

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 398**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2007 PCT/KR2007/003213**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2008 WO08004796**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 07768581 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2038282**

54 Título: **Sales de derivados de pirrolopirimidinona y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

**03.07.2006 KR 20060062040**

**03.07.2006 KR 20060062042**

**03.07.2006 KR 20060062043**

**03.07.2006 KR 20060062046**

**03.07.2006 KR 20060062048**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.04.2017**

73 Titular/es:

**SK CHEMICALS, CO., LTD. (100.0%)**

**600 JEONGJA 1-DONG JANGAN-KU**

**SUWON-SI, GYEONGGI-DO 440-300, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JAE-SUN;**

**KIM, NAM HO;**

**LEE, JIN YOUNG;**

**LEE, NAM KYU;**

**LEE, YOON-JUNG;**

**JANG, WOO JAE;**

**YOUN, WON-NO;**

**OH, JOON GYO;**

**SUNG, JIN-HEUNG y**

**UM, KEY AN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 610 398 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

Salas de derivados de pirrolopirimidinona y procedimiento para su preparación

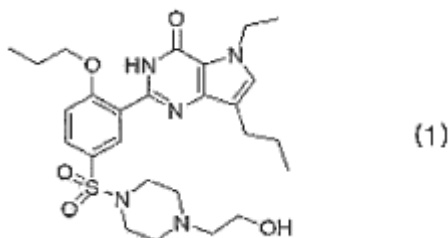
**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a sales de un derivado de pirrolopirimidinona, que son inhibidores eficaces frente a PDE-5 y a un proceso para prepararlas.

**Antecedentes**

10 La patente coreana número 358083 y la solicitud de patente internacional WO 2006/018088A1 describen derivados de pirrolopirimidinona que tienen buena actividad inhibitora frente a PDE-5, un método de su preparación, un compuesto intermedio usado para prepararlos y su uso para la prevención y tratamiento de la disfunción eréctil, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertrofia benigna de la próstata, enfermedades del tracto urinario inferior y trastornos hipopigmentarios.

15 De los derivados de pirrolopirimidinona descritos en la patente coreana número 358083 y en la solicitud de patente internacional WO 2006/018088A1, la 5-etil-2-{5-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-ilsulfonil]-2-*n*-propoxifenil]-7-*n*-propil-1-3,5-dihidro-4H-pirrol[3,2d]-pirimidin-4-ona (denominada en lo sucesivo "SK-3530"), representada por la siguiente fórmula (1) es un excelente inhibidor selectivo de PDE-5 sobre otros PDE y está bajo ensayo clínico para el tratamiento de la disfunción eréctil después de haber pasado la fase preclínica.



La sal dihidrocloruro (2HCl) de SK-3530 ha sido investigada mediante las fases preclínica y clínica.

20 La sal dihidrocloruro de SK-3530 tiene buena solubilidad y puede ser estabilizada fácilmente para su preparación farmacéutica. Pero tiene los siguientes inconvenientes:

Primero, como la sal dihidrocloruro de SK3530 es higroscópica, absorbe fácilmente humedad de la atmósfera y se decolora cuando su contenido de humedad es elevado. Y, debido a su carácter higroscópico, para obtener un producto estable se ha de proporcionar una condición de disolvente anhidro y una condición de aire seco.

25 Segundo, la sal dihidrocloruro de SK-3530 se debe conservar a una temperatura menor que la temperatura ambiente porque no presenta estabilidad suficiente a temperatura ambiente. En particular, la sal dihidrocloruro de SK-3530 es lábil al calor o la luz y, así, una exposición prolongada al calor o a la luz origina diversas impurezas.

30 Tercero, la sal dihidrocloruro de SK-3530 puede corroer el punzón durante la formación de comprimidos debido a sus propiedades algo corrosivas. Esto es debido a que la sal dihidrocloruro de SK-3530 es una sal amorfa simple en lugar de ser una sal cristalina por adición de un ácido o forma de hidrato. Así, uno de los dos grupos hidroclouros con un carácter de enlace iónico relativamente débil puede salir de la molécula bajo condiciones severas.

35 Como se ha mencionado anteriormente, la sal dihidrocloruro de SK-3530 puede tener estabilidad suficiente para su preparación farmacéutica. Pero se necesitan técnicas y costes adicionales debido a la deficiencia de propiedades fisicoquímicas intrínsecas y estabilidad.

40 Los autores de la presente invención han realizado diversos esfuerzos de investigación para resolver los problemas antes mencionados de la sal dihidrocloruro de SK-3530. Al hacerlo, han descubierto que se obtiene una sal cristalina, por adición de un ácido, de SK-3530 adecuada para una preparación farmacéutica cuando se prepara el SK-3530 en forma de sal genticato, maleato, citrato, fumarato o hemitartrato en lugar de sal hidroclouro.

45 Por reacción de una base libre de SK-3530 con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácido genticico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico y ácido tartárico, se han podido preparar nuevas sales ácidas con estabilidad suficiente frente a la temperatura, humedad y luz. Por lo tanto, se ha completado la presente invención preparando una nueva sal cristalina, por adición de un ácido, de SK-3530, que presenta

estabilidad suficiente y es fácilmente aplicable a preparaciones farmacéuticas.

