



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-112574

54. TÍTULO

Un Nuevo Compuesto Para el
Tratamiento de la Impotencia.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/505; C07D 487/04

71. SOLICITANTE

IU BROSTUM.

DOMICILIO

74. APODERADO

Laura Michelsen NINO

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO



03 112574 00

FORMULARIO ÚNICO DE:

PC
ENTRADA EN FA

Superintendencia y Comercio
Radicación: 03112574 00000000
Fecha (MM): 2003-12-26 15:29:03
Trámite: Nue Peticiones 0 1 de 6 (5160) 411 PRESENTAC
Superintendencia y Comercio (COPIN)
Radicación: 03112574 00000000
Fecha (MM): 2003-12-26 15:29:03
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 68

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad,

☐ Capítulo I.

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LIU BAOSHUM

Dirección: RM 101, No. 10, DONG SHENG
YUAN, CHENG FU RD., HAIDIAN
DISTRICT

Nacionalidad o Domicilio: BEIJING

Lugar de Constitución: CHINA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LAURA MICHELSEN NIÑO

Dirección: CALLE 93B No. 12 - 48, Of. 204

Teléfono: 601 9660

Fax: 611 4209

E-mail: turn@turnet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.783.287 TP 67.897

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: LIU BAOSHUM

Dirección: RM 101, No. 10, DONG SHENG YUAN, CHENG FU RD., HAIDIAN
DISTRICT

Nacionalidad o Domicilio: BEIJING, CHINA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CN02/00433

Fecha 21/06/2002

Publicación Internacional No. WO 03/016313

Fecha 27/02/03

6

Título (54) UN NUEVO COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA IMPOTENCIA

(F-6 66)

7

Clasificación Internacional (51) A61K31/505 ; C07D401/04

8

Prioridad

Si

☒

NO

☐

(33) País de Origen

CHINA

CHINA

(32) Fecha

29/06/2001

18/01/2002

(31) Número de Solicitud

01129691.7

02100198.7

9

Comprobante de pago No. 03-94. 690

Fecha 26-12-03

32
2

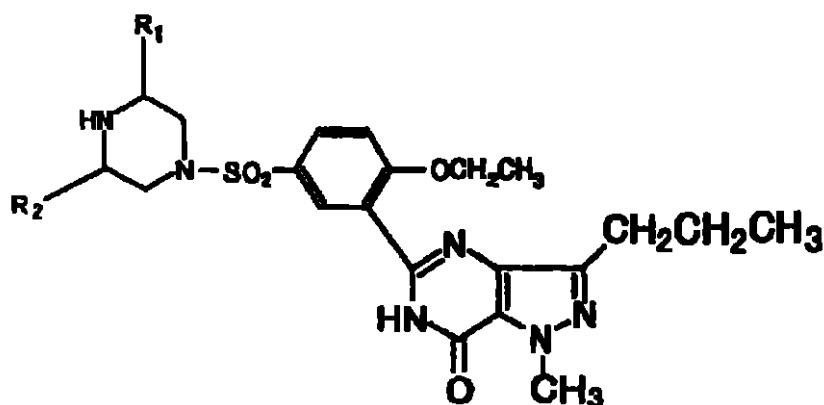
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de representación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuera el caso.
- ☐ Documentos de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Ante final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicitó la concesión de la patente

NOMBRE LAURA MICHELSEN NIÑO

FIRMA: *Laura Michelsen Niño*
C.C. 39.783.287 T.P. 67.897

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3
4

~~SUPERINTENDENCIA COMERCIAL~~
Radicacion : 03112574 00000000 Folios: 60
Fecha (AMB): 2003-12-26 15:29:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Radicacion : 03112574 00000000 Folios: 60
Fecha (AMB): 2003-12-26 15:29:03
Tramite : 002 PRIENTES 0 1 REDUCCION/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 94,690
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2003

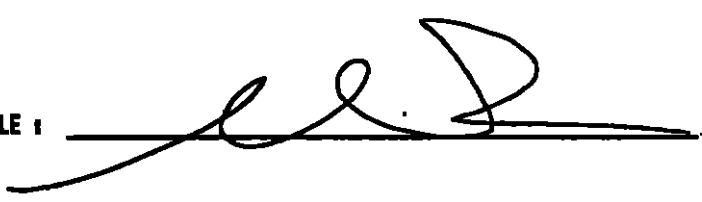
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	8894933	26/12/2003	400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3
4

UN NUEVO COMPUESTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA IMPOTENCIA

CAMPO TÉCNICO

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

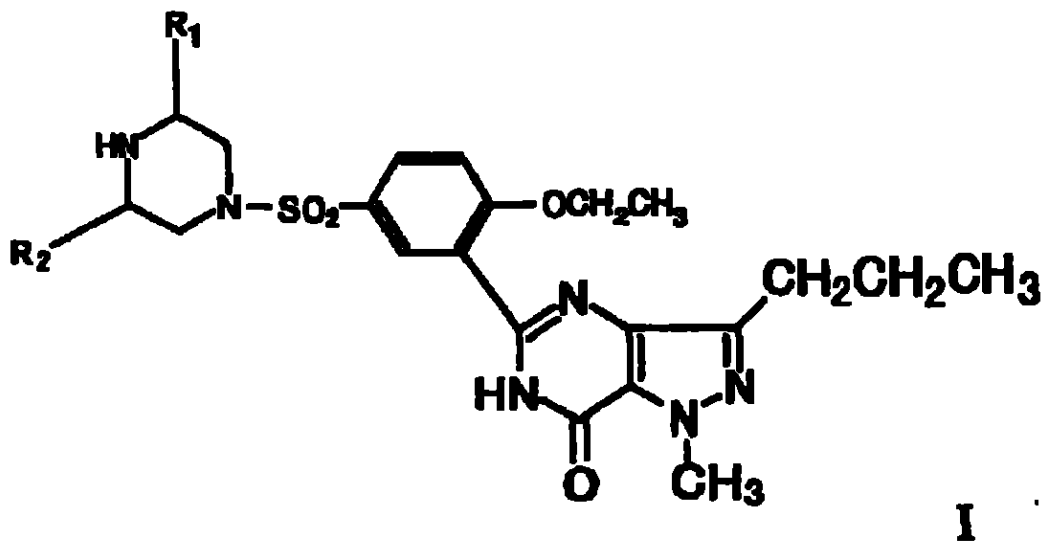
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El Sildenafil es un inhibidor selectivo de fosfodiesterasa cuyo nombre químico es 1-[[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]]-4-metilpiperazina. Este compuesto y su método de preparación así como también su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares fue descrito en CN1124926A; CN1124926A describe el uso de este compuesto para la preparación de medicina en el tratamiento de la disfunción eréctil de animales machos. La CN1168376A describió un nuevo método para la preparación de sildenafil. La CN1246478A describió otro

método para preparar sildenafil. Aunque el Sildenafil es muy efectivo para el tratamiento de disfunción eréctil, la toxicidad y los efectos colaterales del compuesto es alta.

RESUMEN DE LA INVENCION

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



En donde R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, e independientemente ser alquilo C₁₋₆, y preferiblemente

✓
6

metilo, más preferiblemente, R_1 y R_2 están ambos en la forma cis del anillo de piperazina y son ambos metilo.

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

Existen algunos intermedios involucrados en la ruta sintética de la presente invención. Por lo tanto, otro objeto de la invención es proporcionar los intermedios para preparar los compuestos de fórmula (I).

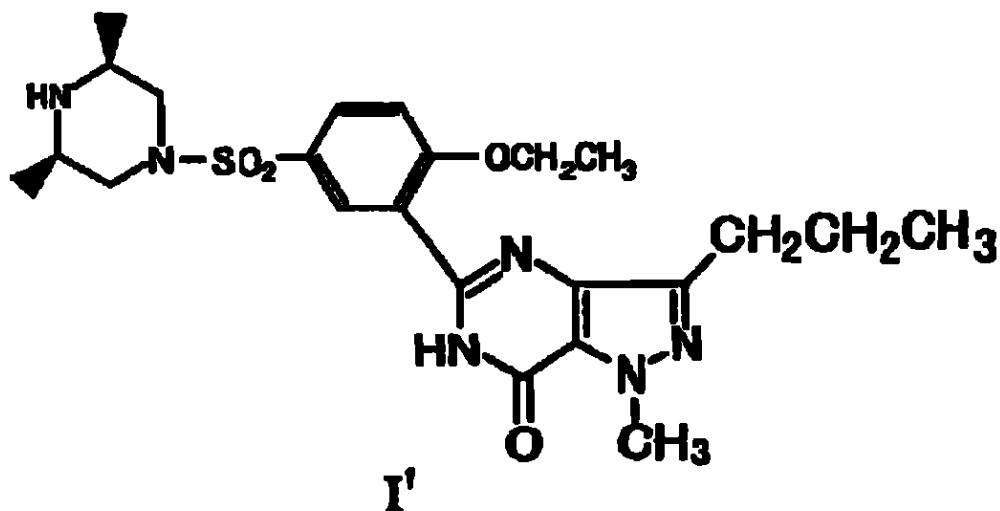
A otro objeto de esta invención es proporcionar la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como componente activo.

Otro objeto de la invención es proporcionar el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar medicina para el tratamiento de enfermedades de impotencia.

De acuerdo con la presente invención, existen dos grupos sustituidos, R_1 y R_2 , y dos átomos de carbono asimétrico sobre el anillo de piperazina de los compuestos de fórmula (I). R_1 y R_2 pueden estar en la 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 todas dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención es el compuesto de fórmula (I) en donde R_1 y R_2 están en la forma cis, y más preferiblemente en el compuesto en donde R_1 y R_2 son ambos metilo y 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-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, es decir el compuesto de fórmula (I'):

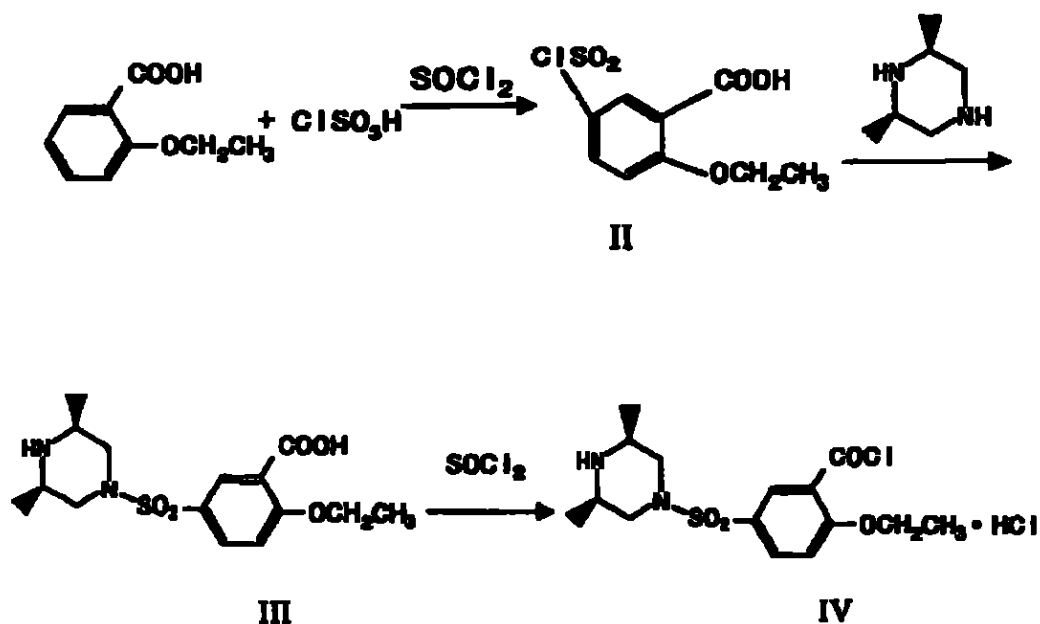


8

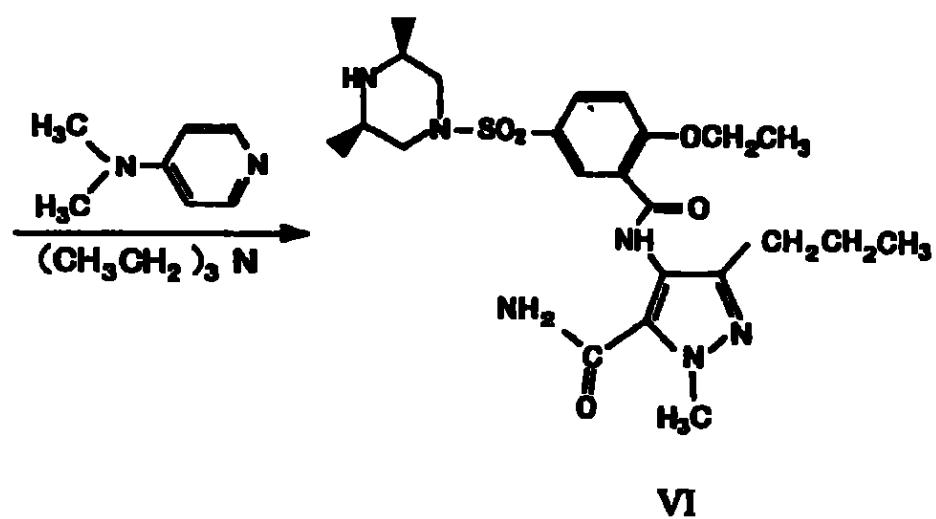
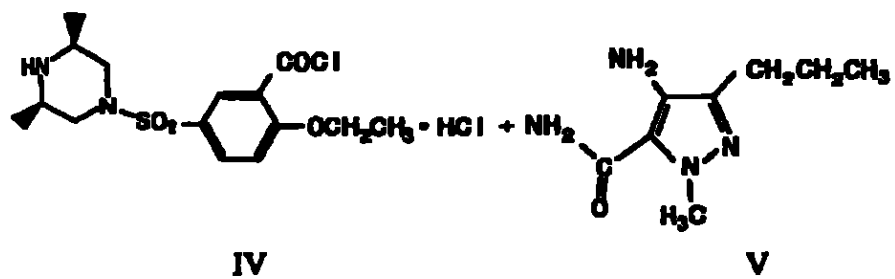
El compuesto de fórmula (I) de la presente invención no es solo efectivo para el tratamiento de enfermedades de impotencia, tales como disfunción eréctil en machos si no también tiene características tales como efectividad medica a largo plazo y baja toxicidad.

