

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 441**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2002 E 02754139 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 1400522**

54 Título: **Compuestos para tratar la impotencia**

30 Prioridad:

**29.06.2001 CN 01129691**

**18.01.2002 CN 02100198**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.11.2014**

73 Titular/es:

**GUANGZHOU YOUCARE BIOPHARMACEATICS  
CO., LTD. (100.0%)  
East of Second Floor, No. 8 Shenzhou Road,  
Guangzhou Hi-Tech Industry Development Zone  
Guangdong 510660, CN**

72 Inventor/es:

**BAOSHUM, LIU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 519 441 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para tratar la impotencia

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento de la impotencia. En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento de la impotencia, su método de preparación y su uso.

10 **Antecedentes de la invención**

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa cuyo nombre químico es 1-[[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]]-4-metilpiperazina. Este compuesto y su método de preparación, así como su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se describen en los documentos CN 1057464A, también publicado como EP 04 63 756; el documento CN1124926A, también publicado como WO 94/28902, divulgaba el uso de este compuesto en la preparación de medicamentos para el tratamiento de la disfunción de la erección de animales machos. El documento CN1168376A, también publicado como EP 08 12 845, divulgaba un nuevo método para la preparación de sildenafil. El documento CN1246478A divulgaba otro método para la preparación de sildenafil. Aunque sildenafil es muy eficaz en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, la toxicidad y los efectos secundarios del compuesto son importantes.

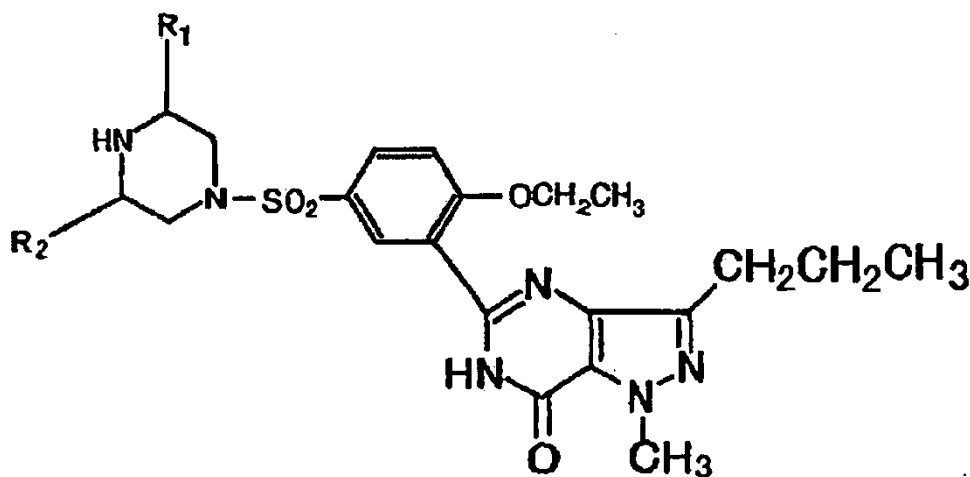
El documento WO 01/07441 A divulga derivados triazolo[3,4-il]purin-5-ona que comprenden un grupo 2-alcoxi-5-(3,5-dialquil-1-piperazinilsulfonil)fenilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Los derivados basados en purina-2,6-diona que comprenden un grupo 2-alcoxi-5-(3,5-dialquil-1-piperazinilsulfonil)fenilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina se describe también en el documento WO 99/62905 A.

30 **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona un nuevo inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa, es decir, el compuesto de fórmula (I) y sus sales o sus estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. Dicho compuesto tiene la estructura de fórmula (I):

35



I

en donde,  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes e independientemente pueden ser alquilo  $C_{1-6}$  y preferiblemente metilo, más preferiblemente,  $R_1$  y  $R_2$  están ambos en la forma cis del anillo de piperazina y son ambos metilo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar el compuesto de fórmula (I).