Descripción de la invención

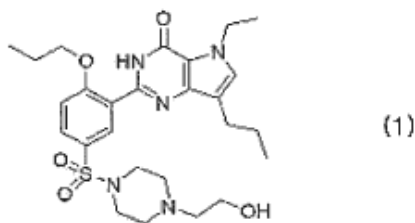
Un objeto de la presente invención es proporcionar una sal de SK-3530 que satisfaga los requisitos físicos y químicos necesarios para una sal farmacéuticamente estable.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso de preparación de una sal de SK-3530 que satisfaga los requisitos físicos y químicos por reacción de una base libre de SK-3530 con un ácido específico.

También otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención de la disfunción eréctil, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertrofia benigna de la próstata y enfermedades del tracto urinario inferior, que comprende como ingrediente activo la sal antes mencionada de SK-3530.

A continuación se da una descripción más detallada de la presente invención.

15 La presente invención proporciona la sal fumarato, no higroscópica y farmacéuticamente aceptable, de SK-3530 representado por la siguiente fórmula (1), que tiene estabilidad y efectos medicinales superiores. También presenta concentración máxima en sangre en un tiempo fisiológicamente aceptable y, así, es útil para el tratamiento y prevención de la disfunción eréctil, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertrofia benigna de la próstata y enfermedades del tracto urinario inferior:



20 La presente invención también proporciona un proceso de preparación de la sal de SK-3530, que comprende las etapas de hacer reaccionar una base libre de SK-3530 representado por la fórmula (1) con el ácido fumárico farmacéuticamente aceptable.

El proceso de preparar la sal cristalina, por adición del ácido, de SK-3530 de acuerdo con la presente invención comprende:

- disolver o suspender ácido fumárico para preparar una solución del ácido,
- mezclar la solución del ácido con una base libre de SK-3530 y
- 25 – filtrar, lavar y secar el sólido obtenido agitando la mezcla anterior para obtener una sal cristalina por adición del ácido.

Cuando se prepara la mezcla de una base libre de SK-3530 y un ácido para preparar la sal cristalina, por adición del ácido, de SK-3530 de acuerdo con la presente invención, se puede añadir el ácido fumárico farmacéuticamente aceptable a la base libre de SK-3530 o se puede añadir la base libre de SK-3530 al ácido.

30 A continuación se da una descripción detallada de cada etapa del proceso de preparación de acuerdo con la presente invención.

En la primera etapa de preparar la solución del ácido, es importante el control de la concentración del ácido. Preferiblemente, la concentración del ácido se controla en el intervalo de 1 a 30% en peso para promover eficazmente la cristalización.

35 En la segunda etapa de preparar la mezcla de una base libre de SK-3530 y el ácido, el ácido se usa preferiblemente en la cantidad de 0,5 a 3,0 equivalentes con respecto al SK-3530. Cuando se prepare la mezcla, se puede añadir el ácido a la base libre de SK-3530 o se puede añadir la base libre de SK-3530 al ácido. La base libre de SK-3530 se puede añadir en estado sólido o disuelta en un disolvente apropiado de la reacción. Describiendo con más detalle, para preparar la mezcla se puede añadir a la solución del ácido una base libre de SK-3530 en estado sólido o disuelta en un disolvente apropiado. Alternativamente, se puede añadir la solución del ácido a una base libre de SK-3530 en estado sólido o a una base libre de SK-3530 disuelta en un disolvente apropiado.

40 En la segunda y tercera etapa, como disolvente de la reacción se usa agua o un disolvente orgánico usado comúnmente. Particularmente, es preferible usar agua o un disolvente orgánico seleccionado de acetona,

metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo y una combinación de estos disolventes.

En la tercera etapa, se forma una sal cristalina, por adición del ácido, a una temperatura de  $-30$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0$  a  $30^{\circ}\text{C}$ , de modo particularmente preferible alrededor de la temperatura ambiente, de  $15$  a  $25^{\circ}\text{C}$ .

5 La sal fumarato de SK-3530 representado por la fórmula (1) proporcionada por la presente invención satisface todos los requisitos físicos y químicos siguientes requeridos para una sal farmacéuticamente aceptable: (1) higroscopicidad baja, (2) solubilidad adecuada, (3) menos adherencia de los comprimidos, (4) estabilidad superior y (5) facilidad de producción en masa.

10 En consecuencia, la presente invención comprende una composición farmacéutica para tratar la disfunción eréctil, que comprende como ingrediente activo la sal fumarato de SK-3530 representado por la fórmula (1).

