

DF



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

SOLICITUD  
**PATENTE DE INVENCION**

**00-15525**

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO** "DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** <sup>6</sup> A 61 K 31/12  
// 31/13 // 31/16

71. **SOLICITANTE** SANOFI--SYNTHELABO.

**DOMICILIO** PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA  
T.P. 10.784  
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** - 3 MAR. 2000

202099



00 15525

DI  
DE  
N

**DATOS DEL SOLICITANTE**

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social SANOFI-SYNTHELABO sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia

No. de Identificación \_\_\_\_\_

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Francia

Departamento o Estado \_\_\_\_\_

Dirección 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia

Ciudad Paris Teléfono 33 1 41241237

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor(es) Philippe R. Bovy, Gérard Defosse, Claudie Gautier, Gilbert Marciniak, Christophe Philippio y Viviane Van Dorsselaer

Identificación 13, rue du 4 Septembre; 78750 Mareil Marly, Francia; 29, rue de Tolbiac;

Dirección 75013 Paris, Francia; 77, Boulevard de Picpus; 75012 Paris, Francia; 3, rue des Iris; 67120 Dachstein, Francia; 18, Place des Maîtres Vignerons; 92500 Rueil Malmaison, Francia; 8, rue de la Grossau; 67100 Strasbourg, Francia

Ciudad Mareil Marly, Paris, Dachstein y otras Teléfono 33 1 41241237

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION**

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País FR

(32) Fecha 04-03-99

(31) No. Solicitud 9902679

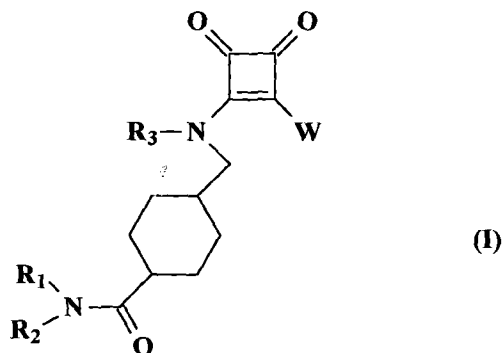
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/12 // 31/13 // 31/16

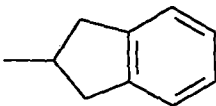
# RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos responden a la fórmula general (I)



en la cual:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo,  
 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo o  $-CH_2-CO_2-C_{1-3}$  alquilo ó  $-CH_2COOH$ ,  
 W representa un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> para el cual  
 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi-C<sub>1-4</sub> alquilo, fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono,  $-(CH_2)_m$ -piridilo o un grupo



Si se reivindica prioridad Andina:

Copia dela primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

☐

Otros Documentos

☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

☒

**SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

BOLETO OFICIAL DE CARRA : 17/100  
 FECHA : FEBRERO 01 DE 1999

\*\*\*\*\*

| DESCRIPCION   | VALOR    | IMPORTE  | IMPORTE  | IMPORTE  | IMPORTE  | IMPORTE  |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| LIBRO Y CARRA | 10000000 | 10000000 | 10000000 | 10000000 | 10000000 | 10000000 |

|               |          |          |          |          |          |          |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| LIBRO Y CARRA | 10000000 | 10000000 | 10000000 | 10000000 | 10000000 | 10000000 |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|

\*\*\*\*\*

| DESCRIPCION   | IMPORTE  | IMPORTE  | IMPORTE  |
|---------------|----------|----------|----------|
| LIBRO Y CARRA | 10000000 | 10000000 | 10000000 |

1. DESCRIPCION DE LOS BIENES

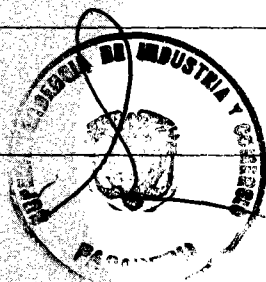
2. TRANSITO DE BIENES DE LA

3. VALOR

4. DESCRIPCION DE LOS BIENES

DESCRIPCION :

FECHA DE DATA DE LA PRESENTACION DEL



### ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

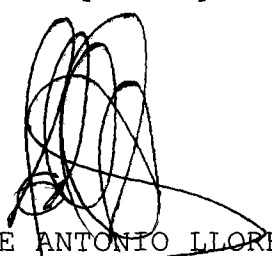
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

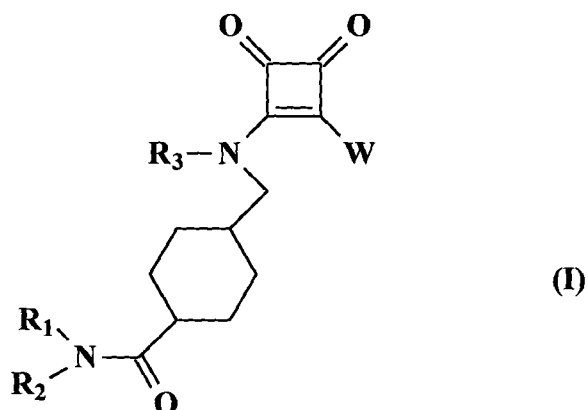
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

# RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

## DERIVADOS DE CICLOBUTEN-3,4-DIONA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPÉUTICA

Los compuestos responden a la fórmula general (I)



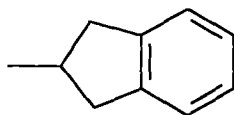
en la cual:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo o  $-CH_2-CO_2-C_{1-3}$  alquilo ó  $-CH_2COOH$ ,

W representa un grupo  $\text{NR}_4\text{R}_5$  para el cual

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$  cicloalquilo,  $\text{C}_{1-4}$  alcoxi- $\text{C}_{1-4}$  alquilo, fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-piridilo}$  o un grupo



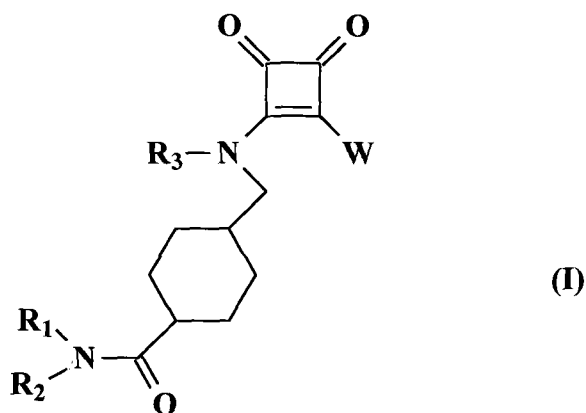
ó  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  juntos forman una cadena alquileno de 3 a 7 átomos de carbono o representan un grupo



Aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene por objeto, los derivados ciclobuten-3,4-diona, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Por lo tanto la presente invención tiene como primer objeto los compuestos que responden a la fórmula general (I)



en la cual:

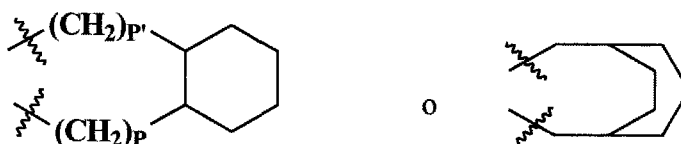
$R_1$  y  $R_2$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo,

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo o  $-CH_2-CO_2C_{1-3}$  alquilo o  $-CH_2COOH$ ,

$W$  representa un grupo  $NR_4R_5$  para el cual

$R_4$  y  $R_5$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-C_{3-6}$  cicloalquilo,  $C_{1-4}$  alcoxi- $C_{1-4}$  alquilo, fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono,  $-(CH_2)_m$ -piridilo

más particularmente un grupo alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman una cadena alquilenos de 3 a 7 átomos de carbono o representan un grupo



más particularmente, juntos representan cadena alquilenos de 4 a 7 átomos de carbono.

Más particularmente, los compuestos preferidos son los:

- Trans-4-[[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]amino]-metil]ciclohexan-1-carboxamida,
- Trans -4- [[[2-dipropilamino) -3,4-dioxociclobut-1-en - 1 - il ] amino ] - metil ] ciclohexan - 1 - N - ciclopropilcarboxamida,
- Trans-4-[[[2-butiletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metilamino]-metil]ciclohexan-1-carboxamida y la Trans-4-[[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metilamino]-metil]ciclohexan-1-carboxamida.

el marco de la presente invención, se entiende por el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo alifático saturado o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, secbutilo, n-butilo, terbutilo, etc... El término

alquileo de 3 a 7 átomos de carbono designa un grupo alquilo de 3 a 7 átomos de carbono bivalente.

El término alqueno de 2 a 6 átomos de carbono designa un grupo alifático, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 insaturaciones etilénicas.

El término alquino de 2 a 6 átomos de carbono, designa un grupo alifático, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono que comprende una insaturación etilénica.

El término cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono designa un sistema alifático saturado cíclico que presenta de 3 a 6 átomos de carbono.

El término alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, designa un grupo alifático alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden presentar uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden por lo tanto pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Esos enantiómeros, diastereoisómeros, como así también sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden presentarse en forma de base libre o de sales de adición. Pueden especialmente, cuando  $R_4$  y/o  $R_5$  presenta un piridilo, formar sales de adición con ácidos, que también forman parte de la invención. Esas sales, de acuerdo con la presente invención, comprenden aquellas con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula (I), tales como el ácido pícrico,

el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido tartárico, un ácido dibenzoiltartárico, un ácido mandélico o un ácido canfosulfónico, y aquellos que forman sales fisiológicamente aceptables, tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el citrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el maleato, el fumarato, el pamoato, el 2-naftalensulfonato, el paratoluensulfonato. Si bien se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, las otras sales forman parte de la presente invención. Esas sales pueden ser preparadas, de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo por reacción del compuesto de fórmula (I) en forma de base, con ácido en un solvente apropiado, tal como una solución alcohólica o un solvente orgánico, luego separación del medio que lo contiene por evaporación del solvente o por filtración.

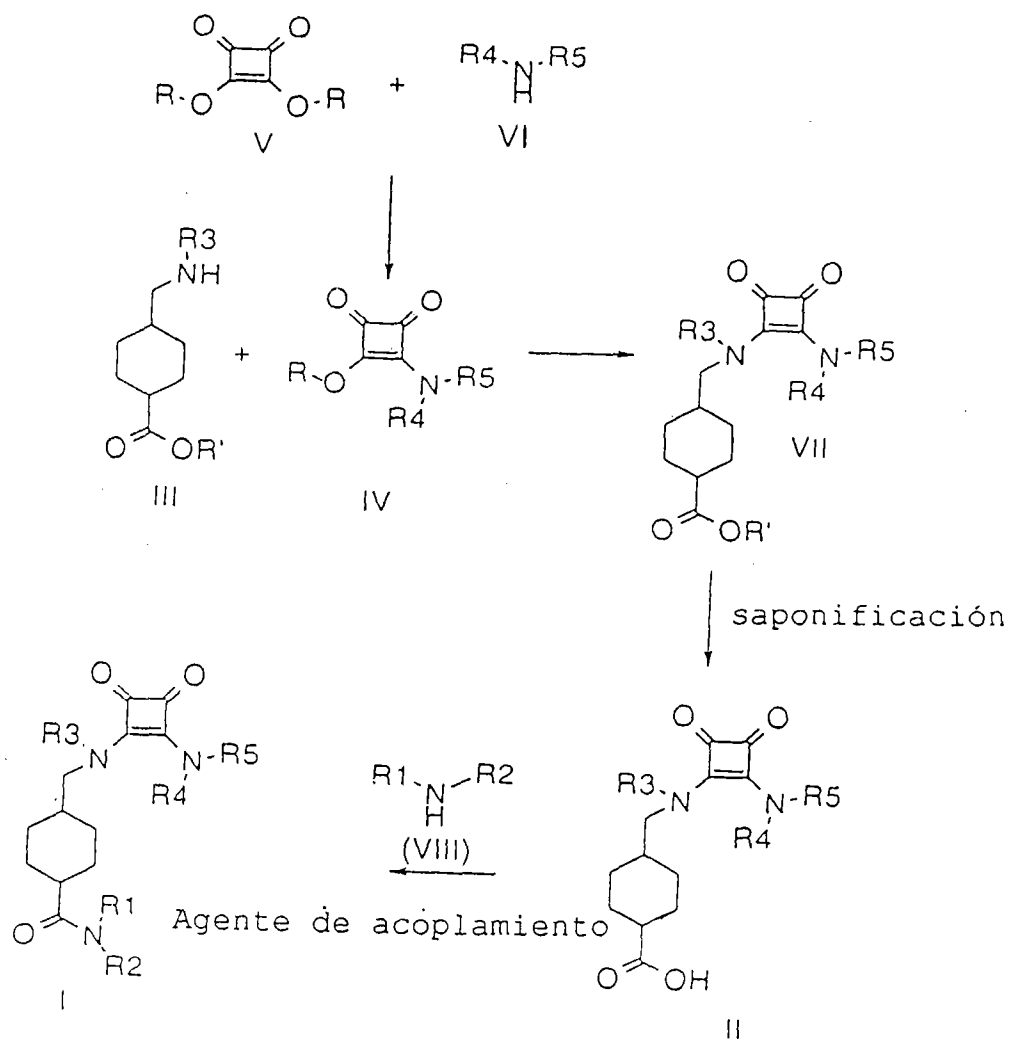
Por otra parte pueden formar, especialmente cuando  $R_3$  representa un grupo  $-CH_2COOH$ , una sal de adición con un alcalino o alcalinotérreo. Por alcalino y alcalinotérreo, se entiende los elementos de la primera y segunda columna de la tabla periódica, más particularmente el litio, sodio, potasio, magnesio y calcio. Esas sales pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo, por reacción de una base con un ácido en un solvente apropiado, tal como una solución alcohólica o un solvente orgánico, luego separación del medio que lo contiene por evaporación del solvente o por filtración.

