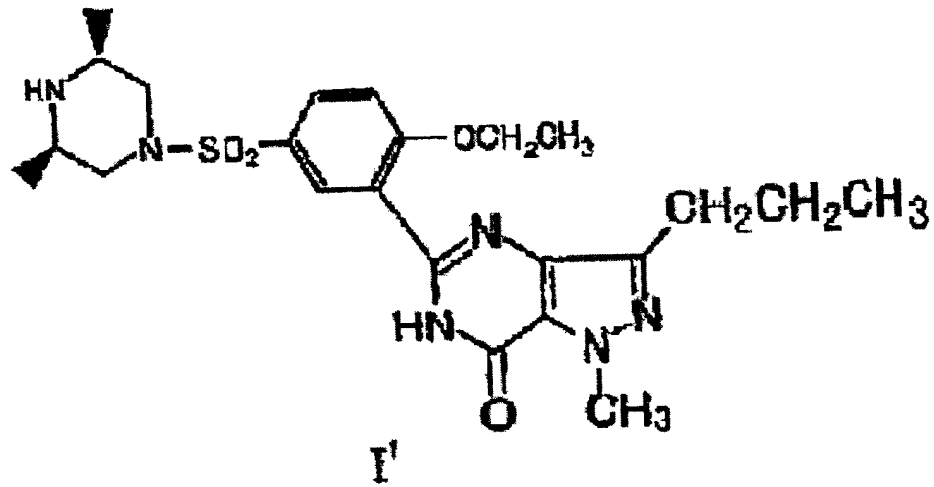
Il existe certains nouveaux produits intermédiaires impliqués dans le processus de synthèse de la présente invention. Par conséquent, un autre objet de l'invention consiste à fournir les produits
5 intermédiaires pour préparer les composés de formule (I).

Un autre objet de l'invention encore consiste à fournir la composition pharmaceutique comprenant le composé de formule (I) comme composé actif.

10 Un autre objet de l'invention consiste à indiquer l'utilisation des composés de formule (I) pour préparer le médicament pour le traitement des maladies d'impotence.

Selon la présente invention, il existe deux
15 groupes substitués, R_1 et R_2 , et deux atomes de carbone asymétriques sur le cycle de la pipérazine des composés de formule (I). R_1 et R_2 peuvent être en conformation cis ou trans par rapport au cycle de pipérazine. Par conséquent, les composés de formule (I) sont présentés
20 comme différents stéréoisomères. Ces isomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables appartiennent tous à l'étendue des composés de la présente invention.

De préférence, le composé de la présente invention est les composés de formule (I), dans lesquels R_1 et R_2
25 sont en conformation cis, et de manière préférée entre toutes est le composé dans lequel R_1 et R_2 sont tous les deux des groupes méthyles et en conformation cis. Son nom chimique est la : 5-[[2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)phényl]] -1-méthyl-3-n-
30 propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-one, c'est-à-dire le composé de formule (I') :