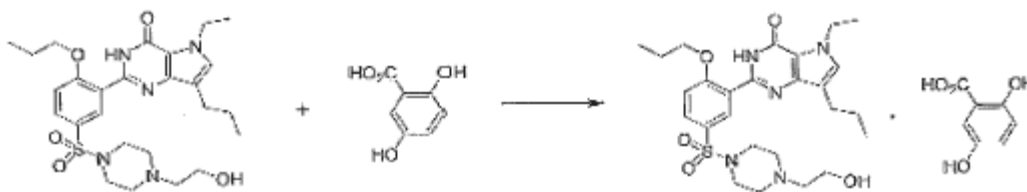
15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía oral o no oral y se puede fabricar en formas de preparación medicinales comunes. Esto es, se puede preparar en diversas formas de medicación para administración oral o no oral. Para la preparación se usa un diluyente o excipiente usado comúnmente, incluidos cargas, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, desintegradores, tensioactivos, etc. Formas sólidas de medicación para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y cápsulas. Estas formas sólidas de medicación se preparan mezclando con el ingrediente activo por lo menos un excipiente, por ejemplo, almidón, sacarosa o lactosa, gelatina, etc. También, además de excipientes simples, se usan lubricantes, como estearato magnésico y talco. Las formas líquidas de medicación para administración oral incluyen suspensiones, soluciones, emulsiones y jarabes. Además de los diluyentes usados comúnmente, como agua y parafina líquida, se pueden usar agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes, etc. Las formas de medicación para administración no oral incluyen soluciones acuosas esterilizadas, soluciones no acuosas, suspensiones, emulsiones, medicaciones liofilizadas y supositorios. En soluciones no acuosas y suspensiones, se pueden usar propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (como aceite de oliva), ésteres inyectables (como oleato de etilo), etc. Como base de supositorios, se pueden usar Witepsol, Macrogol, Tween 61, grasa de cacao, grasa de Laurine<sup>®</sup>, glicerogelatina, etc.

20 La dosis de administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede variar, dependiendo de la edad del paciente, peso corporal, sexo, vía de administración, estado físico y gravedad de la enfermedad. Una dosis eficaz de administración de la sal de SK-3530 es  $10,0$ – $200,0$  mg, preferiblemente  $20$ – $150$  mg, basado en el peso de la sal libre de SK-3530.

25 Mejor modo de realizar la invención

En los siguientes ejemplos se ilustran realizaciones prácticas y preferidas actualmente de la presente invención. Sin embargo, se debe apreciar que los expertos en la técnica pueden hacer, considerando esta descripción, modificaciones y mejoras dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

35 Ejemplo comparativo 1: Preparación de la sal genticato de SK-3530



40 Se disolvieron  $2,44$  g de ácido genticó en  $100$  ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron  $8,0$  g de una base libre de SK-3530 en  $100$  ml de acetona y se añadieron lentamente a la solución de ácido genticó. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante  $1$  hora y el sólido resultante se filtró, se lavó con  $20$  ml de acetona y se secó en vacío a  $50^{\circ}\text{C}$ , obteniéndose  $7,96$  g (rendimiento  $77,1\%$ ) de un compuesto objetivo cristalino blanco.

RMN- $^1\text{H}$  ( $300$  MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $11,70$  (s,  $1\text{H}$ ),  $7,89$  (d,  $1\text{H}$ ),  $7,80$  (dd,  $1\text{H}$ ),  $7,38$  (d,  $1\text{H}$ ),  $7,31$  (s,  $1\text{H}$ ),  $7,14$  (d,  $1\text{H}$ ),  $6,87$  (dd,  $1\text{H}$ ),  $6,71$  (d,  $1\text{H}$ ),  $4,37$  (q,  $2\text{H}$ ),  $4,12$  (t,  $2\text{H}$ ),  $3,47$  (t,  $2\text{H}$ ),  $2,95$  (m,  $4\text{H}$ ),  $2,66$  (m,  $4\text{H}$ ),  $2,59$ – $2,48$  (m,  $4\text{H}$ ),  $1,77$ – $1,59$  (m,  $4\text{H}$ ),  $1,35$  (t,  $3\text{H}$ ),  $0,96$  (t,  $3\text{H}$ ),  $0,92$  (t,  $3\text{H}$ ).

45 Ejemplo comparativo 2: Preparación de la sal genticato de SK-3530

Se disolvieron  $2,44$  g de ácido genticó en  $100$  ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se añadieron lentamente  $8,0$  g de una base libre de SK-3530 a la solución de ácido genticó. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante  $1$  hora y el sólido resultante se filtró, se lavó con  $20$  ml de

acetona y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

Ejemplo comparativo 3: Preparación de la sal gentisato de SK-3530

Se suspendieron 200 mg de una base libre de SK-3530 en 1 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 61 mg de ácido gentísico en un disolvente mixto compuesto de acetona (1 ml) y agua (2 ml) y se añadió lentamente a la solución de la base libre de SK-3530. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó más durante otros 30 minutos después de añadir 12 ml de agua. El sólido resultante, se filtró, se lavó con 10 ml de agua y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose 240 mg (rendimiento 96,5%) de un compuesto objetivo cristalino blanco.

Ejemplo comparativo 4: Preparación de comprimidos que contienen sal gentisato de SK-3530

Se mezcló fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) con celulosa microcristalina (525 g, 80 µm) y se transfirió a un tambor. Después, se mezcló sal gentisato de SK-3530 (70 g) con celulosa microcristalina (187,5 g, 50 µm) y se tamizó al tambor que contenía la mezcla en polvo antes mencionada. Se limpió el tamiz con celulosa microcristalina (525 g, 90 µm). Se añadió a la mezcla fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) y se mezcló durante 10 minutos. Después, se añadió a la mezcla glicolato de almidón sódico (40 g) y se mezcló durante 6 minutos. Finalmente, se añadió estearato magnésico (20 g) y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla en polvo resultante se compactó en comprimidos por el método común.

