

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 862**

51 Int. Cl.:
A61K 47/12 (2006.01) **A61P 15/10** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01963455 .9**
96 Fecha de presentación: **06.09.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1316316**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2003**

54 Título: **Preparaciones para administración por vía oral**

30 Prioridad:
06.09.2000 JP 2000270061
31.07.2001 JP 2001231682

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2012

73 Titular/es:
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:
MURAKAMI, Hideki y
TAKEBE, Shoji

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 381 862 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparaciones para administración por vía oral

5 **Ámbito técnico**

La presente invención se refiere a una preparación para administración por vía oral que contiene un inhibidor de la fosfodiesterasa específico del GMPc y que tiene una capacidad mejorada expresando la eficacia del fármaco. Más específicamente, la presente invención referida a una preparación oral que contiene una sustancia medicinal con actividad inhibidora de la fosfodiesterasa específica del GMPc y que muestra una disminución de la solubilidad en regiones neutras y alcalinas, cuya preparación se realiza con una sustancia ácida, y por lo que es capaz de expresar la eficacia del fármaco rápidamente tras su administración por vía oral.

15 **Antecedentes de la técnica**

Los pacientes latentes con disfunción eréctil aumentan según envejece la población, y teniendo en cuenta la aparición de una sociedad envejecida en un futuro próximo, se ha concentrado la atención en la importancia de mejorar la calidad de vida (*quality of life*, QOL) de los pacientes mediante tratamiento. Como agente terapéutico se usa un inhibidor de la fosfodiesterasa (*phosphodiesterase*, PDE) específico del GMPc, especialmente se usa el inhibidor de la PDE-V.

Un agente terapéutico para la disfunción eréctil ejerce preferiblemente la eficacia del fármaco inmediatamente después de tomar el agente, de forma que puede regularse la respuesta sexual bajo demanda. Sin embargo, se sabe que algunos inhibidores de la PDE-V muestran una acusada insolubilidad en las regiones neutras y alcalinas en comparación con la región ácida. Por ejemplo: la solubilidad del citrato de sildenafil es de 2,52 mg/ml a pH 1,2, mientras que únicamente es de 0,11 mg/ml a pH 6,8 (documento WO00/20033: página 4).

Por lo tanto, cuando dicho inhibidor de la PDE-V se administra a un sujeto que acaba de comer o que padece de aclorhidia, no se disolvería bien en el tracto digestivo, dando como resultado un retraso en la expresión de la eficacia y/o una reducción en la biodisponibilidad (BD). Por ejemplo, incluso la Viagra (Pfizer), que son unos comprimidos de acción rápida de citrato de sildenafil, se ha notificado que se debería tomar la preparación aproximadamente 1 hora antes del momento en el que se espera que se exprese la eficacia (documento WO00/24383, página 2).

Algunos ejemplos de preparaciones conocidas que contienen un inhibidor de la PDE-V para su administración por vía oral incluyen comprimidos intraorales de disgregación rápida (documento JP-A 10-298062) preparados mediante un proceso que comprende someter una mezcla que contiene citrato de sildenafil y un disgregante adherible a una granulación por vía húmeda seguida de un moldeo por compresión, y gránulos recubiertos con un enmascarante del sabor (documento WO98/3Q209) en los que un núcleo que contiene citrato de sildenafil se recubre con una capa de recubrimiento interior de hidroxipropil celulosa y una capa de recubrimiento exterior de Eudragit-E 100 (polímero gastro soluble). Sin embargo, estas preparaciones están dirigidas a la mejora de la disgregación de los comprimidos o al enmascaramiento del sabor amargo, y es irrelevante para la mejora de la solubilidad del propio inhibidor de la PDE-V.

También se describen comprimidos de disgregación inmediata en la cavidad oral (documento WO00/20033) en los que se mejora la solubilidad del inhibidor de la PDE-V, que se han preparado mezclando un inhibidor de la PDE-V (sildenafil, derivados de ftaladina, etc.) con azúcares, amasándolos conjuntamente con un disolvente y comprimiendo bajo presión. Sin embargo, las preparaciones no muestran una expresión lo suficientemente acelerada de la eficacia del fármaco como se esperaba.

El documento EP 1 120 120 A describe una preparación para administración por vía oral de un inhibidor de la fosfodiesterasa con una disolución mejorada. La disolución se menciona como un factor que afecta a la absorción del fármaco desde el tracto gastrointestinal. La adición de un agente solubilizante se describe como un procedimiento para incrementar la disolución del fármaco.

El documento EP 1 136 072 A describe ácido tartárico, ácido cítrico y ácido láctico y similares como agentes solubilizantes para inhibidores de la fosfodiesterasa.

Desvelación de la invención

En vista de los antecedentes mencionados anteriormente, los presentes inventores han estudiado intensamente con el propósito de desarrollar una nueva preparación que contenga como principio activo un inhibidor de la PDE de GMPc que muestre una disminución de la solubilidad en los intervalos neutro y alcalino, y que pueda conseguir una rápida expresión de la eficacia del principio activo incluso cuando la preparación se administra a un sujeto que padece de aclorhidia o que pretende tomarlo justo después de comer, y establecieron la presente invención.

65

La presente invención proporciona una nueva preparación para administración oral que comprende como principio activo una sustancia medicinal elegida del grupo formado por (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina,

- 5 2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina,
 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina,
 (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(5-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina y
 (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina;
 10 y una sustancia ácida, y si fuera necesario, un carbonato, y que pueda ejercer así la eficacia del fármaco rápidamente tras su administración.

Breve descripción de los dibujos

- 15 La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos de disolución realizados usando las preparaciones de los Ejemplos 1-6 y el Ejemplo de Referencia 1.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de los ensayos de disolución realizados usando las preparaciones de los Ejemplos 7 y 8.

20 Mejor modo de llevar a cabo la invención

- Las sustancias medicinales utilizables como principio activo para la preparación de la administración oral de la presente invención tienen una actividad inhibitoria de la fosfodiesterasa específica del GMPc (denominadas en lo sucesivo "inhibidor de la PDE-V"), y muestran una disminución de la solubilidad en las regiones neutra y alcalina. La frase "regiones neutra y alcalina" se refiere a una región de pH 4 o superior, generalmente al intervalo de pH 5 - pH 10, y la frase "disminución de la solubilidad en las regiones neutra y alcalina" significa que, por ejemplo, la solubilidad de una sustancia a pH 6,8 es de 1/10 o menos, preferiblemente de 1/15 o menos, más preferiblemente de 1/20 o menos en comparación con la solubilidad a pH 1,2.

- 30 La presente preparación oral también es aplicable a un compuesto en forma libre. Consecuentemente, en la presente invención puede usarse convenientemente un compuesto que muestre inconvenientes relativos a estabilidad, operatividad, etc. en forma de la sal de adición ácida.

El inhibidor de la PDE-V utilizable en la presente invención incluye los siguientes compuestos.

- 35 (S)-2-(2-Hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina
 2-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piracin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina,
 2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina,
 40 (S)-2-(2-Hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-[3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(5-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina
 (S)-2-(2-Hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina

- Se formula una sustancia medicinal en una cantidad farmacéuticamente efectiva que varía dependiendo del tipo de la sustancia medicinal; sin embargo, generalmente está en el intervalo del 0,1-99% en peso, preferiblemente del 1-50% en peso sobre la base del peso total de la preparación.

- Algunos ejemplos de sustancias ácidas que pueden usarse en la presente preparación oral incluyen cualquier sustancia con la condición de que muestre un pH de 4,0 o inferior cuando se disuelve en agua, y no interfiera con la eficacia de una sustancia medicinal como principio activo, y algunos ejemplos preferidos incluyen un ácido orgánico tal como ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido aspártico y similares. Estos ácidos orgánicos pueden usarse solos o en combinación de dos o más ácidos. La sustancia ácida especialmente preferible es el ácido fumárico.

- La proporción preferida entre una sustancia medicinal y una sustancia ácida en la presente preparación difiere ligeramente dependiendo de los tipos de sustancia medicinal y/o de la sustancia ácida, pero la proporción (sustancia medicinal:sustancia ácida) está habitualmente en el intervalo de 1:0,05 a 1:30, preferiblemente de 1:0,25 a 1:3. La proporción entre la sustancia ácida aumentará cuando la sustancia medicinal esté en forma libre que cuando esté en forma de sal, tal como una sal de adición ácida.

- 60 Además de las sustancias ácidas mencionadas anteriormente, también puede combinarse un carbonato en la presente preparación oral, que posiblemente dé lugar a una mejora adicional de la disolución de la sustancia medicinal en el tracto digestivo, a una mejora de la moldeabilidad cuando se comprime y a un incremento en la productividad.

- 65 Algunos ejemplos de carbonatos disponibles incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato sódico, etc., hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato sódico, etc., carbonatos de metales

alcalinotérricos tales como carbonato cálcico, carbonato magnésico, etc., y pueden usarse solos o en combinación de dos o más. De entre estos carbonatos, se prefiere especialmente el carbonato cálcico.

5 Un carbonato puede formularse en una cantidad no superior al 10%, preferiblemente al 5%, especialmente preferiblemente al 3% en peso basado en la cantidad total de la preparación.

La presente preparación oral puede contener aditivos usados generalmente en las preparaciones farmacéuticas sólidas.

10 Algunos ejemplos de aditivos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, manitol, xilitol, eritritol, sorbitol, maltitol, citrato cálcico, fosfato cálcico, celulosa cristalina y aluminometasilicato cálcico, etc.; disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, carboximetil almidón sódico, almidón parcialmente pregelatinizado, carboximetil celulosa cálcica, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, etc.; ligantes tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, dextrina, almidón pregelatinizado, etc.; lubricantes tales como estearato magnésico, estearato cálcico, talco, ácido silícico ligeramente anhidro, dióxido de sílice anhidro, etc.; tensioactivos tales como fosfolípidos, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado, alquil éter de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, etc.; saborizantes tales como aceite de naranja, aceite de hinojo, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de trementina, aceite de menta, aceite de eucalipto, etc.; colorantes tales como colorantes alimentarios rojos N^{os} 2 y 3, colorantes alimentarios amarillos N^{os} 4 y 5, colorante alimentario verde N^o 3, colorantes alimentarios azules N^{os} 1 y 2, y lacas de aluminio de estos colorantes alimentarios, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, etc.; edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, etc.; agentes solubilizantes tales como dextrina, arginina, lisina, trisaminometano, etc., y similares.

La presente preparación para administración oral puede estar en forma de preparaciones farmacéuticas sólidas ordinarias tales como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, etc. Se prefieren los comprimidos considerando la productividad, la conveniencia de administración, el efecto enmascarante del sabor amargo y similares, y especialmente se prefieren los comprimidos que comprenden una sustancia medicinal y una sustancia ácida por separado en gránulos respectivos. Estas preparaciones sólidas pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento en película con el propósito, por ejemplo, de evitar el desgaste por abrasión, enmascarar el sabor amargo, mejorar la estabilidad; sin embargo, preferiblemente no están recubiertos para evitar una influencia negativa sobre la disolución de un principio activo, si no hay inconvenientes en particular.

La preparación farmacéutica sólida de la presente invención contiene una sustancia medicinal con actividad inhibidora de la fosfodiesterasa del GMPc y es aplicable en la prevención y el tratamiento de la disfunción eréctil del pene, la hipertensión pulmonar, gastroparesia diabética, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica y aguda, disfunción sexual femenina, hiperplasia prostática, asma, diarrea, estreñimiento, acalasia, etc., y es particularmente útil en la prevención y el tratamiento de la disfunción eréctil del pene.

Algunos ejemplos específicos de la preparación oral de la presente invención incluyen aquellos que comprenden los siguientes constituyentes.

- 45 (1) Comprimidos que comprenden (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina y ácido fumárico;
- (2) Comprimidos que comprenden ((S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina, ácido fumárico y carbonato cálcico;
- 50 (3) Comprimidos que comprenden 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina y ácido fumárico;
- (4) Comprimidos que comprenden 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina, ácido fumárico y carbonato cálcico;
- 55 (5) Comprimidos que comprenden (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina y ácido fumárico;
- (6) Comprimidos que comprenden (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina, ácido fumárico y carbonato cálcico.

La preparación oral de la presente invención puede prepararse según un procedimiento convencional para preparar formulaciones farmacéuticas sólidas.

Los polvos pueden prepararse combinando una sustancia medicinal con una sustancia ácida y opcionalmente carbonato cálcico, y si fuera necesario, aditivo(s) adicional(es) farmacéuticamente aceptable(s), y mezclando de una forma convencional.

65

Los gránulos pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para preparar gránulos tales como granulación por vía húmeda, granulación por vía seca, granulación en capas, granulación en fundido, granulación por impregnación, etc. A continuación se describe un esbozo de los respectivos procedimientos de granulación.

5

(i) Granulación por vía húmeda

Se prepara una mezcla farmacológica mezclando una sustancia medicinal, una sustancia ácida, y si fuera necesario, un carbonato y un(os) aditivo(s) farmacéutico(s). La mezcla farmacológica se combina con una disolución acuosa de un ligante y se somete a agitación y a granulación con un granulador mezclador o un granulador mezclador de alto cizallamiento, etc. En un proceso alternativo, la mezcla farmacológica se combina con una disolución acuosa de un ligante, se amasa y se somete a una granulación y a un dimensionamiento con un granulado de extrusión. En otro proceso alternativo, se pulveriza una disolución acuosa de un ligante la mezcla farmacológica en estado fluido con un granulado de lecho fluido, un granulador mezclador de volteo de lecho fluido, etc.

15

(ii) Granulación por vía seca

Se prepara una mezcla farmacológica, según se mencionó anteriormente, mezclando una sustancia medicinal, una sustancia ácida y, si fuera necesario, un carbonato y un(os) aditivo(s) farmacéutico(s), y se somete a una granulación con un compactador de rodillos, un granulador de rodillos, etc.

20

(iii) Granulación en capas

Se añade una mezcla farmacológica similar al anterior a portadores inactivos de rodillo mientras se pulveriza una disolución acuosa de ligante y con un granulador de lecho fluido centrífugo o similar para hacer que la mezcla farmacológica se adhiera a los portadores. Algunos ejemplos de portadores inactivos que se usan en este procedimiento incluyen cristales de azúcares o sales inorgánicas tales como lactosa cristalina, celulosa cristalina, cloruro sódico cristalino, etc., y gránulos esféricos tales como gránulos esféricos de celulosa cristalina (nombre comercial: Avicel SP, Asahi Kasei Corporation), gránulos esféricos de celulosa cristalina y lactosa (nombre comercial: Nonpareil-NP-5 y NP-7, Freund CQ., Ltd.), gránulos esféricos de azúcar blanco purificado (nombre comercial: Nonpareil-103, Freund Co., Ltd.), gránulos esféricos de lactosa y un almidón, etc.

25

30

(iv) Granulación en fundido

Se prepara una mezcla farmacológica que contiene un material fundente, que se funde con calor, mezclando una sustancia medicinal, una sustancia ácida, y si fuera necesario, un carbonato y un(os) aditivo(s) farmacéutico(s) con un material fundente tal como polietilenglicol, grasa, cera, etc. La mezcla farmacológica resultante se somete a agitación y a granulación con un granulador mezclador o un granulador mezclador de altos cizallamiento, etc., a la temperatura a la cual funde el material fundente. Alternativamente, una mezcla farmacológica que contiene un material fundente, según se mencionó anteriormente, se añade a unos portadores inactivos de rodillo a la temperatura a la cual funde el material fundente con un granulador de lecho fluido centrífugo, haciendo así que la mezcla farmacológica se adhiera al portador. Pueden usarse los mismos portadores inactivos mencionados anteriormente.

35

40

(v) Granulación por impregnación

Se mezcla una disolución farmacológica que contiene una sustancia medicinal, una sustancia ácida y similares, a una concentración apropiada con portadores porosos, realizando así una cantidad suficiente de disolución farmacológica para retenerla en las cavidades del portador, seguido por un secado para eliminar el disolvente. Algunos ejemplos de portadores porosos que pueden usarse incluyen aluminometasilicato magnésico (nombre comercial: Neusiline, Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), silicato cálcico (Florite, Elsai Co., Ltd.), etc. Algunos ejemplos del disolvente en el que se disuelve una sustancia medicinal, una sustancia ácida, etc., incluyen agua, etanol, metanol o similares.

50

Los comprimidos pueden elaborarse sometiendo una mezcla farmacológica preparada de la misma forma que anteriormente a un molde por compresión como tal, o sometiendo dicha mezcla farmacológica a la granulación según se mencionó anteriormente, y después a un molde por compresión después de añadir un(os) disgregante(s), un(os) lubricante(s), etc., si fuera necesario. Si se combina un carbonato, es preferible que se añada al mismo tiempo que se añade un disgregante, un lubricante, etc. Si se desea puede(n) combinarse una(s) sustancia(s) ácida(s) adicional(es).

55

60

Además, en el proceso en el que se granula una mezcla farmacológica, puede granularse una mezcla farmacológica que contiene una sustancia medicinal y un(os) aditivo(s) farmacéutico(s) sin una sustancia ácida. Los gránulos resultantes se mezclan entonces con una sustancia ácida y, si fuera necesario, un carbonato, un disgregante y un lubricante, y después se someten a un molde por compresión. En este proceso pueden usarse los gránulos de una sustancia ácida preparados mediante el procedimiento de granulación anterior, mediante lo cual se obtienen

65

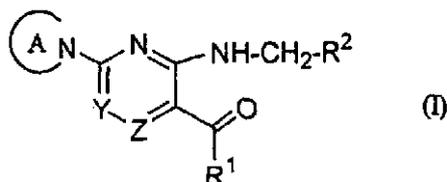
comprimidos que comprenden gránulos diferentes que contienen una sustancia medicinal y una sustancia ácida por separado.

5 El moldeo por compresión puede realizarse usando una máquina de comprimir convencional, tal como una máquina de comprimir rotatoria, una máquina de comprimir de punzón individual, una máquina de comprimir doble, y similares, con una presión de compresión de generalmente aproximadamente 50 a 4.000 kg/cm².

10 Las cápsulas pueden elaborarse rellenando cápsulas duras bien con una mezcla farmacológica obtenida mezclando una sustancia medicinal, una sustancia ácida, y si fuera necesario, un carbonato y un(os) aditivo(s) farmacéutico(s) como tal o en forma de polvos, gránulos o comprimidos preparados de la forma descrita anteriormente.

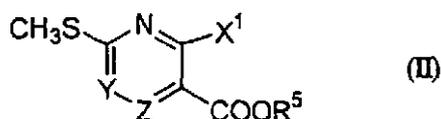
15 Las diversas preparaciones que pueden obtenerse según los procedimientos de elaboración anteriores pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento en película con objeto de evitar el desgaste por abrasión, enmascarar el sabor amargo, mejorar la estabilidad y similares. El recubrimiento puede llevarse a cabo de una forma convencional; sin embargo es preferible limitar la cantidad de recubrimiento hasta el punto en que no afecte a la disolución de una sustancia medicinal.

20 Con el propósito de ilustrar los procedimientos de elaboración de los compuestos usados como inhibidores de la PDE-V de la presente invención, dichos compuestos están representados mediante la fórmula general (I), a continuación.

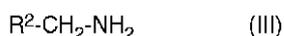


25 en la que el anillo A es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; R¹ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo de fórmula: -NH-Q-R³ (en la que R³ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y Q es un grupo alquileo inferior o un enlace simple), o un grupo de fórmula: -NH-R⁴ (en la que R⁴ es un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido); R² es un grupo arilo opcionalmente sustituido; uno de Y y Z es un grupo de fórmula: =CH-, y el otro es un grupo de fórmula: =N-, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Véase el documento WO01/19802.

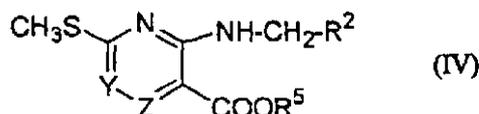
30 Un compuesto (I) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (II):



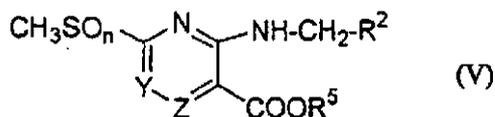
35 en la que X¹ es un átomo de halógeno, R⁵ es un grupo protector para el grupo carboxilo, y los otros símbolos son los mismos a los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula (III):



en la que el símbolo es el mismo al definido anteriormente; oxidar el compuesto resultante de fórmula (IV):



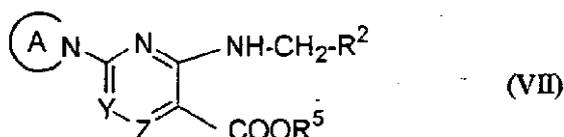
40 en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente, para dar un compuesto de metilsulfonilo (o metilsulfinilo) de fórmula (V):



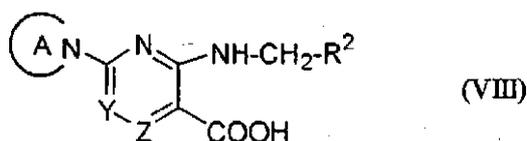
en la que n es 1 ó 2 y los otros símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; hacer reaccionar el compuesto (V) con un compuesto de fórmula (III):



en la que el símbolo es el mismo al definido anteriormente, o una sal para dar un compuesto de fórmula (VII):



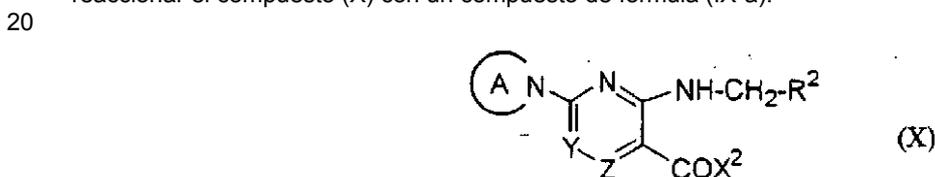
10 en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; eliminar el grupo protector R⁵ del grupo carboxilo para dar un compuesto de fórmula (VIII):



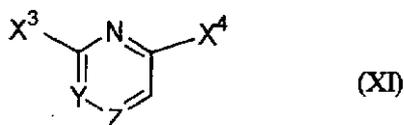
15 en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto (VIII) con un compuesto de fórmula (IX-a):



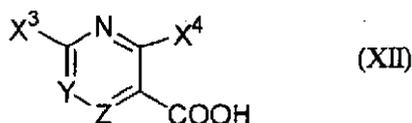
en la que X² es un átomo de halógeno y los otros símbolos son los mismos a los definidos anteriormente, y hacer reaccionar el compuesto (X) con un compuesto de fórmula (IX-a).



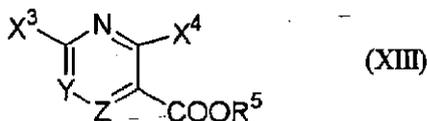
El anterior compuesto (VII) también puede prepararse tratando un compuesto dihalógeno de fórmula (XI):



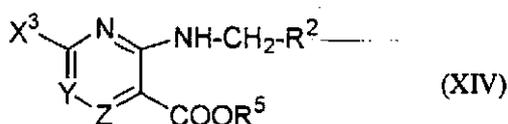
25 en la que X³ es un átomo de halógeno, X⁴ es un átomo de halógeno, y los otros símbolos son los mismos a los definidos anteriormente, con un dióxido de carbono para dar un compuesto de fórmula (XII):



30 en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; proteger el grupo carboxilo del compuesto (XII) para dar un compuesto de fórmula (XIII):

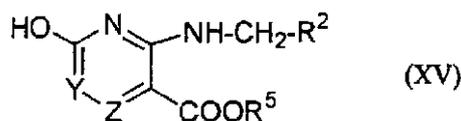


en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; hacer reaccionar el compuesto (XIII) con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (XIV):



5 en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; y hacer reaccionar el compuesto (XIV) con un compuesto (VI).

10 El anterior compuesto (XIV) también puede prepararse hidrolizando un compuesto (V) para dar un compuesto de fórmula (XV):



en la que los símbolos son los mismos a los definidos anteriormente; y halogenar el compuesto (XV).

15 Los procesos anteriores pueden llevarse a cabo como sigue.

La reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) se lleva a cabo en presencia o ausencia de un secuestrante de ácidos en un disolvente. El secuestrante de ácidos incluye, por ejemplo, una base inorgánica tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolino, trietilamina, piridina, etc., y una base inorgánica tal como hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, cloroformo, dimetoxietano, xileno, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -10°C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

25 La reacción de oxidación del compuesto (IV) para dar el compuesto de metilsulfonilo (o metilsulfino) (V) se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante en un disolvente. El agente oxidante incluye, por ejemplo, perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, etc., y agentes oxidantes inorgánicos tales como dióxido de manganeso, peryodato sódico, peróxido de hidrógeno, nitrato de acilo, tetróxido de dinitrógeno, halógeno, N-haluro, hidroperóxido, acetato de yodobenceno, hipoclorito de t-butilo, cloruro de sulfurilo, peroximonosulfato potásico (oxona), etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, ácido acético, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -78°C hasta 50°C, preferiblemente desde -10°C hasta 10°C.

35 La reacción del compuesto (V) con el compuesto (VI) o una sal del mismo puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un secuestrante de ácidos en un disolvente. El secuestrante de ácidos incluye, por ejemplo, una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolino, trietilamina, piridina, etc., y una base inorgánica tal como hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, etc. La sal del compuesto (VI) es preferiblemente una sal de un metal alcalino tal como sal sódica, sal potásica, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde 0°C hasta 150°C, preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 60°C.

45 La reacción de eliminación del grupo protector R⁵ para el grupo carboxilo del compuesto (VII) para dar el compuesto (VIII) puede llevarse a cabo mediante un procedimiento convencional tal como hidrólisis, reducción catalítica, etc. dependiendo del tipo de grupo protector de carboxilo. Cuando se elimina un grupo protector para el carboxilo mediante hidrólisis, la hidrólisis puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de una base en un disolvente. La base es preferiblemente, por ejemplo, un hidróxido de un metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc., o un carbonato de un metal alcalino tal como carbonato sódico, carbonato potásico, etc. El disolvente puede ser agua o una mezcla de agua y metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde 0 hasta 80°C, preferiblemente desde 5°C hasta 60°C. El grupo protector para el grupo carboxilo representado por R⁵ puede ser

cualquiera de los grupos usados convencionalmente para proteger un grupo carboxilo, tal como un grupo alquilo inferior, un grupo bencilo, etc.

5 La reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (IX-a) puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un agente de condensación, una base o un activador en un disolvente adecuado. El agente de condensación incluye, por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilfosforil azida, fosfonato de dietilcianuro, etc., que se use habitualmente en la síntesis de péptidos. La base incluye, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, N-metimorfolino, etc., y el activador incluye, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilacetamida, acetato de etilo, etc. La presente reacción procede preferiblemente en presencia de un activador o una base. El activador incluye hidroxibenzotriazol, etc., y la base incluye trietilamina, N-metimorfolino, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -30°C hasta 50°C, preferiblemente desde -10°C hasta 10°C.

15 El proceso alternativo en el que el compuesto (VIII) es convertido en el compuesto (X), que adicionalmente se hace reaccionar con el compuesto (IX-a), puede llevarse a cabo haciendo reaccionar en primer lugar el compuesto (VIII) con un agente halogenante en presencia o ausencia de un activador mediante un procedimiento convencional, y haciendo reaccionar el compuesto resultante (X) con el compuesto (IX-a). La reacción del compuesto (VIII) con un agente halogenante puede llevarse a cabo en un disolvente. El agente halogenante es preferiblemente, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -30°C hasta 100°C, preferiblemente desde -5°C hasta 10°C.

25 La subsiguiente reacción con el compuesto (IX-a) puede llevarse a cabo en presencia de un secuestrante de ácidos en un disolvente. El secuestrante de ácidos incluye, por ejemplo, una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolino, trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, etc., y una base inorgánica tal como hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, tolueno, benceno, dioxano, acetato de etilo, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -30°C hasta 100°C, preferiblemente desde -5°C hasta 10°C.

35 La reacción de tratamiento del compuesto dihalógeno (XI) con dióxido de carbono para dar el compuesto (XII) puede llevarse a cabo en presencia de una base en un disolvente. La base incluye, por ejemplo, una sal de un metal alcalino de una base inorgánica tal como diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidruo de litio, etc. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -100°C hasta -30°C, preferiblemente desde -100°C hasta -70°C.

40 La reacción de protección del grupo carboxilo del compuesto (XII) para dar el compuesto (XIII) puede llevarse a cabo mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante en presencia de una base en un disolvente, cuando el grupo protector es un grupo alquilo inferior. El agente alquilante es preferiblemente un haluro de alquilo inferior tal como yoduro de metilo. La base es preferiblemente un hidrogenocarbonato de un metal alcalino tal como hidrogenocarbonato sódico, y el disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde 0°C hasta 100°C, preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta 70°C.

La reacción del compuesto (XIII) con el compuesto (III) para dar el compuesto (XIV) puede llevarse a cabo de la misma forma que en la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III).

50 La reacción del compuesto (XIV) con el compuesto (VI) para dar el compuesto (VII) puede llevarse a cabo de la misma forma que en la reacción del compuesto (V) con el compuesto (VI).

55 La reacción de hidrólisis del compuesto (V) para dar el compuesto (XV) puede llevarse a cabo en presencia de una base en un disolvente. La base incluye, por ejemplo, un hidróxido de un metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc., y un carbonato de un metal alcalino tal como carbonato sódico, carbonato potásico, etc. El disolvente es preferiblemente agua o una mezcla de agua y metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -20°C hasta 80°C, preferiblemente desde -5°C hasta 60°C.

60 La reacción de halogenación del compuesto (XV) para dar el compuesto (XIV) puede llevarse a cabo de la misma forma que en la reacción del compuesto en la que el compuesto (X) se obtiene halogenando el compuesto (XIII) con un agente halogenante.

Ejemplo 1

Se añadió una disolución al 25% en peso (70 g) de hidroxipropil celulosa acuosa (HPC-SL, Nippon Soda Co., Ltda (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino-5-[N-(2-pirimidinilmetil)-carbamoil]pirimidina (es decir, un inhibidor de la PDE-V) (250 g), manitol (325 g) y ácido fumárico (100 g), y se mezcla para granulación con un mezclador planetario (5DMV-01-r, Dalton, Co., Ltd.). Los gránulos se secan, se dimensionan con un dimensionador (P-02S, Dalton Co., Ltd.) y se tamizan a través de un tamiz del N° 22. A una alícuota (650 g) de los gránulos resultantes se añade hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (41,9 g) y estearato magnésico (7,0 g), y se mezcla con un mezclador de cono doble (Yashima Chemical Engineering Co.. Ltd.) a 55 rpm durante 3 minutos para rendir gránulos para compresión. Los gránulos se comprimen con una máquina de comprimir rotatoria (CPC818 HUK-DC-AWC, Kikusui Seisakusyo Ltd., punzón: 7,5 Ø, 11 R, presión de compresión: 6 kN/punzón) para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V (150 mg/comprimido).

Ejemplo 2

Se preparan comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 1 excepto porque se usa ácido tartárico en lugar de ácido fumárico.

Ejemplo 3

Se preparan comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 1 excepto porque se usa ácido succínico en lugar de ácido fumárico.

Ejemplo 4

Se preparan comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 1 excepto porque se usa ácido málico en lugar de ácido fumárico.

Ejemplo 5

Se preparan comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 1 excepto porque se usa ácido ascórbico en lugar de ácido fumárico.

Ejemplo 6

Se preparan comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 1 excepto porque se usa ácido aspártico en lugar de ácido fumárico.

Ejemplo 7

(1) Se pulveriza la misma mezcla a la descrita en el Ejemplo 1, que comprende un inhibidor de la PDE-V (250 g), manitol (325 g) y ácido fumárico (100 g) (15 g/minuto) con una disolución acuosa al 8% de hidroxipropil celulosa (HPC-SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (281,3 g) en estado fluido manteniendo la temperatura del aire de entrada a 50°C mediante un granulador de lecho fluido (de tipo MP-01, Powrex Corporation). Una vez completada la pulverización, el producto se fluidifica y se seca hasta que la temperatura del producto llega a los 45°C manteniendo la temperatura del aire de entrada a 60°C.

(2) A una alícuota (650 g) de los gránulos resultantes se añade hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (41,9 g) y estearato magnésico (7,0 g), y se mezcla con un mezclador de cono doble (Yashima Chemical Engineering Co.. Ltd.) a 55 rpm durante 3 minutos para rendir gránulos para compresión. Los gránulos se comprimen con una máquina de comprimir rotatoria (CPC818 HUK-DC-AWC, Kikusui Seisakusyo Ltd., punzón: 7,5 Ø, 11 R, presión de compresión: 6 kN/punzón) para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V (150 mg/comprimido).

Ejemplo 8

Se preparan gránulos de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 7 (1), a los gránulos resultantes se añade hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (41,9 g), estearato magnésico (7,0 g) y carbonato cálcico precipitado (7,0 g), y se mezcla con un mezclador de cono doble (Yashima Chemical Engineering Co.. Ltd.) a 55 rpm durante 3 minutos para rendir gránulos para compresión. Los gránulos se comprimen con una máquina de comprimir rotatoria (CPC818 HUK-DC-AWC, Kikusui Seisakusyo Ltd., punzón: 7,5 Ø, 11 R, presión de compresión: 6 kN/punzón) para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V (151,5 mg/comprimido).

65

Ejemplo 9

5 Los gránulos obtenidos de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 7 (1), excepto porque se usa 2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina como inhibidor de la PDE-V se tratan de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 8 para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V.

Ejemplo 10

10 Los gránulos obtenidos de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 7 (1), excepto porque se usa 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(5-pirimidinilmetil)-carbamoil]pirimidina como inhibidor de la PDE-V se tratan de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 8 para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V.

Ejemplo 11

15 Los gránulos obtenidos de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 7 (1), excepto porque se usa (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(5-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina como inhibidor de la PDE-V se tratan de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 8 para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V.
20

Ejemplo 12

25 Los gránulos obtenidos de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 7 (1), excepto porque se usa (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina como inhibidor de la PDE-V se tratan de la misma forma a la descrita en el Ejemplo 8 para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V.

Ejemplo 13

30 (1) Se pulveriza la misma mezcla a la descrita en el Ejemplo 1, que comprende un inhibidor de la PDE-V (2.450 g) y manitol (3.077,2 g) (60 g/minuto) con una disolución acuosa al 8% de hidroxipropil celulosa (HPC-SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (2.450 g) en estado fluido manteniendo la temperatura del aire de entrada a 60°C mediante un granulador de lecho fluido (de tipo MP-01, Powrex Corporation). Una vez completada la pulverización, el producto se fluidifica y se seca hasta que la temperatura del producto llega a los 45°C para rendir gránulos de inhibidor de la PDE-V.
35 (2) Separadamente se pulveriza ácido fumárico (5.000 g) (40 g/minuto) con una disolución acuosa al 8% de hidroxipropil celulosa (HPC-SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (1.875 g) en estado fluido manteniendo la temperatura del aire de entrada a 60°C mediante un granulador de lecho fluido (de tipo MP-01, Powrex Corporation). Una vez completada la pulverización, el producto se fluidifica y se seca hasta que la temperatura del producto llega a los 45°C para rendir gránulos de ácido fumárico.
40 (3) Se toman gránulos de inhibidor de la PDE-V (5.548 g) y gránulos de ácido fumárico (973,8 g) a partir de sus respectivos gránulos obtenidos anteriormente, se combinan con hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (427,5 g) y se precipitan con carbonato cálcico (71,3 g), y se someten a una mezcla con un mezclador de cono doble (Tokuju Corporation) a 30 rpm durante 10 minutos. Tras la adición de estearato magnésico (104,5 g) la mezcla continúa con un mezclador de cono doble (Tokuju Corporation) a 30 rpm durante 3 minutos para rendir gránulos para compresión. Los gránulos se comprimen con una máquina de comprimir rotatoria (CPC818 HUK-DC-AWC, Kikusui Seisakusyo Ltd., punzón: 7,5 Ø, 11 R, presión de compresión: 6 kN/punzón) para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V
50 (150 mg/comprimido).

Ejemplo de referencia 1

55 A una mezcla similar a la descrita en el Ejemplo 1, es decir, inhibidor de la PDE-V (250 g) y manitol (425 g), se añade una disolución acuosa de hidroxipropil celulosa al 25% en peso (HPC-SL, Nippon Soda Co., Ltd.) (70 g), y la mezcla se mezcla para granulación con un mezclador planetario (5DMV-01-r, Dalton, Co., Ltd.). Los gránulos se secan, se dimensionan con un dimensionador (P-02S, Dalton Co., Ltd.) y se tamizan a través de un tamiz del N° 22. A una alícuota (650 g) de los gránulos resultantes se añade hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (41,9 g) y estearato magnésico (7,0 g), y se mezcla con un mezclador de cono doble (Yashima Chemical Engineering Co., Ltd.) a 55 rpm durante 3 minutos para rendir gránulos para compresión. Los gránulos se comprimen con una máquina de comprimir rotatoria (CPC818 HUK-DC-AWC, fabricada por Kikusui Seisakusyo Ltd., punzón: 7,5 Ø, 11 R, presión de compresión: 6 kN/punzón) para rendir comprimidos que contienen un inhibidor de la PDE-V (150 mg/comprimido).
60
65

Experimento 1

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 1-6 y en el Ejemplo de Referencia 1 se sometieron a un ensayo de disolución de acuerdo con las enseñanzas de la Farmacopea Japonesa 14ª Edición (método del charco, 50 r.p.m., ensayo de disolución: agua, longitud de onda de medición: 295, 450 nm). Los resultados se muestran en la Fig. 1.

Según se muestra en la Fig. 1, los comprimidos de los Ejemplos 1 -6, a los que se había añadido una sustancia ácida, mostraron una tasa de disolución de una sustancia medicinal ampliamente mejorada en comparación con la preparación del Ejemplo de Referencia 1 que no contenía ninguna sustancia ácida.

Experimento 2

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 7 y 8 se sometieron a un ensayo de disolución de acuerdo con las enseñanzas de la Farmacopea Japonesa 14ª Edición (método del charco, 50 r.p.m., ensayo de disolución: agua, longitud de onda de medición: 295, 450 nm). Los resultados se muestran en la Fig. 2.

Según se muestra en la Fig. 2, la tasa de disolución de una sustancia medicinal mejora adicionalmente añadiendo carbonato cálcico precipitado además de un ácido orgánico.

Preparación 1

(1) A una disolución de 4-cloro-5-etoxicarbonil-2-metiltiopirimidina (25,33 g) en N,N-dimetilformamida (85 ml) se añade una disolución de 3-cloro-4-metoxibencilamina (19,62 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y trietilamina (16,7 ml) bajo enfriamiento. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, y a la misma se añade 3-cloro-4-metoxibencilamina (940 mg), y la mezcla se agita adicionalmente durante 15 minutos. A la mezcla se añade adicionalmente dicha amina (940 mg), y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua helada y ácido cítrico, y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava sucesivamente con una disolución de ácido cítrico acuoso al 10%, agua y salmuera, y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a vacío, y el residuo se lava con n-hexano para dar 4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-etoxicarbonil-2-metiltiopirimidina (38,34 g).

(2) A una disolución del compuesto (5,00 g) obtenido en el anterior (1) en cloroformo (50 ml) se añade una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (4,00 g) en cloroformo (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evapora a vacío para dar 4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-etoxicarbonil-2-metilsulfonilpirimidina en bruto.

(3) El producto bruto obtenido en el anterior (2) se disuelve en tetrahidrofurano (40 ml), y al mismo se añade una disolución de L-prolinol (1,50 g) y trietilamina (1,60 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita hasta el día siguiente, y la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: cloroformo) y se cristaliza en una mezcla de éter y n-hexano para dar (S)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-etoxicarbonil-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)pirimidina (4,72 g).

(4) Se agita una mezcla del compuesto (3,4 g) obtenido en el anterior (3), una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (23 ml) y dimetilsulfóxido (34 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vierte en una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, y el precipitado se cristaliza en una mezcla de tetrahidrofurano y éter para dar (S)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-carboxi-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)pirimidina (2,52 g).

(5) Se agita una mezcla del compuesto (600 mg) obtenido en el anterior (4), 2-aminometilpirimidina (217 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (323 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (227 mg) y N,N-dimetilformamida (12 ml) a temperatura ambiente durante 8 horas, y la mezcla de reacción se vierte en una disolución acuosa de hidrógeno carbonato sódico. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: cloroformo:metanol = 50:1) para dar (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidilmetil)carbamoil]pirimidina (610 mg).

Preparaciones 2-4

Se tratan los correspondientes materiales de partida de la misma forma a la descrita en la Preparación 1 para dar los compuestos enumerados en la siguiente Tabla-1.

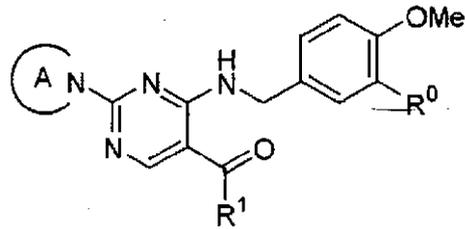
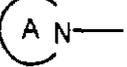
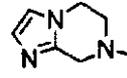
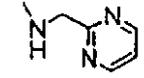
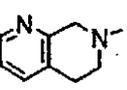
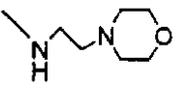
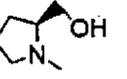
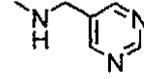


Tabla 1

Preparación nº		R ⁰	R ¹
2		Cl	
3		Cl	
4		Cl	

5 Aplicabilidad industrial

La presente preparación para administración por vía oral que contiene un inhibidor de la PDE-V junto con una sustancia ácida puede conseguir una rápida disolución de una sustancia medicinal en el tracto digestivo sin verse afectada por las condiciones del sujeto, tal como si padece de aclorhidia o el momento de la administración, tal como justo después de comer, y puede expresar la eficacia del fármaco rápidamente/inmediatamente después de la administración, y por lo tanto es muy útil en el tratamiento de la disfunción eréctil. Además, según la presente preparación oral, incluso una sustancia medicinal, que se vuelve inestable y/o higroscópica cuando se convierte en una sal de adición ácida con objeto de mejorar la solubilidad, puede ser convenientemente formulada en forma libre. Adicionalmente, cuando se combina un carbonato además de la sustancia ácida, el perfil de disolución de una sustancia medicinal puede mejorarse adicionalmente, y también mejora la moldeabilidad en la preparación de los comprimidos, que muestra otra ventaja de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación para administración por vía oral que comprende como principio activo una sustancia medicinal elegida del grupo formado por
- 5 (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina, 2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina, 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina, (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(5-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina y
- 10 (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina y una sustancia ácida.
2. La preparación según la reivindicación 1, en la que la sustancia ácida es un ácido orgánico.
- 15 3. La preparación según la reivindicación 2, en la que la sustancia ácida es uno o más ácidos elegidos del grupo formado por ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico y ácido aspártico.
4. La preparación según la reivindicación 2, en la que la sustancia ácida es ácido fumárico.
- 20 5. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la proporción de combinación de una sustancia medicinal y una sustancia ácida está en el intervalo de desde 1:0,05 hasta 1:30.
6. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene adicionalmente un carbonato.
- 25 7. La preparación según la reivindicación 6, en la que el carbonato es una o más sustancias elegidas del grupo formado por carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos.
- 30 8. La preparación según la reivindicación 6, en la que el carbonato es carbonato cálcico.
9. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el contenido de un carbonato es del 10% en peso o menos de la cantidad total de la preparación.
- 35 10. La preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que está en forma de comprimido.
11. La preparación según la reivindicación 1 que está en forma de comprimido que comprende una sustancia medicinal elegida del grupo formado por ((S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina, 2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina, 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina, (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(5-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina, y (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina; y
- 40 ácido fumárico y carbonato cálcico.
- 45 12. La preparación según la reivindicación 1 que está en forma de comprimido que comprende (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]-pirimidina, ácido fumárico y carbonato cálcico.
- 50 13. La preparación según la reivindicación 1 que está en forma de comprimido que comprende 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina, ácido fumárico y carbonato cálcico.
- 55 14. La preparación según la reivindicación 1 que está en forma de comprimido que comprende (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]pirimidina, ácido fumárico y carbonato cálcico.
- 60

Fig. 1

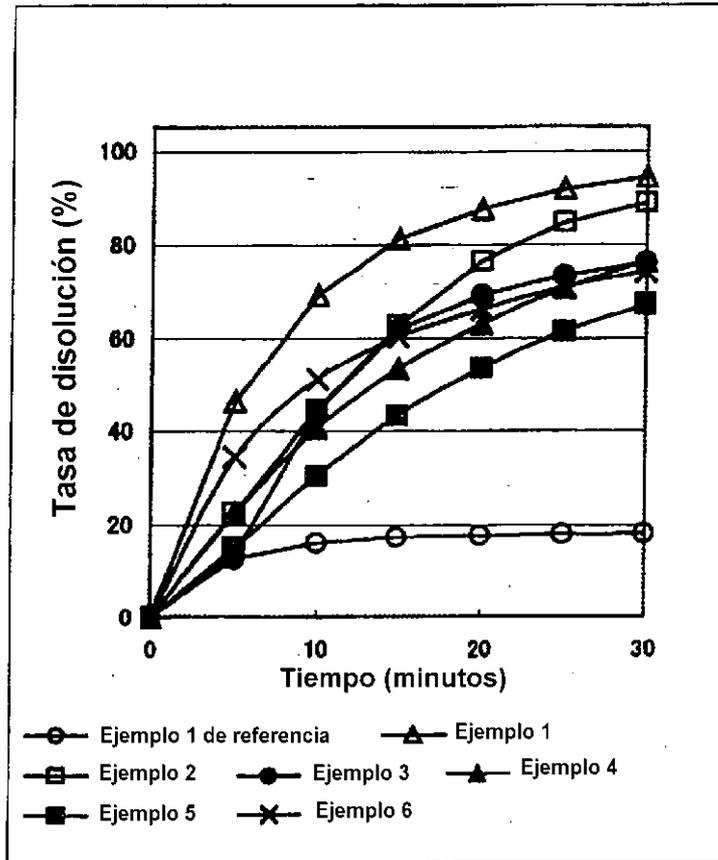


Fig. 2