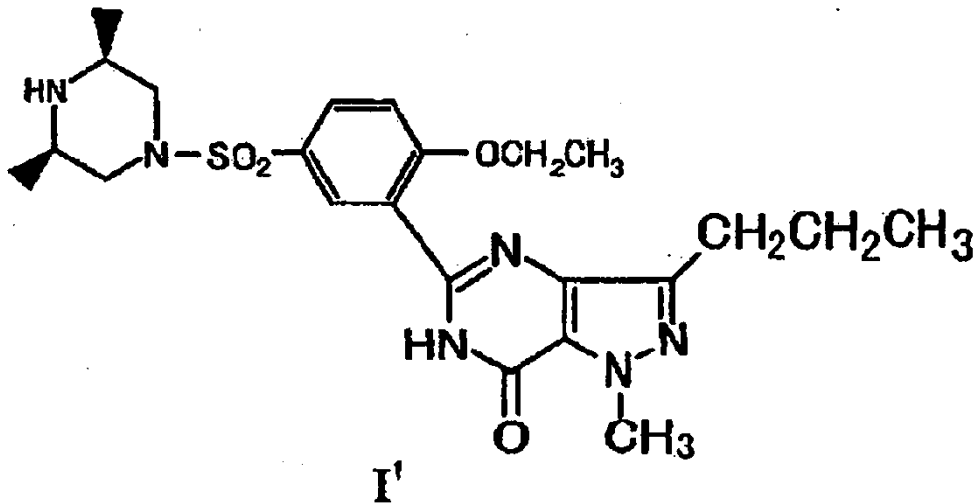
Hay algunos nuevos productos intermedios implicados en la ruta sintética de la presente invención. Por lo tanto, otro objetivo de la invención es proporcionar los intermedios para la preparación de compuestos de fórmula (I), en particular el compuesto intermedio como se expone en la reivindicación 4.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo.

Otro objetivo de la invención es proporcionar el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades asociadas a impotencia.

5 Según la presente invención, hay dos grupos sustituidos, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, y dos átomos de carbono asimétricos en el anillo de piperazina de los compuestos de fórmula (I). R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden estar en forma cis o trans del anillo de piperazina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) se presentan como varios estereoisómeros. Estos isómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables están todos en el ámbito de aplicación de los compuestos de la presente invención.

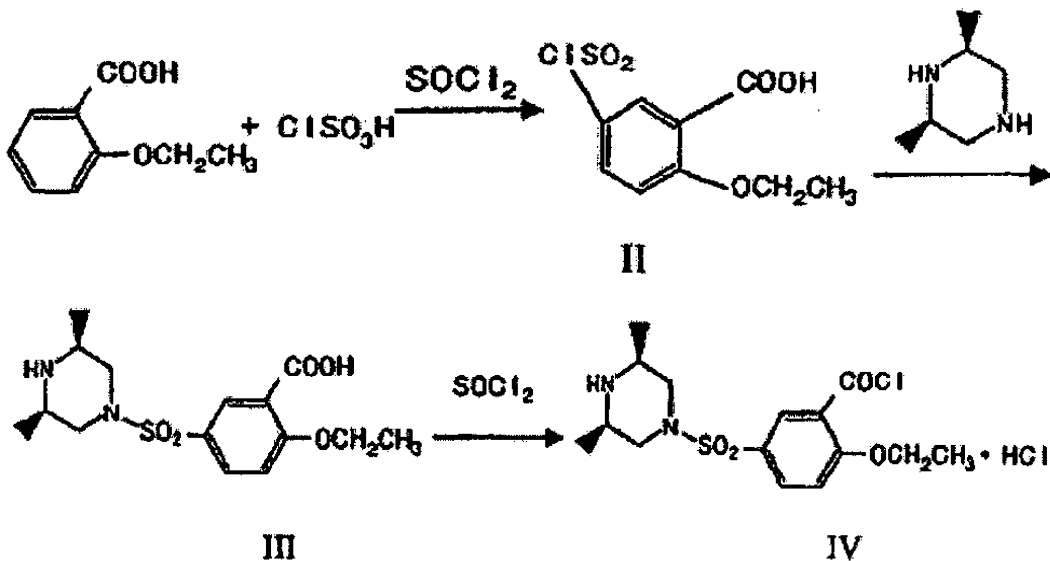
10 Preferiblemente, el compuesto de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están en la forma cis y lo más preferiblemente es el compuesto en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos metilo y están en la forma cis. Su nombre químico es: 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, es decir, el compuesto de fórmula (I'):