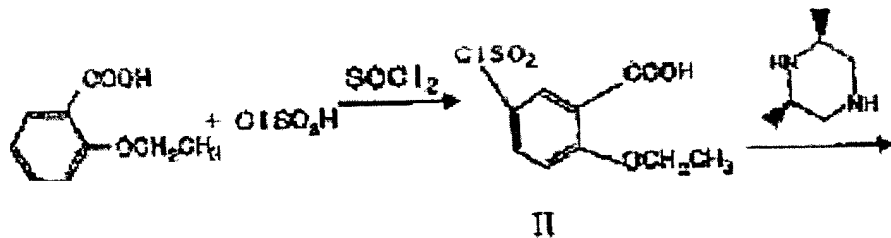


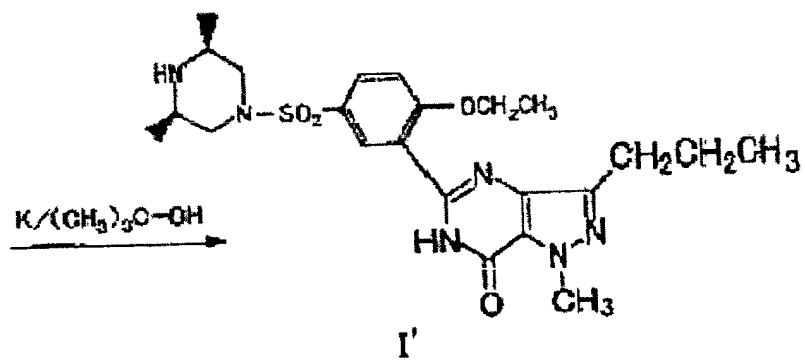
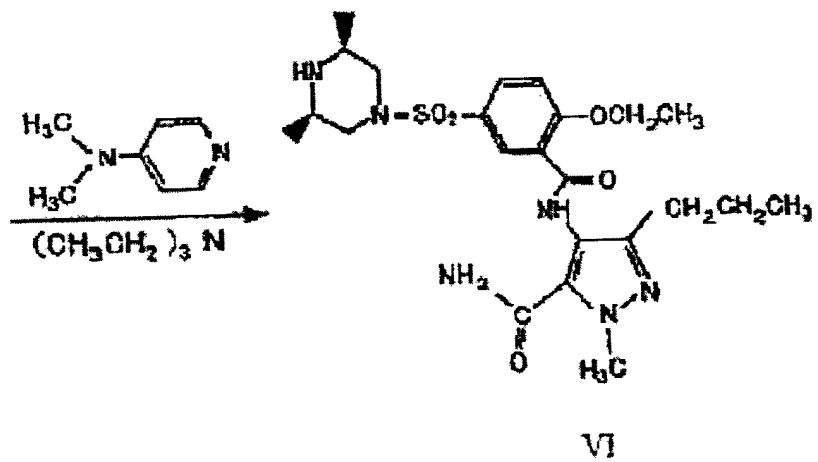
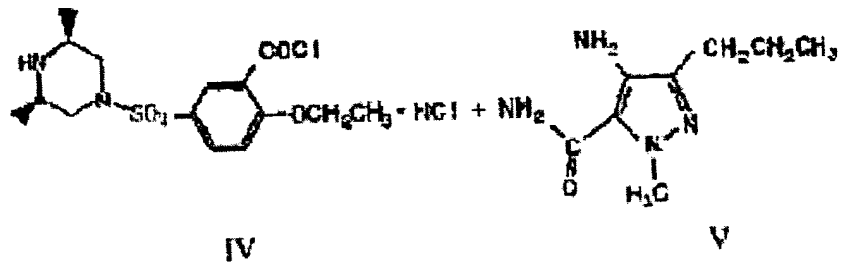
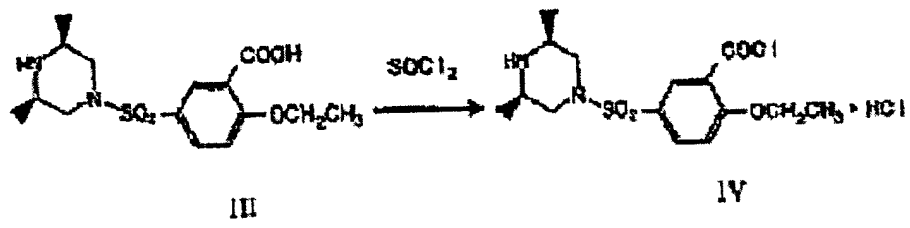
Le composé de formule (I) de la présente invention
 5 n'est pas seulement efficace pour le traitement des
 maladies d'impuissance, tels que le dysfonctionnement
 érectile masculin, mais a aussi de telles propriétés
 comme l'efficacité médicale à long terme et une plus
 faible toxicité.

10 La méthode de préparation du composé de formule (I)
 est décrite dans la suite de ce document en prenant le
 composé de formule (I') comme exemple.

