

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 048**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2015 PCT/CN2015/082507**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16206097**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015 E 15895995 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3301095**

54 Título: **Nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y su aplicación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2020

73 Titular/es:
CHONGQING DIKANG ERLE PHARMA CO. LTD.
(100.0%)
B3116,77-1,77-4, No. 17 Shiyang Rd., Shiqiaopu,
Jiulongpo District
Chongqing 400717, CN

72 Inventor/es:
CHEN, ZHONGZHU;
XU, ZHIGANG y
TANG, DIANYONG

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 774 048 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

Nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y su aplicación

5 Campo técnico

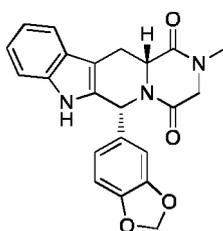
La presente solicitud se refiere a un campo farmacéutico. En particular, la presente solicitud se refiere a inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) y a sus utilidades en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o afecciones, en donde dicha inhibición se considera beneficiosa.

10

Antecedentes

La disfunción eréctil (DE) tiene un impacto significativo en la mente y en la fisiología masculina. Se ha encontrado que un inhibidor de PDE5 puede tratar eficazmente la DE, tal como Cialis de Eli Lilly y Company, cuya estructura química se muestra de la siguiente manera:

15



Cialis.

20

Se descubrió que los inhibidores de PDE5 mejoran la disfunción eréctil causada por una variedad de factores, y en cuanto al momento de inicio, no hay diferencia significativa entre los diferentes inhibidores de PDE5. Sin embargo, con respecto a una semivida, hay una mayor diferencia entre estos compuestos farmacéuticos. Por ejemplo, Cialis tiene una semivida de hasta 24-36 horas en el cuerpo humano, mientras que Viagra de Pfizer y Levitra de Bayer tienen una semivida de aproximadamente 4-5 horas.

25

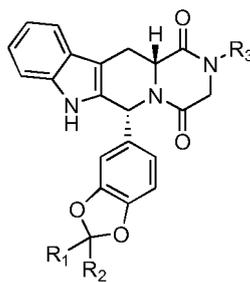
Debido a la distinta semivida de un compuesto farmacéutico, los pacientes con diferentes edades y diferentes condiciones físicas seleccionarán productos farmacéuticos con diferentes semividas para cubrir las diferentes necesidades. Sin embargo, existe una mayor diferencia entre los inhibidores de PDE5 mencionados anteriormente en cuanto a la semivida. Por tanto, existe la necesidad urgente de un nuevo inhibidor de PDE5.

30

Resumen

En un aspecto, la presente solicitud está dirigida a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35



(I)

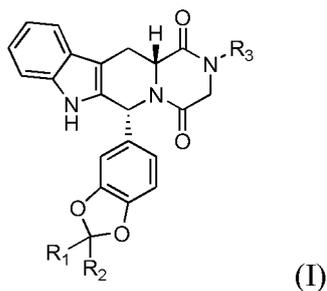
en donde

R₁ y R₂ son deuterio;
R₃ es -NH₂.

40

En otro aspecto, la presente solicitud se dirige a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable,

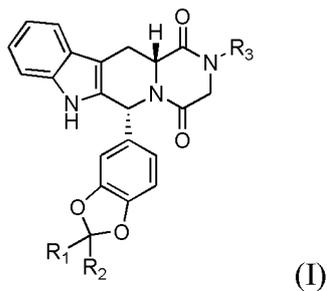
45



en donde

- 5 R₁ y R₂ son deuterio;
 R₃ es -NH₂.

10 En otro aspecto, la presente solicitud desvela el uso de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la fosfodiesterasa de tipo 5 en un mamífero, en donde se considera beneficiosa una inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5,

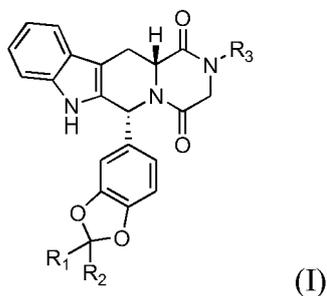


15 en donde

- R₁ y R₂ son deuterio;
 R₃ es -NH₂.

20 En otro aspecto más, la presente divulgación se dirige a un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la fosfodiesterasa de tipo 5 en un mamífero, en donde se considera beneficiosa una inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo,

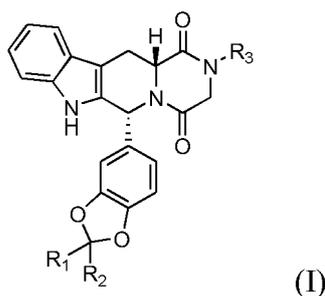
25



en donde

- 30 R₁ y R₂ son deuterio,
 R₃ es -NH₂.

35 En otro aspecto más, la presente solicitud desvela un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección relacionada con la fosfodiesterasa de tipo 5 en un mamífero, en donde se considera beneficiosa una inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5,



en donde

- 5 R₁ y R₂ son deuterio;
 R₃ es -NH₂.

10 En otro aspecto, la presente solicitud desvela un método para inhibir la actividad fosfodiesterasa de tipo 5, que comprende poner en contacto un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente con fosfodiesterasa de tipo 5 *in vitro* o *in vivo*.

15 En otro aspecto, la presente solicitud se dirige al uso de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente como un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5.

20 En otro aspecto más, la presente solicitud se dirige al uso de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente como un medicamento para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil en un ser humano.

25 El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente solicitud tiene un buen efecto de inhibición sobre PDE5, y una semivida adecuada y un metabolismo biológico apropiado en el organismo. Por tanto, es propenso a desarrollarse como fármaco clínico.

25 Descripción detallada

30 En la siguiente descripción, se incluyen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de distintas realizaciones desveladas. El experto habitual en la materia pertinente, sin embargo, reconocerá que las realizaciones se pueden poner en práctica sin uno o más de estos detalles específicos, o con otros métodos, componentes, materiales etc.