La presente invención tiene como segundo objeto,

procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I).

De esta forma, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema.

Esquema



De acuerdo con ese procedimiento, se hace reaccionar un derivado bis-éster de 1 ácido escuárico (squarique) (3,4-dihidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona) de fórmula V, en la cual R representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con una amina  $\text{NHR}_4\text{R}_5$  de fórmula VI, para dar un derivado escuarato (squarate) de fórmula IV. La reacción puede realizarse en el seno de un solvente orgánico tal como el tetrahidrofurano, habitualmente a temperatura ambiente, estando presentes los reactivos en cantidad estequiométrica. Luego, de manera similar, el derivado escuarato de fórmula IV reacciona con un éster del ácido tranexámico (ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico) de fórmula III, en la cual R' representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para dar, luego de la saponificación del compuesto de fórmula VII, de acuerdo con métodos clásicos conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo en un solvente tal como el dioxano y en presencia de una base tal como la soda o la potasa, la bis-amida del ácido escuárico de fórmula II.

Las significaciones de  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV), (VI) y (VII) son las indicadas en la fórmula (I).

Como alternativa, y cuando  $\text{R}_3$  no representa un hidrógeno, el acoplamiento entre un derivado bis-éster del ácido escuárico de fórmula V y el éster del ácido tranexámico de fórmula III se hará en primer lugar, de acuerdo con el método descrito anteriormente, luego en segundo lugar, el

acoplamiento con una amina  $\text{NHR}_4\text{R}_5$  de fórmula VI en exceso. Esta última puede realizarse en ausencia de solvente, habitualmente calentando cerca de  $100^\circ\text{C}$  o a reflujo de un solvente orgánico tal como el metanol o el etanol.

También en forma alternativa, el compuesto de fórmula (VII) en la cual  $\text{R}_3$  no representa un hidrógeno puede también prepararse a partir de un compuesto de fórmula (VII) en la cual  $\text{R}_3$  representa un hidrógeno por reacción con un halogenuro de alquilo ( $\text{R}_3\text{X}$ ), en la cual  $\text{R}_3$  se define tal como en la fórmula (I) a excepción del hidrógeno y X representa un halógeno, en presencia de una base tal como el hidruro de sodio e un solvente orgánico tal como la dimetilformamida o el tetrahidrofurano.

Se prepara luego el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención partiendo de la bis-amida del ácido escuárico de fórmula II, luego de la saponificación de acuerdo con los métodos clásicos conocidos por el hombre de oficio, haciendo reaccionar este con una amina luego de la activación en forma de anhídrido carbónico o en presencia de un agente de acoplamiento tal como por ejemplo el BOP (benzotriazol -1- iloxi- tris (dimetil-amino) fosfonio hexafluorofosfato) de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio. El acoplamiento puede realizarse por ejemplo en un solvente tal como el diclorometano o la dimetilformamida. Las significaciones de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  en cada uno de los compuestos de fórmulas II y VII son las indicadas para la fórmula (I).

Los compuestos de partida, en especial los compuestos de fórmula V, VI y VIII, están disponibles en el comercio o descriptos en la literatura, o pueden ser preparados por métodos que se describen en ella, o que son conocidos por el hombre de oficio. Más particularmente, los compuestos de fórmula V pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento descrito por Liebeskind y al. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2482-2488.

Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos y técnicas apropiados para la preparación de esta invención, sin por ello limitar el alcance de la reivindicación. Los microanálisis y los espectros de masa, RMN e IR confirman las estructuras de los compuestos.

Ejemplo 1:

Trans -4- [[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il] amino] - metil] ciclohexan-1-carboxamida

(I):  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = R_5 = n\text{-Pr}$

(1). 1-Di-(n-propil)amino-2-isopropoxi-ciclobuten-3,4-diona

Se disuelve 10 g (50,45 mmoles) de 1,2-di-(iso-proxi)-ciclobuten-3,4-diona en 30 ml de tetrahidrofurano (THF). Se agregan 7 ml (51,1 mmoles) de di-(n-propil)amina. El medio reaccionante se agita durante 3 días bajo atmósfera de nitrógeno. Se evapora al vacío. Se obtiene 11,95 g de 1-di-(n-propil)amino-2-iso-propoxi-ciclobuten-3,4-diona en forma de sólido de bajo punto de fusión.

Rendimiento = 99%.

(2). Ácido trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxílico

Se disuelven 15 g (95 mmoles) de ácido trans-4-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico en 39 ml de una solución acuosa al 10% de NaOH. A esta solución, enfriada por baño de hielo, se agregan 19,5 g de cloroformiato de bencilo (115 mmoles) y 48 ml de solución acuosa al 10% de NaOH por ampolla de goteo. Se continúa la agitación durante 1 h. El medio es luego acidificado por baño de hielo con HCl al 35%. El producto obtenido se filtra, se lava con agua, se escurre y se seca sobre  $P_2O_5$  antes de ser tomado por medio de  $CH_2Cl_2$ , secado sobre  $Na_2SO_4$ , filtrado y evaporado para dar 32,5 g (111,5 mmoles) de ácido trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxílico, en forma de sólido blanco.

Rendimiento cuantitativo. Punto de fusión: 100-110°C.

(3). Trans -4- (N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxamida.