Le processus de synthèse des composés de formule
 (I') de la présente invention est illustré comme suit :

15





Le composé de formule (I') est préparé comme suit :
en faisant réagir l'acide 2-éthoxybenzoïque, comme
matière première, avec l'acide chlorosulfonique en
présence de dichlorure de sulfoxyde, on obtient l'acide
5 5-chlorosulfonyl-2-éthoxybenzoïque (composé II) ; en
faisant réagir le composé (II) avec la cis-2,6-
diméthylpipérazine (voir, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi,
1997, vol. 28(11), pages 524-525), on obtient l'acide
2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)
10 benzoïque (composé III) ; par l'acylation du composé
(III), qui est un nouveau composé, on obtient le
chlorure de 2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazin-4-
ylsulfonyl)benzoyle (composé IV) ; en faisant réagir le
composé (IV) avec le composé (V) (voir la méthode de
15 synthèse du composé de formule (IX) dans le document
CN1246478A), en présence de 4-diméthylaminopyridine et
de triéthylamine, on obtient le 4-[2-éthoxy-5-(cis-2,6-
diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzamide]-1-méthyl-3-n-
propylpyrazole-5-carboxamide (composé VI), ce composé
20 est un nouveau composé ; par la cyclisation du composé
(VI) en présence de t-butoxyde de potassium, on obtient
la 5-[[2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazin-4-yl
sulfonyl) phényle]]-1-méthyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (composé I').

25

Description détaillée de l'invention

La méthode de préparation des composés de formule
(I') de la présente invention et de leurs sels
pharmaceutiquement acceptables est décrite dans la
30 suite de ce document à l'aide d'exemples. Il doit être
compris que les exemples des méthodes de préparation

sont présentés seulement dans le but d'illustrer la présente invention et que l'invention n'est pas limitée à ces exemples. Toutes les modifications faites à partir du concept de la présente invention des méthodes de préparation de la présente invention appartiennent à l'étendue de la présente invention.

Exemple 1. Préparation de l'acide 5-chlorosulfonyl-2-éthoxybenzoïque (II)

10 Dans un ballon tricol de 250 ml, on a ajouté goutte à goutte de l'acide 2-éthoxybenzoïque (50 g, 0,30 mol) à un mélange refroidi à la glace de dichlorure de sulfoxide (22 ml, 0,30 mol) et d'acide chlorosulfonique (82,6 ml, 1,24 mol) sous agitation. Au
15 même moment, on a maintenu la température du mélange réactionnel en dessous de 25°C. On a agité le mélange résultant à température ambiante pendant 18 heures et puis on l'a versé dans de l'eau glacée sous agitation et il est apparu un dépôt blanc. Le mélange réactionnel
20 qui a été agité pendant une autre heure et puis filtré, lavé avec de l'eau et séché sous vide, a donné 64,4 g de produit brut sous la forme d'un solide blanc (II) (rendement de 81 %), de point de fusion de 108 à 110°C. On a utilisé le produit brut directement dans l'étape
25 suivante sans traitement de purification supplémentaire.

Exemple 2. Préparation de l'acide 2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzoïque (III)

30 Dans un ballon tricol de 250 ml, on a ajouté 52,6 g (0,23 mol) de cis-2,6-diméthylpiperazine à la suspension du composé (II) (53 g, 0,20 mol) dans de

l'eau (170 ml) à environ 10°C sous agitation, au même moment on a maintenu la température du mélange réactionnel en dessous de 20°C. On a alors agité la réaction à 10°C pendant deux autres heures. Le
5 précipité qui a été filtré, lavé à l'eau glacée, séché, et soumis à un traitement de reflux dans de l'acétone pendant une heure, et purifié, a donné 48 g du composé (III) (rendement de 70 %) sous la forme d'un produit cristallin blanc, de point de fusion de 260,5 à 273,0°C
10 (Dec.), de RMN-H (DMSO) δ : 7,72 à 7,75 (2H, H-4 et H-6 sur le cycle benzénique), 7,26 à 7,28 (1H, H-3 sur le cycle benzénique), 4,12 à 4,17 (2H, -CH₂- sur -OCH₂CH₃), 3,5 à 3,53 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 2,89 à 2,92 (2H, -CH- sur le cycle de pipérazine), 1,80 à
15 1,86 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 1,31 à 1,34 (3H, -CH₃ sur -OCH₂CH₃), 1,0 à 1,04 (6H, -CH₃ sur le cycle de pipérazine).