35 A menos que el contexto requiera otra cosa, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que la siguen, el término "comprenden" y las variaciones del mismo, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, que es como "incluir, pero sin limitación".

40 La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" o "en otra realización" o "en algunas realizaciones" significa que una determinada característica de referencia, estructura o características descritas en relación con la realización se incluye en al menos una realización. Por tanto, la aparición de las expresiones "en una realización" o "en la realización" o "en otra realización" o "en algunas realizaciones" en diferentes lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refiere necesariamente a la misma realización. Por otra parte, los rasgos, las estructuras o las características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

45 Debería observarse que, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/a", "uno" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto establezca claramente lo contrario. También cabe señalar que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

Definiciones

50 Ciertos grupos químicos nombrados en el presente documento van seguidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se van a unir al grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C1-C6 describe un grupo alquilo, como se define posteriormente, que tiene un total de 1 a 6 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la notación abreviada no incluye los átomos de carbono que puedan existir en sustituyentes del grupo descrito. Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

55 "Grupo mercapto" se refiere a -SH.

"Ciano" se refiere a -CN.

"Amino" se refiere a -NH₂.

"Hidroxilo" se refiere a -OH.

"Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

5 "Grupo carboxilo" se refiere a -COOH.

"Grupo sulfónico" se refiere a -SO₃H.

"Grupo sulfínico" se refiere a -SO₂H.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo(*t*-butilo) y similares. Cuando se establece específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: alquilo, halo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, grupo sulfónico y grupo sulfínico.

15 "Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical o que une dos partes de la molécula, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena de alquilenos une el resto de la molécula a un grupo radical, o une dos partes de la molécula a través de un átomo de carbono o dos átomos de carbono en la cadena de alquilenos.

20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia que se describen posteriormente pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o dicha circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa que el radical alquilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye radicales alquilo sustituidos y radicales alquilo que no tienen sustitución ("no sustituidos").

30 El término "vehículo" define un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto a células o a tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) se usa generalmente como vehículo, ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o los tejidos de un organismo.

35 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isosmótico, disolvente o emulsionante, etc., que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de China como aceptable para su uso en seres humanos o animales, y que no tenga efectos secundarios en una composición farmacéutica.

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" significa aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades del inhibidor de PDE5 usado en la presente solicitud, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable no interfiere con el efecto beneficioso de un agente de la presente solicitud para inhibir la PDE5. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

45 La expresión "una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfánico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleínico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

60 La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de base inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Son sales inorgánicas preferidas, las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural,

aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, and cafeína.

El término "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como animales salvajes y similares.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la presente solicitud y un medio generalmente aceptable en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica conduce a la administración de un compuesto a un organismo. Existen diferentes vías de administración de un compuesto o una composición farmacéutica en la técnica que incluyen, pero sin limitación, la administración oral, administración por inyección, administración por aerosol, administración parenteral y administración tópica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" define un vehículo, excipiente o diluyente que no anula las actividades biológicas y las propiedades de un compuesto.

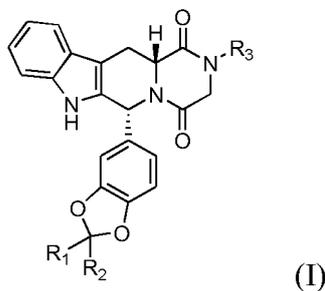
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente solicitud que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente, un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con la PDE5 en un mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la presente solicitud que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, y la edad del mamífero que se vaya a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por el experto habitual en la materia teniendo en consideración su propio conocimiento y la presente divulgación.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento incluye el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente, un ser humano, que tenga la enfermedad o el trastorno de interés, e incluye:

- (i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuanto dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección.

40 Realizaciones específicas

En un aspecto, la presente solicitud está dirigida a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

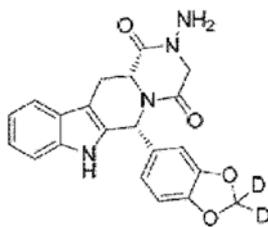


en donde

R₁ y R₂ son deuterio;

R₃ es -NH₂.

El inhibidor de PDE5 de la presente solicitud es:

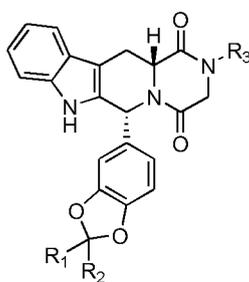


Compuesto 3.

5 El compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente solicitud es un inhibidor potente y selectivo de PDE5, tiene una semivida adecuada y un metabolismo biológico apropiado en el organismo, y puede cubrir las necesidades del paciente.

Composiciones farmacéuticas

10 En otro aspecto, la presente solicitud se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



(I)

15 en donde

R₁ y R₂ son deuterio;
R₃ es -NH₂.

20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en una forma farmacéutica adecuada para la administración oral, administración bucal, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inhalación o administración epidérmica, preferentemente, administración oral y administración bucal.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones, jarabes, geles o aerosoles.

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además tensioactivos farmacéuticamente aceptables, sustancias filmógenas, adyuvantes de recubrimiento, estabilizantes, colorantes, agentes aromatizantes, fragancias, excipientes, lubricantes, disgregantes, sustancias de deslizamiento, solubilizantes, cargas, disolventes, diluyentes, agentes de suspensión, osmorreguladores, tampones, conservantes, antioxidantes, agentes edulcorantes, colorantes y/o aglutinantes. Los excipientes, vehículos o diluyentes aceptables para el uso terapéutico son bien conocidos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

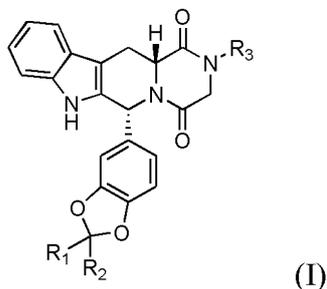
35 Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud pueden fabricarse de una manera que se conoce en sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolviendo, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

40 Las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la presente solicitud, por lo tanto, pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos, excipientes, diluyentes y/o auxiliares farmacéuticamente aceptables que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en una preparación farmacéutica. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Se puede usar cualquiera de las técnicas de formulación, vehículos y excipientes adecuados en la técnica en la preparación de la composición farmacéutica.

45 Usos terapéuticos y métodos de tratamiento

En otro aspecto, la presente solicitud se dirige a un uso de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil en un mamífero en donde la inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5 se considera beneficiosa,



5

en donde

10 R_1 y R_2 son deuterio;
 R_3 es $-NH_2$.

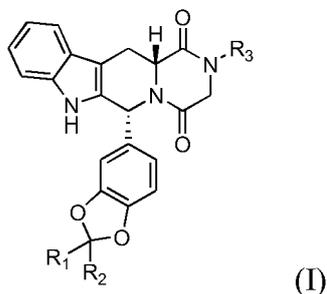
En algunas realizaciones, el mamífero es preferentemente un ser humano.

La enfermedad o afección relacionada con la fosfodiesterasa de tipo 5 es la disfunción eréctil.

15

En otro aspecto más, la presente divulgación se dirige a un método para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil en un mamífero en donde se considera beneficiosa una inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo,

20



en donde

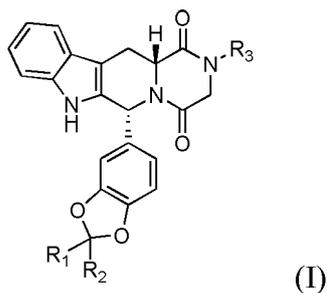
25 R_1 y R_2 son deuterio;
 R_3 es $-NH_2$.

En algunas realizaciones, el mamífero del método para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil es preferentemente un ser humano.

30

En otro aspecto más, la presente solicitud se dirige a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso en un método para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil en un mamífero en donde se considera beneficiosa una inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5,

35



en donde

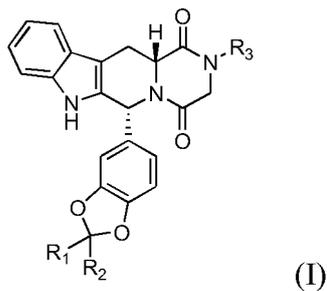
R₁ y R₂ son deuterio;
R₃ es -NH₂.

5

En algunas realizaciones, el mamífero es preferentemente un ser humano.

En otro aspecto, la presente solicitud se dirige a un método para inhibir la actividad fosfodiesterasa de tipo 5, que comprende poner en contacto un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con fosfodiesterasa de tipo 5 *in vitro* o *in vivo*,

10



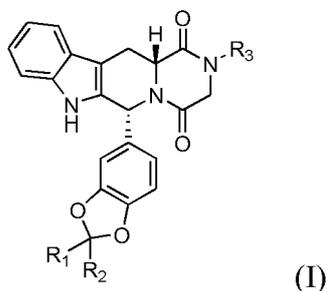
en donde

15

R₁ y R₂ son deuterio;
R₃ es -NH₂.

En otro aspecto más, la presente solicitud desvela un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usado como un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5,

20



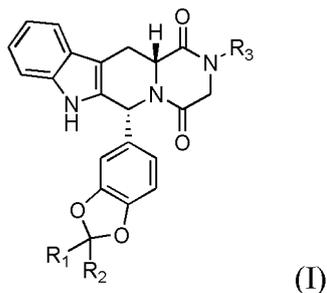
en donde

25

R₁ y R₂ son deuterio;
R₃ es -NH₂.

En otro aspecto más, la presente divulgación se dirige a un método para tratar la disfunción eréctil en un ser humano, que comprende administrar al ser humano que lo necesita un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo,

30



en donde

35

R₁ y R₂ son deuterio;

R₃ es -NH₂.

En una realización, cuando tanto R₁ como R₂ son deuterio, R₃ es -Q-NR₄R₅; Q está ausente; y tanto R₄ como R₅ son hidrógeno.

5

Formulaciones, vías de administración y dosis eficaces

En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere a formulaciones que comprenden el compuesto representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vías de administración y dosis eficaces para las formulaciones. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden usarse para la disfunción eréctil como se ha descrito anteriormente.

10

El compuesto representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud se puede administrar como formulaciones farmacéuticas, incluyendo, pero sin limitación, las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), tópica o parenteral (incluyendo intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante aerosolización, inhalación o insuflación. Se puede encontrar información general sobre los sistemas de administración de fármacos en Ansel *et al.*, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems" (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999).

15

20

En diversos aspectos, las formulaciones farmacéuticas incluyen vehículos y excipientes (incluyendo, pero sin limitación, tampones, carbohidratos, antioxidantes, bacteriostáticos, agentes quelantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o conservantes), agua, aceites, soluciones salinas, agentes aromatizantes, agentes colorantes, separadores y otros aditivos aceptables, adyuvantes o aglutinantes, otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según sea necesario, para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes tamponadores de pH, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes, conservantes y similares. Se reconocerá que, aunque se puede emplear cualquier vehículo adecuado conocido por los expertos en la materia para administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente solicitud, el tipo de vehículo variará de acuerdo con las vías de administración.

25

30

La concentración del compuesto se puede ajustar, el pH de la solución se puede tamponar y la isotonicidad se puede ajustar para que sea compatible con la inyección intravenosa, como es bien sabido en la técnica.

El compuesto representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud puede formularse como una solución o suspensión estéril, en vehículos adecuados, bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización bien conocidas, convencionales, o pueden filtrarse en condiciones estériles. Las soluciones acuosas resultantes se pueden envasar para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con una solución estéril antes de la administración.

35

40

Para la administración oral, el compuesto representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud puede formularse fácilmente combinando el agente activo con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que el agente de la presente solicitud se formule en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, pastillas para chupar, líquidos, geles, jarabes, polvos, suspensiones, elixires y similares, para su ingestión por un paciente que se vaya a tratar.

45

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente solicitud incluyen composiciones en donde los principios activos están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr un beneficio terapéutico y/o profiláctico en un sujeto. La cantidad real eficaz para una determinada aplicación dependerá de la afección o afecciones que se estén tratando, del estado del sujeto, de la formulación y de la vía de administración, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. La determinación de una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE5 está incluida en las capacidades de los expertos en la materia, a la luz de la divulgación del presente documento, y la cantidad eficaz se determinará usando técnicas de optimización rutinarias.

50

La cantidad eficaz para su uso en seres humanos puede determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para seres humanos para lograr concentraciones en circulación, en el hígado, tópicas y/o gastrointestinales que se hayan encontrado eficaces en animales. Un experto en la materia puede determinar la cantidad eficaz para su uso en seres humanos, en especial, a la luz del modelo animal de datos experimentales descritos en el presente documento. Basándose en datos de animales y otros tipos de datos similares, los expertos en la materia pueden determinar las cantidades eficaces de composiciones de la presente solicitud apropiadas para los seres humanos.

55

60

La cantidad eficaz relativa a un inhibidor de PDE5 de la presente solicitud generalmente significará los intervalos de dosis, las vías de administración, las formulaciones, etc., que han sido recomendadas o aprobadas por cualquiera de las distintas organizaciones reguladoras o asesoras del campo médico o farmacéutico (por ejemplo, FDA, SDA) o por el fabricante o proveedor.

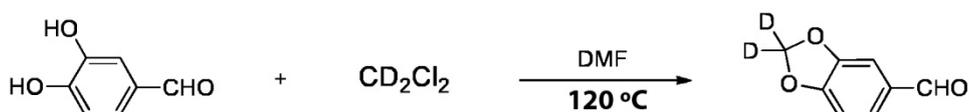
65

Además, las dosis apropiadas para un inhibidor de PDE5 se pueden determinar basándose en resultados experimentales *in vitro*. Por ejemplo, la potencia *in vitro* de un agente en la inhibición de PDE5 proporciona información útil en el desarrollo de dosis eficaces *in vivo* para lograr efectos biológicos similares.

5 Habiendo ahora descrito en general distintos aspectos de la presente solicitud, la misma será más fácilmente comprensible haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden ser limitantes, a menos que se especifique.

10 Ejemplos

Ejemplo 1 Síntesis del Compuesto 3 (Compuesto n.º DDCI01) Etapa 1.



15

Tabla A

Reactivo	PM	equiv.	p o vol
3,4-Dihidroxibenzaldehído	138	1,0 eq	27,6 g (0,2 mol)
CD ₂ Cl ₂	87	3,0 eq	50,0 g (0,6 mol)
Cs ₂ CO ₃	326	1,5 eq	100 g
KI	166	0,1 eq	4,0 g
DMF			200 ml

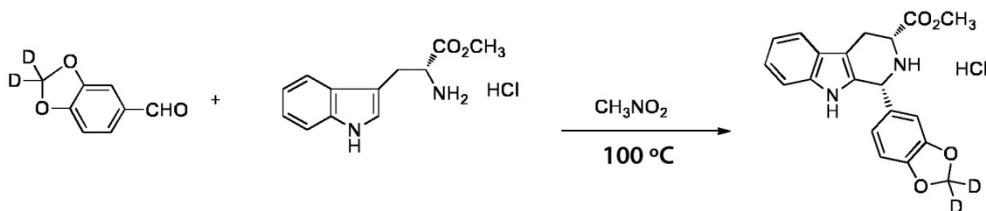
20

A un matraz redondo de 500 ml dotado de un condensador de reflujo, se añadieron los reactivos y disolventes como se muestra en la Tabla A. Se calentó la mezcla de reacción resultante y se sometió a reflujo a 120 °C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno, y se agitó o hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró para eliminar el sólido de Cs₂CO₃, y se lavó la torta del filtro con diclorometano. Posteriormente, se concentró el filtrado a sequedad a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y una solución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida, dando un producto en bruto.

25

El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando 24,4 g de compuesto del título puro en forma de un sólido blanco con un 80 % de rendimiento.

Etapa 2.



30

Tabla B

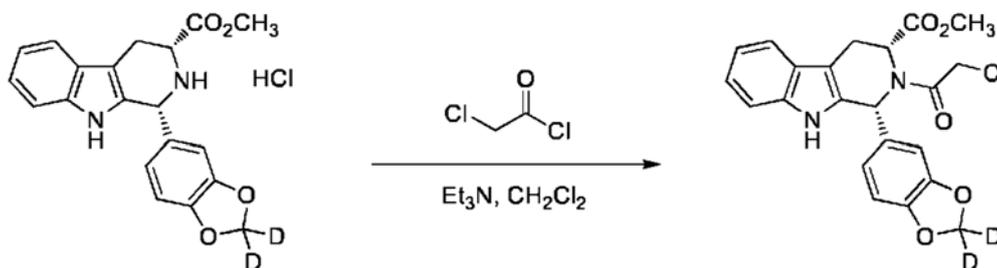
reactivo	PM	equiv.	p o vol
Producto obtenido de la Etapa 1	152	1,0 eq	24,4 g (0,16 mol)
clorhidrato de metiléster de D-triptófano	255	1,0 eq	41,0 g (0,16 mol)
CH ₃ NO ₂			200 ml

35

A un matraz redondo de 500 ml dotado de un condensador de reflujo, se añadieron los reactivos y disolventes como se muestra en la Tabla B. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción resultante a 100 °C durante 6 h con agitación o hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C y se dejó reposar a 0 °C durante la noche para hacer precipitar un sólido. El sólido resultante se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de CH₃NO₂, y posteriormente con diclorometano. Después de secar al vacío, se obtuvieron 60,0 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 96 % de rendimiento.

40

Etapa 3.



5

Tabla C

Reactivo	PM	equiv.	p o vol
Producto obtenido de la Etapa 2	389	1,0 eq	44,0 g (0,11 mol)
Et ₃ N	101	3,0 eq	45 ml (0,33 mol)
cloruro de cloroacetilo	113	1,5	17,0 g (0,22 mol)
CH ₂ Cl ₂			500 ml

10

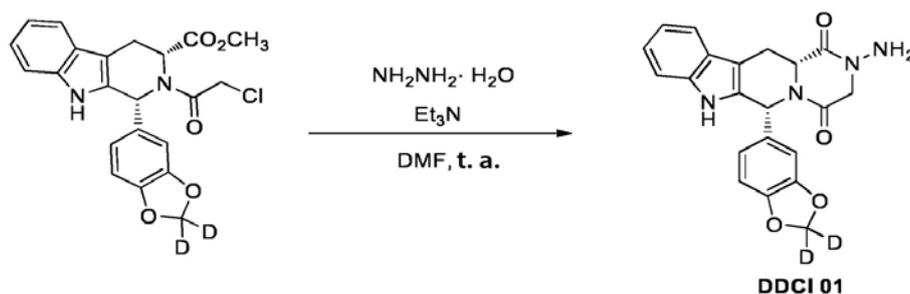
400 ml de diclorometano, el producto obtenido de la Etapa 2 (44,0 g, 0,11 mol) y Et₃N (45,0 ml, 0,33 mol) se añadieron a un matraz redondo de 1000 ml, y se agitó para obtener una solución transparente a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0 °C en un baño de hielo, se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (17,0 g, 0,22 mol) en 100 ml de diclorometano y, mientras tanto, se mantuvo la temperatura de reacción entre 0 °C y 5 °C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción resultante de manera continua en un baño de hielo (0 °C a 5 °C) hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Se filtró la mezcla de reacción resultante, y se lavó la torta del filtro con una pequeña cantidad de diclorometano y se secó, dando 32,4 g de un sólido blanco que contenía sal Et₃N.HCl, y se usó para la siguiente reacción sin purificación.

15

Se lavó el filtrado con solución acuosa de K₂CO₃ al 10 % y luego con una solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se recrystalizó con CH₃OH:H₂O = 4:1, dando 31,0 g del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro.

20

Etapa 4.



25

Tabla D

reactivo	PM	equiv.	p o vol
Producto obtenido de la Etapa 3	429	1,0 eq	63,4 g
Et ₃ N	101	3,0 eq	60 ml
hidrato de hidrazina	50	5,0 eq	35 g
DMF			400 ml

30

A un matraz redondo de 1000 ml, se añadieron el producto obtenido en la Etapa 3 (63,4 g), Et₃N (60 ml) y DMF, y luego se añadió lentamente una solución de hidrato de hidrazina (35,0 g) en DMF gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. Se añadió lentamente 3 veces el volumen de agua purificada a la mezcla de reacción resultante a 0 °C con agitación vigorosa durante 2 h. Se precipitó un sólido blanco, se filtró y se lavó con agua y alcohol isopropílico, obteniéndose un producto en bruto. El producto en bruto se secó al vacío y se diluyó con una pequeña cantidad de CHCl₃ y se calentó a reflujo durante 20 min. Se volvió a filtrar el sólido y se secó al vacío, dando 35,5 g

del compuesto del título puro en forma de un sólido blanco con un 82 % de rendimiento en dos etapas.

RMN de ¹H (d-DMSO, 400 M): 11,01 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,4; 1,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,44 (dd, J = 11,6; 3,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 16,8; 1,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 16,0; 4,4 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 15,6; 12,0 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (d-DMSO, 100 M): 166,76; 165,09; 147,53; 146,54; 137,56; 136,7; 134,50; 126,23; 121,73; 119,77; 119,35; 118,59; 111,79; 108,43; 107,40; 105,27; 56,05; 55,89; 53,81; 23,94.

Ejemplo 2 Síntesis del Compuesto 1

Excepto por la omisión de la Etapa 1 y el reemplazo del producto obtenido en la Etapa 1 con piperonal (3,4-(metilendioxi)benzaldehído) en la Etapa 2, el Compuesto 1 se preparó usando un proceso de síntesis similar al del Ejemplo 1.

RMN de ¹H (500 M, d-DMSO): δ 11,06 (s, 1 H), 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 6,10 (s, 1 H), 5,84 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 3,87 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 3,46-3,40 (m, 1 H), 3,00 - 2,90 (m, 1 H).

Ejemplo 3 Síntesis del Compuesto 2

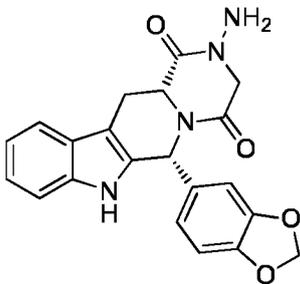
Excepto por la omisión de la Etapa 1 y el reemplazo del producto obtenido en la Etapa 1 con piperonal (3,4-(metilendioxi)benzaldehído) en la Etapa 2, el Compuesto 2 se preparó usando un proceso de síntesis similar al del Ejemplo 1.

RMN de ¹H (500 M, d-DMSO): δ 11,16 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 6,11 (s, 1 H), 5,91 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 3,91 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 3,51-3,40 (m, 1 H), 3,21 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 1 H), 3,00-2,95 (m, 4H).

Ejemplo 4: Inhibición contra PDE5

Método: La CI₅₀ de un efecto de inhibición sobre PDE5A (E904, SIGMA-ALDRICH) de los compuestos de prueba se determinó usando Sildenafil (S1431, selleck) como muestra de control positivo y el método de fluorescencia de resolución en el tiempo homogénea, HTF (Cat. n.º 62GM2PEB, Cisbio.)

Compuestos de prueba	Valores de CI ₅₀
Cialis	111,6 nM
DDCI-01	33,6 nM
DDCI02 ^{nota}	566,2 nM
Nota: la estructura química del Compuesto DDCI02 se mostró de la siguiente manera:	



Ejemplo 5: Estudio sobre farmacocinética

Métodos experimentales:

Preparación de la solución madre: se pesaron 1,13 mg de Cialis, 1,15 mg de DDCI02, 1,23 mg de DDCI-01, y se disolvieron en 1,13 ml, 1,15 ml, 1,23 ml de DMSO respectivamente, hasta obtener la concentración de 1,00 mg ml⁻¹.

Método de preparación de muestras: Precipitante de la precipitación de proteínas en una sola etapa: ACN, con la

ES 2 774 048 T3

concentración de verapamilo (5,00 ngml⁻¹)

Curva de calibración y preparación de muestras de CC (Control de Calidad): Se transfirieron 5,00 µl de cada solución de trabajo de calibración o de CC y 45,0 µl de plasma en blanco a un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml. Los niveles de concentración finales de la curva patrón fueron 1,00, 2,50, 5,00, 10,0, 50,0, 100, 500 y 1000 ngml⁻¹. Los niveles de concentración de la muestra de CC fueron de 2,50 o 5,00, 50,0 y 800 ngml⁻¹. El nivel de concentración de la muestra de dilución de CC fue de 5000 ngml⁻¹.

Preparación de muestras de plasma: Alícuotas de 10,0 µl de muestras reales, Se complementaron las muestras de la curva de calibración y las muestras de CC con 100 µl de precipitante. Después de agitar con formación de vórtice durante 3,00 min y centrifugar a 12.000 rpm durante 5,00 min, se inyectaron 10 µl de sobrenadante para el análisis LC-MS/MS.

Número de ratas/grupo: 3/grupo

Vía de administración: administración oral

Punto temporal de la extracción sanguínea: 0 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h

DDCI-01:

Parámetros PK		PO-1	PO-2	PO-3	Media	DT	DTR (%)
Dosis	mg·kg ⁻¹	10,0					
K _{el}	h ⁻¹	0,327	0,269	0,319	0,305	0,032	10
t _{1/2}	h	2,12	2,58	2,17	2,29	0,251	11
t _{máx}	h	2,00	2,00	2,00	2,00	0	0
C _{máx}	ng·ml ⁻¹	1304	1574	1528	1468,7	144	10
AUC _{0-t}	h·ng·ml ⁻¹	9970	11202	11080	10750	679	6,3
AUC _{0-inf}	h·ng·ml ⁻¹	9976	11221	11087	10761	683	6,3
AUMC _{0-t}	h·h·ng·ml ⁻¹	48497	50539	50911	49982	1300	2,6
AUMC _{0-inf}	h·h·ng·ml ⁻¹	48665	51065	51110	50280	1399	2,8
MRT _{PO}	h	4,88	4,55	4,61	4,68	0,174	3,7

DDCI02

Parámetros PK		PO-7	PO-8	PO-9	Media	DT	DTR (%)
Dosis	mg·kg ⁻¹	10,0					
K _{el}	h ⁻¹	0,143	0,221	0,216	0,193	0,0437	23
t _{1/2}	h	4,85	3,14	3,21	3,73	0,969	26
t _{máx}	h	0,250	0,250	0,250	0,250	0	0
C _{máx}	ng·ml ⁻¹	4583	4288	5171	4681	450	10
AUC _{0-t}	h·ng·ml ⁻¹	18125	15563	14723	16137	1772	11
AUC _{0-inf}	h·ng·ml ⁻¹	18576	15617	14794	16329	1989	12
AUMC _{0-t}	h·h·ng·ml ⁻¹	85428	56156	50008	63864	18926	30
AUMC _{0-inf}	h·h·ng·ml ⁻¹	99393	57718	52047	69719	25854	37
MRT _{PO}	h	5,35	3,70	3,52	4,19	1,01	24

Cialis

Parámetros PK		PO-1	PO-2	PO-3	Media	DT	DTR (%)
Dosis	mg·kg ⁻¹	10,0					
K _{el}	h ⁻¹	0,200	0,197	0,346	0,248	0,0851	34
t _{1/2}	h	3,46	3,51	2,00	2,99	0,858	29
t _{máx}	h	4,00	4,00	4,00	4,00	0	0
C _{máx}	ng·ml ⁻¹	747	676	1356	926	374	40
AUC _{0-t}	h·ng·ml ⁻¹	8717	5993	11723	8811	2866	33
AUC _{0-inf}	h·ng·ml ⁻¹	8812	6051	11729	8864	2839	32
AUMC _{0-t}	h·h·ng·ml ⁻¹	53611	32747	71748	52702	19516	37
AUMC _{0-inf}	h·h·ng·ml ⁻¹	56364	34440	71915	54240	18828	35
MRT _{PO}	h	6,40	5,69	6,13	6,07	0,356	5,9

Los resultados farmacocinéticos anteriores entre DDCI-01, Cialis y DDCI02 indicaron que tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como la AUC de DDCI-01 fueron más excelentes que los de Cialis y DDCI02. Además, la semivida ($T_{1/2}$) de DDCI-01 en la rata SD fue ligeramente más corta que la de Cialis, pero más larga que la de DDCI02.

5

Ejemplo 6: Estudio farmacológico sobre la función eréctil de la rata normal

Medición del cambio en la presión arterial y la presión intracavernosa

10 Las ratas se anestesiaron con pentobarbital al 2 % (3 mg/kg), luego se realizó una incisión en el lado derecho del cuello, se insertó un tubo de silicona PE-50 conectado con un transductor de presión en la arteria carótida, para registrar el cambio de la presión arterial (la presión arterial comenzó a caer rápidamente cuando comenzó una estimulación electrónica, y la presión arterial rápidamente volvió a la normalidad cuando terminó la estimulación electrónica).

15

A través de la incisión realizada en la parte inferior del abdomen, que dejó al descubierto la superficie lateral de la próstata, se insertó una aguja de calibre 23 en el cuerpo cavernoso, se llenó de heparina (250 U/ml) y se conectó a un sensor de presión. Se indujo la actividad eréctil con un acero inoxidable bipolar, parámetros de estímulo a un ancho de pulso de 2,56 m, frecuencia de estimulación de 7,98 Hz, corriente de 3 mA, duración de la estimulación de 40 s, y luego se registró la presión intracavernosa (PIC).

20

Evaluación de la función eréctil: se monitorizaron la PIC, la PA, el cambio de la PIC y el tiempo de detumescencia mediante estimulación eléctrica del nervio cavernoso a las 2, 6 y 24 horas después de la administración. La función eréctil se evaluó mediante el cambio de PIC y el tiempo de detumescencia.

25

Tabla 1: La presión arterial de los grupos de estudio - 2 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	PA antes de la estimulación (mmHg)#	PA después de la estimulación (mmHg)	Cambio de PA (mmHg)
Vehículo	102,44 \pm 13,66	52,17 \pm 14,97	50,27 \pm 5,17
Cialis	100,98 \pm 4,48	64,14 \pm 9,86	36,85 \pm 7,34*
DDCI-01 Dosis baja	97,43 \pm 11,45	63,89 \pm 2,93	33,54 \pm 13,57*
DDCI-01 Dosis media	96,49 \pm 7,55	70,38 \pm 7,82	26,12 \pm 3,04**
DDCI-01 Dosis alta	91,86 \pm 21,57	60,97 \pm 19,95	30,89 \pm 4,09*

Nota: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.

Tabla 2: La presión intracavernosa de los grupos de estudio - 2 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	PIC antes de la estimulación (mmHg)	PIC después de la estimulación (mmHg)	Cambio de la PIC (mmHg)
Vehículo	8,81 \pm 3,06	26,55 \pm 4,33	18,75 \pm 4,48
Cialis	7,38 \pm 1,75	39,19 \pm 8,58*	31,82 \pm 7,63*
DDCI-01 Dosis baja	11,48 \pm 4,57	42,86 \pm 5,14*	31,38 \pm 3,09*
DDCI-01 Dosis media	8,49 \pm 2,06	41,58 \pm 7,94*	33,09 \pm 7,46*
DDCI-01 Dosis alta	11,05 \pm 3,25	52,25 \pm 9,49**	41,20 \pm 9,83**

Nota: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.

Tabla 3: El tiempo de detumescencia de los grupos de estudio - 2 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	Cambio de PA/cambio de PIC	Tiempo de Detumescencia (s)
Vehículo	38,14 \pm 13,17	9,75 \pm 4,92
Cialis	89,75 \pm 33,30	40,50 \pm 21,14*
DDCI-01 Dosis baja	105,52 \pm 41,17*	38,00 \pm 10,42*
DDCI-01 Dosis media	128,64 \pm 35,20*	40,75 \pm 4,79*
DDCI-01 Dosis alta	136,85 \pm 41,98**	101,00 \pm 21,56**

Nota: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.

Tabla 4: La presión arterial de los grupos de estudio - 6 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	PA antes de la estimulación (mmHg)	PA después de la estimulación (mmHg)	Cambio de PA (mmHg)
Vehículo	95,97 \pm 4,28	52,58 \pm 1,62	43,40 \pm 4,78
Cialis	91,20 \pm 28,48	58,14 \pm 14,30	33,07 \pm 17,13
DDCI-01 Dosis baja	95,73 \pm 18,25	61,78 \pm 17,93	33,95 \pm 3,20
DDCI-01 Dosis media	92,91 \pm 19,51	61,03 \pm 12,64	31,88 \pm 7,39
DDCI-01 Dosis alta	76,38 \pm 21,11	50,09 \pm 22,36	26,29 \pm 1,54

Nota: En comparación con el grupo de vehículo, todo sin significancia.

Tabla 5: La presión intracavernosa de los grupos de estudio - 6 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	PIC antes de la estimulación (mmHg)	PIC después de la estimulación (mmHg)	Cambio de la PIC (mmHg)
Vehículo	8,78 \pm 2,46	25,37 \pm 3,87	16,59 \pm 5,11
Cialis	7,61 \pm 1,53	41,76 \pm 6,49*	34,15 \pm 6,99*
DDCI-01 Dosis baja	8,98 \pm 3,06	40,36 \pm 5,92*	31,38 \pm 7,73*
DDCI-01 Dosis media	6,72 \pm 3,14	40,21 \pm 8,37*	33,49 \pm 8,09*
DDCI-01 Dosis alta	9,20 \pm 8,79	50,94 \pm 11,12**	41,74 \pm 7,92**

Nota: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.

Tabla 6: El tiempo de detumescencia de los grupos de estudio - 6 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	Cambio de PA/cambio de PIC	Tiempo de Detumescencia (s)
Vehículo	39,30 \pm 15,86	9,50 \pm 2,52
Cialis	117,16 \pm 42,07*	44,25 \pm 13,35**
DDCI-01 Dosis baja	94,70 \pm 33,16*	47,75 \pm 11,79*
DDCI-01 Dosis media	106,19 \pm 16,03*	48,00 \pm 23,85*
DDCI-01 Dosis alta	159,65 \pm 33,86**	64,00 \pm 19,37**

Nota: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.

Tabla 7: La presión arterial de los grupos de estudio - 24 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	PA antes de la estimulación (mmHg)	PA después de la estimulación (mmHg)	Cambio de PA (mmHg)
Vehículo	100,82 \pm 10,18	61,53 \pm 12,03	39,30 \pm 3,70
Cialis	112,26 \pm 7,30	78,00 \pm 2,68	34,26 \pm 7,18
DDCI-01 Dosis baja	108,36 \pm 8,89	72,34 \pm 12,33	36,03 \pm 10,90
DDCI-01 Dosis media	102,18 \pm 15,12	69,85 \pm 12,70	32,33 \pm 8,76
DDCI-01 Dosis alta	94,16 \pm 9,79	52,95 \pm 14,12	41,21 \pm 11,98

Nota: En comparación con el grupo de vehículo, todo sin significancia.

Tabla 8: La presión intracavernosa de los grupos de estudio - 24 horas después de la administración (media \pm DT)

Grupo	PIC antes de la estimulación (mmHg)	PIC después de la estimulación (mmHg)	Cambio de la PIC (mmHg)
Vehículo	7,42 \pm 2,26	27,02 \pm 5,41	19,61 \pm 3,44
Cialis	7,63 \pm 4,03	43,01 \pm 6,19**	35,38 \pm 4,55**
DDCI-01 Dosis baja	12,91 \pm 5,02	43,55 \pm 5,05**	30,65 \pm 0,98**
DDCI-01 Dosis media	8,41 \pm 1,86	40,00 \pm 5,56**	31,58 \pm 5,75**
DDCI-01 Dosis alta	9,41 \pm 3,81	52,77 \pm 2,07**	43,36 \pm 4,90**

Nota: ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.

Tabla 9: El tiempo de detumescencia de los grupos de estudio - 24 horas después de la administración (media ± DT)

Grupo	Cambio de PA/cambio de PIC	Tiempo de Detumescencia (s)
Vehículo	49,67 ± 5,59	8,75 ± 1,71
Cialis	107,99 ± 32,42	41,25 ± 10,34*
DDCI-01 Dosis baja	92,05 ± 31,72	23,75 ± 12,84
DDCI-01 Dosis media	106,03 ± 44,12	41,25 ± 14,50*
DDCI-01 Dosis alta	113,00 ± 38,23	60,75 ± 24,14**
Nota: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ en comparación con el grupo de vehículo.		

Los resultados experimentales de las Tablas 1-9 mostraron que, tras administrar el compuesto de prueba DDCI-01 al modelo de rata normal, las tres dosis diferentes de DDCI-01, que incluían una dosis alta, una dosis media y una dosis baja, mejoraron significativamente la función eréctil del modelo de rata normal al prolongar el tiempo de detumescencia y aumentar significativamente la PIC en el modelo de rata normal. La dosis de Cialis usada en este experimento fue cercana a la dosis humana normal.

10 Ejemplo 7: El estudio de eficacia de DDCI-01

Procedimiento experimental

1.1.1 Preparación de compuestos

Compuestos diluidos en serie en DMSO

- ◆ Cialis y DDCI-01 diluidos en serie con factor de dilución de 3 a partir de 10 mM de solución madre en DMSO;

1.1.2 Tratamiento con los compuestos

i. Se complementa con 99 µl de tampón de ensayo por pocillo, luego, se añade 1 µl de compuesto en dilución de DMSO a los pocillos de placas MicroWell V96 y se mezcla uniformemente;

ii. Se añaden 5 µl de compuesto en dilución de tampón de ensayo a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos; La concentración final del compuesto es la siguiente:

10.000, 3.333, 1.111, 370,4, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6, 1,5, 0,51, 0,17 [nM];

El potencial inhibitor de los compuestos de prueba en varios tipos de actividad fosfodiesterasa (PDE) se determinó de acuerdo con el protocolo del kit de ensayo. Los resultados del cribado se muestran en la Tabla 10.

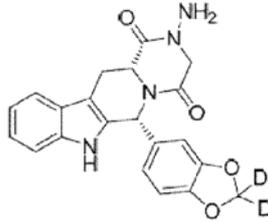
Tabla 10. El efecto de inhibición de los compuestos de prueba sobre varios tipos de actividad PDE

PDE	CI ₅₀ (µM)	
	Cialis (ref.)	DDCI-01
PDE1A	>10	>10
PDE2A	>10	>10
PDE3A	>10	>10
PDE3A	>10	>10
PDE4A	>10	>10
PDE6C	12,53	14,67
PDE7A	>10	>10
PDE11A	1,60	2,64

Los resultados anteriores mostraron que entre las otras 7 isoformas de PDE, DDCI-01 mostró actividad inhibitora débil contra PDE6C (CI₅₀ > 10 µM) y PDE11A (CI₅₀ = 2,6 µM), mientras que no tuvo efecto inhibitor (inhibición del 0 % a 10 µM) en PDE1A, 2A, 3A, 4A1A y 7A.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

Compuesto DDCI-01.

2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento y/o en la prevención de la disfunción eréctil en un mamífero.

15

4. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 3, en donde el mamífero es un ser humano.

5. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en donde el compuesto o la composición farmacéutica se usa para la administración oral, administración local, administración intramuscular, administración intradérmica, administración intraperitoneal, administración subcutánea, administración intravenosa o administración por inhalación, prefiriéndose la administración oral.

20

6. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el compuesto o la composición farmacéutica se formula en comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, grageas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones, jarabes, geles o aerosoles.

25