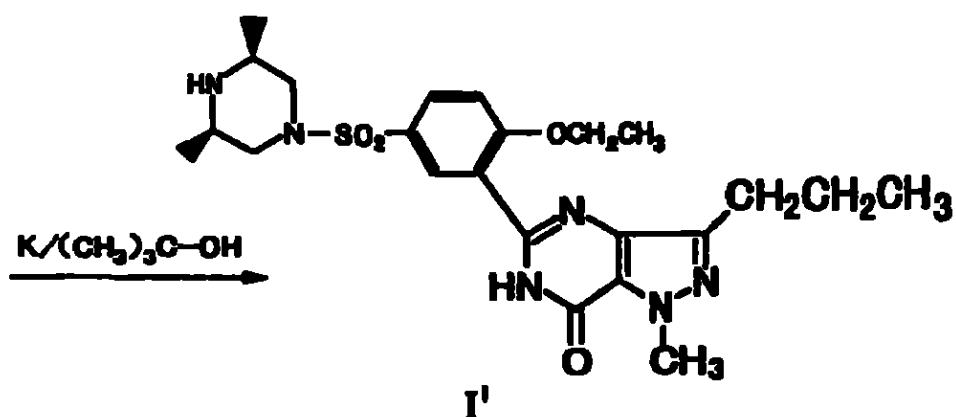
El método para preparar el compuesto de fórmula (I) es descrito en lo sucesivo sobre la base de tomar el compuesto de fórmula (I') como un ejemplo.

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



9





El compuesto de fórmula (I') se preparó como sigue: se hizo reaccionar ácido 2-etoxi benzoico como materia prima con ácido cloro sulfónico en la presencia de bicloruro sulfóxido, obteniendo ácido 5-clorosulfonil-2-etoxi benzoico (compuesto II); haciendo reaccionar el compuesto II con cis-2,6-dimetil piperazina (ver, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 1997, vol.28 (11), pagina 524-525), se obtuvo 2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) ácido benzoico (compuesto III); acilación del compuesto (III): que es un nuevo compuesto, obteniendo 2-etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzoil cloruro (compuesto IV), reaccionando el compuesto IV con el compuesto V (ver el método de síntesis del compuesto de fórmula IX en CN1246478A), en la presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina, obteniendo 4-[[2-

10
11

etoxi-5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-
ilsulfonil)benzamido]]-1-metil-3-n-propilpirazol-5-
carboxamida (compuesto IV), este compuesto es un nuevo
compuesto; la ciclización del compuesto VI en la
presencia de t-butóxido de potasio obtuvo 5-[[2-etoxi-5-
(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)fenil]]-1-metil-3-
n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidín-7-ona
(compuesto I').

DESCRIPCIÓN DETALLA DE LA INVENCION

El método para preparar los compuestos de fórmula (I') de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en lo sucesivo por ejemplo. Se debe entender que los ejemplos de los métodos de preparación son solamente con el propósito de ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos. Cualquier modificación bajo el concepto de la presente invención a los métodos de preparación de la presente invención pertenecen todos los alcances de la presente invención.

11
12

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

En un recipiente de tres cuellos de 250 ml, se agregó ácido 2-etoxi benzoico (50g, 0,30 mol) gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de sulfóxido de dicloruro (22 ml, 0,30 mol) y ácido clorosulfónico (82,6 ml, 1,24 mol) bajo agitación. Al mismo tiempo, la temperatura de la mezcla de reacciones mantuvo por debajo de 25° C. la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se vertió en agua de hielo con agitación, y apareció un depósito blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío, dando 64,4g de producto crudo como sólido blanco (II) (rendimiento 81%) p. f. 108-110° C. el producto crudo se utilizó 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 recipiente de tres cuellos de 250 ml, se agregaron 52,6g (0,23 mol) de cis-2,6-dimetilpiperazina a la

12
13

suspensión del compuesto (II) (53g, 0,20 mol) en agua (170 ml) a aproximadamente 10° C con agitación, a la vez la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20° C. la reacción se agitó entonces a 10° C durante otras 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con agua de hielo, se secó, y se reflujo en acetona durante 1 hora, y se purificó, dando 48 g del compuesto (III) (rendimiento 70%) como un cristal blanco, p. f. 260,5-273,0 °C (Dec). HRMN (DMSO)δ: 7,72-7,75(2H, H-4 y H-6 sobre el anillo de benceno), 7,26-7,28(1H, H-3 sobre anillo de benceno), 4,12-4,17(2H, -CH₂- sobre -OCH₂CH₃), 3,5-3,53 (2H, -CH₂- sobre el anillo de piperazina), 2,89-2,92 (2H, -CH- sobre anillo de piperazina) ,1,80-1,86 (2H, -CH₂- sobre anillo de piperazina), 1,31-1,34 (3H, -CH₃ sobre -OCH₂CH), 1,0-1,46 (6H, -CH₃ sobre anillo de piperazina).

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

El compuesto (III) (34,2g, 0,1 mol) y bicloruro sulfóxido (73,0 ml, 0,5 mol) se cargó en un frasco de tres cuellos de 250 ml y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo

durante 3 horas, el dicloruro sulfóxido que no reaccionó fue entonces evaporado bajo vacío. El acetato de etilo se agregó en el residuo, se agitó. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, se secó bajo vacío, dio 29,4g (74%) del compuesto (IV) como un sólido amarillo. P.f. 206,0-209,5° C. HRMN(D₂O)δ: 8,0(1H, H-6 sobre benceno), 7,74-7,76 (1H, H-4 sobre benceno), 7,14-7,16(1H, H-3 sobre benceno), 4,08-4,11 (2H, -CH₂- sobre -OCH₂CH₃), 3,74-3,77 (2H, -CH₂- sobre anillo de piperazina), 3,32 (2H, -CH- sobre anillo de piperazina), 2,19-2,25 (2H, -CH₂- sobre el anillo de piperazina), 1,24-1,27 (3H, -CH₃ sobre -OCH₂CH₃), 1,09-1,10 (6H, -CH₃ sobre anillo de piperazina).

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

En un recipiente de tres cuellos de 500 ml, se agregaron 125 ml de cloruro de metileno 9,1 g (0,05 mol) de 1-metil-4-amino-3-n-propil pirazol-5-formamida (V), 0,06 g (0,0005 mol) de 4-dimetilaminopiridina y 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina sucesivamente y luego la mezcla se enfrió

14
15

a menos de 10° C. Una solución del compuesto (IV) (25,80g, 0,065 mol) en cloruro de metileno (125 ml) se agregó gota a gota en la mezcla y luego se agitó a esta temperatura durante 2 horas. El solvente se evaporó, luego se agregó el agua al residuo. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo, dando 19,2g de compuesto (VI) como un sólido gris-blanco, p. f. 197-198,5° C (rendimiento 76%), HRMN (CDCl₃)δ: 8,62(1H, H-6 sobre el anillo de benceno), 7,90-7,92 (1H, H-4 sobre anillo de benceno), 7,90 (1H, -CO-NH-), 7,17-7,27 (1H, H-3 sobre anillo de benceno), 5,73(1H, -NH- sobre anillo de piperazina), 4,37-4,41 (2H, -OCH₂CH₃), 4,06 (3H, N-CH₃), 3,63-3,66 (2H, -CH₂- sobre anillo de piperazina), 3,0 (2H, -CH- sobre anillo de piperazina), 2,52-2,56 (2H, -CH₂CH₂CH₃), 1,84-1,90 (2H, -CH₂- sobre anillo de piperazina), 1,65-1,69 (2H, -CH₂CH₂CH₃), 1,58-1,63 (3H, -OCH₂CH₃), 1,03-1,05 (6H, -CH₃ sobre anillo de piperazina), 0,94-0,97(3H, -CH₂CH₂CH₃).

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

16

En un recipiente de tres cuellos de 250 ml, se agregó 1,8 g (0,046 mol) de potasio metálico y 96 ml de alcohol ter-butílico seco, luego a la mezcla se agregó 19 g (0,00387 mol) del compuesto. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 8 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron 96 ml de agua y el pH se ajustó a 7,0 al agregar 0,5 moles/l de ácido clorhídrico, dando el precipitado y luego permaneciendo durante 1 hora a una temperatura por debajo de 10° C. El precipitado se filtró, se lavó con agua de hielo, secado y 17,0 g de compuesto (I') (producción 93%) como un cristalino blanco. P. f. 202,2-203,2° C. HRMN (MeOD)δ: 8,15(1H*H-6 sobre el anillo de benceno), 7,90-7,93 (1H*H-4 sobre anillo de benceno), 7,36-7,38 (1H, H-3 sobre anillo de benceno), 4,32 (2H, -OCH₂CH₃), 4,23 (3H, N-CH₃), 3,75-3,78 (2H, -CH₂- sobre anillo de piperazina), 3,10 (2H, CH- sobre anillo de piperazina), 2,86-2,89 (2H, -CH₂CH₂CH₃), 2,04-2,10 (2H, -CH₂- sobre anillo de piperazina), 1,80-1,84 (2H, -OCH₂-CH₂CH₃), 1,45-1,48 (3H, -OCH₂CH₃), 1,14-1,17 (6H, -CH₃ sobre anillo de piperazina), 0,97-1,01(3H, -CH₂CH₂CH₃). Si es necesario el compuesto de fórmula (I') puede ser convertido en sus sales farmacéuticamente aceptables por método convencional.

10
17

Los inventores de la presente invención descubrieron que el compuesto de la presente invención es muy efectivo para el tratamiento de enfermedades de disfunción eréctil masculina y tiene una menor toxicidad y efectos colaterales. Resultados específicos de ensayos farmacodinámicos y de toxicidad se resumen como sigue:

Ejemplo 6 Ensayos farmacodinámicos

Ensayo 1. Ensayo de la erección del pene del compuesto de fórmula (I') en ratas con testículos removidos.

Los resultados indicaron que el periodo latente de la erección del pene por irritación eléctrica (10 V) puede ser acortada significativamente ($P < 0,05$ y $P < 0,01$) en ratas a las que se administró la fórmula del compuesto (I') a una dosificación de 24 mg/kg y 12 mg/kg, respectivamente. Este resultado es el mismo con el otro compuesto de sildenafil ($P < 0,01$).

Ensayo 2. Efecto del compuesto de fórmula (I') sobre la función sexual en ratones con los testículos removidos.

18

Resultado a. El resultado muestra que el periodo latente en el cual los ratones macho montan los ratones hembra puede ser acortado significativamente ($P < 0,05$ y $P < 0,01$) después de la administración del compuesto de fórmula (I') en dosificación de 24 mg/kg y 12 mg/kg respectivamente.

Resultado b. El resultado muestra que las veces que montaron sobre los ratones hembra por los ratones macho (veces de intercambio sexual) pueden ser incrementadas significativamente ($P < 0,05$ y $P < 0,01$) cuando los ratones macho se les administro el compuesto de fórmula (I') en la dosificación de 24 mg/kg y 12 mg/kg respectivamente.

Ejemplo 7 Ensayo de toxicidad

Se observó que por medio del uso del método Bliss que la mitad de la dosificación letal (LD_{50}) es 901,5 mg/kg cuando los ratones fueron administrados con el compuesto de fórmula (I') oralmente por alimentación forzada.

El límite de confianza de 95% es 772,5-1052,1 mg/kg.

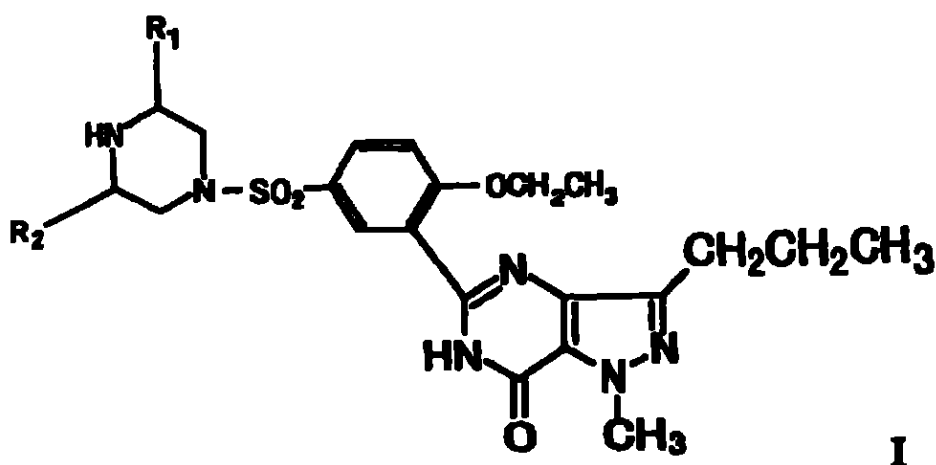
~~18~~
19

De acuerdo con el "Chenese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics", 1999, 4(3), 237-240, el LD₅₀ del compuesto sildenafil es 625 mg/kg cuando los ratones macho fueron administrados oralmente en una dosis única, y el límite de confianza de 95% es de 50-672 mg/kg.

✓
20

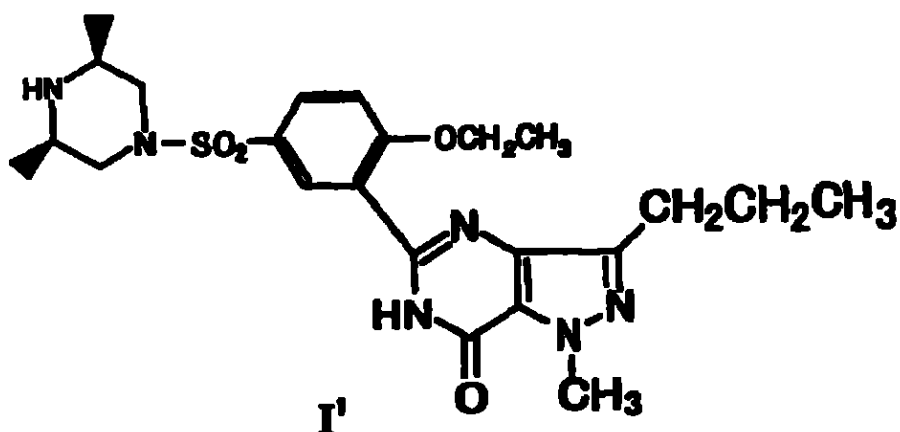
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I); o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo:



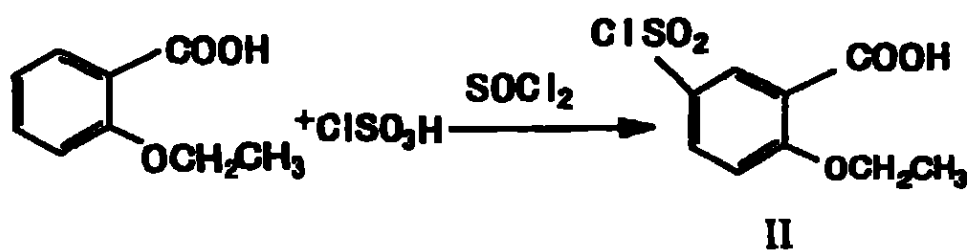
En donde R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes, e independientemente ser alquilo C_{1-6} .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es 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, y dicho compuesto tiene la estructura de la fórmula (I') como sigue:

26
21

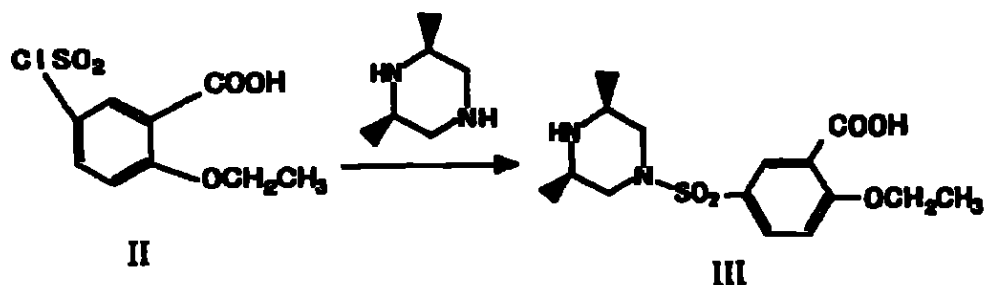
3. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I'), comprende las siguientes etapas:

- a. Hacer reaccionar ácido 2-etoxi benzoico, como materiales de partida, con ácido clorosulfónico en la presencia de dicloruro sulfúrico, obtenida 5-clorosulfonil-2-etoxi ácido benzoico (compuesto II);

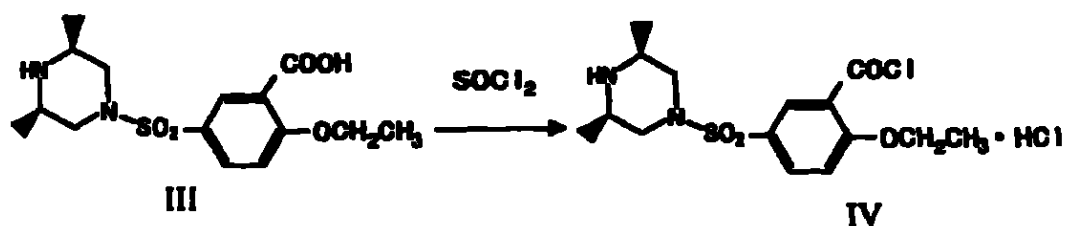


7
n

- b. Hacer reaccionar el compuesto II con *cis*-2,6-dimetil piperazina, obteniéndose ácido 2-etoxi-5-(*cis*-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil) benzoico (compuesto III);



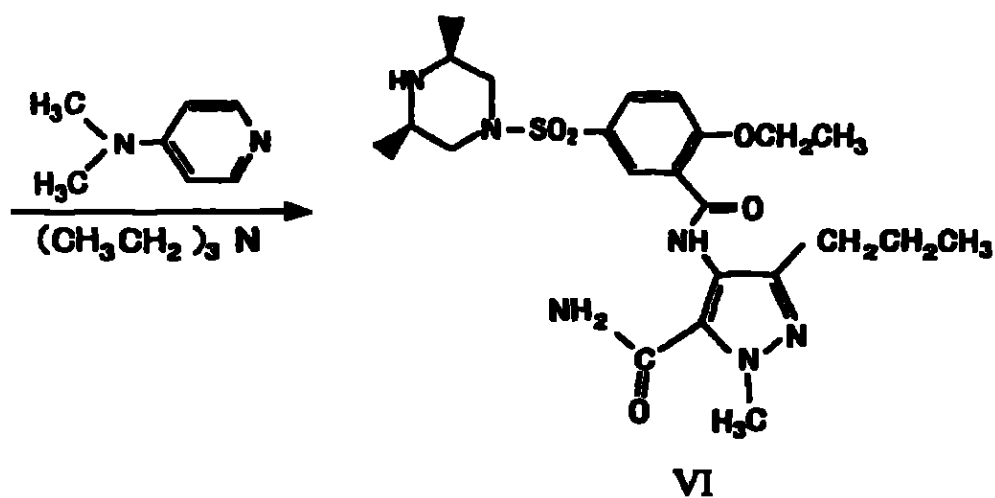
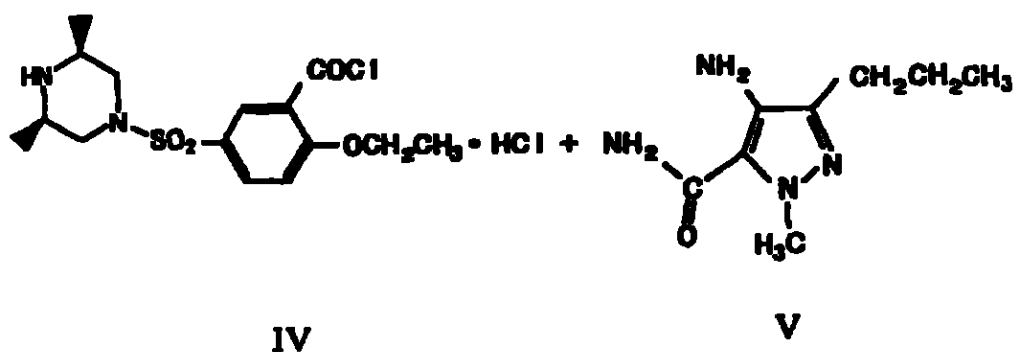
- c. Acilar el compuesto III, obteniéndose cloruro de 2-etoxi-5-(*cis*-2,6-dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzoilo (IV);



- d. Hacer reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V) en la presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina, obteniéndose 4-[2-etoxi-5-(*cis*-2,6-

22
23

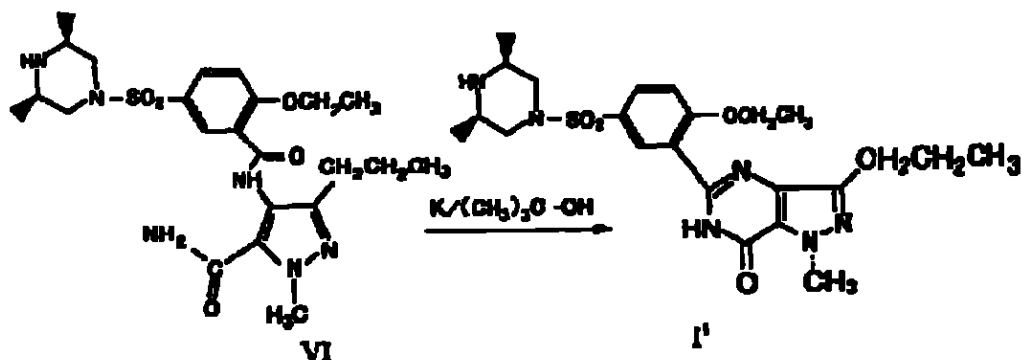
dimetilpiperazin-4-ilsulfonil)benzamido]-1-
metil-3-n-propipirazol-5-carboxamida (compuesto
IV) ;



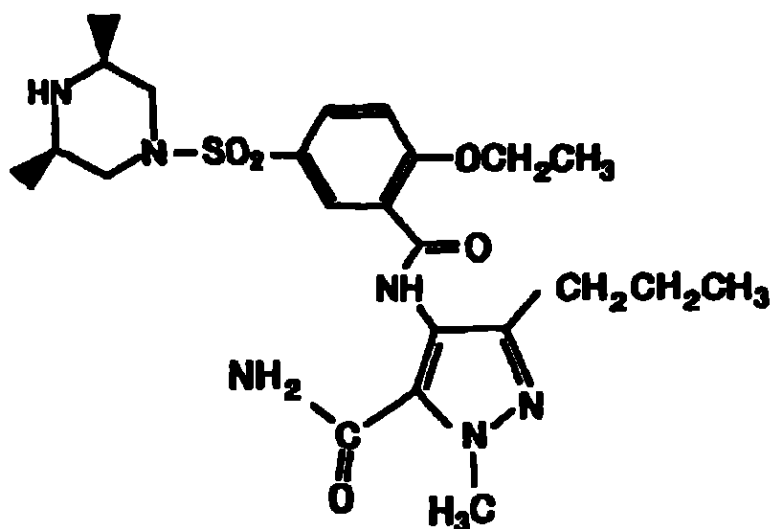
e. Ciclizar el compuesto VI en la presencia de t-
butóxido de potasio, obteniéndose 5-[[2-etoxi-
5-(cis-2,6-dimetilpiperazin-4-

23
24

ilsulfonil) fenil]]-1-metil-3-n-propil-7,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (I').



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

24
25

VI

5. Una composición farmacéutica para tratar una impotencia, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, como un componente activo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde 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-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

~~25~~
26

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de medicina para el tratamiento de enfermedades de impotencia.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde 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-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

30

27

RESUMEN

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula (I) que son inhibidores selectivos de fosfodiesterasa, sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. La presente invención también suministra métodos para preparar los compuestos de fórmula (I) y nuevos intermedios involucrados en las rutas sintéticas de los compuestos de fórmula (I). los compuestos de fórmula (I) de la presente invención no solo son efectivos para el tratamiento de enfermedades de impotencia, tal como la disfunción eréctil masculina, si no también tienen tales características como efectividad de largo termino medica y baja toxicidad.

A New Compound for The Treatment of Impotence

TECHNICAL FIELD

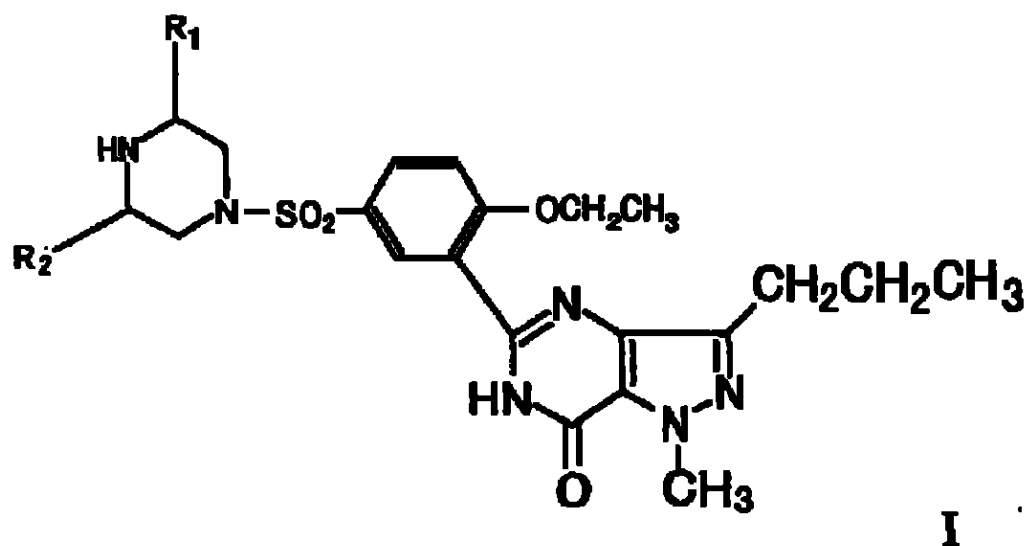
This invention relates to new compounds for the treatment of impotence. In particular, the present invention relates to new compounds for the treatment of impotence, their preparation method and their use.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Sildenafil is a selective inhibitor of phosphodiesterase whose chemical name is 1-[[4-ethoxy-3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)phenylsulphonyl]]-4-methylpiperazine. This compound and its preparation method as well as its use in treating cardiovascular diseases was disclosed in CN1124926A; CN1124926A disclosed the use of this compound in preparing medicine for treating erection dysfunction of male animals. CN1168376A disclosed a new method for preparing sildenafil. CN1246478A disclosed another method for preparing sildenafil. Although sildenafil is very effective on treating male erectile dysfunction, the toxicity and side effects of the compound is high.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a new selective inhibitor of phosphodiesterase, i.e. the compound of formula (I) and its pharmaceutically acceptable salts or its stereoisomers. Such compound has the structure of formula (I):



Wherein, R_1 and R_2 may be the same or different, and independently be C_{1-6} alkyl, and preferably methyl, more preferably, R_1 and R_2 are both in the cis-form of piperazine ring and are both methyl.

30
29

Another object of the present invention is to provide the method for preparing the compound of formula (I).

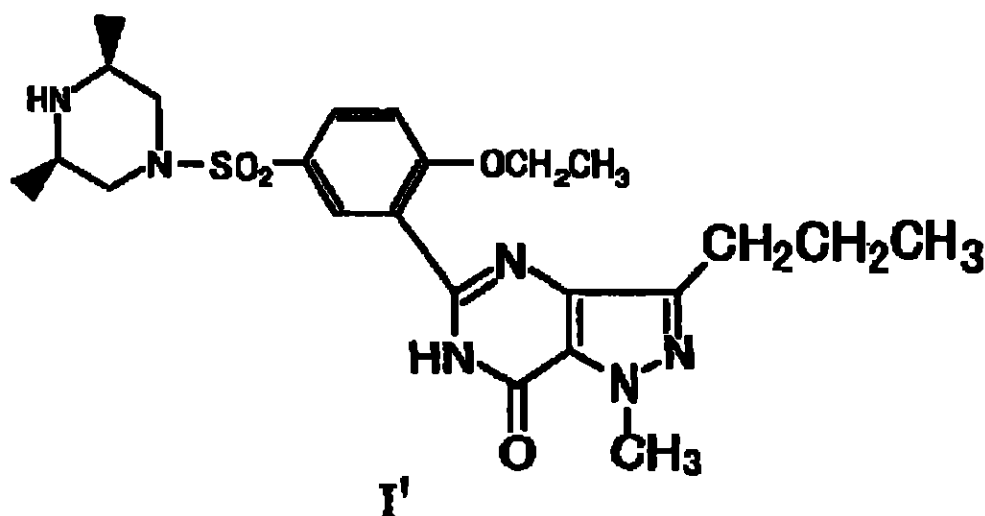
There are some new intermediates involved in the synthetic route of the present invention. Therefore, another object of the invention is to provide the intermediates for preparing of compounds of formula (I).

Still another object of the invention is to provide the pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) as active component.

Another object of the invention is to provide the use of the compounds of formula (I) for preparing medicine for the treatment of impotence diseases.

According to the present invention, there are two substituted groups, R_1 and R_2 , and two asymmetrical carbon atoms on piperazine ring of the compounds of formula (I). R_1 and R_2 can be in cis- or trans- form of the piperazine ring. Therefore, the compounds of formula (I) are presented as various stereoisomers. These isomers and their pharmaceutically acceptable salts are all in the scope of compounds of the present invention.

Preferably, the compound of the present invention is the compounds of formula (I) wherein R_1 and R_2 are in the cis-form, and most preferably is the compound wherein R_1 and R_2 are both methyl and in cis-form. Its chemical name is: 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)phenyl]]-1-methyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-d] pyrimidin-7-one, i.e., the compound of formula (I'):

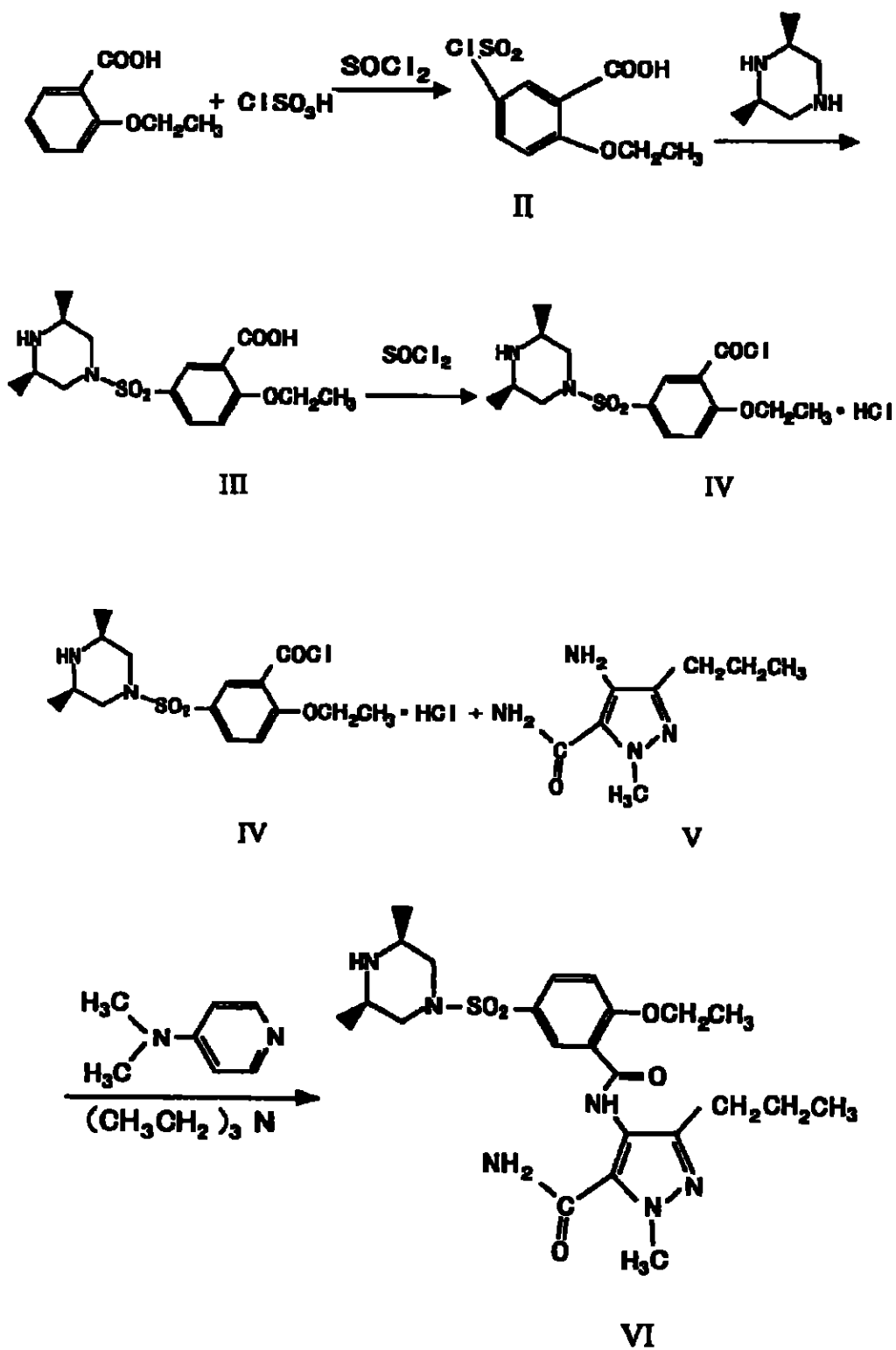


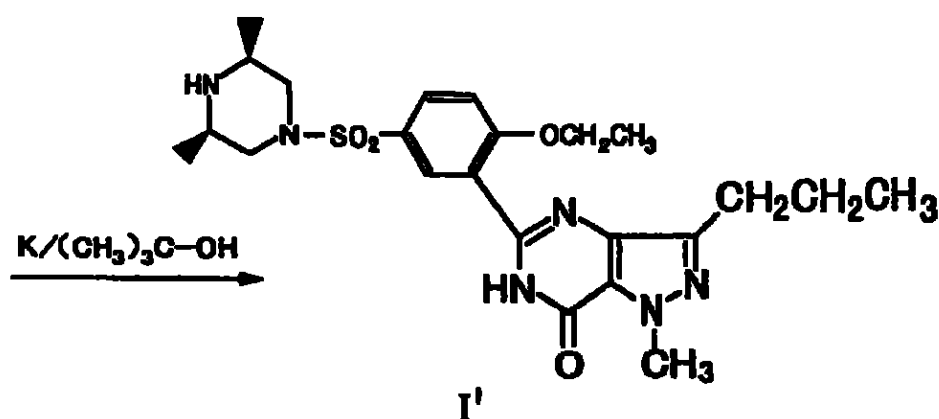
The compound of formula (I) of the present invention is not only effective for the treatment of impotence diseases, such as male erectile dysfunction, but also have such features as long-lasting medical effectiveness and lower toxicity.

The method for preparing the compound of formula (I) is hereinafter described on the basis of taking formula (I') compound as an example.

The synthetic route of the compounds of formula (I') of the present invention is

illustrated as follows:





The compound of formula (I') was prepared as follow: reacting 2-ethoxy benzoic acid as raw materials with chlorosulfonic acid in the present of sulfoxide dichloride, obtained 5-chlorosulphonyl-2-ethoxy benzoic acid (compound II); reacting compound II with cis-2,6-dimethyl piperazine (see, Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 1997, vol.28(11), page 524~525), obtained 2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl) benzoic acid (compound III); acylation of compound (III) which is a new compound, obtained 2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl) benzoyl chloride (compound IV) reacting compound IV with compound V (see the synthesis method of the compound of formula IX in CN1246478A), in the present of 4-dimethylaminopyridine and triethylamine, obtained 4-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)benzamido]]-1-methyl-3-n-propylpyrazole-5-carbox amide(compound VI), this compound is a new compound; cyclization of compound VI in the present of potassium t-butoxide, obtained 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl) phenyl]]-1-methyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-7-one (compound I').

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The method for preparing the compounds of formula (I') of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts is hereinafter described by examples. It should be understood that the examples of the preparation methods are only for the purpose of illustrating the present invention and the invention is not limited to the examples. Any modifications under the concept of the present invention to the preparation methods of the present invention all belong to the scopes of the present invention.

Example 1 Preparation of 5-chlorosulphonyl-2-ethoxy benzoic acid (II)

In a 250ml three-neck flask, 2-ethoxy benzoic acid (50g, 0.30mol) was added

31
32

dropwise to an ice-cooled mixtures of sulfoxide dichloride (22 ml, 0.30mol) and chlorosulfonic acid (82.6ml, 1.24mol) under stirring. At the same time, the temperature of the reacting mixture was kept below 25°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then poured into ice water with stirring, and white deposit appeared. The reaction mixture was stirred for another 1 hour and filtered, washed with water and dried in vacuum, gave 64.4g of crude product as white solid (II) (yield 81%). m.p. 108-110°C. The crude product was used directly in the next step without further purification.

Example 2 Preparation of 2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl) benzoic acid (III)

In 250ml three-neck flask, 52.6g(0.23mol) of cis-2, 6-dimethylpiperazine was added to the suspension of compound (II) (53g, 0.20mol) in water (170ml) at about 10 °C with stirring, at the same time the temperature of reacting mixture was kept below 20°C. The reaction was then stirred at 10°C for another 2 hours. The precipitate was filtered, ice-water washed, dried, and refluxed in acetone for 1 hour, and purified, gave 48g compound (III)(yield 70%) as white crystalline, m.p. 260.5-273.0 °C (Dec.). HNMR(DMSO) δ 7.72-7.75(2H $\square$ H-4 and H-6 on benzene ring) $\square$ 7.26-7.28(1H $\square$ H-3 on benzene ring), 4.12-4.17(2H $\square$ -CH₂- on -OCH₂CH₃) $\square$ 3.5-3.53(2H $\square$ -CH₂- on piperazine ring) $\square$ 2.89-2.92(2H $\square$ -CH- on piperazine ring) $\square$ 1.80-1.86(2H $\square$ -CH₂- on piperazine ring) $\square$ 1.31-1.34(3H $\square$ -CH₃ on -OCH₂CH₃) $\square$ 1.0-1.04(6H $\square$ -CH₃ on piperazine ring).

Example 3 Preparation of 2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl) benzoyl chloride(IV)

Compound (III) (34.2g, 0.1mol) and sulfoxide dichloride (73.0ml, 0.5mol) was charged into a 250ml three-neck flask and the resulting mixture was heated under reflux for 3 hours. The unreacted sulfoxide dichloride was then evaporated under vacuum. The ethyl acetate was added into the residue, and stirred. The precipitate was filtered, washed with ethyl acetate, dried under vacuum, gave 29.4g (74%) compound (IV) as a yellow solid. m.p., 206.0-209.5°C. HNMR(D₂O) δ 8.0(1H $\square$ H-6 on benzene) $\square$ 7.74-7.76(1H $\square$ H-4 on benzene) $\square$ 7.14-7.16(1H $\square$ H-3 on benzene) $\square$ 4.08-4.11(2H $\square$ -CH₂- on -OCH₂CH₃) $\square$ 3.74-3.77(2H $\square$ -CH₂- on piperazine ring) $\square$

22
33

3.32(2H□-CH -on piperazine ring)□2.19-2.25(2H□-CH₂- on piperazine ring)□
1.24-1.27(3H□-CH₃ on -OCH₂CH₃)□1.09-1.10(6H□-CH₃ on piperazine ring).

Example 4 Preparation of 4-[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl) benzamide] -1-methyl-3-n-propyl pyrazole-5-carboxamide(VI)

In a 500ml three-neck flask, 125ml of methylene chloride, 9.1g(0.05mol) of 1-methyl-4-amino-3-n-propyl pyrazole-5-formamide (V), 0.06g(0.0005mol) of 4-dimethylaminopyridine and 10.1g(0.1mol)of triethylamine were added successively and then the mixture was cooled to below 10°C. A solution of of the compound (IV) (25.80g, 0.065mol) in methylene chloride (125ml) was added dropwise into the mixture and then stirred at this temperature for 2 hours. The solvent was evaporated, then water was added to the residue. The solid was filtered and washed with ethyl acetate, gave 19.2g compound (VI) as a grey-white solid , m.p.197-198.5°C (yield 76%). HNMR(CDCl₃)δ□8.62(1H□H-6 on benzene ring)□7.90-7.92(1H□H-4 on benzene ring)□7.90(1H□-CO-NH-)□7.17-7.27(1H□H-3 on benzene ring)□5.73(1H□-NH- on piperazine ring)□4.37-4.41(2H□-OCH₂CH₃)□4.06(3H□N-CH₃)□3.63-3.66(2H□-CH₂- on piperazine ring)□3.0(2H□-CH- on piperazine ring)□2.52-2.56(2H□-CH₂CH₂CH₃)□1.84-1.90(2H□-CH₂- on piperazine ring)□1.65-1.69(2H□-CH₂CH₂CH₃)□1.58-1.63(3H□-OCH₂CH₃)□1.03-1.05(6H□-CH₃ on piperazine ring)□0.94-0.97(3H□-CH₂CH₂CH₃).

Example 5 Preparation of 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)phenyl]]-1-methyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7- one (I')

In a 250ml three-neck flask, 1.8g(0.046mol)of metallic potassium and 96ml of dry tert-butyl alcohol were added, then to the mixture 19g(0.0387mol) of compound (□) was added. The mixture was heated to reflux with stirring for 8 hours, then cooled to room temperature. 96ml of water was added and the pH was adjusted to 7.0 by adding 0.5mol/l of hydrochloric acid, giving precipitate and then standing for 1 hour at a temperature below 10°C. The precipitate was filtered, washed with ice-water,

34

dried and gave 17.0g compound (I') (yield 93%) as white crystalline. m.p. 202.2-203.2 °C. HNMR(MeOD) δ 8.15(1H, H-6 on benzene ring), 7.90-7.93(1H, H-4 benzene ring), 7.36-7.38(1H, H-3 on benzene ring), 4.32(2H, -OCH₂CH₃), 4.23(3H, N-CH₃), 3.75-3.78(2H, -CH₂- on piperazine ring), 3.10(2H, -CH- on piperazine ring), 2.86-2.89(2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.04-2.10(2H, -CH₂- on piperazine ring), 1.80-1.84(2H, -OCH₂CH₂CH₃), 1.45-1.48(3H, -OCH₂CH₃), 1.14-1.17(6H, -CH₃ on piperazine ring), 0.97-1.01(3H, -CH₂CH₂CH₃). If necessary, the compound of formula (I') may be converted into its pharmaceutically acceptable salts by conventional method.

The inventors of the present invention discovered that the compound of the present invention is very effective for treating male erectile dysfunction diseases and has lower toxicity and side effects. Specific results of pharmacodynamics and toxicity test are summarized as follows:

Example 6 Pharmacodynamics test

Test 1. Penis erection test of the compound formula (I') in rats with testis removed

The result indicates that the latent period of penis erection by electric irritation (10V) can be significantly shortened ($P < 0.05$ and $P < 0.01$) in rats administered the compound formula (I') at the dosage of 24mg/kg and 12mg/kg, respectively. This result is the same as another compound sildenafil ($P < 0.01$).

Test 2. Effect of the compound formula (I') on the sexual function in mice with testis removed

Result a. The result shows that latent period which male mice catch female mice can be significantly shortened ($P < 0.05$ and $P < 0.01$) after administration of the compound of formula (I') at the dosage of 24mg/kg and 12mg/kg, respectively.

Result b. The result shows that the times of back-climbing on female mice by male mice (times of sexual intercourse) can be significantly increased ($P < 0.05$ and $P < 0.01$) when the male mice was administered the compound formula (I') at the dosage of 24mg/kg and 12mg/kg, respectively.

Example 7 Toxicity test

It was observed by using Bliss method that the half-lethal dosage (LD_{50}) is 901.5 mg/kg when mice were administered the compound formula (I') orally by gavage.

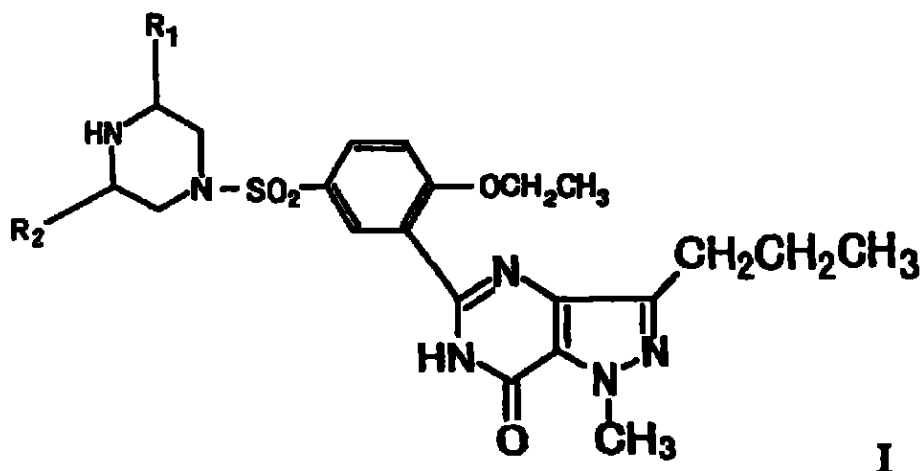
The confidence limit of 95% is 772.5-1052.1mg/kg.

According to the "Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics", 1999□4(3)□237-240, the LD₅₀ of the compound sildenafil is 625mg/kg when male mice were administrated orally in the single dose, and the confidence limit of 95% is 50-672mg/kg.

36

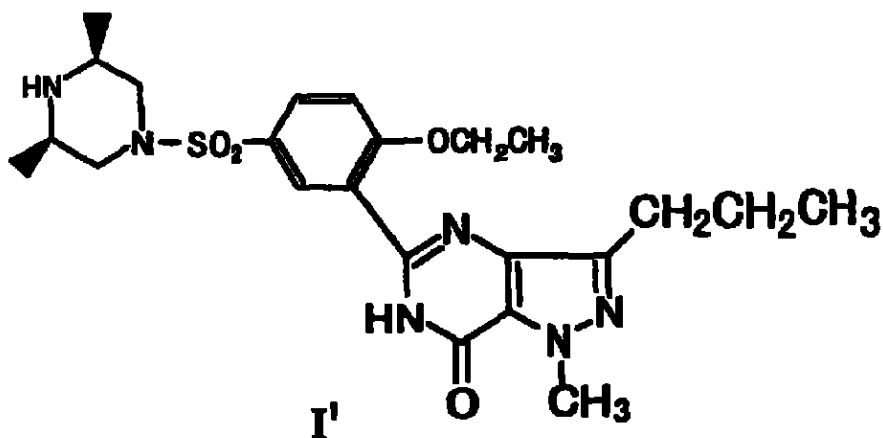
Claims

1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or a stereoisomer thereof:



Wherein, R₁ and R₂ may be the same or different and independently be C₁₋₆ alkyl.

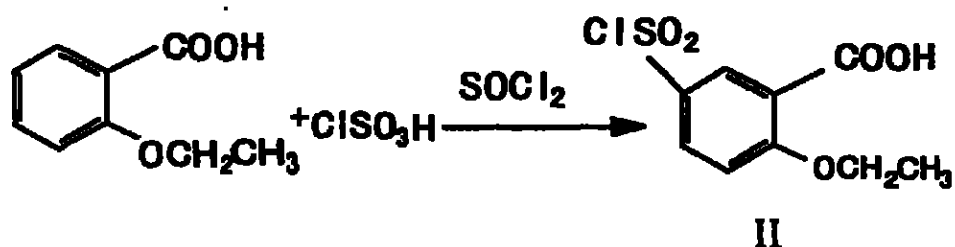
2. The compound according to claim 1, wherein said compound is 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)phenyl]]-1-methyl-3-n-propyl-1,7,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, and said compound has the structure of formula (I') as follows:



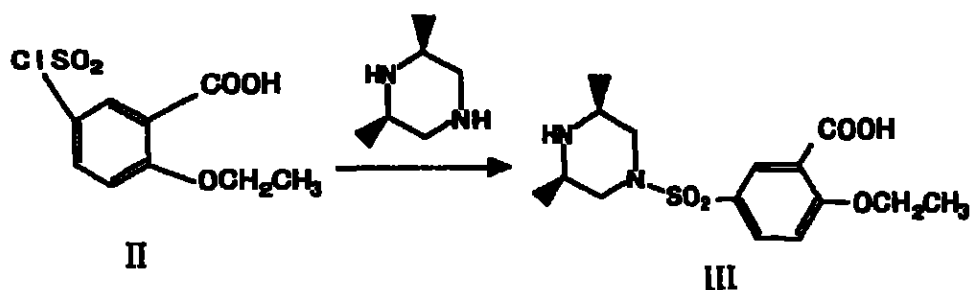
3. A method for preparing the compound of formula (I'), comprising the following steps:

a. reacting 2-ethoxy benzoic acid, as raw materials, with chlorosulfonic acid in the presence of sulfoxide dichloride, obtained 5-chlorosulphonyl-2-ethoxy benzoic acid (compound II)□;

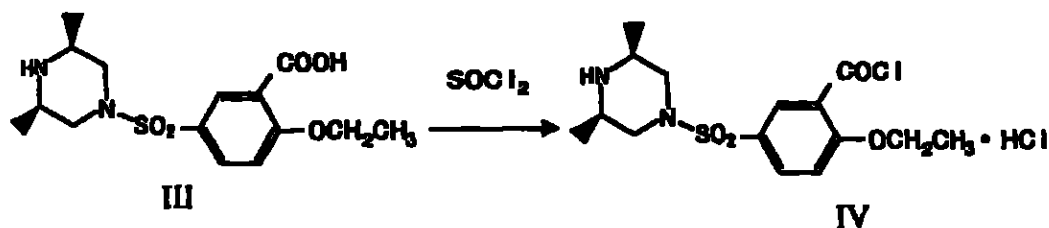
36
32



b. reacting the compound II with cis-2,6-dimethyl piperazine, obtained 2-ethoxy-5-(cis-2, 6-dimethyl piperazin-4-ylsulphonyl) benzoic acid (compound III);

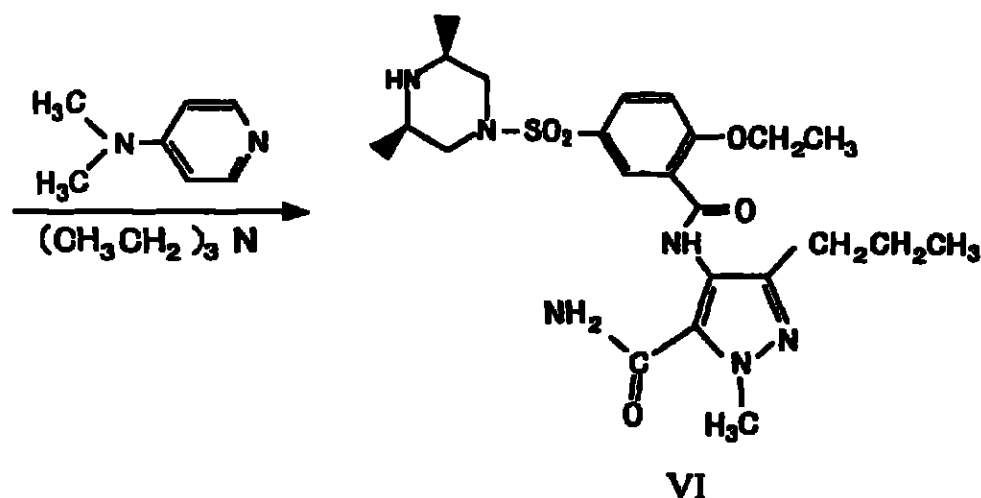
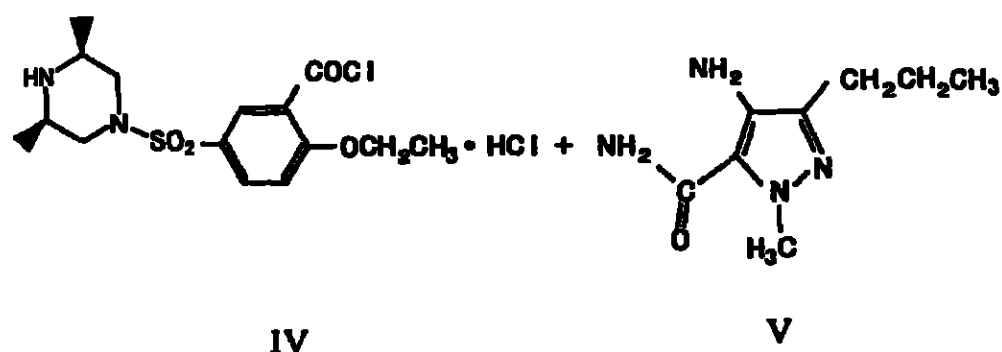


c. acylation of the compound III, obtained 2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)benzoylchloride(IV)□;

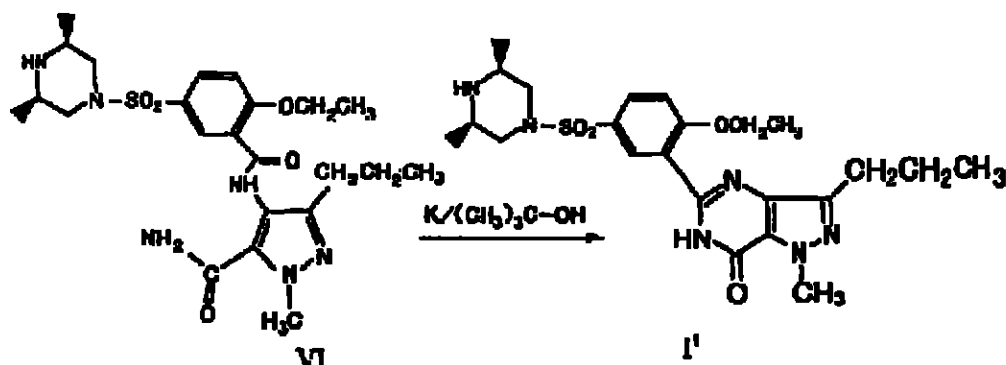


d. reacting the compound (IV) with the compound (V) in the present of 4-dimethylaminopyridine and triethylamine, obtained 4-[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)benzamido]-1-methyl-3-n-propylpyrazole-5-carboxamide (compound VI);

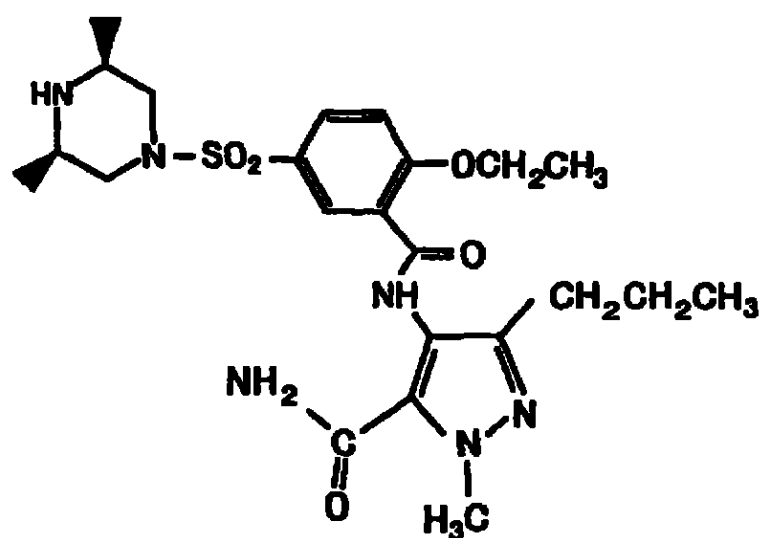
72/80



e. cyclization of the compound VI in the present of potassium t-butoxide, obtained 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d] pyrimidin-7-one (I') .



4. A compound of formula (VI), which is 4-[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulfonyl)benzamido]-1-methyl-3-n-propyl-pyrazole-5-carbox amide, having the structure as follow:



VI

5. A pharmaceutical composition for treating impotence, comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), its pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers, as an active component, and a pharmaceutical acceptable carrier.

6. The pharmaceutical composition according to claim 5, wherein the compound of formula (I) is 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)phenyl]]-1-methyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.

7. Use of a compound of formula (I) in preparing medicine for the treatment of impotence diseases.

8. The use according to claim 7, wherein the compound of formula (I) is 5-[[2-ethoxy-5-(cis-2,6-dimethylpiperazin-4-ylsulphonyl)phenyl]]-1-methyl-3-n-propyl-7,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.

3/5
40

Abstract

The present invention relates to new compounds of formula (I) which are selective inhibitors of phosphodiesterase, their pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers. The present invention also provides methods for preparing the compounds of formula (I) and new intermediates involved in the synthetic route of the compounds of formula (I). The compounds of formula (I) of the present invention are not only very effective for treatment of impotence diseases, such as male erectile dysfunction, but also have such features as long-lasting medical effectiveness and lower toxicity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN02/00433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487 / 04 A61K31/505

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6, IPC7, C07D, A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI,EPODOC, PAJ, CNPAT, CA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP0463756A1(PFIZER INC.), 02 Jan 1992, Full text	1-8
A	CN1124926A (PFIZER RES & DEV) , 19 Jan. 1996, Full text	1-8
A	CN1168376A (PFIZER RES & DEV) , 24 Dec 1997, Full text	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim (8) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11-11-2002

Date of mailing of the international search report

12 DEC 2002 12.12.02

Name and mailing address of the ISA/CN

6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

印株 Liu Shujing

Telephone No. 86-10-62093849

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

 International application No.
PCT/CN02/00433

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0463756	02-01-92	BR9102560 A	21.01.92
		NO9102366 A	23.12.91
		NO9102366 A	23.12.91
		CA2044748 A	21.12.91
		FI9103017 A	21.12.91
		PT98011 A	31.03.92
		AU7915591 A	19.03.92
		CN1057464 A	01.01.92
		CS9101876 A2	15.04.92
		HU61312 A	30.12.92
		ZA9104707 A	24.02.93
		NZ238586 A	26.08.93
		US5250534 A	05.10.93
		JP6041133 A	15.02.94
		TW222633 A	21.04.94
		US5346901 A	13.09.94
		IL98482 A	27.11.95
		US5719283 A	17.02.98
CN-A-1124926	19.06.96	WO9428902 A1	22.12.94
		AU6797394 A	03.01.95
		NO9504757 A	24.11.95
		FI 9505911 A	08.12.95
		ZA9404018 A	28.02.96
		EP0702555 A1	27.03.97
		CZ9503242 A3	17.07.96
		HU73420 A	29.07.96
		TW292971 A	11.12.96
		NZ266463 A	24.03.97
		BR1100088 A3	08.04.97
		JP9503996T	22.04.97
		IL109873 A	27.12.98
		IL121836 A	27.12.98
		JP11263728 A	28.09.99
		JP11286444 A	19.10.99
		NO200000702 A	24.11.95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00433

Patent document cited in research report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN- A-1124926	19.06.96	NQ200000703 A	24.11.95
CN- A-1168376	24.12.97	EP0812845 A1	17.12.97
		AU2487897 A	18.12.97
		NO9702481 A	15.12.97
		ZA9705259 A	25.02.98
		JP10081688 A	31.03.98
		SG50024 A1	15.06.98
		NZ328084 A	26.08.98
		BR9703580 A	10.11.98
		KR98002051 A	30.03.98
		NO9805064 A	15.12.97
		HU9701048 A2	28.12.98
		CA2207694 A	14.12.97
		JP11171879 A	29.06.99
		US5955611 A	21.09.99
		MX9704433 A1	01.11.98
		IL121000 A	29.02.00
		IL125411 A	29.02.00
		US6066735 A	23.05.00
		TW391961 A	01.06.00

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN02/00433

44

A. 主题的分类		
C07D487 / 04 A61K31/505		
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)		
IPC6, IPC7, C07D, A61K		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)		
WPI,EPODOC, PAJ, CNPAT, CA		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	EP0463756A1(PFIZER INC.), 02. 1 月 1992, 全文	1-8
A	CN1124926A (辉瑞研究及发展公司), 19. 6 月 1996, 全文	1-8
A	CN1168376A (辉瑞研究开发公司), 24. 12 月 1997, 全文	1-8
☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的专用类型: "A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件 "B" 在国际申请日的当天或之后公布的在先的冲抵或专利 "L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理 "X" 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性 "&" 同族专利成员的文件		
国际检索实际完成的日期 11-11-2002		国际检索报告邮寄日期 12. 12月 2002 (12. 12. 02)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: 86-10-62019451		授权官员 昌刘 印妹 电话号码: 86-10-62093849

国际检索报告
关于同族专利成员的检索

国际申请号
PCT/CN02/00433

44
45

检索报 中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
EP-A-0463756	02-01-92	BR9102560 A	21.01.92
		NO9102366 A	23.12.91
		NO9102366 A	23.12.91
		CA2044748 A	21.12.91
		FI9103017 A	21.12.91
		PT98011 A	31.03.92
		AU7915591 A	19.03.92
		CN1057464 A	01.01.92
		CS9101876 A2	15.04.92
		HU61312 A	30.12.92
		ZA9104707 A	24.02.93
		NZ238586 A	26.08.93
		US5250534 A	05.10.93
		JP6041133 A	15.02.94
		TW222633 A	21.04.94
		US5346901 A	13.09.94
		IL98482 A	27.11.95
		US5719283 A	17.02.98
CN- A-1124926	19.06.96	WO9428902 A1	22.12.94
		AU6797394 A	03.01.95
		NO9504757 A	24.11.95
		FI 9503911 A	08.12.95
		ZA9404018 A	28.02.96
		EP0702555 A1	27.03.97
		CZ9503242 A3	17.07.96
		HU73420 A	29.07.96
		TW292971 A	11.12.96
		NZ266463 A	24.03.97
		BR1100088 A3	08.04.97
		JP9503996T	22.04.97
		IL109873 A	27.12.98
		IL121836 A	27.12.98
		JP11263728 A	28.09.99
		JP11286444 A	19.10.99
		NO200000702 A	24.11.95
		NO200000703 A	24.11.95
CN- A-1168376	24.12.97	EP0812845 A1	17.12.97
		AU2487897 A	18.12.97

45
46

国际检索报告 关于同族专利成员的情况		国际申请号 PCT/CN02/00433	
检索报 中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN- A -1168376	24.12.97	NO9702481 A	15.12.97
		ZA9705259 A	25.02.98
		JP10081688 A	31.03.98
		SG50024 A1	15.06.98
		NZ328084 A	26.08.98
		BR9703580 A	10.11.98
		KR98002051 A	30.03.98
		NO9805064 A	15.12.97
		HU9701048 A2	28.12.98
		CA2207694 A	14.12.97
		JP11171879 A	29.06.99
		US5953611 A	21.09.99
		MX9704433 A1	01.11.98
		IL121000 A	29.02.00
		IL125411 A	29.02.00
		US6066735 A	23.05.00
		TW391961 A	01.06.00

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年2月27日 (27.02.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/016313 A1

(51) 国际分类号: C07D 487/04, A61K 31/505

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00433

(22) 国际申请日: 2002年6月21日 (21.06.2002)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
01129691.7 2001年6月29日 (29.06.2001) CN
02100198.7 2002年1月18日 (18.01.2002) CN

(71)(72) 发明人/申请人: 刘宝顺(LIU, Baoshun) [CN/CN];
中国北京市海镜区成府路东升园10号楼101室, Beijing
100083 (CN).

(74) 代理人: 北京集佳商标专利事务所(BEIJING
UNITALEN PATENT & TRADEMARK LAW
FIRM); 中国北京市朝阳区建外大街22号赛特广场
7层30703, Beijing 100004 (CN).

(81) 指定国(国家): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: NEW COMPOUNDS FOR TREATING IMPOTENCE

(54) 发明名称: 一种治疗阳痿的新化合物

(57) Abstract: The invention relates to new compounds of formula (I) which are selective inhibitors of phosphodiesterase, their pharmaceutically acceptable salts or their configuration isomers. This invention also provides a method for preparing the compounds of formula (I), and new intermediates which are involved in the routes of synthesizing the compounds of formula (I). The compounds of formula (I) according to the present invention are effective in treating impotence diseases, especially in treating male erectile dysfunction. They also have such characteristics as longer duration of effect and lower toxicity.

(57) 摘要

本发明涉及一种式(I)的新的选择性的磷酸二酯酶抑制剂化合物及其可药用盐或其构型异构体, 本发明还提供了一种制备式(I)化合物的方法, 以及式(I)化合物合成路线中涉及到新的中间体化合物; 本发明的式(I)化合物不仅对阳痿疾病的治疗, 如对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果, 而且还具有药效持续时间长和毒性低的特点。

WO 03/016313 A1

一种治疗阳痿的新化合物

技术领域

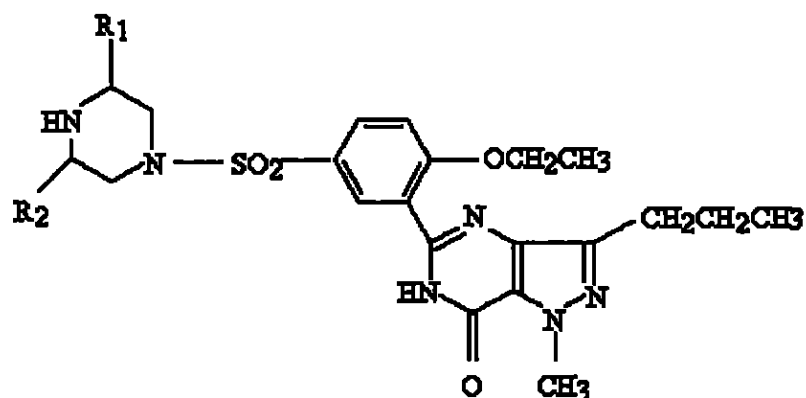
本发明涉及一种治疗阳痿的新化合物，具体而言，本发明涉及一种治疗阳痿的新化合物及其制备方法和用途。

背景技术

西地那非 (Sildenafil) 是一种选择性的磷酸二酯酶抑制剂，其化学名称为：1-[4-乙氧基-3-(6, 7-二氢-1-甲基-7-氧化-3-丙基-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-5-基) 苯基磺酰基]-4-甲基哌嗪的化合物，专利公开说明书 CN1057464A 中公开了该化合物及其制备方法和该化合物用于治疗心血管疾病的用途；CN1124926A 中公开了将该化合物用于制备治疗雄性动物勃起功能障碍药物的用途；CN1168376A 中公开了一种制备西地那非的新方法；CN1246478A 中公开了另一种制备西地那非的新方法。尽管西地那非对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果，但是该化合物具有较大的毒副作用。

发明内容

本发明的目的是提供了一种新的选择性的磷酸二酯酶抑制剂，即下面的通式 (I) 化合物及其可药用盐或其构型异构体，该类化合物具有下面通式 (I) 的结构式：



I

其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同，分别可以是 C_{1-4} 烷基，优选甲基，最优选的是 R_1 和 R_2 均处于哌嗪环的顺式位，并且都是甲基；

本发明的另一目的是提供了一种制备式 (I) 化合物的方法；

本发明化合物的合成路线中涉及到新的中间体化合物，因此，本发明的另一目的是提供了制备式 (I) 化合物的中间体化合物；

本发明的另一目的是提供了一种含有式 (I) 化合物作为活性成分的药物组合物；

本发明的另一目的是提供了一种式 (I) 化合物用于制备治疗阳痿疾病的药物的用途。

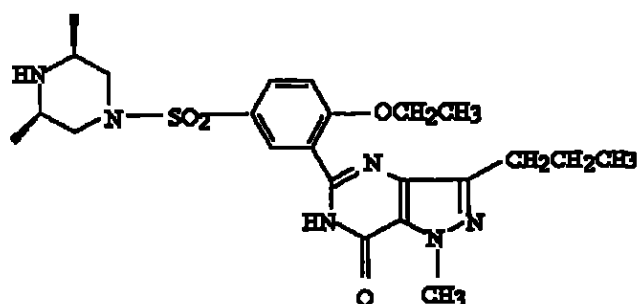
本发明式 (I) 化合物的哌嗪环上有两个取代基 R_1 和 R_2 ，有两个不对称碳原子，并且 R_1 和 R_2 可以处于哌嗪环的顺式或反式，因此，式 (I) 化合物存在各种构型异构体，这些异构体及其可药用盐都属于本发明化合物的范围。

本发明优选的化合物是 R_1 和 R_2 处于顺式的式 (I) 化合物，本

47
50

-3-

发明最优选的化合物是 R_1 和 R_2 均为甲基并且处于顺式的化合物，其化学名称是：5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮，即下面的式 (I') 化合物：

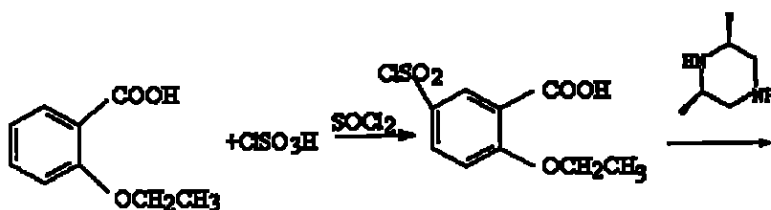


I'

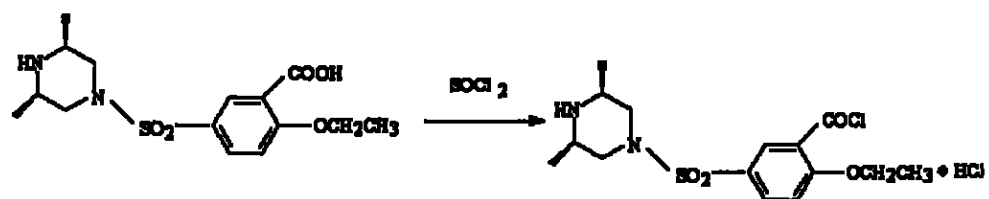
本发明的式 (I) 化合物不仅对阳痿疾病的治疗，如对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果，而且还具有药效持续时间长和毒性低的特点。

下面以式 (I') 化合物为例说明式 (I) 化合物的制备方法。

本发明的式 (I') 化合物的合成路线如下：

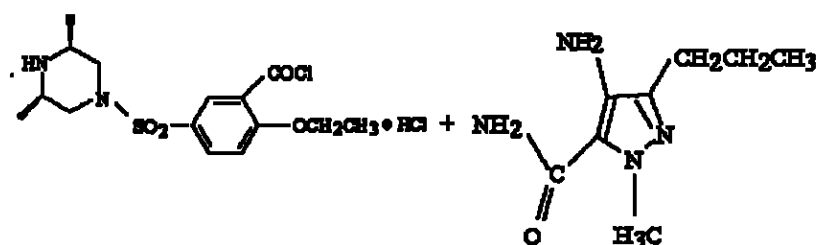


II



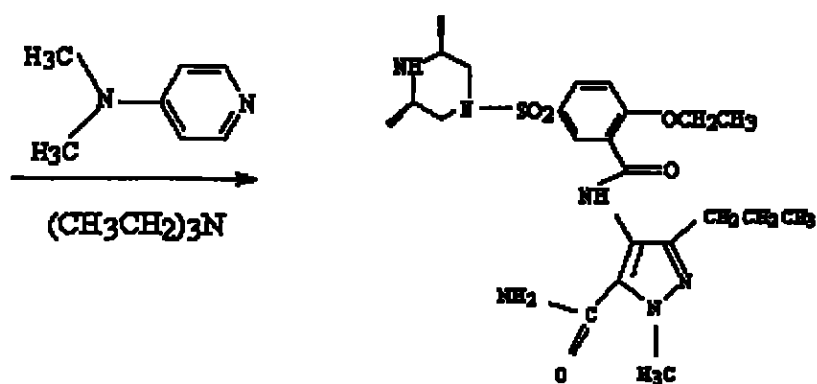
III

IV

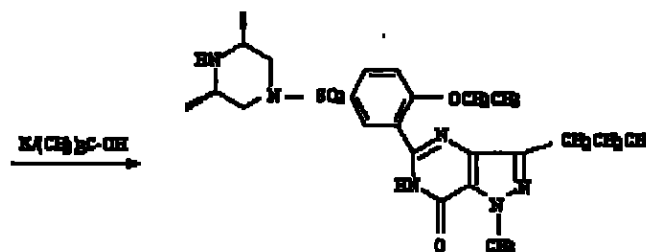


IV

V



VI



I'

式 (I') 化合物的制备是以 2-乙氧基苯甲酸为原料, 在二氯亚砷存在下与氯磺酸反应得到 5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸 (化合物 II); 将化合物 (II) 与顺式-2, 6-二甲基哌嗪 (其制备方法参见: 《中国医药工业杂志》, 1997 年, 28 (11), 第 524-525 页) 反应得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酸 (化合物 III); 将化合物 (III) 酰氯化得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氯 (化合物 IV), 该化合物是新化合物; 将化合物 (IV) 与化合物 (V) (该化合物的制备参见 CN1246478A 中的式 (IX) 化合物的合成) 在 4-二甲氨基吡啶和三乙胺存在下反应制备得到 4-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氨基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺 (化合物 VI), 该化合物是新化合物; 化合物 (VI) 在叔丁醇钾作用下合环得到 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮 (化合物 I')。

具体实施方式

下面通过实施例进一步说明本发明式 (I') 化合物及其可药用盐的制备, 应该理解的是, 本发明实施例的制备方法仅仅是用于说明

本发明，而不是对本发明的限制，在本发明的构思前提下对本发明制备方法的简单改进都属于本发明要求保护的范围。

实施例 1: 5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸 (II) 的制备。

在 250ml 的三颈瓶中，搅拌下，将 2-乙氧基苯甲酸 50g (0.30mol) 滴入冰浴冷却的 22ml (0.30mol) 二氯亚砷和 82.6ml (1.24mol) 氯磺酸的混合物中，同时保持反应混合物的温度低于 25°C，将得到的混合物室温搅拌 18 小时后，倒入搅拌下的冰水中，出现白色沉淀。继续搅拌 1 小时后，过滤，水洗，真空干燥得白色固体化合物 (II) 粗品 64.4g (收率 81%)，熔点：108-110°C。粗产物不需纯化，直接投入到下步反应。

实施例 2: 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酸 (III) 的制备。

在 250ml 三颈瓶中，搅拌下，将 52.6g (0.23mol) 顺式-2, 6-二甲基哌嗪在约 10°C 下，加到 53.0g (0.2mol) 化合物 (II) 的水 (170ml) 悬浮液中，同时保持反应混合物温度低于 20°C。加毕，于 10°C 继续搅拌 2 小时，析出沉淀，过滤，冰水洗涤，干燥，丙酮回流 1 小时，纯化，得到白色结晶化合物 (III) 48.0g (收率 70%)，熔点：260.5-273.0°C (分解)。HNMR (DMSO) δ : 7.72-7.75 (2H, 苯环上 4-H, 6-H), 7.26-7.28 (1H, 苯环上 3-H), 4.12-4.17 (2H, -OCH₂-), 3.5-3.53 (2H, 哌嗪环上 -CH₂-), 2.89-2.92 (2H, 哌嗪环上的两个 -CH-), 1.80-1.86 (2H, 哌嗪环上 -CH₂-), 1.31-1.34 (3H, 乙氧基上的 -CH₃), 1.0-1.04 (6H, 哌嗪环上的两个甲基取代基 -CH₃)。

实施例 3: 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氯 (IV) 的制备。

将 34.2g (0.1mol) 化合物 (III) 与二氯亚砷 73.0ml (0.5mol) 的混合物置于 250ml 三颈瓶内, 加热回流 3 小时, 减压蒸除氯化亚砷至尽, 剩余物加入乙酸乙酯搅拌, 析出沉淀过滤, 乙酸乙酯洗涤, 真空干燥, 得黄色固体化合物 (IV) 29.4g, 收率 74%。熔点: 206.0-209.5°C。HNMR (D₂O) δ: 8.0 (1H, 苯环 6-H), 7.74-7.76 (1H, 苯环 4-H), 7.14-7.16 (1H, 苯环上 3-H), 4.08-4.11 (2H, -OCH₂-), 3.74-3.77 (2H, 哌嗪环上-CH₂-), 3.32 (2H, 哌嗪环上的两个-CH-), 2.19-2.25 (2H, 哌嗪环上的另一个-CH₂-), 1.24-1.27 (3H, 乙氧基上-CH₃), 1.09-1.10 (6H, 哌嗪环上的两个甲基取代基-CH₃)。

实施例 4: 4-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺 (VI) 的制备。

在 500ml 三颈瓶中, 依次加入二氯甲烷 125ml, 1-甲基-4-氨基-3-丙基吡唑-5-甲酰胺化合物 (V) 9.1g (0.05mol), 4-二甲氨基吡啶 0.06g (0.0005mol) 和三乙胺 (10.1g, 0.1mol), 用冰浴冷却到 10°C 以下, 向该溶液中滴加 25.80g (0.065mol) 化合物 (IV) 的二氯甲烷溶液 (125ml), 加毕, 保温搅拌 2 小时, 蒸干溶剂, 残余物加水搅拌析出固体, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 干燥得灰白色固体化合物 (VI) 19.2g, 收率 76%。熔点: 197-198.5°C。HNMR (CDCl₃) δ: 8.62 (1H, 苯环上的 6-H), 7.90-7.92 (1H, 苯环 4-H), 7.90 (1H, -CO-NH-), 7.17-7.27 (1H, 苯环 3-H), 5.73 (1H, 哌嗪环上的-NH-), 4.37-4.41 (2H,

54
55

-8-

-OCH₂-), 4.06(3H, 吡唑环上 N-CH₃), 3.63-3.66(2H, 噁嗪环上-CH₂-), 3.0(2H, 噁嗪环上的两个-CH-), 2.52-2.56(2H, 吡唑环上的取代丙基 1' 位的-CH₂-), 1.84-1.90(2H, 噁嗪环上的另一个-CH₂-), 1.65-1.69(2H, 吡唑环上的取代丙基 2' 位的-CH₂-), 1.58-1.63(3H, 苯环取代乙氧基上-CH₃), 1.03-1.05(6H, 噁嗪环上的两个甲基取代基-CH₃), 0.94-0.97(3H, 吡唑环上取代丙基上的-CH₃).

实施案例 5: 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基噁嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡啶并[4, 3-d]嘧啶-7-酮(I')的制备.

在 250ml 三颈瓶中, 加入金属钾 1.8g(0.046mol), 干燥的叔丁醇 96ml, 再向该溶液中加入 19g(0.038mol) 化合物(VI), 混合物被搅拌, 加热回流 8 小时. 冷却至室温后, 加水 96ml 稀释, 用 0.5mol/L 盐酸调节 PH=7, 析出沉淀, 10°C 以下放置 1 小时. 过滤, 冰水洗涤, 干燥, 得到白色结晶化合物(I') 17.0g(93%). 熔点: 202.2-203.2°C. HNMR(MeOD) δ: 8.15(1H, 苯环上的 6-H), 7.90-7.93(1H, 苯环上的 4-H), 7.36-7.38(1H, 苯环 3-H), 4.32(2H, -OCH₂-), 4.23(3H, 吡唑环上 N-CH₃), 3.75-3.78(2H, 噁嗪环上-CH₂-), 3.10(2H, 噁嗪环上的两个-CH-), 2.86-2.89(2H, 吡唑环上的取代丙基 1' 位的-CH₂-), 2.04-2.10(2H, 噁嗪环上的另一个-CH₂-), 1.80-1.84(2H, 吡唑环上的取代丙基 2' 位的-CH₂-), 1.45-1.48(3H, 乙氧基上-CH₃), 1.14-1.17(6H, 噁嗪环上的两个取代甲基-CH₃), 0.97-1.01(3H, 吡唑环上的取代丙基上的-CH₃). 如果必要, 可以用常规的方

35
56

法将式 (I') 化合物转化成其可药用盐。

本发明人研究发现, 本发明的化合物对男性勃起障碍的治疗具有良好的效果, 并且毒副作用很小, 具体药效学和毒性试验结果归纳如下:

一、药效学试验:

试验 1. 式 (I') 化合物对摘除睾丸大鼠的壮阳试验:

试验结果表明, 式 (I') 化合物在给药量为 24mg/kg 和 12mg/kg 时, 可以明显地缩短电刺激 (10 伏特) 大鼠阴茎勃起的潜伏期 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 对照化合物西地那非化合物具有相同的作用 ($P < 0.01$).

试验 2. 式 (I') 化合物对摘除睾丸小鼠性功能的影响:

结果 a: 试验结果表明, 式 (I') 化合物在给药量为 24mg/kg 和 12mg/kg 时, 可以明显地缩短雄鼠扑捉雌鼠的潜伏期 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$).

结果 b: 试验结果表明, 式 (I') 化合物在给药量为 24mg/kg 和 12mg/kg 时, 可以明显增加雄性小鼠对雌性小鼠的爬背次数 (性交次数) ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$).

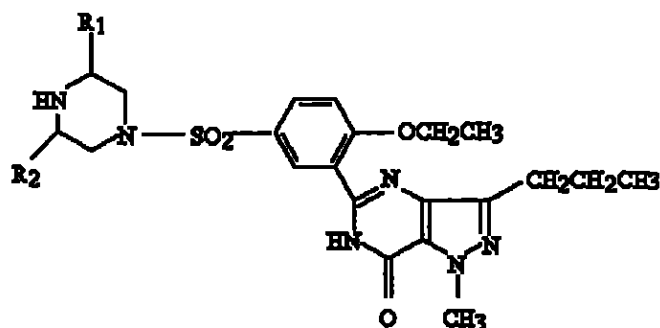
二、毒性试验:

应用 Bliss 法, 测得式 (I') 化合物小白鼠灌胃给药的半数致死量 LD_{50} 是 901.5mg/kg, 95% 可信限是 772.5-1052.1mg/kg.

据《中国临床药理学与治疗学杂志》, 1999, 4 (3), 237-240 中报道, 雄性小鼠一次口服西地那非的半数致死量 LD_{50} 是 625mg/kg, 95% 可信限是 50-672mg/kg.

权 利 要 求

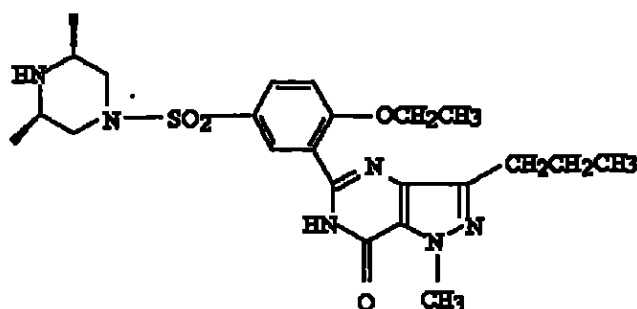
1、一种具有通式 (I) 结构的化合物及其可药用盐或其构型异构体:



I

其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同, 分别可以是 C_{1-4} 烷基。

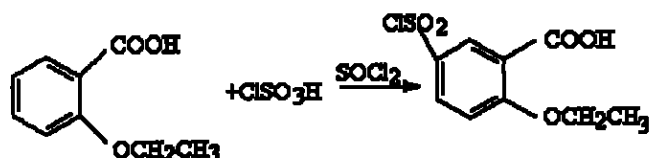
2、根据权利要求 1 的化合物, 该化合物是 5-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯基]-1-甲基-3-正丙基-7, 6-二氢-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-酮, 具有下面式 (I') 结构:



I'

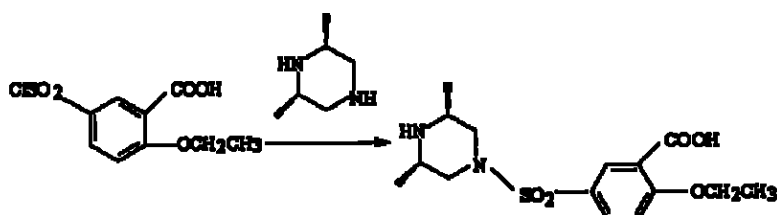
3、一种式 (I') 化合物的制备方法, 该方法包括下列步骤:

a. 以 2-乙氧基苯甲酸为原料, 在二氯亚砷存在下与氯磺酸反应得到 5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸 (II);



II

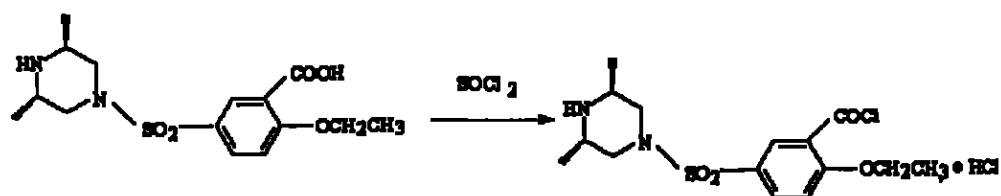
b. 将化合物 (II) 与顺式-2, 6-二甲基哌嗪反应得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酸 (III);



II

III

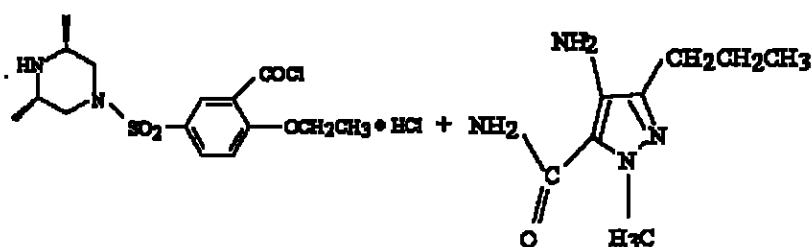
c. 将化合物 (III) 酰氯化得到 2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰氯 (IV);



III

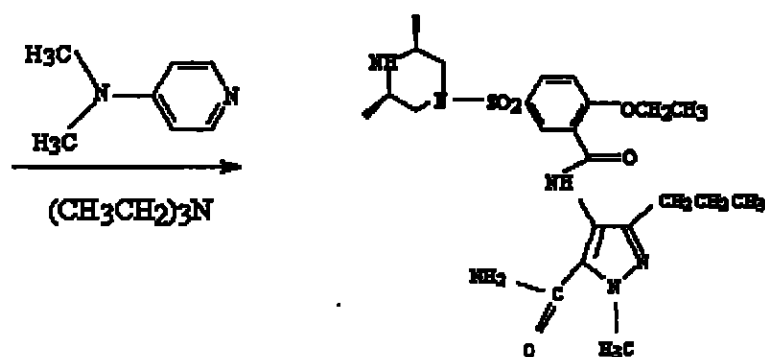
IV

d. 将化合物 (IV) 与化合物 (V) 在 4-二甲氨基吡啶和三乙胺存在下反应制备得到 4-[2-乙氧基-5-(顺式-2, 6-二甲基哌嗪-1-磺酰基) 苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺 (VI);



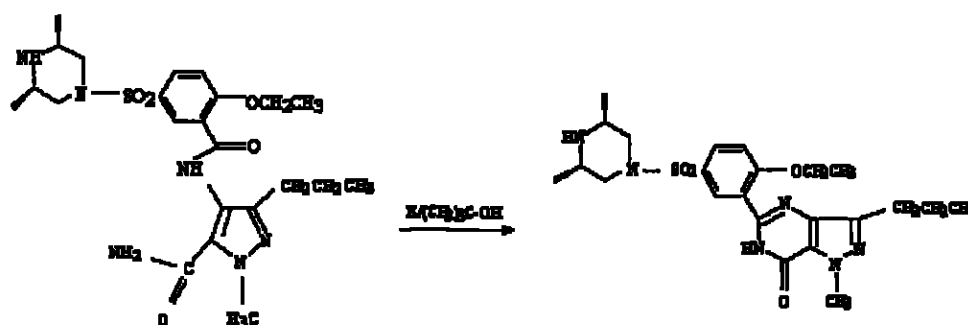
IV

V



VI

e. 化合物(VI)在叔丁醇钾作用下合环得到5-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基嘧啶-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(I'):

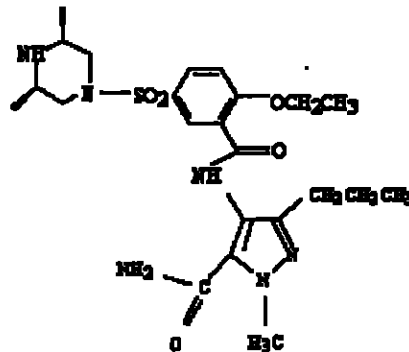


VI

I'

-13-

4、一种式(VI)化合物,该化合物是4-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯甲酰胺基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺,具有下面的式(VI)结构式:



VI

5、一种治疗阳痿的药物组合物,其含有有效量的作为活性成分的式(I)化合物或其可药用盐或其构型异构体和可药用载体。

6、根据权利要求5的药物组合物,其中式(I)化合物是5-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

7、式(I)化合物用于制备治疗阳痿疾病的药物的用途。

8、根据权利要求7的用途,其中式(I)化合物是5-[2-乙氧基-5-(顺式-2,6-二甲基哌嗪-1-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-7,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL

TRAMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 831125/4 00000000

Folios: 60

Fecha (AMD): 2003-12-26 15:27:03

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

() (X)

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. () (X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. () (X)
- Descripción de la invención. () (X)
- Dibujos de ser estos pertinentes. () (X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. () (X)

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA

()

INCOMPLETA

()

()

Firma Responsable:

Edgar Navarro

Fecha:

26-12-2003

62



Français

1 of 1

Images Description and Claims (7 Kb)**(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION
TREATY (PCT)****(11) WO 03/016313****(13) A1****(21) PCT/CN02/00433****(22) 21 June 2002 (21.06.2002)****(25) Chinese****(26) Chinese****(30) 01129691.7****29 June 2001****CN****(29.06.2001)****(30) 02100198.7****18 January 2002****CN****(18.01.2002)****(43) 27 February 2003 (27.02.2003)****(51) C07D 487/04, A61K 31/305****(54) NEW COMPOUNDS FOR TREATING IMPOTENCE****(71) LIU, Baoshun [CN/CN]; Rm.101, No.10, Dong Sheng Yuan, Cheng Fu Road, Haidian District,
(72) Beijing 100083 (CN).****(74) BEIJING UNITALEN PATENT & TRADEMARK LAW FIRM; 7th Floor, Scitech Place, No.
22 Jian Guo Men Wai Ave., Chao Yang District, Beijing 100004 (CN).****(81) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CC, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW****(84) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MY, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)**For information on time limits for entry into the national phase please click here**Published****— with international search report****CN0200433_27022003_PF_00000164" LX="0" LY="0" TI="PA"/>**

(57) The invention relates to new compounds of formula (I) which are selective inhibitors of phosphodiesterase, their pharmaceutically acceptable salts or their configuration isomers. This invention also provides a method for preparing the compounds of formula (I), and new intermediates which are involved in the routes of synthesizing the compounds of formula (I). The compounds of formula (I) according to the present invention are effective in treating impotence diseases, especially in treating male erectile dysfunction. They also have such characteristics as longer duration of effect and lower toxicity.



1 of 1



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Laura Michelsen Nifio
Apoderada
Liu Baoshum.

Oficio N° 02763

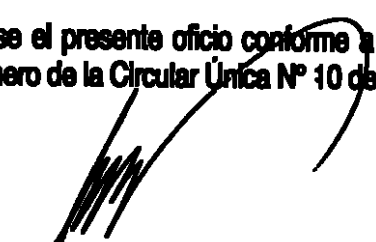
ASUNTO:	Radicación N°	04-112574
	Solicitud Internacional	PCT/CN02/00433
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica. ✓
- ☐ El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden. ✓
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular unica 5.2.9). ✓

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 12 MAR. 2004.