Exemple 3. Préparation de chlorure de 2-éthoxy-5-(cis-
20 2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzoyl (IV)

On a placé le composé (III) (34,2 g, 0,1 mol) et du dichlorure de sulfoxyde (73,0 ml, 0,5 mol) dans un ballon tricol de 250 ml et on a chauffé le mélange résultant à reflux pendant 3 heures. On a alors évaporé
25 le dichlorure de sulfoxyde qui n'a pas réagit sous vide. On a ajouté de l'acétate d'éthyle dans le résidu, et on l'a agité. Le précipité qui a été filtré, lavé avec de l'acétate d'éthyle, séché sous vide, a donné 29,4 g (74 %) du composé (IV) sous la forme d'un solide de
30 couleur jaune, de point de fusion de 206,0 à 209,5°C, de RMN-H (D₂O) δ : 8,0 (1H, H-6 sur le benzène), 7,74 à

7,76 (1H, H-4 sur le benzène), 7,14 à 7,16 (1H, H-3 sur le benzène), 4,08 à 4,11 (2H, -CH₂- sur -OCH₂CH₃), 3,74 à 3,77 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 3,32 (2H, -CH- sur le cycle de pipérazine), 2,19 à 2,25 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 1,24 à 1,27 (3H, -CH₃ sur -OCH₂CH₃), 1,09-1,10 (6H, -CH₃ sur le cycle de pipérazine).

10 Exemple 4. Préparation du 4-[2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzamide]-1-méthyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide (VI)

Dans un ballon tricol de 500 ml, on a ajouté successivement 125 ml de chlorure de méthylène, 9,1 g (0,05 mol) de 1-méthyl-4-amino-3-n-propylpyrazole-5-
15 formamide (V), 0,06 g (0,0005 mol) de 4-diméthylaminopyridine et 10,1 g (0,1 mol) de triéthylamine et puis on a refroidi le mélange en dessous de 10°C. On a ajouté goutte à goutte dans le mélange une solution du composé (IV) (25,80 g,
20 0,065 mol) dans du chlorure de méthylène (125 ml) et puis on a agité à cette température pendant 2 heures. On a évaporé le solvant, puis on a ajouté de l'eau au résidu. Le solide qui a été filtré et lavé avec de l'acétate d'éthyle, a donné 19,2 g du composé (VI) sous
25 la forme d'un solide de couleur gris-blanc, de point de fusion de 197 à 198,5 °C (rendement 76 %), de RMN-H (CDCl₃) δ : 8,62 (1H, H-6 sur le cycle benzénique), 7,90 à 7,92 (1H, H-4 sur le cycle benzénique), 7,90 (1H, -CO-NH-), 7,17 à 7,27 (1H, H-3 sur le cycle benzénique),
30 5,73 (1H, -NH- sur le cycle de pipérazine), 4,37 à 4,41 (2H, -OCH₂CH₃), 4,06 (3H, N-CH₃), 3,63 à 3,66 (2H, -CH₂-

sur le cycle de pipérazine), 3,0 (2H, -CH- sur le cycle de pipérazine), 2,52 à 2,56 (2H, -CH₂CH₂CH₃), 1,84 à 1,90 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 1,65 à 1,69 (2H, -CH₂CH₂CH₃), 1,58 à 1,63 (3H, -OCH₂CH₃), 1,03 à 1,05 (6H, CH₃ sur le cycle de pipérazine), 0,94 à 0,97 (3H, -CH₂CH₂CH₃).

Exemple 5. Préparation de la 5-[[2-éthoxy-5-(cis-2,6-diméthylpipérazine-4-ylsulfonyl) phényl]]-1-méthyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-one (I')