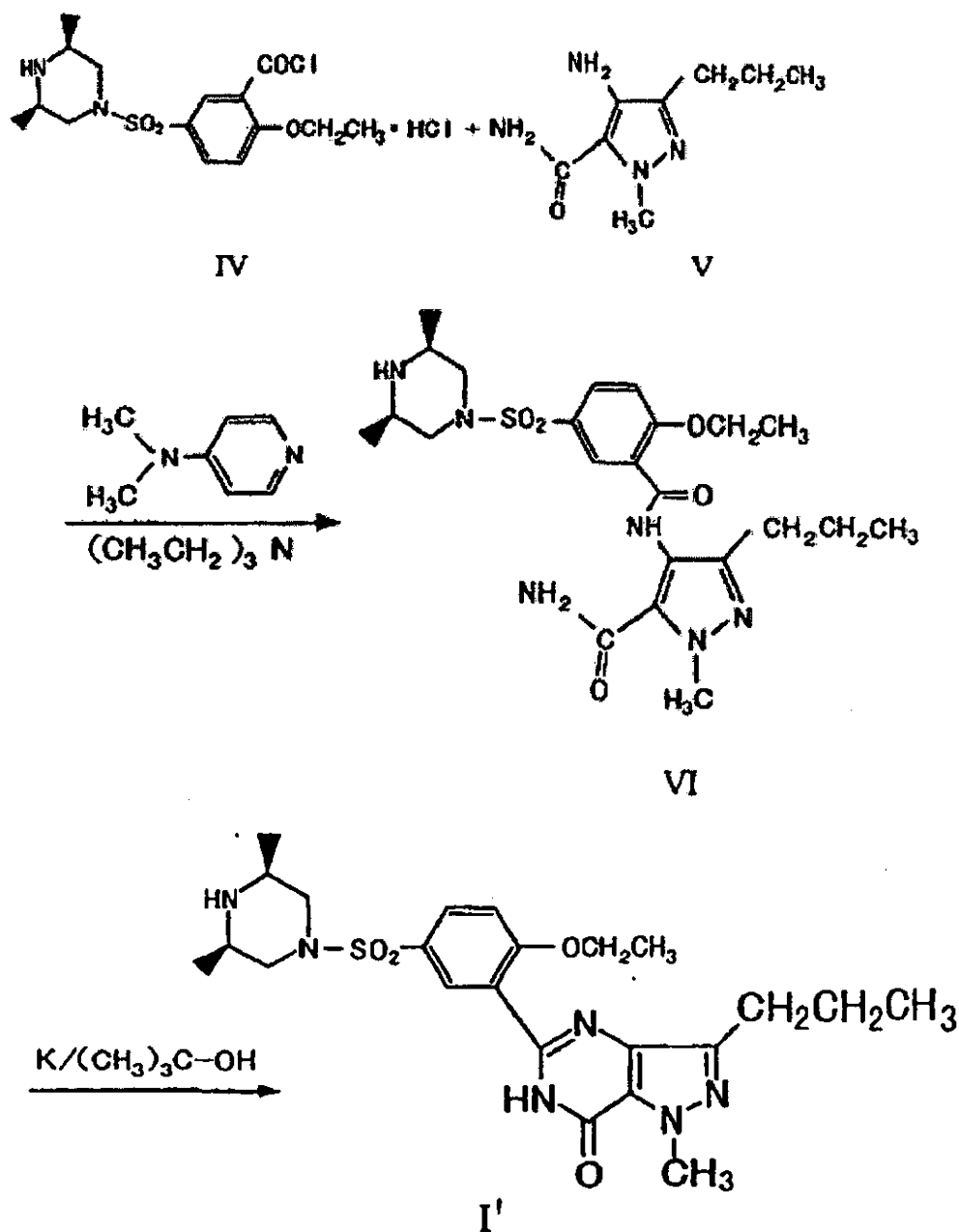


15 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención no sólo es eficaz para el tratamiento de enfermedades asociadas a impotencia, tal como la disfunción eréctil masculina, sino que también tiene características tales como eficacia médica prolongada y menor toxicidad.

20 El método para preparar el compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe a continuación considerando los compuestos de fórmula (I') como un ejemplo.

La ruta sintética de los compuestos de fórmula (I') de la presente invención se ilustra como sigue:





5

El compuesto de fórmula (I') se prepara de la siguiente manera: se hace reaccionar ácido 2-etoxi benzoico como materias primas con ácido clorosulfónico en presencia de dicloruro de sulfóxido, obteniendo de esta manera ácido 5-clorosulfonil-2-etoxi benzoico (compuesto II); se hace reaccionar el compuesto II con cis-2,6-dimetil piperazina (véase, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 1997, vol. 28 (11), página 524-525), obteniendo de esta manera ácido 2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) benzoico (compuesto III); la acilación del compuesto (III), que es un nuevo compuesto, obteniendo de esta manera cloruro de 2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) de benzoilo (compuesto IV); se hace reaccionar el compuesto IV con el compuesto V (ver el método de síntesis del compuesto de fórmula IX en el documento CN1246478A), en presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina, obteniendo de este modo 4-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzamido]]-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (compuesto VI), este compuesto es un nuevo compuesto; la ciclización del compuesto VI en presencia de t-butóxido potásico, obteniéndose de ese modo 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (compuesto I').

## 20 Ejemplos

### Ejemplo 1 Preparación de ácido 5-clorosulfonil-2-etoxi benzoico (II)

25 En un matraz de tres bocas de 250 ml se añadió gota a gota ácido 2-etoxi benzoico (50 g, 0,30 mol) a una mezcla enfriada con hielo de dicloruro de sulfóxido (22 ml, 0,30 mol) y ácido clorosulfónico (82,6 ml, 1,24 mol) con agitación.

Al mismo tiempo, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 25 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se vertió en agua con hielo con agitación y apareció un sedimento blanco. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora y se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío, dio 64,4 g de producto bruto como un sólido blanco (II) (rendimiento 81 %). p.f. 108-110 °C. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### Ejemplo 2 Preparación de ácido 2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) benzoico (III)

En un matraz de tres bocas de 250 ml, se añadieron 52,6 g (0,23 moles) de cis-2,6-dimetilpiperazina a la suspensión del compuesto (II) (53 g, 0,20 mol) en agua (170 ml) a aproximadamente 10 °C con agitación, al mismo tiempo se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 20 °C. A continuación, la reacción se agitó a 10 °C durante otras 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con agua helada, se secó y se sometió a reflujo en acetona durante 1 hora y se purificó, dando 48 g del compuesto (III) (rendimiento 70 %) como un sólido cristalino blanco, p.f. 260,5-273,0 °C (Dec.). RMNH (DMSO)  $\delta$ : 7,72-7,75 (2H, H-4 y H-6 en el anillo de benceno), 7,26-7,28 (1H, H-3 en el anillo de benceno), 4,12-4,17 (2H, -CH<sub>2</sub>- en -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,5-3,53 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 2,89-2,92 (2H, -CH- en el anillo de piperazina), 1,80-1,86 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 1,31-1,34 (3H, -CH<sub>3</sub> en -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,0-1,04 (6H, -CH<sub>3</sub> en el anillo de piperazina).

### Ejemplo 3 Preparación de cloruro de 2-etoxi-5-(2,6-cis-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) benzoílo (IV)

El compuesto (III) (34,2 g, 0,1 mol) y dicloruro de sulfóxido (73,0 ml, 0,5 mol) se cargó en un matraz de tres bocas de 250 ml y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, el dicloruro de dimetilo sin reaccionar se evaporó al vacío. El acetato de etilo se añadió al residuo y se agitó. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, se secó bajo vacío, dando 29,4 g (74 %) del compuesto (IV) como un sólido amarillo. p.f., 206,0-209,5 °C. RMNH (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 8,0 (1H, H-6 en benceno), 7,74-7,76 (1H, H-4 en benceno), 7,14-7,16 (1H, H-3 en benceno), 4,08-4,11 (2H, -CH<sub>2</sub>- en -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,74-3,77 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 3,32 (2H, -CH en el anillo de piperazina), 2,19-2,25 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 1,24-1,27 (3H, -CH<sub>3</sub> en -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,09-1,10 (6H, -CH<sub>3</sub> en el anillo de piperazina).

### Ejemplo 4 Preparación de 4-[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzamida]-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (VI)

En un matraz de 500 ml de tres bocas, se añadieron sucesivamente 125 ml de cloruro de metileno, 9,1 g (0,05 mol) de 1-metil-4-amino-3-n-propilpirazol-5-formamida (V), 0,06 g (0,0005 mol) de 4 dimetilaminopiridina y 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina y a continuación la mezcla se enfrió por debajo de 10 °C. Se añadió gota a gota a la mezcla una solución del compuesto (IV) (25,80 g, 0,065 mol) en cloruro de metileno (125 ml) y después se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El disolvente se evaporó y seguidamente se añadió agua al residuo. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo, dando 19,2 g del compuesto (VI) como un sólido de color gris-blanco, p.f. 197-198,5 °C (rendimiento 76 %). RMNH (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,62 (1H, H-6 en el anillo de benceno), 7,90-7,92 (1H, H-4 en el anillo de benceno), 7,90 (1H, -CO-NH-), 7,17-7,27 (1H, H-3 en el anillo de benceno), 5,73 (1H, -NH- en el anillo de piperazina), 4,37-4,41 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,06 (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,63-3,66 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 3,0 (2H, -CH- en el anillo de piperazina), 2,52-2,56 (2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,84-1,90 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 1,65-1,69 (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,58-1,63 (3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,03-1,05 (6H, -CH<sub>3</sub> en el anillo de piperazina), 0,94-0,97 (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### Ejemplo 5 Preparación de 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (I')

En un matraz de tres bocas de 250 ml, se añadieron 1,8 g (0,046 mol) de potasio metálico y 96 ml de alcohol terciario seco, a continuación, a la mezcla se añadieron 19 g (0,0387 mol) del compuesto (VI). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 8 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 96 ml de agua y el pH se ajustó a 7,0 añadiendo 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, dando un precipitado y dejándolo luego reposar durante 1 hora a una temperatura inferior a 10 °C. El precipitado se filtró, se lavó con agua helada, se secó y dio 17,0 g del compuesto (I') (rendimiento 93 %) como un sólido cristalino blanco. p.f. 202,2-203,2 °C. RMNH (MeOD)  $\delta$ : 8,15 (1H, H-6 en el anillo de benceno), 7,90-7,93 (1H, H-4 en el anillo de benceno), 7,36-7,38 (1H, H-3 en el anillo de benceno), 4,32 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,23 (3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,75-3,78 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 3,10 (2H, -CH- en el anillo de piperazina), 2,86-2,89 (2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,04-2,10 (2H, -CH<sub>2</sub>- en el anillo de piperazina), 1,80-1,84 (2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45-1,48 (3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,14-1,17 (6H, -CH<sub>3</sub> en el anillo de piperazina), 0,97-1,01 (3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Si es necesario, el compuesto de fórmula (I') se puede convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante un método convencional.

Los inventores de la presente invención descubrieron que el compuesto de la presente invención es muy eficaz para el tratamiento de enfermedades como la disfunción eréctil masculina, teniendo menos efectos secundarios y toxicidad. Los resultados específicos de la farmacodinamia y la prueba de toxicidad se resumen de la siguiente manera:

**Ejemplo 6 Análisis de la farmacodinamia**

**Prueba 1.** Prueba de erección del pene con el compuesto de fórmula (I') en ratas con testículos extirpados

5 El resultado indica que el período de latencia de la erección del pene por irritación eléctrica (10V) se puede acortar de manera significativa ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) en las ratas a las que se les administró el compuesto de fórmula (I') a la dosis de 24 mg/kg y 12 mg/kg, respectivamente. Este resultado es el mismo que el obtenido con otro compuesto sildenafilo ( $P < 0,01$ ).

10 **Prueba 2.** Efecto del compuesto de fórmula (I') sobre la función sexual en ratones con testículos extirpados

**Resultado a.** El resultado muestra que el período de latencia en el que los ratones machos atrapan a ratones hembras se puede acortar significativamente ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) después de la administración del compuesto de fórmula (I') a la dosis de 24 mg/kg y 12 mg/kg, respectivamente.

15 **Resultado b.** El resultado muestra que los tiempos en el que los ratones macho están subidos al lomo de ratones hembras (tiempos de la relación sexual) pueden incrementarse significativamente ( $P < 0,05$  y  $P < 0,01$ ) cuando a los ratones machos se les administraba el compuesto de fórmula (I') en la dosis de 24 mg/kg y 12 mg/kg, respectivamente.