Se agregan 27 ml de  $SOCl_2$  a 26,4 g (91 mmoles) de ácido trans-N-carbobenciloxi -aminometil- ciclohexan- carboxílico, bajo atmósfera inerte. El medio reaccionante se calienta a 40°C durante 40 min. y se observa un desprendimiento gaseoso. Luego de la evaporación del  $SOCl_2$  excedente, la adición de heptano permite la aparición de un precipitado blanco que se

filtra. El cloruro de ácido trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxílico se pone en solución en tolueno. Se hace burbujear amoníaco en el medio reaccionante, siguiendo la evolución del pH y la reacción se detiene cuando este es básico. El medio se deja en reposo durante una noche antes de ser filtrado. Luego de efectuar lavados con agua y con éter, el producto se vuelve a tomar en 200 ml de acetona y se solubiliza en caliente. Se filtran las impurezas presentes en el medio insolubles por calor. Se agrega heptano al baño de hielo y el producto precipita. Se filtra, se lava con heptano luego se seca al vacío en estufa con  $P_2O_5$ , a una temperatura cercana a los  $60^{\circ}C$ . Se obtienen 9,6 g (33 mmoles de trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxamida.

Rendimiento = 37%.

(4). Clorhidrato de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida

En un frasco de Parr, se colocan 9,5 g (33 mmoles) trans-4-(N-carbobenciloxi-aminometil)-ciclohexan-carboxamida, 200 ml de metanol (MeOH) así como 9 ml de HCl 35%. Luego se agrega el catalizador Pd-C al 10% (húmedo al 50%). El medio reaccionante se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 min. bajo 35 psi. Una vez que la reacción ha terminado, el catalizador se filtra y enjuaga con etanol. El medio reaccionante se evapora a seco para dar un jarabe que cristaliza y que se vuelve a tomar con 50 ml de metanol. Se agregan 150 ml de acetona y se observa la aparición de un

precipitado cristalino que se lava con acetona luego se escurre y se seca al vacío en estufa con  $P_2O_5$ , a una temperatura cercana a los  $90^\circ C$ . Se obtiene finalmente 5,1 g (26 mmoles) de clorhidrato de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida.

Rendimiento = 79%.

(5). Trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida

A una solución de 1,9 g (10 mmoles) de clorhidrato de trans-4aminometil-ciclohexan-carboxamida en 10 ml de MeOH se agrega 1,9 ml de solución de metanolato de sodio 5,35 M en metanol. Luego de agitación, el MeOH se evapora. Se agrega  $CH_2Cl_2$  y se observa entonces un precipitado blanco de NaCl que se filtra. El filtrado se evapora y se obtiene 1,5 g (10 mmoles) de trans-4-aminometil-ciclohexan-carboxamida en forma de un sólido blanco cristalizado.

(6). Trans-4-[[ (2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]amino]metil]ciclohexan-1-carboxamida.

A una solución de 0,275g 1-di-(n-propil)amino-2-isopropoxi-ciclobuten-3,4-diona en 5 ml de THF, se agregan 0,085 g (0,5 mmoles) de 4-aminometil-ciclohexan-carboxamida. El medio reaccionante se deja agitando durante 48 h antes de ser filtrado. Se obtiene así 0,149 g de 1-di-(n-propil) amino-2-[trans-4'- (aminometil) - ciclohexan - carboxamida]-ciclobuten -3,4-diona.

Rendimiento = 77%.

Punto de fusión: 229-234°C.

Ejemplo 2:

Trans-4-[[[2-(dipropilamino)-3,4-dioxociclo-but-1-en-1-il]amino]metil]ciclohexan-1-N-ciclopropilcarboxamida

(I) :  $R_1 = c\text{-Pr}$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R_4 = R_5 = n\text{-Pr}$

(1). Ácido trans-4-[[[2-(dipropilamino)-3,4-dioxociclo-but-1-en-1-il]amino]metil]ciclohexan-1-carboxílico

A una solución de 0,7 g (2 mmoles) de trans-4-[[[2-(dipropilamino) -3,4- dioxociclo-but -1- en -1-il] amino] metil]ciclohexan-1-carboxilato de metilo en 10 ml de dioxano se agregan 10 ml de solución molar de soda. Luego de agitar durante 2 h, el dioxano se evapora. Se agrega una solución de ácido clorhídrico para obtener un pH cercano a 3 y se observa entonces un precipitado blanco que se filtra. Se obtiene 0,441 g de 1-di-(n-propil)amino-2-[trans-4'-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico ácido en forma de un sólido blanco cristalizado.

Rendimiento = 65%.

(2). Trans-4-[[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclo-but-1-en-1-il]amino]metil]ciclohexan-1-N-ciclopropilcarboxamida

A una solución de 0,044 g de ácido 1-di-(n-propil)amino-2-[trans-4'-(aminometil)-ciclohexan-carboxílico ácido en 5 ml de diclorometano se agregan 0,040 ml de trietilamina, 0,015 ml ciclopropilamina, luego 0,071 g de BOP. El medio

reaccionante se deja agitando durante 48 h y el solvente se evapora. Se agregan 5 ml de agua y 5 ml de éter. Luego de la extracción por medio de éter y lavado con agua, las fases etéreas se concentran, se evaporan para dar 0,029 g de 1-di-(n-propil) amino-2-[trans-4'-(aminometil)-ciclohexan-N-ciclopropil- carboxamida]-ciclobuten-3,4-diona.

Rendimiento = 60%.

### Ejemplo 3:

Trans -4- [[[2-(butiletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il] metilamino]metil]ciclohexan-1-carboxamida.

(I):  $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = Me$ ,  $R_4 = Et$ ,  $R_5 = n-Bu$

(1). Clorhidrato de trans-4-aminometilciclohexancarboxilato de metilo.

A una solución de ácido trans-4-aminometilciclohexan-carboxílico (15 g, 95 mmoles) en metanol (150 ml), colocada bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada en un baño de hielo, se agrega gota a gota cloruro de tionilo (15 ml, 205 moles). Se agita la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío. Se obtiene el compuesto separado en forma de sólido blanco. (20 g).

(2). Trans-4-(N-tbutiloxicarbonilaminometil)ciclohexan-carboxilato de metilo.

A una mezcla del compuesto preparado en la etapa precedente y de trietilamina (29,3 ml, 209 mmoles) en

diclorometano (150 ml) se agrega en pequeñas cantidades bicarbonato de tbutilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (24,9 g, 114 mmoles). El medio reaccionante se agita durante 3 horas y 30 minutos luego se lava con una solución 0,5 N de ácido clorhídrico y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. Se obtiene el compuesto esperado en forma de polvo blanco (27,7 g).