Dans un ballon tricol de 250 ml, on a ajouté 1,8 g (0,046 mol) de potassium métallique et 96 ml d'alcool ter-butyle sec, puis on a ajouté au mélange 19 g (0,0387 mol) du composé (VI). On a chauffé à reflux le mélange sous agitation pendant 8 heures, puis on l'a refroidi à température ambiante, on a ajouté 96 ml d'eau et on a ajusté le pH à 7,0 en ajoutant 0,5 mol/l d'acide chlorhydrique, on a obtenu un précipité en maintenant une température inférieure à 10°C pendant 1 heure. Le précipité qui a été filtré, lavé à l'eau glacée, séché, a donné 17,0 g du composé (I') (rendement de 93 %) sous la forme d'un produit cristallin blanc, de point de fusion de 202,2 à 203,2°C, de RMN-H (MeOD) δ : 8,15 (1H, H-6 sur le cycle benzénique), 7,90 à 7,93 (1H, H-4, cycle benzénique), 7,36 à 7,38 (1H, H-3 sur le cycle benzénique), 4,32 (2H, -OCH₂CH₃), 4,23 (3H, N-CH₃), 3,75 à 3,78 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 3,10 (2H, -CH- sur le cycle de pipérazine), 2,86 à 2,89 (2H, -CH₂CH₂CH₃), 2,04 à 2,10 (2H, -CH₂- sur le cycle de pipérazine), 1,80 à 1,84 (2H,

-OCH₂CH₂CH₃), 1,45 à 1,48 (3H, -OCH₂CH₃), 1,14 à 1,17 (6H, -CH₃ sur le cycle de pipérazine), 0,97 à 1,01 (3H, -CH₂CH₂CH₃). Si besoin, on peut transformer le composé de formule (I') en ses sels pharmaceutiquement acceptables à l'aide d'une méthode classique.

Les inventeurs de la présente invention ont découvert que le composé de la présente invention est très efficace pour le traitement des maladies de dysfonctionnement érectile masculin et a une toxicité et des effets secondaires plus faibles. Les résultats spécifiques des tests de pharmacodynamie et de toxicité sont résumés comme suit :

Exemple 6. Test de pharmacodynamie

Test 1. Test d'érection du pénis en présence du composé de formule (I') sur des rats dont les testicules ont été enlevées.

Le résultat indique que la période latente d'érection du pénis par excitation électrique (10 V) peut être diminuée de façon significative (P<0,05 et P<0,01) pour des rats auxquels on a administré le composé de formule (I') à un dosage de 24 mg/kg et de 12 mg/kg, respectivement. Ce résultat est équivalent à celui d'un autre composé sildenafil (P<0,01).

Test2. Effet du composé de formule (I') sur la fonction sexuelle de la souris dont les testicules ont été enlevées.

Résultat a. Le résultat indique que la période latente où la souris mâle attrape la souris femelle peut être réduite de façon significative (P<0,05 et P<0,01) après l'administration du composé de formule

(I') à un dosage de 24 mg/kg et de 12 mg/kg, respectivement.

Résultat b. Le résultat indique que les durées où la souris mâle monte sur le dos de la souris femelle (durées du rapport sexuel) peuvent être augmentées de façon significative ($P < 0,05$ et $P < 0,01$) lorsque l'on a administré à la souris male le composé de formule (I') à un dosage de 24 mg/kg et de 12 mg/kg, respectivement.

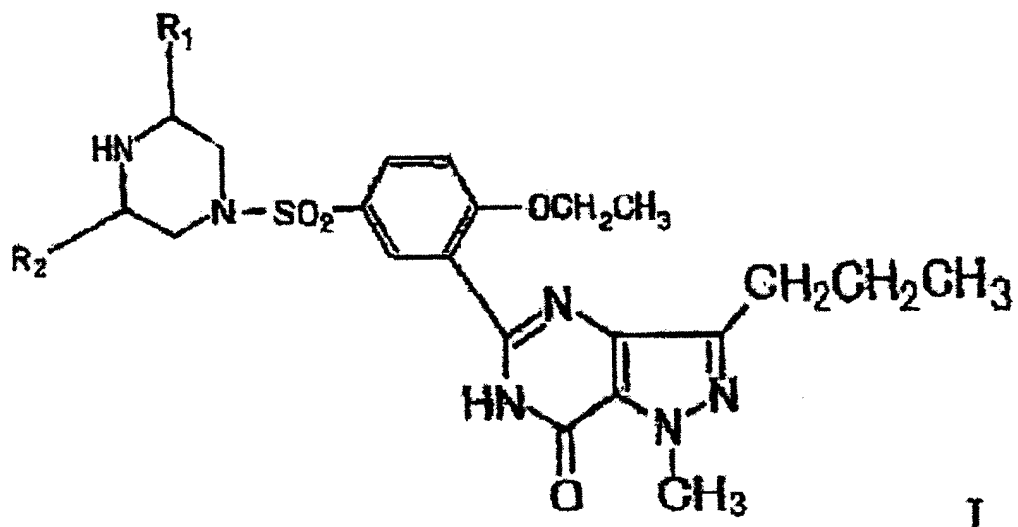
10 Exemple 7. Test de toxicité

On a observé en utilisant la méthode de Bliss que le dosage mi-létal (LD_{50}) est de 901,5 mg/kg lorsque l'on administre oralement par gavage le composé de formule (I') aux souris. La limite de confiance à 95 % est de 772,5 à 1052,1 mg/kg.

Selon le «Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics », 1999, 4(3), 237-240, le LD_{50} du composé sildenafil est de 625 mg/kg lorsqu'il est administré aux souris mâles oralement en simple dose, et la limite de confiance à 95% est de 50 à 672 mg/kg.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un stéréoisomère de celui-ci :

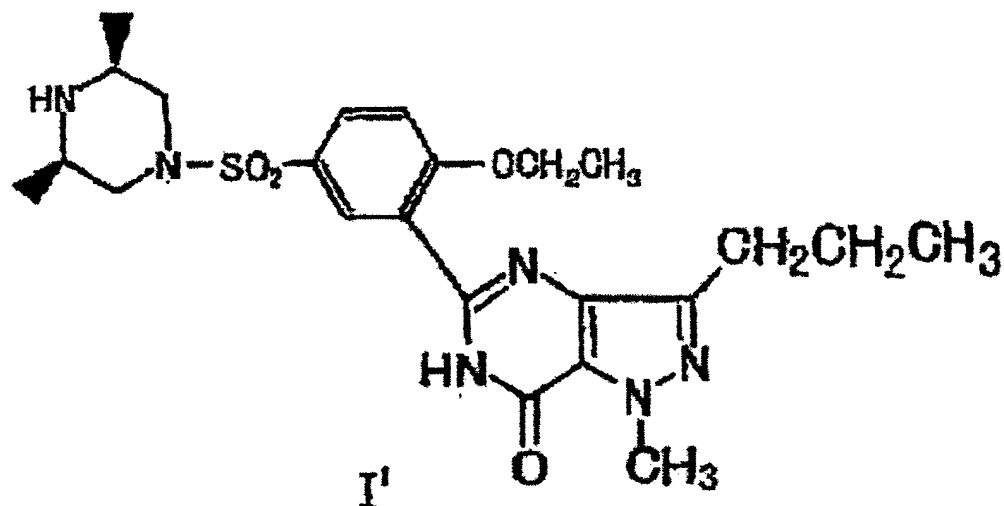


5

dans lequel R_1 et R_2 peuvent être identiques ou différents et indépendamment être un alkyle en C_1 à C_6 .

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel
 10 ledit composé est la 5-{{[2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)phényl]}}-1-méthyl-3-*n*-

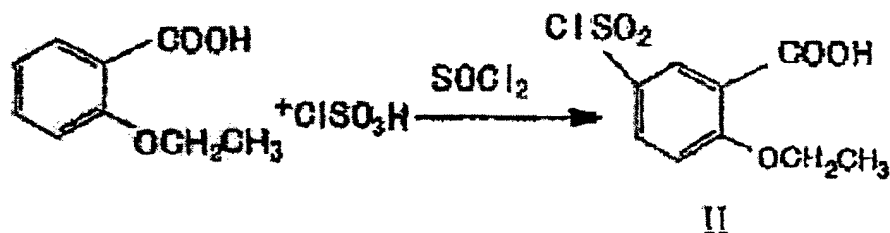
propyl-7,6-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one,
et ledit composé a la structure de formule (I')
suivante :



5

3. Méthode pour la préparation du composé de
formule (I'), comprenant les étapes suivantes :

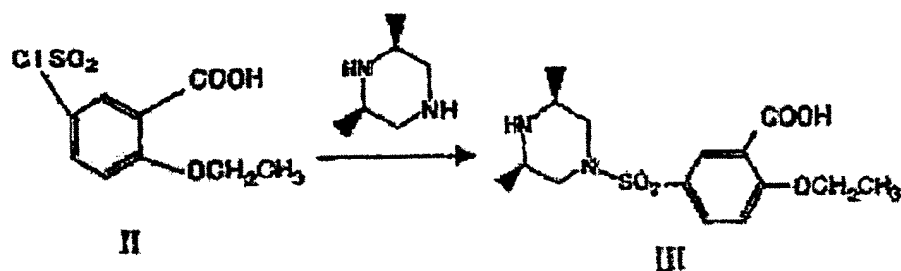
a. en faisant réagir l'acide 2-éthoxybenzoïque,
10 comme matière première, avec l'acide chlorosulfonique
en présence de dichlorure de sulfoxyde, on obtient
l'acide 5-chlorosulfonyl-2-éthoxybenzoïque (composé
II) ;



15

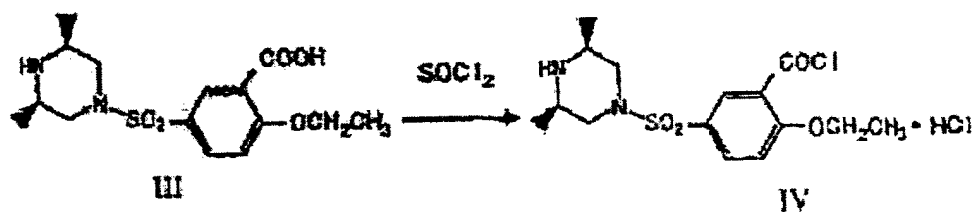
b. en faisant réagir le composé II avec la *cis*-
2,6-diméthylpipérazine, on obtient l'acide 2-éthoxy-5-

(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzoïque
(composé III) ;



5

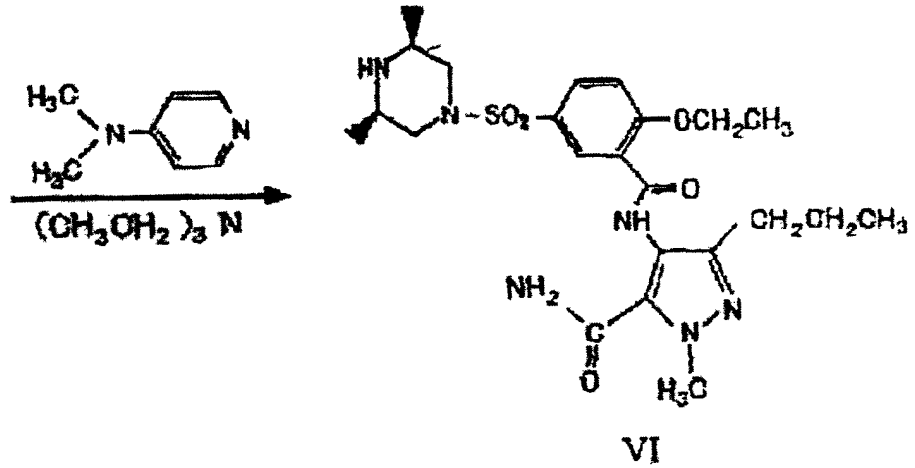
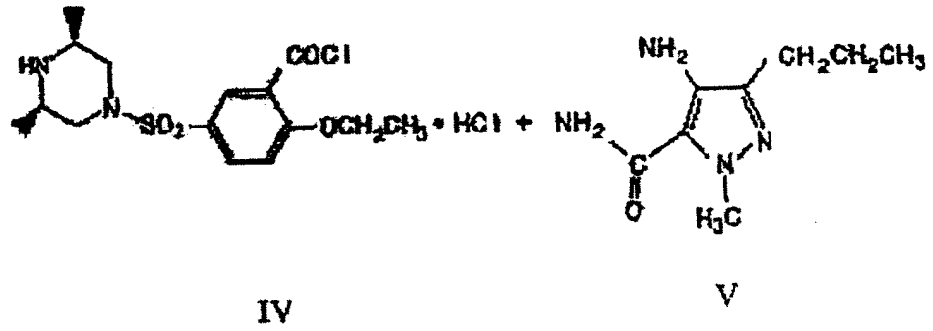
c. par l'acylation du composé III, on obtient le chlorure de 2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzoyle (composé IV) ;



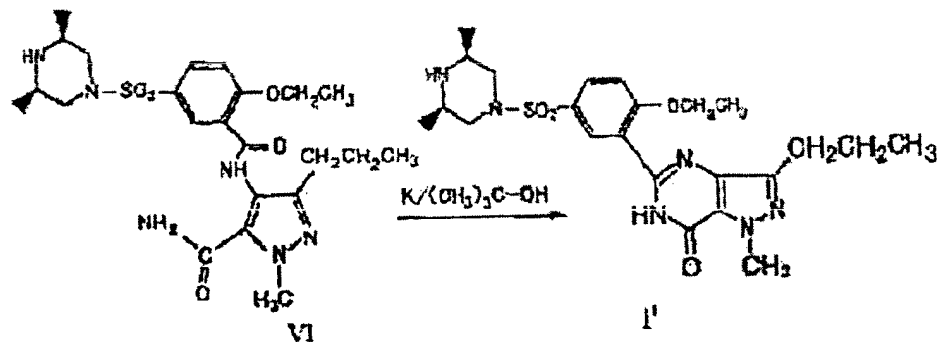
10

d. en faisant réagir le composé (IV) avec le composé (V) en présence de 4-diméthylaminopyridine et de triéthylamine, on obtient le 4-[2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzamido]-1-méthyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide (composé VI) ;

15

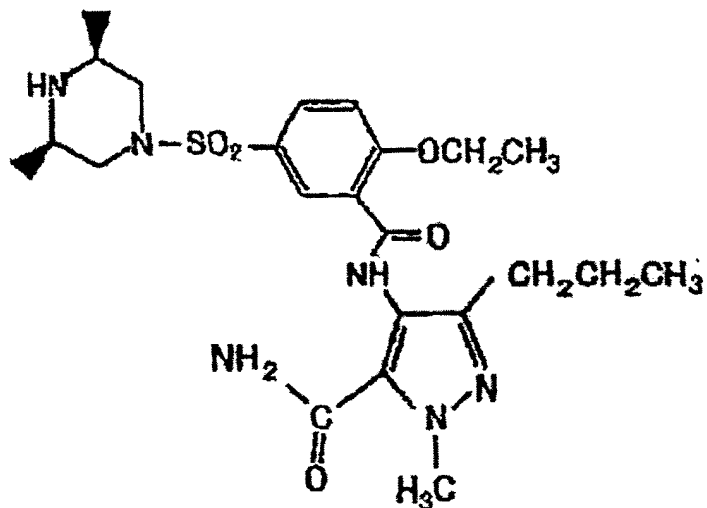


e. par la cyclisation du composé (VI) en présence de *t*-butoxyde de potassium, on obtient la 5-[[2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)phényl]]-1-méthyl-3-*n*-propyl-7,6-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one (I').



4. Composé de formule (VI), lequel est le 4-[2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)benzamido]-1-méthyl-3-*n*-propylpyrazole-5-carboxamide, ayant la structure suivante :

5



VI

5. Composé pharmaceutique pour le traitement de l'impuissance, comprenant une quantité efficace du composé de formule (I), ses sels pharmaceutiquement acceptables ou ses stéréoisomères, comme composant actif, et un support pharmaceutiquement acceptable.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle le composé de formule (I) est la 5-[[2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)phényl]-1-méthyl-3-*n*-propyl-7,6-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one.

7. Utilisation d'un composé de formule (I) dans la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies de l'impuissance.

8. Utilisation selon la revendication 7, dans laquelle le composé de formule (I) est la 5-{{2-éthoxy-5-(*cis*-2,6-diméthylpipérazin-4-ylsulfonyl)phényl}}-1-méthyl-3-*n*-propyl-7,6-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-
5 d]pyrimidin-7-one.