20 **Ejemplo 7 Prueba de toxicidad**

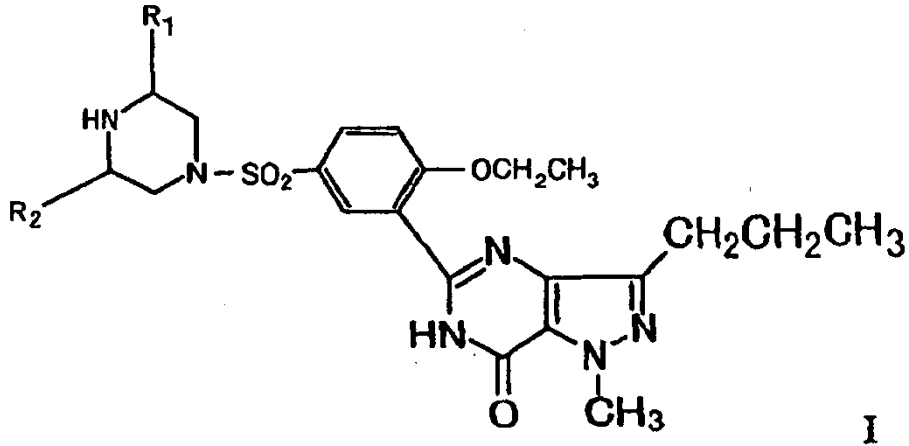
Utilizando el método de Bliss se observó que la dosis letal media ( $DL_{50}$ ) es 901,5 mg/kg cuando a los ratones se les administraba el compuesto de fórmula (I') por vía oral mediante sonda. El límite de confianza del 95 % es 772,5-1052,1 mg/kg.

25 De acuerdo con el "Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics", 1999, 4(3), 237-240, la  $DL_{50}$  del compuesto sildenafilo es 625 mg/kg, cuando a los ratones machos se les administraba por vía oral en dosis única y el límite de confianza del 95 % es 50-672 mg/kg.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo:

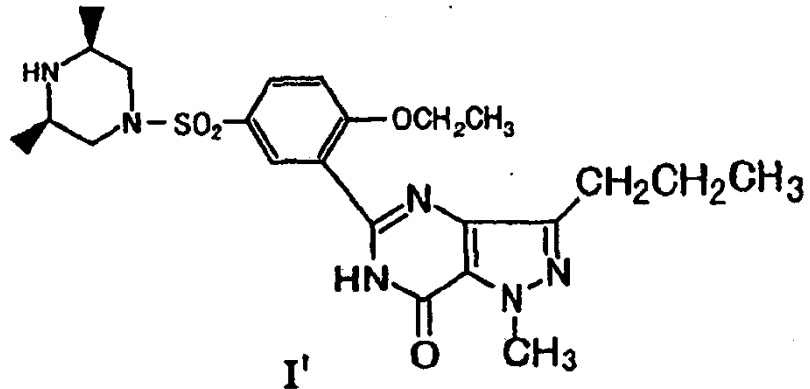


5

en donde, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o diferentes y pueden ser, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub>.

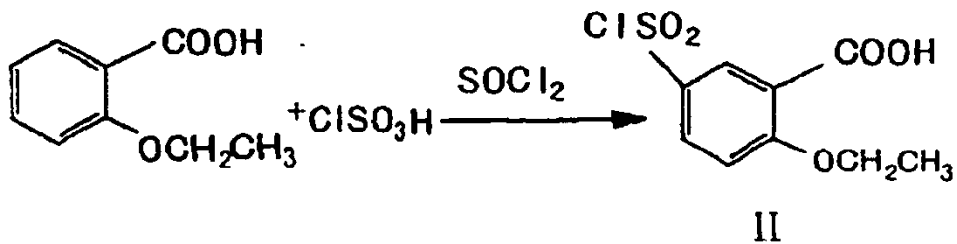
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona y dicho compuesto tiene la estructura de fórmula (I') como sigue:

10



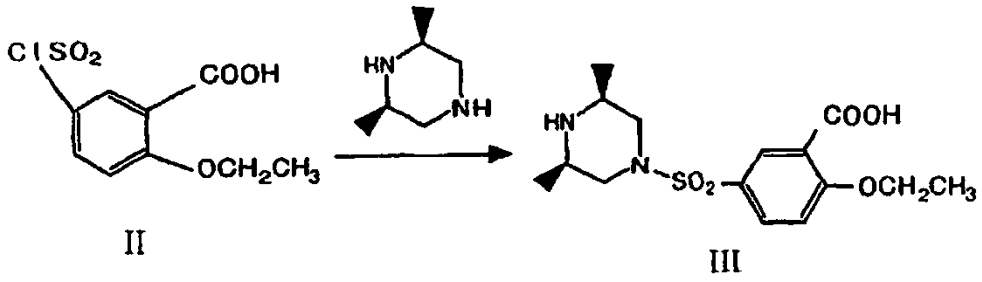
15 3. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I'), que comprende los siguientes pasos:

a. hacer reaccionar ácido 2-etoxi benzoico, como materias primas, con ácido clorosulfónico en presencia de dicloruro de sulfóxido, obteniendo ácido 5-clorosulfonil-2-etoxibenzoico (compuesto II);

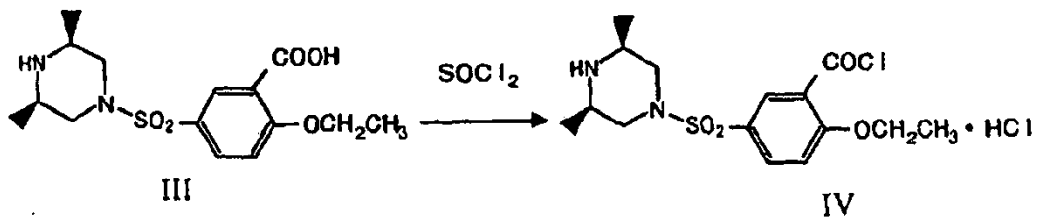


20

b. hacer reaccionar el compuesto II con cis-2,6-dimetilpiperazina, obteniendo ácido 2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) benzoico (compuesto III);



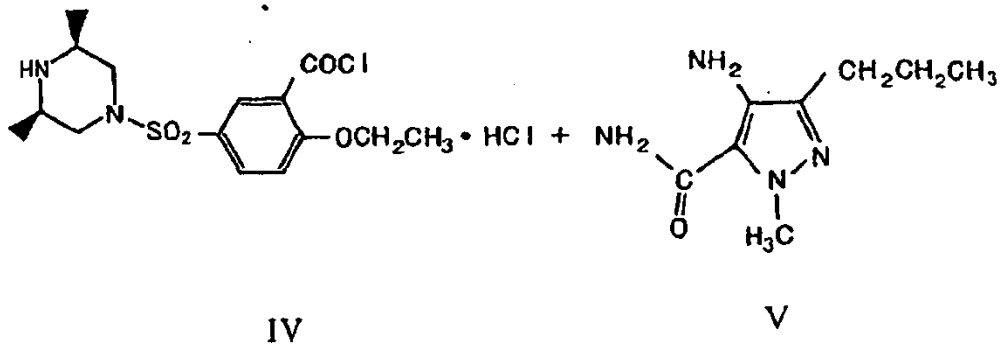
c. acilación del compuesto III, obteniendo cloruro de 2-etoxi-5-(2,6-cis-dimetilpiperazin-4-ilsulfonyl) benzoílo (IV);



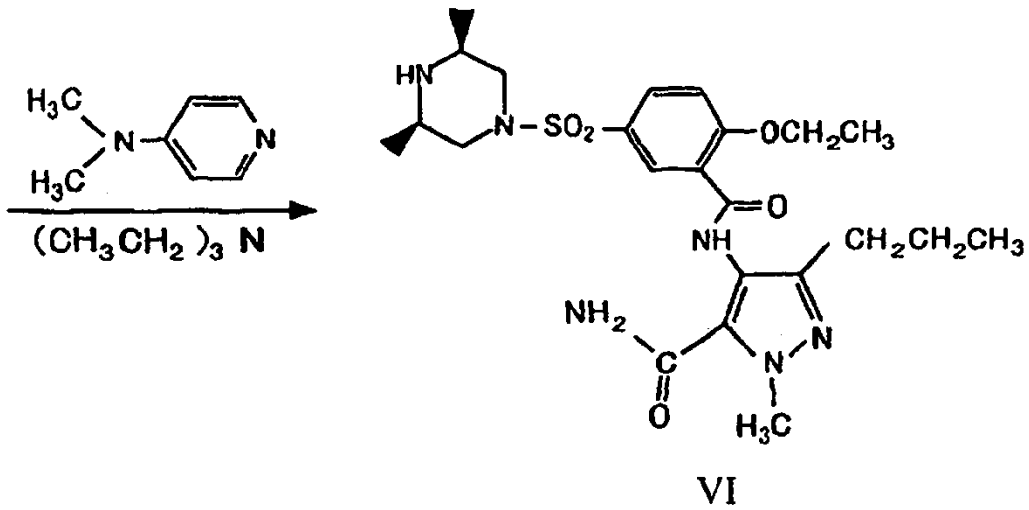
5

d. hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V) en presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina, obteniendo 4-[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonyl)benzamido]-1-metil-3-n-propilpirazol-5-carboxamida (Compuesto VI);

10

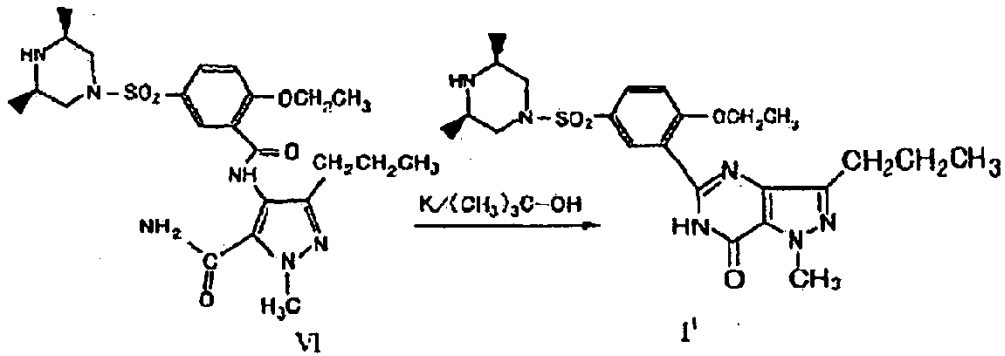




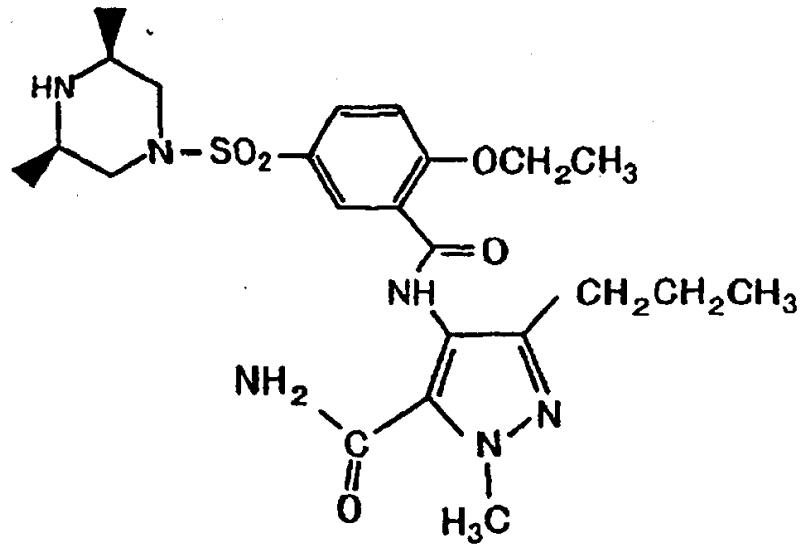


e. ciclización del compuesto VI en presencia de t-butoxido potásico, obteniendo 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (I').

5



4. Un compuesto de fórmula (VI), que es 4-[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzamido]-1-metil-3-n-propil-pirazol-5-carboxamida, que tiene la estructura siguiente:



VI

- 5 5. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el compuesto de fórmula (I) es 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona.
- 10 7. Uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades asociadas con impotencia.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (I) es 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona.
- 15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de enfermedades asociadas con impotencia.
- 20 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (I) es 5-[[2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona.