

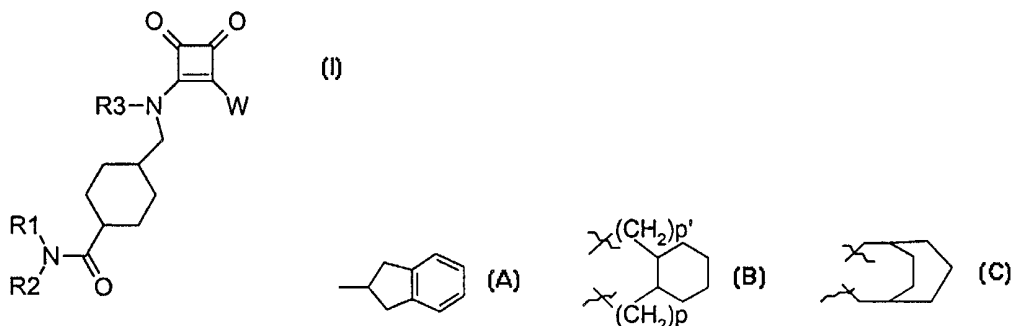


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07C 237/24, C07D 295/12, 213/38, A61K 31/16, 31/44, 31/445, A61P 15/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 00/51973 (43) Date de publication internationale: 8 septembre 2000 (08.09.00)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00503 (22) Date de dépôt international: 1er mars 2000 (01.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/02679 4 mars 1999 (04.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOVY, Philippe, R. [BE/FR]; 13, rue du 4 Septembre, F-78750 Mareil Marly (FR). DEFOSSE, Gérard [FR/FR]; 29, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR). GAUTIER, Claudie [FR/FR]; 77, boulevard de Picpus, F-75012 Paris (FR). MARCINIAK, Gilbert [FR/FR]; 3, rue des Iris, F-67120 Dachstein (FR). PHILIPPO, Christophe [FR/FR]; 18, place des Maîtres Vignerons, F-92500 Rueil Malmaison (FR). VAN DORSSELAER, Viviane [FR/FR]; 8, rue de la Grossau, F-67100 Strasbourg (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: CYCLOBUTENE-3,4-DIONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND THERAPEUTIC USE

(54) Titre: DERIVES DE CYCLOBUTENE-3,4-DIONE LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract

The invention concerns compounds of the general formula (I) wherein: R1 and R2 represent, independently of each other, a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₂-C₆ alkenyl group, a -(CH₂)_n-C₃-C₆ cycloalkyl group; R3 represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl, -(CH₂)_n-C₃-C₆ cycloalkyl or -CH₂-CO₂C₁-C₃ alkyl or -CH₂COOH group; W represents a NR₄R₅ group for which R4 and R5 represent, independently of each other, a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -(CH₂)_n-C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ fluoroalkyl, C₁-C₂ perfluoroalkyl, -(CH₂)_m-pyridyl group or a group (A) wherein R4 and R5 together form a C₃-C₇ alkylene chain or represent a group (B) or (C). The invention is applicable in therapy.

(57) Abrégé

Les composés répondent à la formule générale (I) dans laquelle: R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, un groupe C₂₋₆ alkényle, un groupe -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle, R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle ou -CH₂-CO₂C₁₋₃ alkyle ou -CH₂COOH, W représente un groupe NR₄R₅ pour lequel R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, C₂₋₆ alkynyle, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₄ alcoxy-C₁₋₄ alkyle, C₁₋₆ fluoroalkyle, C₁₋₂ perfluoroalkyle, -(CH₂)_m-pyridyle ou un groupe (A) où R4 et R5 ensemble forment une chaîne C₃₋₇ alkylène ou représentent un groupe (B) ou (C). Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

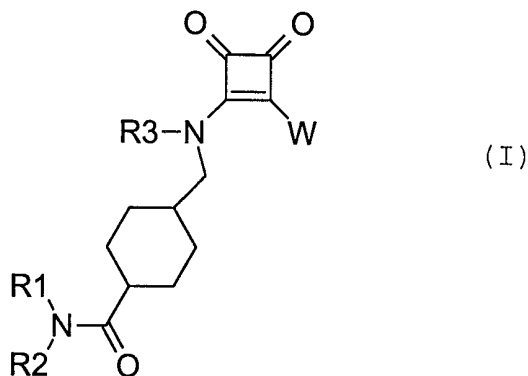
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**DERIVES DE CYCLOBUTENE-3,4-DIONE LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**

La présente invention a pour objet des dérivés de
5 cyclobutène-3,4-dione, leur préparation et leur application
en thérapeutique.

En conséquence, la présente invention a pour premier objet
les composés répondant à la formule générale (I)

10



15

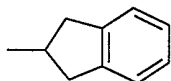
dans laquelle :

R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
20 atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, -
(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle,

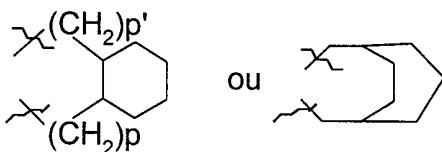
R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle,
-(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle ou -CH₂-CO₂C₁₋₃ alkyle ou -CH₂COOH,

W représente un groupe NR₄R₅ pour lequel

25 R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, C₂₋₆
alkynyle, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₄ alcoxy-C₁₋₄ alkyle, C₁₋₆
fluoroalkyle, C₁₋₂ perfluoroalkyle, -(CH₂)_m-pyridyle ou un
groupe



30 ou R4 et R5 ensembles forment une chaîne C₃₋₇ alkylène ou
représentent un groupe



n représente 0, 1 ou 2, m représente 1 ou 2 et, p et p' 1, 2

ou 3.

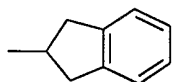
Les composés pour lesquelles
R1 et R2 représentent un atome d'hydrogène sont préférés.

5

Parmi ceux-ci, les composés pour lesquels :
R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃ alkyle,
-(CH₂)_n-C₃₋₄ cycloalkyle ou -CH₂-CO₂C₁₋₃ alkyle, plus
particulièrement un atome d'hydrogène, un méthyle ou un

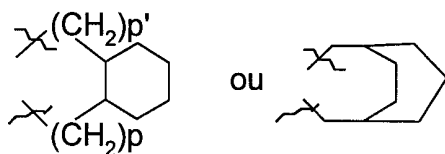
10

éthyle, et/ou
R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle,
-(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₂ alcoxy-C₁₋₂ alkyle,
-(CH₂)_m-pyridyle ou un groupe



15

plus particulièrement un groupe C₂₋₄ alkyle,
ou R4 et R5 ensembles forment une chaîne C₃₋₇ alkylène ou
représentent un groupe



plus particulièrement, ensembles, représentent chaîne
C₄₋₇ alkylène, sont préférés.

20

Plus particulièrement, les composés préférés sont les :

- Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]-méthyl]cyclohexane-1-carboxamide,

- Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclo-but-1-èn-1-yl]

25

amino]méthyl]cyclohexane-1-N-cyclopropylcarboxamide,

- Trans-4-[[[2-(butyléthylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl] méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide et le

- Trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide.

30

Dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme C₁₋₆ alkyle (de préférence C₁₋₄ alkyle), un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 (de préférence 1 à 4) atomes de carbone, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, secbutyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, etc... Le terme C₃₋₇ alkylène désigne un groupe C₃₋₇ alkyle divalent.

Le terme C₂₋₆ alkényle désigne un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 6 atomes de carbone et 1 ou 2 insaturations éthyléniques.

Le terme C₂₋₆ alkynyle désigne un groupe aliphatique, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 6 atomes de carbone comprenant une insaturations éthylnique

Le terme C₃₋₆ cycloalkyle désigne un système aliphatique saturé cyclique comportant de 3 à 6 atomes de carbone.

Le terme C₁₋₄ alcoxy désigne un groupe aliphatique C₁₋₄ alkyloxy.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères.

Ces enantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition. Ils peuvent notamment, lorsque R₄ et/ou R₅ comporte une pyridyle, former des sels d'addition avec des acides, qui font également partie de l'invention. Ces sels, selon la présente invention, comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment

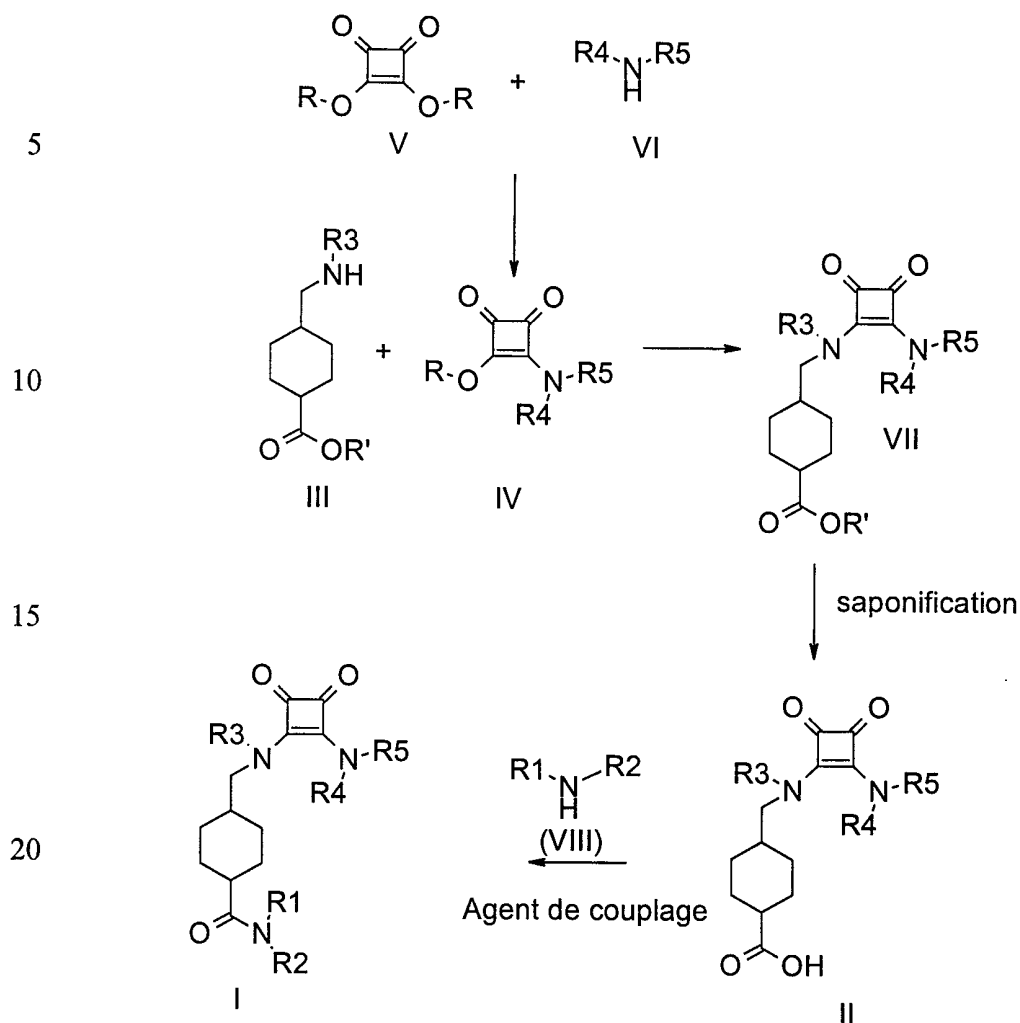
dès sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le citrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le pamoate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate. Mêmes si les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés, les autres sels font partis de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction du composé de formule (I) sous forme de base avec l'acide dans un solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.

D'autre part, ils peuvent former, notamment lorsque R3 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{COOH}$, un sel d'addition avec un alcalin ou alcalino-terreux. Par alcalin et alcalino terreux, on entend les éléments de la première et deuxième colonne du tableau périodique, plus particulièrement le lithium, sodium, potassium, magnésium et calcium. Ces sels peuvent être préparés, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction d'une base avec un l'acide dans un solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.

La présente invention a pour second objet des procédés de préparation des composés de formule (I).

Ainsi, les composés de formule (I) peuvent être préparés selon le procédé décrit dans le schéma.

Schéma



Selon ce procédé, on fait réagir un dérivé bis-ester de l'acide squarique (3,4-dihydroxy-3-cyclobutène-1,2-dione) de formule V, dans laquelle R représente un groupe C₁₋₄ alkyle, avec une amine NHR₄R₅ de formule VI, pour donner un dérivé squarate de formule IV. La réaction peut être réalisée au sein d'un solvant organique tel que le tétrahydrofurane, habituellement à température ambiante, les réactifs étant en quantité stoechiométrique. Puis de façon similaire, le dérivé squarate de formule IV réagit avec un ester de l'acide tranéxamique (acide trans-4-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique) de formule III, dans laquelle R' représente un groupe C₁₋₄ alkyle, pour fournir, après saponification du composé de formule VII, selon des méthodes classiques connues de l'homme du métier, par exemple dans un solvant tel que le dioxane et en présence d'une base tel que la soude ou la

potasse, le bis-amide de l'acide squarique de formule II.

Les significations de R₂, R₃, R₄ et R₅ des composés de
formule (II), (III), (IV), (VI) et (VII) sont celles
5 indiquées à la formule (I).

Alternativement et lorsque R₃ ne représente pas un hydrogène,
le couplage entre un dérivé bis-ester de l'acide squarique de
formule V et l'ester de l'acide tranéxamique de formule III
10 se fera dans un premier temps, selon la méthode décrite ci-
dessus, puis dans un second temps, le couplage avec une amine
NHR₄R₅ de formule VI en excès. Cette dernière peut être
réalisée en absence de solvant, habituellement en chauffant
vers 100°C ou au reflux d'un solvant organique tel que le
15 méthanol ou l'éthanol.

Alternativement également, le composé de formule (VII) dans
laquelle R₃ ne représente pas un hydrogène peut également
être préparé à partir d'un composé de formule (VII) dans
20 laquelle R₃ représente un hydrogène par réaction avec un
halogénure d'alkyle (R₃X), dans laquelle R₃ est défini tel
que dans la formule (I) à l'exception de l'hydrogène et X
représente un halogène, en présence d'une base telle que
l'hydrure de sodium dans un solvant organique tel que le
25 diméthylformamide ou le tétrahydrofurane.

On prépare ensuite le composé de formule (I) selon
l'invention à partir du bis-amide de l'acide squarique de
formule II, après saponification selon des méthodes
30 classiques connues de l'homme du métier, en faisant réagir
celui-ci avec une amine après activation sous forme
d'anhydride carbonique ou en présence d'un agent de couplage
tel que par exemple un agent de couplage tel que le BOP
(benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthyl-amino)phosphonium
35 hexafluorophosphate) selon des méthodes connues de l'homme du
métier. Le couplage peut par exemple être réalisé dans un
solvant tel que le dichlorométhane ou le diméthylformamide.
Les significations de R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ dans chacun des
composés de formules II et VII sont celles indiquées pour la

formule (I).

Le composé de formule (II) est nouveau et fait partie de l'invention. Il est utile comme intermédiaire dans la
5 préparation du composé de formule (I).

Les composés de départ, notamment les composés de formule V, VI et VIII, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par des méthodes qui
10 y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier. Plus particulièrement les composés de formule V peuvent être préparés selon le procédé décrit par Liebeskind et al *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2482-2488.

15 Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses et les spectres de masse, RMN et IR confirment les structures des composés.

20

Exemple 1 :

Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]-méthyl]cyclohexane-1-carboxamide

(I) : R1 = R2 = R3 = H, R4 = R5 = n-Pr

25

(1). 1-Di-(n-propyl)amino-2-isopropoxy-cyclobutène-3,4 dione

On dissout 10 g (50,45 mmoles) de 1,2-di-(iso-proxy)-cyclobutène-3,4-dione dans 30 mL de tétrahydrofurane (THF).
30 On ajoute 7 mL (51,1 mmoles) de di-(n-propyl)amine. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 jours sous atmosphère d'azote. On évapore sous vide. On obtient un 11,95 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-iso-propoxy-cyclobutène-3,4 dione sous forme d'un solide à bas point de fusion.

35 Rendement = 99%.

(2). Acide trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique

On dissout 15 g (95 mmoles) d'acide trans-4-(aminométhyl)-
5 cyclohexane-carboxylique dans 39 mL d'une solution aqueuse à
10% de NaOH. A cette solution, refroidie au bain de glace,
sont additionnés 19,5 g de chloroformiate de benzyle (115
mmoles) et 48 mL de solution aqueuse à 10% de NaOH par
ampoule de coulée. L'agitation se poursuit pendant 1 h. Le
10 milieu est ensuite acidifié au bain de glace avec HCl à 35%.
Le produit obtenu est filtré, lavé à l'eau, essoré et séché
sur P₂O₅ avant d'être repris par du CH₂Cl₂, séché sur Na₂SO₄,
filtré et évaporé pour donner 32,5 g (111,5 mmoles) d'acide
15 trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane-
carboxylique, sous forme de solide blanc.
Rendement quantitatif. Point de fusion : 100 - 110°C.

(3). Trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane
carboxamide.

20 27 mL de SOCl₂ sont ajoutés à 26,4 g (91 mmoles) d'acide
trans-N-carbobenzyloxy-aminométhyl-cyclohexane-carboxylique,
sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est chauffé à
40°C pendant 40 min et un dégagement gazeux est observé.
25 Après évaporation du SOCl₂ en excès, un rajout d'heptane
permet l'apparition d'un précipité blanc qui est filtré.
Le chlorure d'acide trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-
cyclohexane-carboxylique est mis en solution dans le toluène.
On fait buller de l'ammoniac dans le milieu réactionnel en
30 suivant l'évolution du pH et la réaction est arrêtée lorsque
celui-ci est basique. Le milieu est laissé au repos pendant
une nuit avant d'être filtré. Après des lavages à l'eau et à
l'éther, le produit est repris dans 200 mL d'acétone et
solubilisé à chaud. Les impuretés insolubles à chaud
35 présentes dans le milieu sont filtrées. On rajoute de
l'heptane au bain de glace et le produit précipite. Il est
filtré, lavé à l'heptane puis séché sous vide à l'étuve sur
P₂O₅, vers 60°C. On obtient 9,6 g trans-4-(N-carbobenzyloxy-
aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide (33 mmoles).

Rendement = 37%.

(4). Chlorhydrate de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide

5

Dans un flacon de Parr, on place 9,5 g (33 mmoles) trans-4-(N-carbobenzyloxy-aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide, 200 mL de méthanol (MeOH) ainsi que 9 mL de HCl 35%. Puis on rajoute le catalyseur Pd-C à 10% (humide à 50%). Le milieu réactionnel est laissé à agiter à température ambiante pendant 30 min, sous 35 psi. Une fois la réaction terminée, le catalyseur est filtré et rincé avec de l'éthanol. Le milieu réactionnel est évaporé à sec pour donner un sirop qui cristallise et que l'on reprend dans 50 mL de méthanol. 150 mL d'acétone sont ajoutés et on observe l'apparition d'un précipité cristallin qui est lavé à l'acétone puis essoré et séché sous vide à l'étuve sur P₂O₅, vers 90°C. On obtient finalement 5,1 g (26 mmoles) de chlorhydrate de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide.

20 Rendement = 79%.

(5). Trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide

A une solution de 1,9 g (10 mmoles) de chlorhydrate de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide dans 10 mL de MeOH sont ajoutés 1,9 mL de solution de méthanolate de sodium 5,35 M dans le méthanol. Après agitation, le MeOH est évaporée. On ajoute du CH₂Cl₂ et on observe alors un précipité blanc de NaCl que l'on filtre. Le filtrat est évaporé et on obtient 1,5 g (10 mmoles) de trans-4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide sous forme d'un solide blanc cristallisé.

(6). Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]-méthyl]cyclohexane-1-carboxamide

35

A une solution de 0,275 g 1-di-(n-propyl)amino-2-iso-propoxy-cyclobutène-3,4-dione dans 5 mL de THF sont ajoutés 0,085 g (0,5 mmoles) de 4-aminométhyl-cyclohexane-carboxamide. Le

milieu réactionnel est laissé à agiter pendant 48h avant d'être filtré. On obtient ainsi 0,149 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione.

5 Rendement = 77%.

Point de fusion : 229-234 °C

Exemple 2 :

10 Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclo-but-1-èn-1-yl]amino]méthyl]cyclohexane-1-N-cyclopropylcarboxamide

(I) : R1 = c-Pr, R2 = R3 = H, R4 = R5 = n-Pr

(1). Acide trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino] méthyl]cyclohexane-1-carboxylique

15

A une solution de 0,7 g (2 mmoles) de trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]méthyl]cyclohexane-1-carboxylate de méthyle dans 10 mL de dioxane sont ajoutés 10 mL de solution molaire de soude. Après
20 agitation pendant 2 h, le dioxane est évaporée. On ajoute du une solution d'acide chlorhydrique pour obtenir un pH proche de 3 et on observe alors un précipité blanc que l'on filtre. On obtient 0,441 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique acide sous forme d'un
25 solide blanc cristallisé.

Rendement = 65%.

(2). Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclo-but-1-èn-1-yl]amino]méthyl]cyclohexane-1-N-cyclopropylcarboxamide

30

A une solution de 0,044 g 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-carboxylique acide dans 5 mL de dichlorométhane sont ajoutés 0,040 mL triéthylamine, 0,015 mL cyclopropylamine, puis 0,071 g de BOP . Le milieu réactionnel
35 est laissé à agiter pendant 48h et le solvant est évaporée . On ajoute 5 mL d'eau et 5 mL d'éther. Après extraction par l'éther et lavage à l'eau, les phases étherées sont concentrées, évaporées pour fournir 0,029 g de 1-di-(n-propyl)amino-2-[trans-4'-(aminométhyl)-cyclohexane-N-

cyclopropyl-carboxamide]-cyclobutène-3,4-dione
Rendement = 60%.

Exemple 3 :

5

Trans-4-[[[2-(butyléthylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]
méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide.

(I) : R1 = R2 = H, R3 = Me, R4 = Et, R5 = n-Bu

10 (1). Chlorhydrate de trans-4-aminométhylcyclohexanecarboxy-
late de méthyle.

A une solution de l'acide trans-4-aminométhylcyclohexane-
Carboxylique (15 g, 95 mmoles) dans le méthanol (150 mL),
15 placée sous atmosphère d'azote et refroidie dans un bain de
glace, est ajouté goutte à goutte du chlruure de thionyle
(15 mL, 205 mmoles).

Le mélange est agité pendant 20 heures à température
ambiante et concentré sous vide. On obtient le composé
20 attendu sous forme de solide blanc (20 g).

(2). Trans-4-(N-tbutyloxycarbonylaminométhyl)cyclohexane-
carboxylate de méthyle.

25 A un mélange du composé préparé dans l'étape précédente et
de triéthylamine (29,3 mL, 209 mmoles) dans le
dichlorométhane (150 mL) est ajouté par petites quantités
le dicarbonate de tbutyle (Boc₂O) (24,9 g, 114 mmoles). Le
milieu réactionnel est agité pendant 3 heures et 30 minutes
30 puis lavé avec une solution 0,5 N d'acide chlorhydrique et
avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de
magnésium et concentrée sous vide. On obtient le composé
attendu sous forme de poudre blanche (27,7 g).

PF = 71-72°C.

35

(3). Trans-4-(N-méthyl-N-tbutyloxycarbonylaminométhyl)cyclohexanecarboxylate de méthyle.

A une solution du composé préparé dans l'étape précédente
5 (2,1 g, 7,8 mmoles) dans le diméthylformamide (20 mL),
placée sous atmosphère d'azote et refroidie dans un bain de
glace, est ajoutée par petites quantités une suspension à
60 % d'hydrure de sodium dans l'huile (0,34 g, 8.5 mmoles).
Après 30 minutes d'agitation, l'iodure de méthyle (2 mL,
10 32,1 mmoles) est ajouté goutte à goutte et le mélange
réactionnel est agité pendant 18 heures à température
ambiante. Le milieu est concentré sous vide. Le résidu est
dissous dans du dichlorométhane et lavé par une solution 1N
d'acide chlorhydrique. La phase organique est séchée sur
15 sulfate de sodium et concentrée sous vide.

(4). Trans-4-(N-méthyl-N-tbutyloxycarbonylaminométhyl)cyclohexanecarboxamide.

20 Le composé préparé dans l'étape précédente est dissous dans
l'éthanol (10 mL) et traité par une solution 1 N de soude
(20 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures.
Il est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une
solution 1 N d'acide chlorhydrique. La phase organique est
25 séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le
résidu est dissous dans le tétrahydrofurane (80 mL). La
solution est placée sous atmosphère inerte et refroidie à -
5°C. Elle est additionnée de triéthylamine (1,6 mL, 11,8
mmoles) et goutte à goutte de chloroformiate d'isobutyle
30 (1,4 mL, 10,8 mmoles). Le milieu réactionnel est agité
pendant 4 heures à -5°C puis saturé par de l'ammoniac.
Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le
mélange est versé sur de l'eau et extrait avec du
dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate
35 de sodium et concentrée sous vide. On obtient le composé
attendu sous forme d'huile.

(5). Trifluoroacétate de trans-4-N-méthylaminométhylcyclohexane carboxamide.

Le composé préparé dans l'étape précédente est dissous dans le dichlorométhane (30 mL) et traité avec de l'acide trifluoroacétique (7,5 mL). Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures et concentré sous vide. Après trituration dans de l'éther éthylique, on obtient le composé attendu (1,9 g) sous forme de solide blanc.

PF = 148-150°C.

(6). Trans-4-[[2-éthoxy-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl)méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide

A une solution de 1,2-diéthoxycyclobutène-3,4-dione (4,3 mL, 29,4 mmoles) dans l'éthanol (40 mL) sont ajoutés le composé préparé dans l'étape précédente (5 g, 29,4 mmoles) et la triéthylamine (4,5 mL, 32,3 mmoles). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante et concentré sous vide. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution 0,5 N d'acide chlorhydrique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95 : 5). On obtient le composé attendu (5 g) sous forme de solide blanc.

PF = 188°C.

(7). Trans-4-[[[2-(butyléthylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl)méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide

A une solution du composé préparé dans l'étape précédente (3,5 g, 12 mmoles) dans le méthanol (50 mL) est ajoutée la N-butyl-N-éthylamine (32,8 mL, 240 mmoles). Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures, sous atmosphère d'azote et à 60°C puis concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un

mélange de dichlorométhane et de méthanol (96 : 4). Après trituration dans de l'éther éthylique, on obtient le composé attendu sous forme de solide blanc (2,7 g).
PF = 151°C.

5

Exemple 4 :

Trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide.

10 (1). Trans-4-[[[2-éthoxy-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]méthyl]cyclohexane-1-carboxylate de méthyle.

A une solution de 1,2-diéthoxycyclobutène-3,4-dione (20 g, 117 mmoles) dans l'éthanol (200 mL) sont ajoutés le composé
15 préparé dans l'exemple 4, étape a (24,4 g, 117 mmoles) et la triéthylamine (16 mL, 117 mmoles). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante puis concentré sous vide. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane et lavé avec une solution 0,5
20 d'acide chlorhydrique puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Après trituration avec de l'éther éthylique, le produit attendu est obtenu sous forme de solide blanc (28 g).
25 PF = 102°C.

(2). Trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]méthyl]cyclohexane-1-carboxylate de méthyle

30 A une solution du composé préparé dans l'étape précédente (10 g, 33,9 mmoles) dans le méthanol (90 mL) est ajoutée la dipropylamine (23,3 mL, 170 mmoles). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 8 heures et concentré sous vide. On obtient le composé attendu (11,5 g).

35

(3). Trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthyl-amino]méthyl]cyclohexane-1-carboxylate de méthyle

A une solution du composé préparé dans l'étape précédente
5 (11,5 g, 32,8 mmoles) dans le diméthylformamide (60 mL),
placée sous atmosphère inerte et refroidie dans un bain de
glace est ajoutée par petites quantités une suspension à 60
% d'hydrure de sodium dans l'huile. Après 10 minutes
10 d'agitation, l'iodure de méthyle (2,3 mL, 36 mmoles) est
ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité
pendant 30 minutes à 4°C puis 4 heures à température
ambiante. Il est alors versé sur une solution saturée de
chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle.
15 La phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau,
séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le
résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice
élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (1 :
4). On obtient 8 g de composé attendu.

20 (4). Acide trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthyl-amino]méthyl]cyclohexane-1-carboxylique

A une solution du composé préparé dans l'étape précédente (8
g, 22 mmoles) dans l'éthanol (40 mL) est ajoutée une solution
25 1 N de soude (22 mL). Le mélange réactionnel est agité
pendant 18 heures puis acidifié par addition d'une solution 1
N d'acide chlorhydrique. Après extraction avec du
dichlorométhane, séchage sur sulfate de sodium et évaporation
des solvants, on obtient le composé attendu (9,3 g). Un
30 échantillon est purifié par chromatographie sur silice élué
avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
PF = 144°C.

(5). Trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide

A une solution du composé préparé dans l'étape précédente
5 (8,7 g, 22 mmoles) dans le tétrahydrofurane (50 mL), placée
sous atmosphère d'azote et refroidie à -10°C, sont ajoutés
la triéthylamine (3,7 mL, 26,4 mmoles) et goutte à goutte
le chloroformiate d'isobutyle. Le milieu réactionnel est
10 agité pendant 1 heure. Après bullage d'ammoniac pendant 25
minutes, il est à nouveau agité pendant 2 heures. Le
mélange est versé sur une solution saturée de chlorure
d'ammonium et extrait avec du dichlorométhane. La phase
organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée
15 sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur
gel de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de
méthanol (95 : 5). Après trituration dans de l'éther
éthylique, on obtient le composé attendu sous forme de
solide blanc (3,4 g).

PF = 184°C.

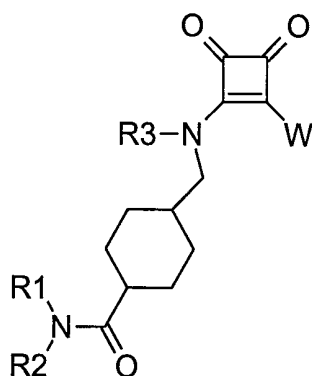
20

Exemple 5 :

En utilisant essentiellement le même procédé que celui de
l'exemple 1, en utilisant une amine adéquate à l'étape (6),
25 on a préparé d'autre composé de formule (I) conforme à
l'invention.

Les composés selon l'invention sont présentés dans le tableau
ci-après.

Tableau

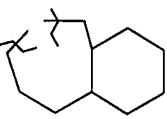

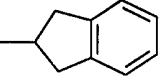


$$W = NR_4R_5$$

(I)

N°	R1	R2	R3	R4	R5	M/e	PF
1	H	H	H	n-Pr	n-Pr	335	
2	H	H	H	Me	(CH ₂) ₂ -Pyr	370	
3	H	H	H	-(CH ₂) ₅ -		319	
4	c-Pr	H	H	n-Pr	n-Pr	375	
5	CH ₂ -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 ₂ -C≡CH	303	
16	H	H	H	Et	n-Bu	335	

N°	R1	R2	R3	R4	R5	M/e	PF
17	H	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	331	
18	H	H	H	CH ₂ -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 ₂) ₂ -CH(Me) ₂	(CH ₂) ₂ -CH(Me) ₂	391	
22	H	H	H	(CH ₂) ₂ -OMe	n-Pr	351	
23	H	H	H	(CH ₂) ₂ -OMe	(CH ₂) ₂ -OMe	367	
24	H	H	H	CH ₂ -CH(Me)-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂		347	
25	H	H	Me	n-Pr	CH ₂ -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-pentyl	n-Pr		179
29	H	H	CH ₂ -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-hexyl	H		250
33	H	H	Et	n-Pr	n-Pr		147
34	H	H	n-Pr	c-pentyl	H		181
35	H	H	Et	CH ₂ -c-Pr	n-Pr		118
36	H	H	Me	c-hexyl	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 ₂ CH(Me)-CH ₂ -CH(Me)-CH ₂			204
41	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	n-Pr	n-Pr		131

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 ₂) ₃ -CH ₂			121
45	H	H	Me	c-Pr	Et		180
46	H	H	Me	n-Bu	c-Pr		195
47	H	H	H	c-pentyl	CH ₂ CH=CH	359	
48	H	H	H	c-pentyl	CH ₂ -c-Pr	373	
49	H	H	Me				189
50	H	H	H	c-hexyl	CH ₂ -c-Pr	387	
51	H	H	H	c-hexyl	n-Pr	375	
52	H	H	H		n-Pr	409	
53	H	H	H	c-hexyl	Et	361	
54	H	H	H	i-Pr	i-Pr	335	
55	H	H	H	c-pentyl	n-Pr	361	

Dans ce Tableau:

- 5
- Pyr représente un groupe pyridyle
 - Hex représente un groupe hexyle
 - Bu représente un groupe butyle
 - n-Pr représente un groupe propyle linéaire,
 - c-Pr représente un groupe cyclopropyle,
 - i-Pr représente un groupe iso-propyle,
- 10
- Et représente un groupe éthyle,
 - Me représente un groupe méthyle
- M/e représente l'ion moléculaire
PF représente le point de fusion en °C.

Les composés selon l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité inhibitrice de la phosphodiésterase 5.

- 5 Les essais sont réalisés avec une préparation de phosphodiésterase 5 (PDE 5) partiellement purifiée à partir de plaquettes humaines. La purification de l'enzyme est basée sur des méthodes décrites dans la littérature (Grant, P. G., and Colman, R. W. *Biochemistry* 1984, 23 : 1801-1807; Simpson, 10 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 préparation enzymatique obtenue après purification ne contient pas les 15 autres activités phosphodiésterases trouvées dans les plaquettes (i.e. PDE 2 et PDE 3). La préparation enzymatique est aussi dépourvue d'activités 5'-nucléotidase et/ou phosphatase. L'essai PDE 5 utilisé est basé sur la séparation du GMP cyclique (cGMP, substrat de la PDE 5) du 5'-GMP 20 (produit de la réaction enzymatique) par chromatographie en couche mince sur polyéthylèneimine (PEI) cellulose. Le milieu réactionnel contient 40 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 mM de MgCl₂, 1 mM d'EGTA, 0,5 mg / ml d'albumine de boeuf, 0,25 Fci de [³H]-cGMP, 3 FM de cGMP, l'inhibiteur à tester 25 (concentration : 0 à 10 FM) et l'enzyme dans un volume total de 100 Fl. La réaction est démarrée par addition d'enzyme et se fait à température ambiante. La réaction est arrêtée après 30 min (taux de conversion de 10-15%) en introduisant le tube à essai bouché (cône en polypropylène Eppendorf) dans un 30 bain-marie bouillant pendant 3 minutes. Après homogénéisation, une part aliquote de l'échantillon (10 Fl) est déposée en bas d'une plaque de PEI cellulose en plastique (Merck) sur laquelle du cGMP et du 5'-GMP (10 Fg de chaque entraîneur) ont été déposés au préalable. La plaque est 35 développée avec une solution de LiCl 450 mM. Le 5'-GMP (Rf = 0,20) et le cGMP (Rf = 0,48) sont visualisés sous lumière ultra-violette. La bande de PEI cellulose contenant le 5'-GMP est découpée et le nucléotide est extrait quantitativement avec 2ml d'une solution 16 M en acide formique et 2 M en

formiate d'ammonium dans une fiole de comptage. Après addition de 10 ml de mélange scintillant Aquasol-2 (Packard), la radioactivité de l'échantillon est mesurée avec un compteur à scintillation. Chaque expérience inclut deux
5 essais sans inhibiteur (contrôles) et deux essais arrêtés immédiatement après addition de l'enzyme (blancs). La radioactivité associée au 5'-GMP formé dans la réaction enzymatique (radioactivité spécifique) est obtenue en soustrayant la valeur moyenne des blancs de la valeur moyenne
10 des contrôles. La valeur du CI_{50} (concentration d'inhibiteur qui produit une inhibition de 50 % de la radioactivité spécifique) est déterminée à l'aide d'un graphe sur lequel la radioactivité spécifique mesurée à différentes concentrations d'inhibiteur est reportée en fonction du logarithme des
15 concentrations d'inhibiteur testées. Les produits à tester sont dissous dans le diméthylsulfoxyde (solutions mères à 10 mM). Ces solutions sont diluées extemporanément dans le DMSO puis dans le tampon d'essai. La concentration finale du DMSO dans l'essai est de 1%. Des expériences de mesure d'activité
20 avec ou sans DMSO ont montré qu'il ne provoque pas d'inhibition significative de l'activité à cette concentration. Les inhibiteurs de PDE 5 zaprinast et sildénafil (valeurs de CI_{50} trouvées = 180 et 0,5 nM, respectivement) sont utilisés comme inhibiteurs de référence.

25 Les composés de l'invention permettent d'obtenir une valeur de CI_{50} habituellement inférieure à 50 nM.

30 Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.

Ainsi, ces composés peuvent être employés dans le traitement des pathologies dans lesquelles l'inhibition de la phosphodiesterase 5 apporte un bénéfice thérapeutique. De
35 telles pathologies sont, par exemple, l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'incontinence, la vessie obstruée, la dysménorrhée, l'accouchement précoce ou prématuré, les dysfonctionnements érectiles ou dysfonctionnements sexuels chez l'homme, mais également dans les dysfonctionnements

sexuels chez la femme, tels que les dysfonctionnements orgasmiques.

5 D'autre part, ces composés peuvent également être utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine et l'hypertension pulmonaire, l'attaque d'apoplexie, l'athérosclérose, l'insuffisance ventriculaire et les désordres vasculaires périphériques.

10 Ils peuvent également être utilisés dans l'asthme, la bronchite, la rhinite allergique, le glaucome et les désordres de motilité intestinale.

15 L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un composé selon l'invention.

25 Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus son sel ou hydrate
35 éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration

appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes
5 d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

10 Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 μ g et 50 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus
15 faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

20 Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un excipient pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer
25 un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal
30 avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique ou d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes
35 techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

Selon un deuxième exemple, on obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et

en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

5 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

10

La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un composé selon l'invention ou un des ses sels ou hydrates.

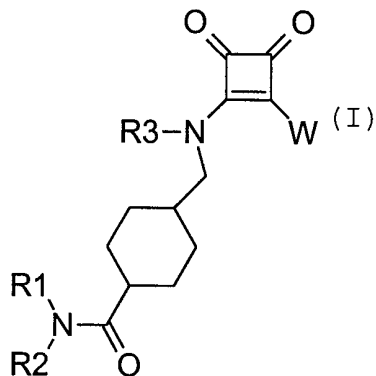
15

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule générale (I)

5

10



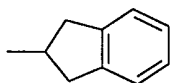
dans laquelle :

15 R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle,

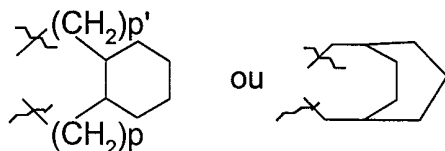
R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle ou -CH₂-CO₂C₁₋₃ alkyle ou -CH₂COOH,

W représente un groupe NR₄R₅ pour lequel

20 R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, C₂₋₆ alkényle, C₂₋₆ alkynyle, -(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyle, C₁₋₄ alcoxy-C₁₋₄ alkyle, C₁₋₆ fluoroalkyle, C₁₋₂ perfluoroalkyle, -(CH₂)_m-pyridyle ou un groupe



25 Ou R4 et R5 ensembles forment une chaîne C₃₋₇ alkylène ou représentent un groupe



n représente 0, 1 ou 2 et m représente 1 ou 2 et, p et p' 1, 2 ou 3 et ses sels.

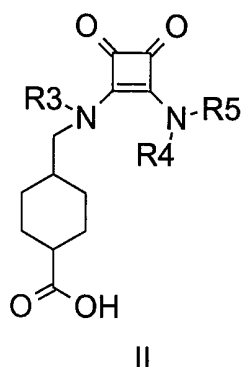
30 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
R1 et R2 représentent un atome d'hydrogène
R3 représente un atome d'hydrogène, un méthyle ou un éthyle,

R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₂₋₄ alkyle, ou R4 et R5 ensembles forment une chaîne C₄₋₇ alkylène.

- 5 3. Composé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il consiste en le :
- Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]amino]-méthyl]cyclohexane-1-carboxamide,
 - Trans-4-[[[2-dipropylamino)-3,4-dioxocyclo-but-1-èn-1-yl]amino]méthyl]cyclohexane-1-N-cyclopropylcarboxamide,
 - 10 - Trans-4-[[[2-(butyléthylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide ou le
 - Trans-4-[[[2-(dipropylamino)-3,4-dioxocyclobut-1-èn-1-yl]méthylamino]méthyl]cyclohexane-1-carboxamide.

15

4. Composé de formule (II)

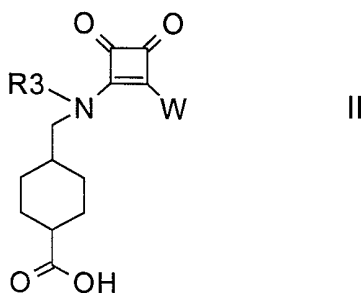


dans laquelle R3, R4 et R5 sont tels que définis dans la revendication 1.

20

5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule II,

25



dans laquelle W représente un groupe -NR₄R₅ et R₄ et R₅ sont tels que définis dans la revendication 1, avec une amine NHR₁R₂, dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1, et un agent de couplage pour donner un composé de formule I.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter une pathologie où l'inhibition de la phosphodiesterase 5 apporte un bénéfice thérapeutique.

8. Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que la pathologie consiste en : l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'incontinence, la vessie obstruée, la dysménorrhée, l'accouchement précoce ou prématuré, les dysfonctionnements érectiles, dysfonctionnements sexuels chez l'homme, dysfonctionnements sexuels chez la femme, l'angine de poitrine, l'hypertension pulmonaire, l'attaque d'apoplexie, l'athérosclérose, l'insuffisance ventriculaire, les désordres vasculaires périphériques, l'asthme, la bronchite, la rhinite allergique, le glaucome ou les désordres de motilité intestinale.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 00/00503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C237/24 C07D295/12 C07D213/38 A61K31/16 A61K31/44
 A61K31/445 A61P15/10

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)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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 practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 29277 A (SMITHKLINE BEECHAM) 22 December 1994 (1994-12-22) page 1, line 6 - line 16; claims; examples -----	1,4,6,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2000

Date of mailing of the international search report

08/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00503

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9429277 A	22-12-1994	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/FR 00/00503

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C237/24 C07D295/12 C07D213/38 A61K31/16 A61K31/44 A61K31/445 A61P15/10		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 94 29277 A (SMITHKLINE BEECHAM) 22 décembre 1994 (1994-12-22) page 1, ligne 6 - ligne 16; revendications; exemples -----	1,4,6,7
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 30 mai 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/06/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Zervas, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 00/00503

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9429277 A	22-12-1994	AUCUN	