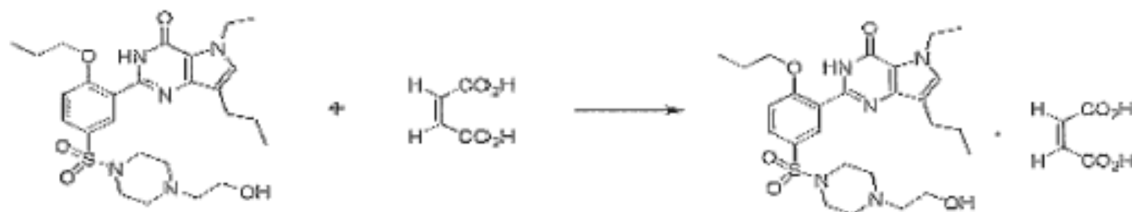
Ejemplo comparativo 5: Preparación de cápsulas que contienen sal gentisato de SK-3530

Se mezcló celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) con almidón seco de maíz. Se mezcló sal gentisato de SK-3530 (70 g) con parte de la premezcla y se tamizó a través de un tamiz. Se añadió el almidón de maíz remanente y, después de mezclar durante 10 minutos, se tamizó y se mezcló durante otros 5 minutos. El producto se relleno en cápsulas del tamaño apropiado.

Ejemplo comparativo 6: Preparación de inyectables que contienen sal gentisato de SK-3530

Se disolvió cloruro sódico en agua estéril para inyectables y se mezcló con propilenglicol. Se añadió sal gentisato de SK-3530 y, después de disolver, se añadió más agua estéril para inyectables, obteniéndose una solución con la concentración deseada. La solución resultante se filtró a través de un filtro esterilizador y se relleno en ampollas esterilizadas usadas para el envase para inyectables.

Ejemplo comparativo 7: Preparación de sal maleato de SK-3530



Se disolvieron 1,44 g de ácido maleico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se añadieron lentamente a la solución de ácido maleico 6,0 g de una base libre de SK-3530. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se separaron 50 ml de acetona por condensación a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de éter y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose 7,02 g (rendimiento 96,0%) de un compuesto objetivo cristalino blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11,73 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,37 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,52–2,70 (m, 10H), 2,57 (t, 2H), 1,79–1,60 (m, 4H), 1,36 (t, 3H), 0,97 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo comparativo 8: Preparación de sal maleato de SK-3530

Se disolvieron 1,44 g de ácido maleico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 6,0 g de una base libre de SK-3530 en 100 ml de acetona y se añadieron lentamente a la solución de ácido maleico. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y se separaron 50 ml de acetona por condensación a presión reducida. El sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de éter y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

Ejemplo comparativo 9: Preparación de sal maleato de SK-3530

Se suspendieron 60 mg de una base libre de SK-3530 en 1 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 14,4 mg de ácido maleico en un disolvente mixto compuesto de acetona

(1 ml) y agua (2 ml) y se añadieron lentamente a la solución de la base libre de SK-3530. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino.

Ejemplo comparativo 10: Preparación de comprimidos que contienen sal maleato de SK-3530

- 5 Se mezcló fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) con celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) y se transfirió esta mezcla a un tambor. Después, se mezcló sal maleato de SK-3530 (70 g) con celulosa microcristalina (187,5 g, 50 µm) y se tamizó esta mezcla al tambor que contenía la mezcla en polvo antes mencionada. Se limpió el tamiz con celulosa microcristalina (525 g, 90 µm). Se añadió a la mezcla fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) y se mezcló durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla glicolato de almidón sódico (40 g) y se mezcló durante 6 minutos. Finalmente, se añadió estearato magnésico (20 g) y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla en polvo resultante se compactó en comprimidos por el método común.

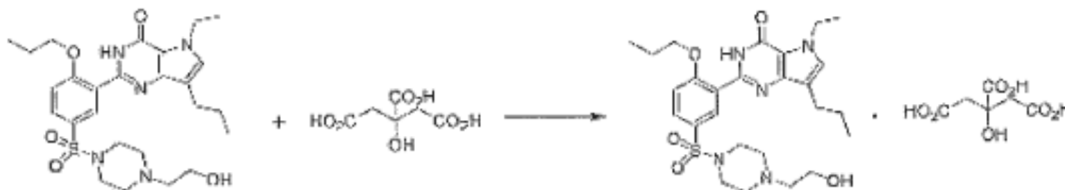
Ejemplo comparativo 11: Preparación de cápsulas que contienen sal maleato de SK-3530

- 15 Se mezcló celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) con almidón seco de maíz. Se mezcló el maleato de SK-3530 (70 g) con parte de la premezcla y se tamizó a través de un tamiz. Se añadió el almidón de maíz remanente y, después de mezclar durante 10 minutos, se tamizó y se mezcló durante 5 minutos. El producto se relleno en cápsulas del tamaño apropiado.

Ejemplo comparativo 12: Preparación de inyectables que contienen sal maleato de SK-3530

- 20 Se disolvió cloruro sódico en agua estéril y se mezcló con propilenglicol. Se añadió sal maleato de SK-3530 y, después de disolver, se añadió agua estéril para inyectables, obteniéndose una solución con la concentración deseada. La solución resultante se filtró a través de un filtro esterilizador y se cargó en ampollas esterilizadas usadas para el envase de los inyectables.

Ejemplo comparativo 13: Preparación de la sal citrato de SK-3530



- 25 Se disolvieron 3,04 g de ácido cítrico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 8,0 g de una base libre de SK-3530 en 100 ml de acetona y se añadieron lentamente a la solución de ácido cítrico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose 10,5 g (rendimiento 96,4%) de un compuesto objetivo cristalino blanco.

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11,70 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,00–2,83 (m, 4H), 2,75–2,54 (m, 8H), 2,51–2,47 (m, 4H), 1,75–1,62 (m, 4H), 1,35 (t, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo comparativo 14: Preparación de sal citrato de SK-3530

- 35 Se disolvieron 3,04 g de ácido cítrico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 8,0 g de una base libre de SK-3530 en 100 ml de acetona y se añadieron lentamente a la solución de ácido cítrico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

Ejemplo comparativo 15: Preparación de sal citrato de SK-3530

- 40 Se suspendieron 80 mg de una base libre de SK-3530 en 1 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 30,4 mg ácido cítrico en un disolvente mixto compuesto de acetona (1 ml) y agua (2 ml) y se añadió lentamente a la solución de la base libre de Sk-3530. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó durante otros 30 minutos después de añadir 12 ml de agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con 10 ml de agua y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

- 45 Ejemplo comparativo 16: Preparación de comprimidos que contienen sal citrato de SK-3530

Se mezcló fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) con celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) y se transfirió a

5 un tambor. Después, se mezcló sal citrato de SK-3530 (70 g) con celulosa microcristalina (187,5 g, 50  $\mu\text{m}$ ) y se tamizó al tambor que contenía la mezcla en polvo antes mencionada. Se limpió el tamiz con celulosa microcristalina (525 g, 90  $\mu\text{m}$ ). Se añadió a la mezcla fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) y se mezcló durante 10 minutos. Después, se añadió a la mezcla glicolato de almidón sódico (40 g) y se mezcló durante 6 minutos. Finalmente, se añadió estearato magnésico (20 g) y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla en polvo resultante se compactó en comprimidos por el método común.

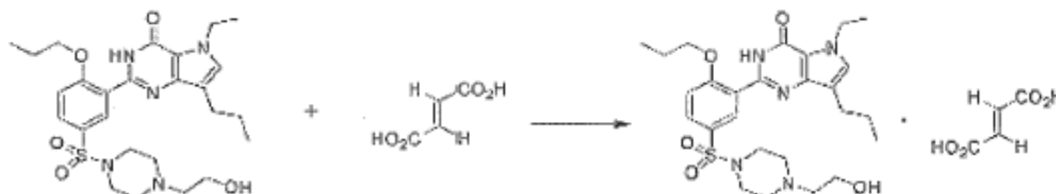
Ejemplo comparativo 17: Preparación de cápsulas que contienen sal citrato de SK-3530

10 Se mezcló celulosa microcristalina (525 g, 90  $\mu\text{m}$ ) con almidón seco de maíz. Se mezcló sal citrato de SK-3530 (70 g) con parte de la premezcla y se tamizó a través de un tamiz. Se añadió el almidón de maíz remanente y, después de mezclar durante 10 minutos, se tamizó y se mezcló durante 5 minutos. El producto se relleno en cápsulas del tamaño apropiado.

Ejemplo comparativo 18: Preparación de inyectables que contienen sal citrato de SK-3539

15 Se disolvió cloruro sódico en agua estéril para inyectables y se mezcló con propilenglicol. Se añadió sal citrato de SK-3530 y, después de disolver, se añadió más agua estéril para inyectables para obtener una solución con la concentración deseada. La solución resultante se filtró a través de un filtro esterilizador y se relleno en ampollas esterilizadas usadas para el envase de los inyectables.

Ejemplo 19 de la invención: Preparación de sal fumarato de SK-3530



20 Se disolvieron 1,44 g de ácido fumárico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se añadieron lentamente a la solución de ácido fumárico 6,0 g de una base libre de SK-3530. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y, después de separar 50 ml de acetona por condensación a presión reducida, el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de éter y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose 6,92 g (rendimiento 94,70%) de un compuesto objetivo cristalino blanco.

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 11,69 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,00 (m, 4H), 2,59–2,48 (m, 6H), 2,40 (t, 2H), 1,75–1,59 (m, 4H), 1,35 (t, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 20 de la invención: Preparación de sal fumarato de SK-3530.

30 Se disolvieron 1,44 g de ácido fumárico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 8,0 g de una base libre de SK-3530 en 100 ml de acetona y se añadieron lentamente a la solución de ácido fumárico. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de éter y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

Ejemplo 21 de la invención: Preparación de sal fumarato de SK-3530.

35 Se suspendieron 80 mg de una base libre de SK-3530 en 1 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 1,44 g de ácido fumárico en un disolvente mixto compuesto de acetona (1 ml) y agua (2 ml) y se añadieron lentamente a la solución de la base libre de SK-3539. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos después de añadir 12 ml de agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con 10 ml de agua y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

40 Ejemplo 22 de la invención: Preparación de comprimidos que contienen sal fumarato de SK-3530

45 Se mezcló fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) con celulosa microcristalina (525 g, 90  $\mu\text{m}$ ) y se transfirió a un tambor. Después, se mezcló sal fumarato de SK-3530 (70 g) con celulosa microcristalina (187,5 g, 50  $\mu\text{m}$ ) y se tamizó al tambor que contenía la mezcla en polvo antes mencionada. Se limpió el tamiz con celulosa microcristalina (525 g, 90  $\mu\text{m}$ ). Se añadió a la mezcla fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) y se mezcló durante 10 minutos. Después, se añadió a la mezcla glicolato de almidón sódico (40 g) y se mezcló durante 6 minutos. Finalmente, se añadió estearato magnésico (20 g) y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla en polvo resultante se compactó en comprimidos por el método común.

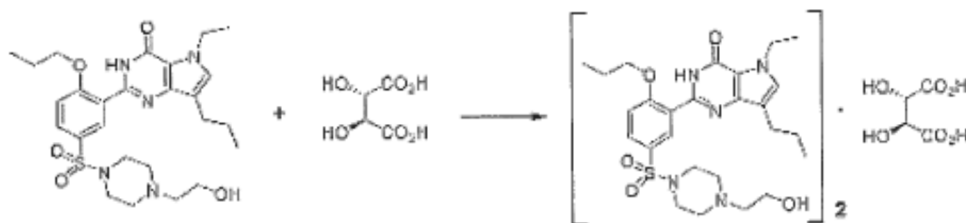
Ejemplo 23 de la invención 5: Preparación de cápsulas que contienen sal fumarato de SK-3530

Se mezcló celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) con almidón seco de maíz. Se mezcló sal fumarato de SK-3539 (70 g) con parte de la premezcla y se tamizó a través de un tamiz. Se añadió el almidón de maíz remanente y, después de mezclar durante 10 minutos, se tamizó y se mezcló de nuevo durante otros 5 minutos. Se relleno el producto en cápsulas del tamaño apropiado.

Ejemplo 24 de la invención: Preparación de inyectables que contienen sal fumarato de SK-3530

Se disolvió cloruro sódico en agua estéril para inyectables y se mezcló con propilenglicol. Se añadió sal fumarato de SK-3530 y, después de disolver, se añadió más agua estéril para inyectables, obteniéndose una solución con la concentración deseada. La solución resultante se filtró a través de un filtro esterilizador y se relleno en ampollas esterilizadas usadas para el envase para inyectables.

Ejemplo comparativo 25: Preparación de la sal hemitartrato de SK-3539



Se disolvieron 1,19 g de ácido tartárico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se disolvieron 8,0 g de una base libre de SK-3530 en 100 ml de acetona y se añadieron lentamente a la solución de ácido tartárico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose 7,6 g (rendimiento 83,2%) de un compuesto objetivo cristalino blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11,70 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,59-2,47 (m, 6H), 2,39 (t, 2H), 1,80-1,56 (m, 4H), 1,35 (t, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo comparativo 26: Preparación de sal hemitartrato de SK-3530

Se disolvieron 1,19 g de ácido tartárico en 100 ml de acetona y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante. Se añadieron lentamente a la solución de ácido tartárico 8,0 g de una base libre de SK-3530. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y el sólido resultante se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó en vacío a 50°C, obteniéndose un compuesto objetivo cristalino blanco.

Ejemplo comparativo 27: Preparación de comprimidos que contienen sal hemitartrato de SK-3530

Se mezcló fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) con celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) y se transfirió a un tambor. Después, se mezcló sal hemitartrato de SK-3530 (70 g) con celulosa microcristalina (187,5 g, 50 µm) y se tamizó al tambor que contenía la mezcla en polvo antes mencionada. Se limpió el tamiz con celulosa microcristalina (525 g, 90 µm). Se añadió a la mezcla fosfato cálcico dibásico anhidro (315 g) y se mezcló durante 10 minutos. Después, se añadió a la mezcla glicolato de almidón sódico (40 g) y se mezcló durante 6 minutos. Finalmente, se añadió estearato magnésico (20 g) y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla en polvo resultante se compactó en comprimidos por el método común.

Ejemplo comparativo 28: Preparación de cápsulas que contienen sal hemitartrato de SK-3530

Se mezcló celulosa microcristalina (525 g, 90 µm) con almidón seco de maíz. Se mezcló sal hemitartrato de SK-3539 (70 g) con parte de la premezcla y se tamizó a través de un tamiz. Se añadió el almidón de maíz remanente y, después de mezclar durante 10 minutos, se tamizó y se mezcló de nuevo durante otros 5 minutos. El producto se relleno en cápsulas del tamaño apropiado.

Ejemplo comparativo 29: Preparación de inyectables que contienen sal hemitartrato de SK-3530

Se disolvió cloruro sódico en agua estéril para inyectables y se mezcló con propilenglicol. Se añadió sal hemitartrato de SK-3530 y, después de disolver, se añadió más agua estéril para inyectables, obteniéndose una solución con la concentración deseada. La solución resultante se filtró a través de un filtro esterilizador y se relleno en ampollas esterilizadas usadas para el envase para inyectables.



Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de estabilidad

Se realiza este ensayo para confirmar la estabilidad de una sal de SK-3530 durante su almacenamiento

(1) Estabilidad atmosférica y en agua

5 Para procesar un fármaco en una forma particular de medicación se requiere una estabilidad suficiente. Por ejemplo, la preparación en comprimidos o cápsulas requiere estabilidad atmosférica y la preparación en inyectables requiere estabilidad en agua.

10 Las siguientes tabla 1 (25°C, 75% de humedad), tabla 2 (40°C, 60% de humedad) y tabla 3 (50°C, 75% de humedad) muestran el contenido total de impurezas, medido por cromatografía de líquido después de almacenar sales dihidrocloruro (2HCl), genticato, maleato, citrato, fumarato y hemitartrato de SK-3530 durante 1 y 3 semanas.

Tabla 1

Sal de SK-3530	Contenido de impurezas (%) a 25°C y 75% de humedad		
	Inicial	1 semana	3 semanas
Sal dihidrocloruro de SK-3530	0,20	0,24	0,31
Sal genticato de SK-3530	0,09	0,09	0,12
Sal maleato de SK-3530	0,12	0,12	0,12
Sal citrato de SK-3530	0,12	0,15	0,15
Sal fumarato de SK-3530	0,02	0,02	0,03
Sal hemitartrato de SK-3530	0,07	0,09	0,13

Tabla 2

Sal de SK-3530	Contenido de impurezas (%) a 40°C y 60% de humedad		
	Inicial	1 semana	3 semanas
Sal dihidrocloruro de SK-3530	0,20	0,24	0,38
Sal genticato de SK-3530	0,09	0,10	0,10
Sal maleato de SK-3530	0,12	0,12	0,12
Sal citrato de SK-3530	0,12	0,13	0,14
Sal fumarato de SK-3530	0,02	0,02	0,05
Sal hemitartrato de SK-3530	0,07	0,10	0,14

15 Tabla 3

Sal de SK-3530	Contenido de impurezas (%) a 50°C y 75% de humedad		
	Inicial	1 semana	3 semanas
Sal dihidrocloruro de SK-3530	0,20	0,27	0,42
Sal genticato de SK-3530	0,09	0,09	0,10
Sal maleato de SK-3530	0,12	0,15	0,19
Sal citrato de SK-3530	0,12	0,14	0,14
Sal fumarato de SK-3530	0,02	0,02	0,05
Sal hemitartrato de SK-3530	0,07	0,11	0,13

(2) Ensayo de fotoestabilidad

20 Las siguientes tabla 4 y tabla 5 muestran el resultado del ensayo de fotoestabilidad de las sales dihidrocloruro (2HCl), genticato, maleato, citrato, fumarato y hemitartrato de SK-3530. La radiación total de rayos ultravioletas (UV) fue 200 W·h/m<sup>2</sup> y la radiación total de luz visible fue 1.080 klux/m<sup>2</sup>·h. Cada sal se mantuvo en una cápsula Petri a 25°C y 60% de humedad.

Tabla 4

Sal de SK-3530	Contenido de impurezas (%)		
	Inicial	UV	Luz visible
Sal dihidrocloruro de SK-3530	0,20	5,92	1,37
Sal genticato de SK-3530	0,09	0,36	0,17
Sal maleato de SK-3530	0,12	0,35	0,14
Sal citrato de SK-3530	0,12	0,37	0,14
Sal fumarato de SK-3530	0,02	0,08	0,07
Sal hemitartrato de SK-3530	0,07	0,52	0,21

Tabla 5

Sal de SK-3530	Cambio de color		
	Inicial	UV	Luz visible
Sal dihidrocloruro de SK-3530	Blanco	Marrón	Amarillo
Sal genticato de SK-3530	Blanco	Amarillo pálido	Amarillo pálido
Sal maleato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco
Sal citrato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco
Sal fumarato de SK-3530	Blanco	Amarillo pálido	Blanco
Sal hemitartrato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco

(3) Ensayo de estabilidad térmica

- 5 Las siguientes tabla 6 y tabla 7 muestran el resultado del ensayo de estabilidad térmica de las sales dihidrocloruro (2HCl), genticato, maleato, citrato, fumarato y hemitartrato de SK-3530. Cada sal se colocó en una cápsula Petri y se mantuvo en un secador a 105°C. Después de observación microscópica 3 y 8 horas más tarde, se midió el contenido de impurezas por cromatografía de líquido.

Tabla 6

Sal de SK-3530	Contenido de impurezas (%)		
	Inicial	3 horas	48 horas
Sal dihidrocloruro de SK-3530	0,20	3,06	14,37
Sal genticato de SK-3530	0,09	0,09	0,13
Sal maleato de SK-3530	0,12	0,15	0,74
Sal citrato de SK-3530	0,12	0,30	1,81
Sal fumarato de SK-3530	0,02	0,11	0,61
Sal hemitartrato de SK-3530	0,07	0,14	0,70

10

Tabla 7

Sal de SK-3530	Cambio de color		
	Inicial	3 horas	48 horas
Sal dihidrocloruro de SK-3530	Blanco	Blanco	Amarillo
Sal genticato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco
Sal maleato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco
Sal citrato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco
Sal fumarato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco
Sal hemitartrato de SK-3530	Blanco	Blanco	Blanco

15

Como se muestra en las tablas 1 a 7, las sales genticato, maleato, citrato, fumarato o hemitartrato de SK-3530 (de las que sólo la sal fumarato es de acuerdo con la presente invención) mostraron estabilidad durante su almacenamiento, fotoestabilidad frente a rayos ultravioleta y luz visible y estabilidad térmica mucho más superiores que la sal dihidrocloruro de SK-3530.

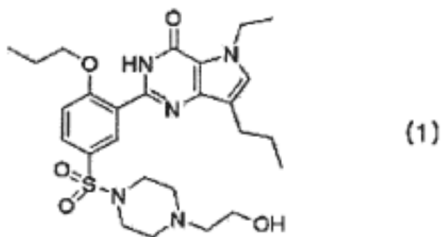
Aplicabilidad industrial

20

Como se ha descrito anteriormente, las sales genticato, maleato, citrato, fumarato o hemitartrato de SK-3530 (de las que sólo la sal fumarato es de acuerdo con la presente invención) son sales cristalinas, por adición de un ácido, adecuadas para preparaciones farmacéuticas y, con actividad inhibidora superior de PDE-5, se pueden usar para el tratamiento y prevención de la disfunción eréctil, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertrofia benigna de la próstata y enfermedades del tracto urinario inferior.

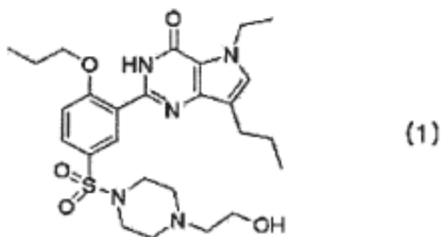
REIVINDICACIONES

1. Una sal, por adición de un ácido, de un derivado de pirrolopirimidinona representado por la siguiente fórmula (1):



5 que es la sal fumarato.

2. Un método de preparar una sal, por adición de un ácido, de un derivado de pirrolopirimidinona por reacción de un derivado de pirrolopirimidinona representado por la siguiente fórmula (1)



con ácido fumárico.

10 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende:

disolver o suspender ácido fumárico para preparar una solución del ácido,

mezclar con la solución del ácido un derivado de pirrolopirimidinona representado por la fórmula anterior (1), y

15 filtrar, lavar y secar el sólido obtenido agitando la mezcla anterior, para obtener una sal cristalina por adición del ácido.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la concentración del ácido de la solución del ácido es 1 a 30% en peso.

20 5. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el disolvente usado para disolver o suspender el ácido es un solo disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, acetona, metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos.

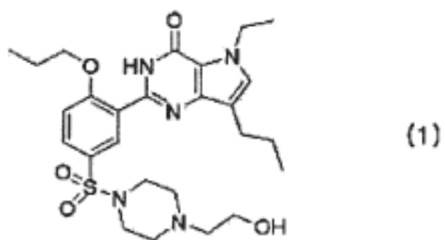
6. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el ácido se usa en la cantidad de 0,5 a 3,0 equivalentes con respecto al derivado de pirrolopirimidinona representado por la fórmula (1).

7. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que la reacción se realiza a una temperatura de -30 a 50°C.

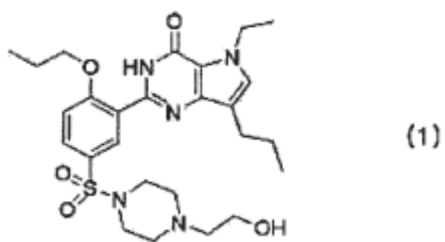
25 8. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el derivado de pirrolopirimidinona representado por la fórmula (1) se usa en estado sólido o disuelto en un disolvente.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente usado para disolver el derivado de pirrolopirimidinona representado por la fórmula (1) es un solo disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, acetona, metanol, etanol, isopropanol y acetonitrilo o un disolvente mixto de los mismos.

30 10. Una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención de la disfunción eréctil, que comprende una sal por adición de un ácido de un derivado de pirrolopirimidinona representado por la siguiente fórmula (1), que es la sal fumarato como ingrediente activo:



- 5 11. Una composición farmacéutica para el tratamiento y prevención de la hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertrofia benigna de la próstata y enfermedades del tracto urinario inferior, que comprende una sal por adición de un ácido de un derivado de pirrolopirimidinona representado por la siguiente fórmula (1),



que es la sal fumarato como ingrediente activo.

12. La composición farmacéutica especificada en la reivindicación 10 o la reivindicación 11, que se prepara en forma de comprimidos, cápsulas o inyectables.