PF = 71-72°C.

(3). Trans -4-( N-metil -N- tbutiloxicarbonilaminometil) ciclohexancarboxilato de metilo.

A una solución del compuesto preparado en la etapa precedente (2,1 g, 7,8 mmoles) en dimetilformamida (20 ml), colocada bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada en un baño de hielo, se agrega en pequeñas cantidades una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite (0,34 g, 8,5 mmoles). Luego de 30 minutos de agitación, el yoduro de metilo (2 ml, 32,1 mmoles) se agrega gota a gota y la mezcla reaccionante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El medio se concentra al vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una solución 1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío.

(4). Trans -4- (N- metil -N- tbutiloxicarbonilaminometil) ciclohexancarboxamida.

El compuesto preparado en la etapa precedente se

disuelve en etanol (10 ml) y se trata por medio de una solución 1N de soda (20 ml). La mezcla reaccionante se agita durante 4 horas. Se diluye con diclorometano y se lava con una solución 1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (80 ml). La solución se coloca bajo atmósfera inerte y se enfría a 5°C. Se le agrega trietilamina (1,6 ml, 11,8 mmoles) y gota a gota cloroformiato de isobutilo (1,4 ml, 10,8 mmoles). El medio reaccionante se agita durante 4 horas a -5°C luego se satura por medio de amoníaco. Luego de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Se obtiene el compuesto esperado en forma de aceite.

(5). Trifluoroacetato de trans-4-N-metilaminometilciclohexan carboxamida.

El compuesto preparado en la etapa precedente se disuelve en diclorometano (30 ml) y se trata con ácido trifluoroacético (7,5 ml). El medio reaccionante se agita durante 4 horas y se concentra al vacío. Luego de trituración en éter etílico, se obtiene el compuesto esperado (1,9 g) en forma de sólido blanco.

PF = 148-150°C.

(6). Trans-4- [[ (2-etoxi-3,4-dioxociclobut -1- en-1-il)

metilamino] metil][ciclohexan-1-carboxamida.

A una solución de 1,2-dietoxiciclobuten-3,4-diona (4,3 ml, 29,4 mmoles) en etanol (40 ml) se agrega el compuesto preparado en la etapa precedente (5 g, 29,4 mmoles) y trietilamina (4,5 ml, 32,3 mmoles). La mezcla reaccionante se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una solución 0,5 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El compuesto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice se procede a la elución con una mezcla de diclorometano y de metanol (95:5). Se obtiene el compuesto esperado (5 g) en forma de sólido blanco.

PF = 188°C.

(7). Trans-4-[[[2-(butiletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metilamino]metil]ciclohexan-1-carboxamida

A una solución del compuesto preparado en la etapa precedente (3,5 g, 12 mmoles) en metanol (50 ml) se agrega la N-butil-N-etilamina (32,8 ml, 240 mmoles). La mezcla reaccionante se agita durante 6 horas, bajo atmósfera de nitrógeno y a 60°C luego cose concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, se procede a la elución con una mezcla de diclorometano y de metanol (96:4). Luego de la trituration en éter etílico, se obtiene el compuesto esperado en forma de sólido blanco (2,7 g).

PF = 151°C.

Ejemplo 4:

Trans -4- [[[2-(dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]  
metilamino] metil]ciclohexan-1-carboxamida.

(1). Trans-4-[[ (2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino]  
metil] ciclohexan-1-carboxilato de metilo.

A una solución de 1,2-dietoxiciclobuten-3,4-diona (20 g, 117 mmoles) en etanol (200 ml) se agrega el compuesto preparado en el ejemplo 4, etapa a (24,4 g, 117 mmoles) y trietilamina (16 ml, 117 mmoles). La mezcla reaccionante se agita durante 20 horas a temperatura ambiente luego se concentra al vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una solución 0,5 de ácido clorhídrico luego con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Luego de la trituration con éter etílico, el producto esperado se obtiene en forma de sólido blanco (28 g).

PF = 102°C.

(2). Trans-4-[[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]  
il]amino]-metil]ciclohexan-1-carboxilato de metilo.

A una solución del compuesto preparado en la etapa precedente (10 g, 33,9 mmoles) en metanol (90 ml) se agrega dipropilamina (23,3 ml, 170 mmoles). La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 8 horas y se concentra al vacío. Se obtiene el compuesto esperado (11,5 g).

(3). Trans-4-[[[2-(dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metil-amino]metil]ciclohexan-1-carboxilato de metilo.

A una solución del compuesto preparado en la etapa precedente (11,5 g, 32,8 mmoles) en dimetilformamida (60 ml), puesta bajo una atmósfera inerte y enfriada en un baño de hielo, se agrega en pequeñas cantidades una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite. Luego de 10 minutos de agitación, el yoduro de metilo (2,3 ml, 36 mmoles) se agrega gota a gota. La mezcla reaccionante se agita durante 30 minutos a 4°C luego 4 horas a temperatura ambiente. Entonces, se la vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice se procede a la elución con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (1:4). Se obtienen 8 g de compuesto esperado.

(4). Ácido trans-4-[[[2-(dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metil-amino]metil]ciclohexan-1-carboxílico

A una solución del compuesto preparado en la etapa precedente (8 g, 22 mmoles) en etanol (40 ml) se agrega una solución 1 N de soda (22 ml). La mezcla reaccionante se agita durante 18 horas luego se acidifica por adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico. Luego de la extracción con diclorometano, secado sobre sulfato de sodio y evaporación de

los solventes, se obtiene el compuesto esperado (9,3 g). Se purifica una muestra por cromatografía sobre gel de sílice, se procede a la elución con una mezcla de diclorometano y de metanol.

PF = 144°C.

(5). Trans-4-[[[2-(dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metilamino]metil]ciclohexan-1-carboxamida

A una solución del compuesto preparado en la etapa precedente (8,7 g, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml), puesta bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada a -10°C, se agrega trietilamina (3,7 ml, 26,4 mmoles) y gota a gota cloroformiato de isobutilo. El medio reaccionante se agita durante 1 hora. Luego de 1 burbujeo de amoníaco durante 25 minutos, se agita nuevamente durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, se procede a la elución con una mezcla de diclorometano y metanol (95:5). Luego de la trituration en éter etílico, se obtiene el compuesto esperado en forma de sólido blanco (3,4 g).

PF = 184°C.

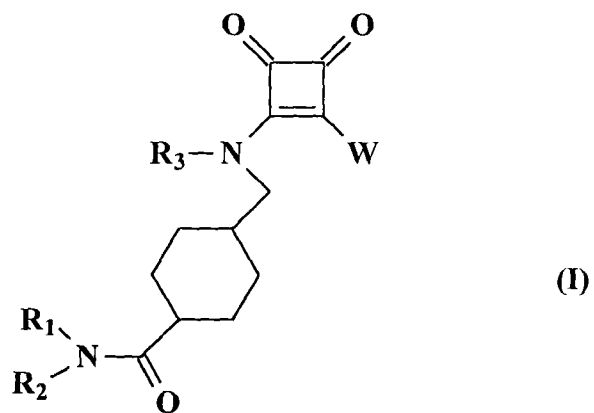
Ejemplo 5:

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento que el del ejemplo 1, utilizando una amina adecuada con la etapa

(6), se ha preparado otro compuesto de fórmula (I) conforme a la invención.

Los compuestos conformes a la invención, se presentan en el siguiente cuadro.

Cuadro

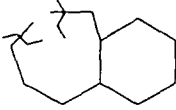
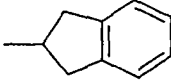


W = NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>

| Nº | R1                    | R2 | R3 | R4                                 | R5                                   | M/e | PF |
|----|-----------------------|----|----|------------------------------------|--------------------------------------|-----|----|
| 1  | H                     | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 335 |    |
| 2  | H                     | H  | H  | Me                                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Pyr | 370 |    |
| 3  | H                     | H  | H  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - |                                      | 319 |    |
| 4  | c-Pr                  | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 375 |    |
| 5  | CH <sub>2</sub> -c-Pr | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 389 |    |
| 6  | i-Pr                  | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 377 |    |
| 7  | Me                    | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 349 |    |
| 8  | Et                    | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 363 |    |
| 9  | Et                    | Et | H  | n-Pr                               | n-Pr                                 | 391 |    |
| 10 | H                     | H  | Me | n-Pr                               | n-Pr                                 | 349 |    |
| 11 | H                     | H  | H  | n-Pr                               | H                                    | 293 |    |
| 12 | H                     | H  | H  | n-Pr                               | Me                                   | 307 |    |
| 13 | H                     | H  | H  | Et                                 | Et                                   | 307 |    |
| 14 | H                     | H  | H  | i-Pr                               | Et                                   | 321 |    |
| 15 | H                     | H  | H  | Me                                 | CH <sub>2</sub> -C≡CH                | 303 |    |
| 16 | H                     | H  | H  | Et                                 | n-Bu                                 | 335 |    |

| Nº | R1 | R2 | R3                                 | R4                                                              | R5                                                   | M/e | PF  |
|----|----|----|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----|-----|
| 17 | H  | H  | H                                  | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                              | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                  | 331 |     |
| 18 | H  | H  | H                                  | CH <sub>2</sub> -c-Pr                                           | n-Pr                                                 | 347 |     |
| 19 | H  | H  | H                                  | n-Bu                                                            | n-Bu                                                 | 363 |     |
| 20 | H  | H  | H                                  | n-hex                                                           | n-hex                                                | 419 |     |
| 21 | H  | H  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(Me) <sub>2</sub>            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(Me) <sub>2</sub> | 391 |     |
| 22 | H  | H  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe                            | n-Pr                                                 | 351 |     |
| 23 | H  | H  | H                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe                            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe                 | 367 |     |
| 24 | H  | H  | H                                  | CH <sub>2</sub> -CH(Me)-CH <sub>2</sub> -CH(Me)-CH <sub>2</sub> |                                                      | 347 |     |
| 25 | H  | H  | Me                                 | n-Pr                                                            | CH <sub>2</sub> -c-Pr                                |     | 159 |
| 26 | H  | H  | i-Pr                               | n-Pr                                                            | n-Pr                                                 |     | 141 |
| 27 | H  | H  | Me                                 | Et                                                              | n-Bu                                                 |     | 151 |
| 28 | H  | H  | Me                                 | c-pentil                                                        | n-Pr                                                 |     | 179 |
| 29 | H  | H  | CH <sub>2</sub> -c-Pr              | n-Pr                                                            | n-Pr                                                 |     | 121 |
| 30 | H  | H  | Me                                 | n-Pr                                                            | H                                                    |     | 252 |
| 31 | H  | H  | n-Pr                               | n-Pr                                                            | n-Pr                                                 |     | 138 |
| 32 | H  | H  | Me                                 | c-hexil                                                         | H                                                    |     | 250 |
| 33 | H  | H  | Et                                 | n-Pr                                                            | n-Pr                                                 |     | 147 |
| 34 | H  | H  | n-Pr                               | c-pentil                                                        | H                                                    |     | 181 |
| 35 | H  | H  | Et                                 | CH <sub>2</sub> -c-Pr                                           | n-Pr                                                 |     | 118 |
| 36 | H  | H  | Me                                 | c-hexil                                                         | Et                                                   |     | 192 |
| 37 | H  | H  | Me                                 | Me                                                              | n-Bu                                                 |     | 144 |
| 38 | H  | H  | Et                                 | Et                                                              | n-Bu                                                 |     | 126 |
| 39 | H  | H  | Et                                 | Me                                                              | n-Bu                                                 |     | 146 |
| 40 | H  | H  | Me                                 | CH <sub>2</sub> CH(Me)-CH <sub>2</sub> -CH(Me)-CH <sub>2</sub>  |                                                      |     | 204 |
| 41 | H  | H  | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et | n-Pr                                                            | n-Pr                                                 |     | 131 |

51

| N° | R1 | R2 | R3 | R4                                                                                  | R5                    | M/e | PF  |
|----|----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|-----|
| 42 | H  | H  | Me |    |                       |     | 189 |
| 43 | H  | H  | Me | c-Pr                                                                                | n-Pr                  |     | 170 |
| 44 | H  | H  | Me | CH(Et)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>                              |                       |     | 121 |
| 45 | H  | H  | Me | c-Pr                                                                                | Et                    |     | 180 |
| 46 | H  | H  | Me | n-Bu                                                                                | c-Pr                  |     | 195 |
| 47 | H  | H  | H  | c-pentil                                                                            | CH <sub>2</sub> CH=CH | 359 |     |
| 48 | H  | H  | H  | c-pentil                                                                            | CH <sub>2</sub> -c-Pr | 373 |     |
| 49 | H  | H  | Me |  |                       |     | 189 |
| 50 | H  | H  | H  | c-hexil                                                                             | CH <sub>2</sub> -c-Pr | 387 |     |
| 51 | H  | H  | H  | c-hexil                                                                             | n-Pr                  | 375 |     |
| 52 | H  | H  | H  |  | n-Pr                  | 409 |     |
| 53 | H  | H  | H  | c-hexil                                                                             | Et                    | 361 |     |
| 54 | H  | H  | H  | i-Pr                                                                                | i-Pr                  | 335 |     |
| 55 | H  | H  | H  | c-pentil                                                                            | n-Pr                  | 361 |     |

En ese cuadro:

1. Pir representa un grupo piridilo
2. Hex representa un grupo hexilo
3. Bu representa un grupo butilo
4. *n*-Pr representa un grupo propilo lineal,
5. *c*-Pr representa un grupo ciclopropilo,
6. *i*-Pr representa un grupo isopropilo,
7. Et representa un grupo etilo,
8. Me representa un grupo metilo,
9. M/e representa el ión molecular
10. PF representa el punto de fusión en °C.

Los compuestos conformes a la invención han sido sometidos a pruebas biológicas destinadas a poner en evidencia su actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 5.

Las pruebas se han realizado con una preparación de fosfodiesterasa 5 (PDE 5) parcialmente purificada partiendo de plaquetas humanas. La purificación de la enzima se basa en métodos descriptos en la literatura (Grant, P. G., and Colman, R. W. Biochemistry 1984, 23: 1801-1807; Simpson, A. W. M., Reeves, M. L., and Timothy, J. R. Biochem. Pharmacol. 1988, 37: 2315-2320; Ito, M., Nishikawa, M., Fujioka, M., Miyahara, M., Isaka, N., Shiku, H., and Nakano, T. Cellular Signalling 1996, 8: 575-581). La preparación enzimática obtenida luego de la purificación no contiene las otras actividades fosfodiesterasas encontradas en las plaquetas (i.e. PDE 2 y PDE 3). La preparación enzimática también está desprovista de actividades 5'-nucleotidasa y/o fosfatasa. La

prueba PDE 5 utilizada se basa en la separación del GMP cíclico (cGMP, sustrato de la PDE 5) del 5'-GMP (producto de la reacción enzimática) por cromatografía en capa delgada sobre polietilenimina (PEI) celulosa. El medio reaccionante contiene 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de  $MgCl_2$ , 1 mM de EGTA, 0,5 mg/ml de albúmina de buey, 0,25 Fci de [ $^3H$ ]-cGMP, 3 FM de cGMP, el inhibidor a probar (concentración : 0 a 10 FM) y la enzima en un volumen total de 100 Fl. La reacción se inicia por adición de enzima y se hace a temperatura ambiente. La reacción se detiene luego de 30 min (porcentaje de conversión de 10-15%) introduciendo el tubo de ensayo tapado (cono de polipropileno Eppendorf) en un baño María hirviendo durante 3 minutos. Luego de la homogeneización, una parte alícuota de la muestra (10 Fl) se deposita bajo una placa de PEI celulosa de plástico (Merck) sobre la cual se ha depositado previamente cGMP y 5'-GMP (10 Fg de cada agente adicional). La placa se desarrolla con una solución de LiCl 450 mM. El 5'-GMP ( $R_f = 0,20$ ) y el cGMP ( $R_f = 0,48$ ) se visualizan bajo luz ultravioleta. La cinta de PEI celulosa que contiene 5'-GMP se corta y el nucleótido se extrae cuantitativamente con 2 ml de una solución 16 M de ácido fórmico y 2 M de formiato de amonio en un frasco de recuento. Luego de la adición de 10 ml de mezcla centelleante Aquasol-2 (Packard), se mide la radioactividad de la muestra con un contador de centelleo. Cada experiencia incluye dos pruebas sin inhibidor (controles) y dos pruebas detenidas inmediatamente después de la adición de la enzima (blancos).

La radioactividad asociada al 5'-GMP formado en la reacción enzimática (radioactividad específica) se obtiene substrayendo el valor promedio de los blancos del valor promedio de los controles. El valor del  $CI_{50}$  (concentración de inhibidor que produce una inhibición de 50% de la radioactividad específica) se determina con la ayuda de un grafo sobre el cual se traslada la radioactividad específica medida en diferentes concentraciones de inhibidor en función del logaritmo de las concentraciones de inhibidor probadas. Los productos a probar se disuelven en dimetilsulfoxido (soluciones madres de 10 mM). Esas soluciones se diluyen extemporáneamente en DMSO luego en el tampón de prueba. La concentración final del DMSO en la prueba es de 1%. Experiencias de medición de actividad con o sin DMSO han mostrado que no provoca inhibición significativa de la actividad en esta concentración. Los inhibidores de PDE 5 zaprinast y sildenafil (valores de  $CI_{50}$  encontrados = 180 y 0,5 nM, respectivamente) se utilizan como inhibidores de referencia.

Los compuestos de las pruebas biológicas muestran que los compuestos de la invención son inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

De esta forma, esos compuestos pueden emplearse en el tratamiento de las patologías en las cuales la inhibición de la fosfodiesterasa 5 aporta un beneficio terapéutico. Dichas patologías son por ejemplo, la hipertrofia benigna de próstata, la incontinencia, la vesícula obstruida, la

dismenorrea, el parto precoz o prematuro, las disfunciones eréctiles o disfunciones sexuales en el hombre, pero también en las disfunciones sexuales en la mujer, tales como las disfunciones orgásmicas.

Por otra parte, esos compuestos pueden también ser utilizados en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión pulmonar, el ataque de apoplejía, la arteriosclerosis, la insuficiencia ventricular y los desórdenes vasculares periféricos.

Pueden también ser utilizados en el asma, la bronquitis, la rinitis alérgica, el glaucoma y los desórdenes de motilidad intestinal.

La utilización de los compuestos conformes a la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías anteriormente mencionadas forma parte integrante de la invención.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que encierran como principio activo, un compuesto conforme a la invención.

De esta forma, esas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de este, y uno o varios excipientes farmacéuticos convenientes.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) antes mencionado su sal o hidrato eventual, puede ser administrado en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades antes mencionados. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intranasal, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y las formas de administración rectal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos conformes a la invención en cremas, pomadas o lociones.

Con el objeto de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,1 <sup>?</sup>mg y 50 mg por kg de peso del cuerpo y por día. Si bien esas dosis son ejemplos de situación promedio, pueden haber casos particulares en los que dosis más elevadas o más bajas sean apropiadas, y dichas dosificaciones también pertenecen a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está

determinada por el médico de acuerdo con el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Cada dosis unitaria puede contener de 0,1 a 1000 mg, de preferencia de 1 a 500 mg, de principio activo en combinación con un excipiente farmacéutico. Esta dosis unitaria puede ser administrada 1 a 5 veces por día de manera de administrar una dosificación diaria de 0,5 a 5000 mg, preferentemente de 1 a 2500 mg.

Por ejemplo, cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico, tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o similares. Se puede recubrir los comprimidos con sacarosa, con un derivado celulósico u otras materias. Los comprimidos pueden realizarse por diferentes técnicas, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda o fusión en caliente.

De acuerdo con un segundo ejemplo, se obtiene una preparación de cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

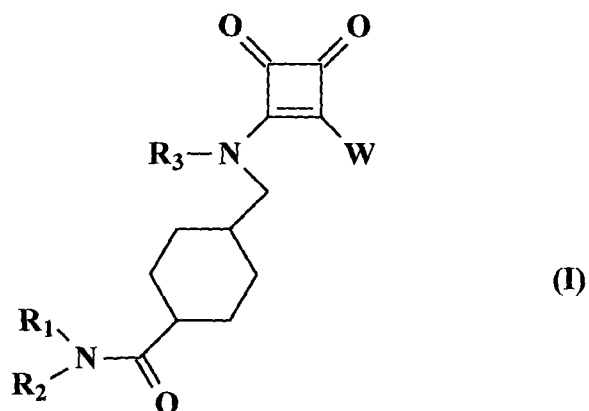
Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuósas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humidificantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

La presente invención de acuerdo con otro de sus

aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías antes indicadas que comprende la administración de un compuesto conforme a la invención o una de sus sales o hidratos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



en la cual:

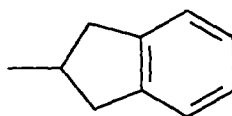
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-$  C<sub>3-6</sub> cicloalquilo,

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-$  C<sub>3-6</sub> cicloalquilo o  $-CH_2-CO_2C_{1-3}$  alquilo o  $-CH_2COOH$ ,

W representa un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> para el cual

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono,  $-(CH_2)_n-$  C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi-C<sub>1-4</sub> alquilo, fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 2 átomos de carbono,  $-(CH_2)_m$ -piridilo

o un grupo



ó R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman una cadena alquileo de 3 a 7 átomos de carbono o representan un grupo



n representa 0, 1 o 2, m representa 1 o 2 y p y p' representan 1, 2, ó 3 y sus sales.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

$R_1$  y  $R_2$  representan un átomo de hidrógeno

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un etilo,

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo de 2 a 4 átomos de carbono,

ó R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos forman una cadena alquileo de 4 a 7 átomos de carbono.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque consiste en la:

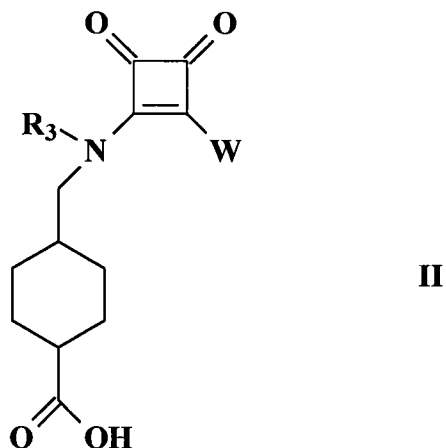
- Trans-4-[[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]amino]-metil]ciclohexan-1-carboxamida,
- Trans -4- [[[2-dipropilamino) -3,4-dioxociclobut-1-en - 1 - il ] amino ] - metil ] ciclohexan - 1 - N -

ciclopropilcarboxamida,

- Trans-4-[[[2-butiletilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metilamino]-metil]ciclohexan-1-carboxamida y la

- Trans-4-[[[2-dipropilamino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il]metilamino]-metil]ciclohexan-1-carboxamida.

4. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



en la cual W representa un grupo  $\text{NR}_4\text{R}_5$  y  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, con una amina  $\text{NHR}_1\text{R}_2$ , en la cual  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, y un agente de acoplamiento para dar un compuesto de fórmula I.

5. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticos aceptables.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, útil para la

preparación de un medicamento destinado a tratar una patología en que la inhibición de la fosfodiesterasa 5 aporta un beneficio terapéutico.

Nota: los folios 44, 45, Tarjetas  
Archivos Temático y de  
Propietarios, fueron retirados  
para archivar.

25-04-2000

Nota:  
Se retira folio 43 correspondiente  
al Extracto para Publicación  
202040.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha: \_\_\_\_\_

## INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-015525.

Fecha: 6 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo

Nº 382 obra el poder Nº 19670 conferido por SANOFI-

SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose Lloreda Camacho y/o Alfonso Lloreda

Camacho y/o Jose Antonio Lloreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Si.

Revisado \_\_\_\_\_.

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

45  
2000-03-06  
430

**EXPEDIENTE 0-015525**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000 ).

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

**OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:** En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de marzo del 2000.

**EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002**

## DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-25  
430CONCEPTO TECNICO  
EXPEDIENTE  
IPC624  
00 015.525  
A61K 31/1 // 31/13 // 31/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).  
 SI ☒ NO ☒ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,  
Abril 25, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES  
202007

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****PRIMER EXAMEN DE FORMA**

|                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO | 624                            |
| EXPEDIENTE       | 00 015.525                     |
| IPC              | A 61 K 31/12 // 31/13 // 31/16 |

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. En la descripción debe decirse claramente cuál es el problema técnico que se resuelve con la invención y cuáles las ventajas técnicas de los compuestos inventados sobre los conocidos. Hacer las aclaraciones necesarias.
2. En el folio 36, renglón 22, no es claro a qué unidades se refiere. Hacer la aclaración respectiva.
3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES  
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.  
Abril 25, 2000

48

EXPEDIENTE 0-015525

AUTO 0617

2000-05-04  
416

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**DISPONE**

**ARTICULO PRIMERO:** Reconocer personería al doctor Jose Antonio Lloreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

**ARTICULO SEGUNDO:** Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

**ARTICULO TERCERO:** Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

2 MAY 2000

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

Santafé de Bogotá D.C.,

4 MAY 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

**VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**

**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI\_\_\_ NO\_\_\_**

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA**