



00 77030

ESTADO
NTE
NCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00677030 00000000

Folios: 105

Fecha (AMD): 2000-10-10 17:16:49

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New York

Dirección

235 East 42nd Street, New York,

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

MICHAEL LESLIE HUGHES, RICHARD ANTHONY STOREY.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

AGENTES TERAPEUTICOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

UK

(32) Fecha

Octubre 11, 1999

(31) No. Solicitud

9923968.3

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/52, 31/18 (1)

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC 14.575

Recibo de la tasa respectiva

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms

Otros Documentos Sustitución.

☒

☒

☒

☐

☐

☐

☒

☐

☒

☒

☒

☒

☒

☒

☒

☒

☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 52,199
FECHA : AGOSTO 22 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00077630 00000000 Folios: 105
Fecha (AMD): 2000-10-10 17:16:49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2727752	20,420,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

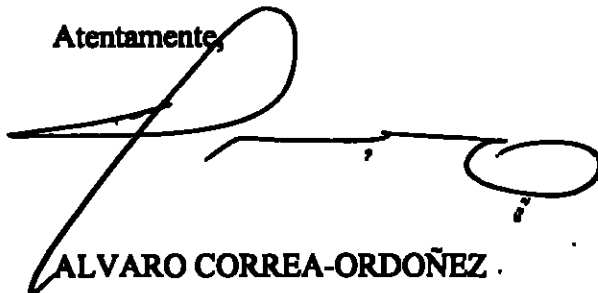
E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : " AGENTES TERAPEUTICOS".
Solicitante : PFIZER INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Santa Fe de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **CARLOS R. OLARTE** identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA-ORDOÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén,

T. P. No. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No.
expedida en T.P. 202
y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el conte-
nido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a M. J. J. J. J.

Santafé de Bogotá, D.C. **01 FEB 2000**

 
Firma del Declarante **HUELLA**
Autorizó la anterior Diligencia


NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ



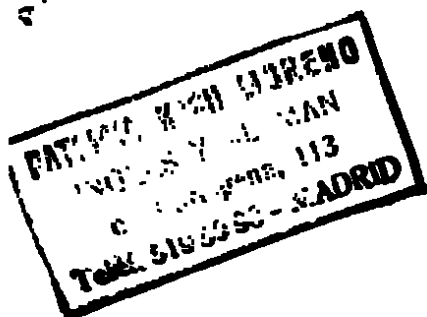
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Tel. 519 59 90 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 21 AGO 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Tel. 519 59 90 - MADRID

0. JLC



OFICINA DE PATENTES

Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí.

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1.982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1.980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como última parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada.

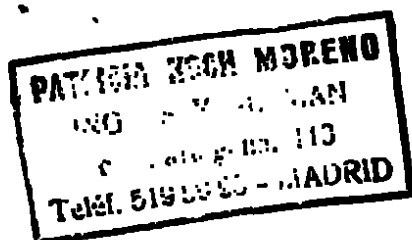
De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc, P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades.

Firmado: Andrew Gersey

Fecha: 14 de junio de 2000

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria



4

11 octubre 1999

Su referencia
PCS10367FAE-PROV

9923968.3

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77

Ley de Patentes 1977

-
- 1 Título de la invención
1 Indicar el título de la Invención. **AGENTES TERAPÉUTICOS**

Notas

Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700).

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1.990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso.

-
- 2 Detalles relacionados con el solicitante.
-- Primero o único solicitante.
2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar:

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

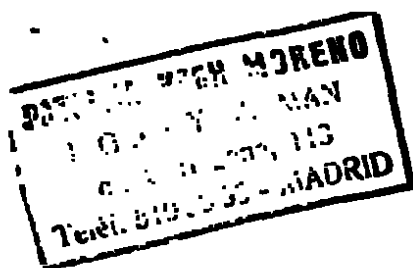
País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

- 2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren.

-
- 2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente:

Apellidos
Nombres



Advertencia

Después de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1.997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción.

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

**RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

**Código postal CT13 9NJ
(si es preciso).**

País REINO UNIDO

**Número ADP
(si es preciso) 1271001**

-- Segundo solicitante (en su caso).

2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado).

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente;

**Apellidos
Nombres**



2f En todos los casos sÍrvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

**Código postal del Reino Unido
(en su caso)**

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:

Si existen más solicitantes sřrvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada.

3 Dirección para detalles de servicio.

3a ¿Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes **X** **No** **→ Ir a 3b**
 ↓

**Sírvanse indicar los
detalles siguientes.**

Nombre del agente
F. A. EDWARDS

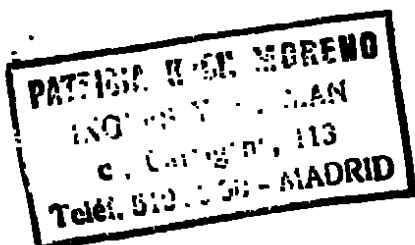
Dirección del agente.

**PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

Código postal **CT13 9NJ**
Número de ADP del Agente **1271001**

3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido.

Sírvanse marcar la casilla correcta.



- 3b Si no han designado a un agente sírvanse indicar un nombre y una dirección en el Reino Unido para que se les pueda enviar la correspondencia:

Apellido
Dirección
Código postal
Número ADP (si es conocido)

Número de teléfono de día (si está disponible)

- 3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

4 Número de referencia

4 Número de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

PCS10367FAE-PROV

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

- 5 ¿Está usted reivindicando el hecho de que esta solicitud ha de ser tratada como habiendo sido presentada a la fecha de presentación de una solicitud anterior?

Si No X → Ir a 6



Sírvanse indicar los
detalles a continuación.

Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

Y la Sección de la Ley de Patentes 1977 al amparo de la cual está efectuando la reivindicación:

15(4) Divisoria 8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

ATENCIA JORGE MORENO
NOTES 7 113
c. 113 113
Tel. 5118 - DAURID

Declaración de prioridad
Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes anteriores, sírvanse indicar:

País de presentación	Número de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)
----------------------	---	---------------------------------------

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del número de solicitud.

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1.990.

7 Declaración de Invención
7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el único inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15).

La contestación debe ser "No", si:

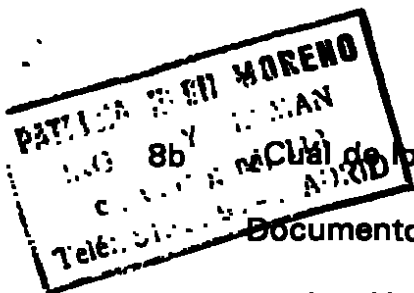
- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad.

8 Lista de comprobación
8a Sírvanse llenar el número de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud.

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	2	Descripción	20
Resumen	1	Dibujo(s)	9

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s).



¿Alguno de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

Traducción(s) de documentos de prioridad
(indicar cuantos). _____

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión
(sírvanse indicar cuantos).

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/
investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen
sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

9 Solicitud.

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación
solicitud.

Firma ilegible _____ Fecha 11/10/99
A W R TYRRELL (día, mes, año)

9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes
1.990) deberá firmar esta solicitud.

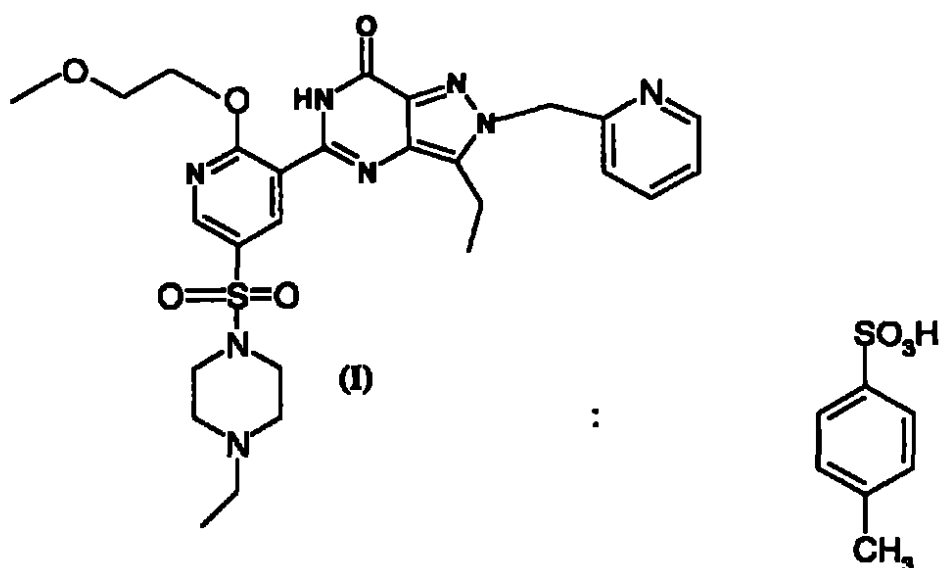
De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente rellenado.

Sírvanse devolver el formulario rellenado, los anexos y duplicados en su caso,
juntamente con los derechos que proceden a:

The Comptroller	☐	X The comptroller
The Patent Office		The Patent Office
Cardiff Road		25 Southampton Buildings
Newport		London
NP9 1RH		WC2A 1AY

AGENTES TERAPÉUTICOS

La presente invención se refiere a sales anhidras farmacéuticamente aceptables del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, que tienen la fórmula (I):



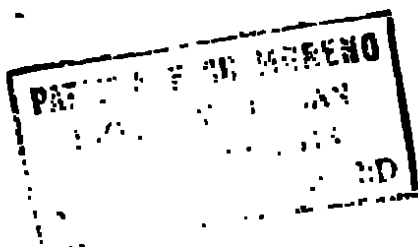
Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen sales anhidras del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, a procedimientos para la preparación de (I) y a usos de (I) en medicina.

AT LRA HERN MORENO
P.O. BOX 1000
C. J. 1000
Tel. 510 1000 - A-RID

191

La 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona se ha descrito (como Ejemplo 4) y reivindicado en la solicitud PCT número PCT/IB99/00519, con fecha de presentación del 25 de marzo de 1999. Como se detalla en el documento PCT/IB99/00519, los compuestos de este tipo son especialmente útiles en el tratamiento de, entre otros trastornos, la disfunción eréctil masculina. El documento PCT/IB99/00519 en su totalidad y, en particular, la descripción de los procedimientos generales para la preparación de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona, se incorporan en el presente documento por referencia.

Para una utilidad satisfactoria dentro de la industria farmacéutica, es crítico que las propiedades de un material activo sean conocidas o puedan predecirse razonablemente a través de los procedimientos necesarios tanto durante su fabricación como durante su procesamiento farmacéutico, así como durante su transporte, almacenamiento y uso terapéutico final. En algunos casos, los compuestos pueden presentar propiedades medicinales deseables que no pueden traducirse directamente en una composición farmacéutica porque el propio compuesto activo tiene propiedades físicas insatisfactorias tales como, por ejemplo, una deficiente estabilidad en el



51

procesamiento o una baja solubilidad.

Así pues, el reto al que se enfrenta el químico farmacéutico en la búsqueda de fármacos nuevos y mejorados, no sólo radica en la fabricación, aislamiento y caracterización de los nuevos fármacos, así como la determinación de sus propiedades medicinales particulares, sino también en el suministro de sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

El problema al que se dirige la presente invención es el suministro de una sal farmacéuticamente aceptable de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona que pueda procesarse eficazmente para proporcionar formulaciones estables y eficaces del fármaco y, en particular, formas de dosificación sólidas y compresibles del fármaco. Tales formas de dosificación incluyen comprimidos orales de liberación convencional, comprimidos (matriz) de liberación controlada, formulaciones de disolución rápida, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, polvos orales, cápsulas de gel blando y rellenas de gránulos, polvos para suspensiones reconstituidas, sistemas multiparticulados de liberación convencional y controlada introducidos en cápsulas o prensados formando comprimidos, pastillas, grageas, supositorios, pesarios, implantes sólidos, tapones liófilos,

nanopartículas, micropartículas y polvo para suspensión y liberación nasal, y sistemas de inhalación en seco.

En la sección de formulación de este documento se describen con detalle otras formas de dosificación adecuadas y las vías de administración potenciales.

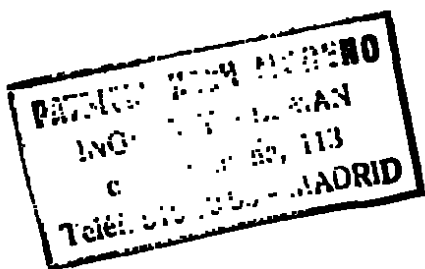
Los criterios importantes a satisfacer son, entre otros, que la sal farmacéuticamente aceptable sea cristalina, no higroscópica, de un punto de fusión adecuado (preferiblemente un punto de fusión de al menos aproximadamente 100°, más preferiblemente mayor de aproximadamente 150°C), que posea estabilidad química en un intervalo de condiciones de temperatura y humedad, que tenga una solubilidad aceptable, que tenga un perfil de disolución aceptable (preferiblemente rápido y completo), y que tenga propiedades mecánicas aceptables tales como, por ejemplo, que presente una buena compresibilidad sin presentar polimorfismo.

En la búsqueda de una sal farmacéuticamente aceptable de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona, se han investigado varias sales potenciales. Sin embargo, de éstas, sólo una sal, la sal del ácido para-tolueno sulfónico, cumplía los criterios necesarios para ser una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales hidratadas pueden ocasionar problemas particulares en el procesamiento, especialmente durante, por

ejemplo, las fases de trituración y/o secado. Se ha descrito que la tendencia de las moléculas orgánicas a hidratarse puede predecirse por su estructura molecular, "Hydration in organic crystals: prediction from molecular structure", Desiraju, Gautam R. Sch. Chem. Univ. Hyderabad, Hyderabad, 500 134, India. J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), Número 6, 426-8. CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936. (EN) CAN 114:237859. Usando tal procedimiento predictivo, se podría predecir que es muy probable que la sal tosilato de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona se hidrate. Varias de las sales investigadas forman hidratos. Además, los experimentos correspondientes sobre la sal besilato estructuralmente similar de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona han determinado que además de al menos 5 polimorfos anhidros, se forma verdaderamente un polimorfo hidratado de la sal besilato.

El problema de la selección de una forma de sal farmacéuticamente aceptable para la 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona se ha solucionado mediante el descubrimiento sorprendente de que la sal anhidra de para-tolueno sulfonato



81

de fórmula (I) satisface los criterios anteriores para una sal farmacéuticamente aceptable. Es incluso más sorprendente el descubrimiento de que la sal de para-tolueno sulfonato de la presente invención no parece formar hidratos cristalinos en una serie de condiciones. Esto es particularmente sorprendente, ya que las predicciones iniciales indicarían que la sal tosilato formaría un hidrato, especialmente dado el hecho de que la sal besilato y otras sales investigadas se hidrataron como se predijo. Además, la sal anhidra de para-tolueno sulfonato de la presente invención presenta una buena estabilidad física de la forma de dosificación, demuestra estabilidad durante los procesos de secado y trituración y tiene un perfil de estabilidad deseable del fármaco.

Una ventaja adicional de la sal anhidra de para-tolueno sulfonato de la presente invención frente a la correspondiente sal besilato en particular es que puede prepararse con un mejor rendimiento (98,5% frente al 85%). Otra ventaja adicional de la sal particular de la presente invención es la facilidad de procesamiento del contraión de ácido para-tolueno sulfónico frente a, por ejemplo, el ácido benceno sulfónico (para la sal besilato).

Así pues, ahora se ha establecido que a causa de su combinación especialmente favorable de propiedades farmacéuticas, la sal anhidra de para-tolueno sulfonato de

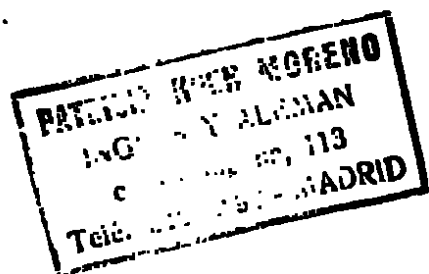
191
GILLES K. M. MORENO
INGENIERO Y QUÍMICO
C. 113
TOL. EL 1953 - MADRID

3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona es especialmente adecuada para la formulación farmacéutica y es la forma preferida para la administración a los seres humanos.

La preparación de la sal para-tolueno sulfonato anhidra de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona puede realizarse como se ilustra en el Ejemplo proporcionado más adelante.

El compuesto de la presente invención puede administrarse solo pero, en la terapia humana, generalmente se administrará en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas de gel blando), óvulos, elixires, polvos, soluciones o suspensiones y similares, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para las aplicaciones de liberación inmediata, retrasada, modificada o controlada. El compuesto de la invención también puede administrarse mediante inyección intracavernosa.

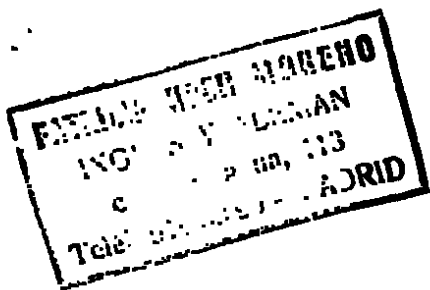


2

Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilhipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el compuesto de la presente invención puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, intracavernosa, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal,

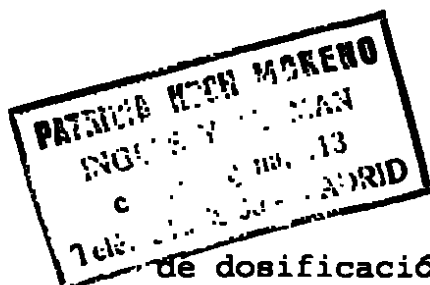


16

intramuscular o subcutánea, o tal compuesto puede administrarse mediante técnicas de infusión. Para tal administración parenteral, el compuesto se usa de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa como para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de las formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario del compuesto de la presente invención normalmente será de 10 a 500 mg (en una sola dosis o en dosis divididas).

Así pues, por ejemplo, los comprimidos o cápsulas del compuesto de la presente invención pueden contener de 5 mg a 250 mg de compuesto activo para la administración una o dos o más veces de una vez, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real más adecuada para cualquier paciente individual y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos



de dosificación superiores o inferiores, y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención. La persona especialista también apreciará que, en el tratamiento de ciertas afecciones (incluyendo MED y FSD), el compuesto de la invención puede tomarse como una sola dosis o en una base de "cuando se requiera" (es decir, cuando se necesite o se desee).

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación y puede liberarse convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial] o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a

el compuesto de la presente invención puede formularse como una solución o crema adecuada, suspenderse o disolverse en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ceras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse por vía transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse por la vía ocular y oftálmica, rectal e inhalada (pulmonar). Para uso oftálmico, el compuesto puede formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, estéril, con el pH ajustado o, preferiblemente, en forma de soluciones en solución salina isotónica, estéril, con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, el compuesto de la presente invención puede formularse en una pomada tal como vaselina.

Ejemplo de Formulación de Comprimidos

En general, una formulación del comprimido de sal de p-tosilato típicamente podría contener entre aproximadamente 5 mg y 400 mg de compuesto activo, mientras que los pesos de carga de los comprimidos pueden variar de 50 mg a 1000 mg.

Se ilustra una formulación ejemplar para un comprimido de 25 mg:

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
sal p-tosilato	32,383*
Celulosa Microcristalina	42,117
Fosfato Cálcico Dibásico, anhidro	21,000
Almidón Glicolato Sódico	3,000
Estearato de Magnesio	1,500

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco.

Los comprimidos se fabricarán por un procedimiento convencional, por ejemplo, mediante compresión directa o un proceso de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de comprimidos pueden recubrirse con un recubrimiento apropiado.

En general, en los seres humanos, la administración oral del compuesto de la invención es la vía preferida, siendo la más conveniente y, por ejemplo en la MED, evitando los inconvenientes bien conocidos asociados con la administración intracavernosa (i.c.). Un régimen de dosificación oral preferido en la MED para un hombre típico es de 25 a 250 mg de compuesto cuando se requiera. En circunstancias en las que el receptor sufre un trastorno que le impide tragar o no puede absorber el fármaco después de la administración oral, el fármaco puede administrarse por vía parenteral, sublingual o bucal.

Para uso veterinario, el compuesto de la presente

invención se administra como una formulación convenientemente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiada para un animal particular.

Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención, o un solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además proporciona una formulación veterinaria que comprende el compuesto de la presente invención, o un solvato o pro-fármaco veterinariamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo veterinariamente aceptable.

La invención también proporciona el compuesto de la presente invención, un solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento humano.

Además proporciona el compuesto de la presente invención, un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, o una formulación veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento animal.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o un solvato o profármaco



2

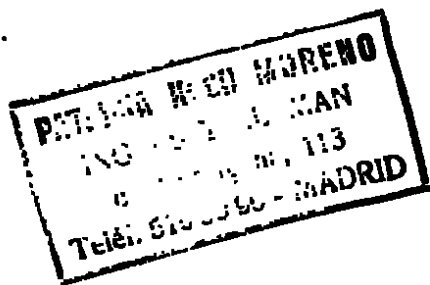
aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos (por ejemplo, después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (post-PTCA)), asma crónica, bronquitis, asma alérgico, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal (por ejemplo, síndrome del intestino irritable (IBS)). Otras afecciones que pueden mencionarse incluyen pre-eclampsia, síndrome de Kawasaki, tolerancia a nitratos, esclerosis múltiple, neuropatía diabética periférica, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia respiratoria aguda, psoriasis, necrosis de la piel, cáncer, metástasis, calvicie, esófago de cascanueces, fisura anal y vasoconstricción hipóxica. Las afecciones particularmente preferidas incluyen la MED y la FSD.

También proporciona el uso del compuesto de la presente invención, o un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento animal para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción eréctil masculina (MED), impotencia, disfunción sexual femenina (FSD), disfunción del clítoris o disfunción orgásmica femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar,

insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos (por ejemplo, post-PTCA), asma crónica, bronquitis, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal (por ejemplo, IBS). Otras afecciones que pueden mencionarse incluyen pre-eclampsia, síndrome de Kawasaki, tolerancia a nitratos, esclerosis múltiple, neuropatía diabética periférica, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia respiratoria aguda, psoriasis, necrosis de la piel, cáncer, metástasis, calvicie, esófago de cascanueces, fisura anal y vasoconstricción hipóxica. Las afecciones particularmente preferidas incluyen la MED y la FSD.

Además, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de la PDE5 de GMPC, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, un solvato o profármaco farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación veterinaria que contenga cualquiera de los anteriores.

Además, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la disfunción eréctil masculina (MED), impotencia, disfunción sexual femenina (FSD),



disfunción del clítoris, disfunción orgásmica femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos (por ejemplo, post-PTCA), asma crónica, bronquitis, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, pre-eclampsia, síndrome de Kawasaki, tolerancia a nitratos, esclerosis múltiple, neuropatía diabética periférica, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia respiratoria aguda, psoriasis, necrosis de la piel, cáncer, metástasis, calvicie, esófago de cascanueces, fisura anal y vasoconstricción hipóxica en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, un solvato o profármaco farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación veterinaria que contenga cualquiera de los anteriores.

En otro aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación del compuesto de la presente invención con otros compuestos útiles en la inhibición de la PDE₅, siendo útil dicha combinación para el tratamiento o la

prevención de la disfunción eréctil masculina (MED), impotencia, disfunción sexual femenina (FSD), disfunción del clítoris, disfunción orgásmica femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, apoplejía, enfermedad vascular periférica, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos (por ejemplo, post-PTCA), asma crónica, bronquitis, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma o enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Ejemplo 1

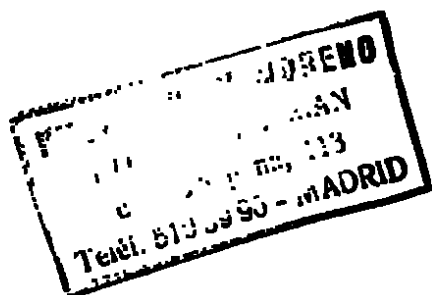
Para-toluenosulfonato de 4-{6-Etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina también denominado como (sal para-tolueno sulfonato de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona)

4-{6-Etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina (100 g, 0,16 moles) se calentó en 2-butanona/agua al 6,0% (600 ml) a 50°C, produciendo una solución amarilla pálida. La mezcla de

reacción se calentó para destilar azeotrópicamente 160 ml de disolvente y eliminar el agua. La solución destilada se calentó a 60°C y se añadió durante una hora la solución ácida de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (31,11 g, 0,16 moles) disuelto en 2-butanona (140 ml). Durante la adición del ácido se observó una lenta cristalización. La mezcla de reacción se enfrió lentamente de 60°C a 0-5°C durante tres horas y se agitó durante una hora más, después el sólido se retiró por filtración, se lavó con 2-butanona (200 ml) y se secó a vacío a 50°C produciendo el compuesto del título (116 g, 93,7%) en forma de un sólido blanco. P.f. 240°C. (DMSO_{d6}): 1,20 (6H, m), 2,23 (3H, st), 2,75 (2H, m), 2,97 (2H, q), 3,18 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,83 (2H, m), 4,59 (2H, m); 5,70 (2H, s), 7,08 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,34 (1H, m); 7,43 (2H, d), 7,80 (1H, m), 8,35 (1H, d), 8,70 (1H, d), 8,74 (1H, d). Los datos de una cristalografía de rayos X demostraron que la estructura propuesta era correcta.

Los experimentos han demostrado que, bajo ciertas condiciones, pueden detectarse al menos dos polimorfos más de (I) mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC). Otros experimentos han mostrado que, tras la resuspensión en una mezcla de metil etil cetona y agua, estos polimorfos adicionales pueden convertirse en el compuesto del Ejemplo 1.

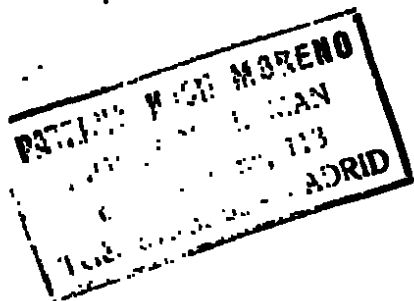
Preparación 1



4-amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(1a) 3-Etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una solución de etóxido sódico etanólico (21% p/p; 143 ml, 0,39 moles) a una solución agitada, enfriada con hielo de oxalato de dietilo (59,8 ml, 0,44 moles) en etanol absoluto (200 ml) en atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota butan-2-ona (39 ml, 0,44 mmoles), el baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después durante 6 horas a 40°C y después se introdujo de nuevo el baño de refrigeración. Después, se añadió gota a gota ácido acético glacial (25 ml, 0,44 moles), la solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C, se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (20 ml, 0,44 moles), después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante un período de 18 horas, antes de evaporarse a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (100 ml), después la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título (66,0 g). δ (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,16 (3H, t), 2,70 (2H, q), 4,36 (2H, q), 6,60 (1H, s). LRMS: m/z 169 (M+1)⁺.



39

(1b) Ácido 3-etil-1H-pirazol-5-carboxílico

Se añadió gota a gota una solución de hidróxido acuoso (10 M; 100 ml, 1,0 mol) a una suspensión agitada del compuesto del título del ejemplo (4a) (66,0 g, 0,39 moles) en metanol y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida a aprox. 200 ml, se diluyó con agua (200 ml) y esta mezcla se lavó con tolueno (3 x 100 ml). La fase acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 4 y el precipitado blanco se recogió y se secó por succión, proporcionando el compuesto del título (34,1 g). δ (DMSO- d_6): 1,13 (3H, t), 2,56 (2H, q), 6,42 (1H, s).

(1c) Ácido 3-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico

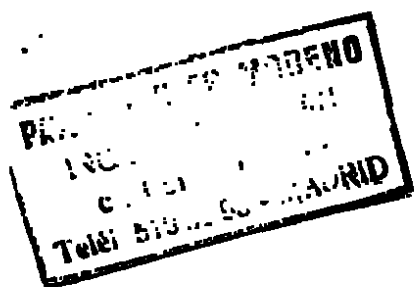
Se añadió gota a gota ácido sulfúrico fumante (17,8 ml) a ácido nítrico fumante agitado y enfriado con hielo (16,0 ml) y la solución resultante se calentó a 50°C, se añadió por porciones ácido 3-etil-1H-pirazol-5-carboxílico durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 60°C. La solución resultante se calentó durante 18 horas a 60°C, se dejó enfriar y después se vertió en hielo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido pardo (64%). δ (DMSO_{d6}): 1,18 (3H, t), 2,84 (2H, m), 13,72 (1H, s).

(1d) 3-Etil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida

Una solución del compuesto del título del ejemplo (4c) (15,4 g, 0,077 moles) en cloruro de tionilo (75 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas y después la mezcla de reacción enfriada se evaporó a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tetrahydrofurano (2 x 50 ml) y posteriormente se suspendió en tetrahydrofurano (50 ml), después, la suspensión agitada se enfrió con hielo y se trató con amoníaco gaseoso durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida, dando un sólido que, después de trituración con agua y secado por succión, produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90%). δ (DMSO_{d6}): 1,17 (3H, t), 2,87 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,90 (1H, s), LRMS: m/z 185 (M+1)⁺.

(1e) 5-Etil-4-nitro-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se añadió carbonato de cesio (1,414 kg, 4,34 moles) a una suspensión del compuesto del título del ejemplo (4d) (800 g, 4,34 moles) en acetonitrilo (5l) y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió 2-clorometilpiridina (664,7 g, 5,23 moles) y la reacción se calentó a 70°C durante 7 horas, después se añadió agua (90,5 l) y la mezcla de reacción se enfrió a 10°C. La granulación de esta mezcla dio un precipitado que se filtró y se secó, produciendo

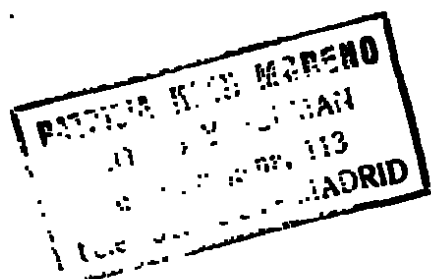


36

3-etil-4-nitro-1-(piridin-2-il)metil-pirazol-5-carboxamida (367 g). Se añadió cloruro sódico (1,58 kg) al filtrado y la solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 1,75 l). Los extractos orgánicos reunidos se destilaron eliminando aproximadamente 10 l de disolvente, se añadió tolueno (5,6 l) durante aproximadamente 35 minutos a la solución caliente (69-76°C) y la mezcla se dejó enfriar. La suspensión resultante se granuló a <10°C durante 30 minutos, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo:tolueno (50:50) (600 ml) y se secó (60°C), produciendo el compuesto del título (624 g, 52%) en forma de un sólido pardo claro. δ (DMSO- d_6): 1,08 (3H, t), 3,02 (2H, q), 5,53 (2H, s), 7,34 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,52 (1H, d). LRMS: m/z 276 (M+1)⁺.

(1f) 4-Amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de catalizador de Lindlar (2 g) y el compuesto del título del ejemplo (4e) (20 g, 72,7 mmoles) en etanol (160 ml) se hidrogenó durante 48 horas a 345 kPa (50 psi) y 50°C, después se enfrió y se filtró. El filtrado se reunió con un lavado de IMS (50 ml) de la capa de filtro y se concentró a presión reducida hasta una columna de 100 ml. El etanol restante se retiró por destilación y se reemplazó con acetato de



32

etilo hasta que se consiguió una temperatura de 77°C. La mezcla enfriada se granuló a 4°C, se filtró y se secó produciendo el compuesto del título (13,17 g, 73%) en forma de un sólido pardo claro. δ (DMSO_{d6}): 0,90 (3H, t), 2,54 (2H, q), 4,48 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,89 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,50 (1H, d). LRMS: m/z 246 (M+1)⁺.

Preparación 2

N-[3-Carbamoil-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinamida

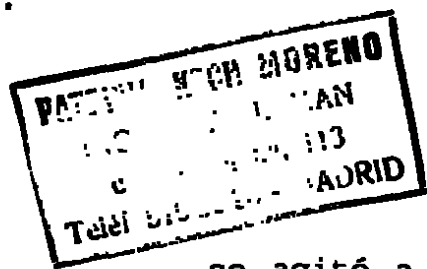
Se puso ácido 2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotínico (0,875 kg, 2,55 moles) seguido por acetato de etilo (7 l, 8 ml/g) en el recipiente de reacción y se retiraron por destilación 2 ml/g a presión atmosférica para asegurar que el sistema de reacción estaba seco. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonildiimidazol (0,43 kg, 2,65 moles) en una porción. La suspensión se calentó a 35°C y se mantuvo durante media hora. La reacción se calentó adicionalmente a 45-50°C y se mantuvo durante media hora más. La reacción se calentó a reflujo, agitando a reflujo durante una hora. Después de confirmar que la formación de imidazolida se había completado, la reacción se enfrió a 45-50°C en una atmósfera de nitrógeno y se puso en una porción 4-amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(0,59 kg, 2,42 moles) antes de volver a la temperatura de reflujo y se retiró por destilación 1 ml/g a presión atmosférica. La reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, produciéndose cristalización de producto después de 4 horas. La reacción se enfrió a 10-15°C y se granuló durante una hora. La suspensión de la reacción se filtró y se lavó (acetato de etilo) que se secó al vacío a 50°C, produciendo el compuesto del título (1,252 kg, 90,7%) en forma de un sólido blanco. P.f. 178-179°C. δ (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,06 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,50 (4H, q), 2,90 (4H, q), 3,08 (4H, m), 2,78 (2H, q), 5,35 (1H, s), 5,48 (2H, s), 6,68 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,22 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,58 (1H, d), 8,64 (1H, d), 8,83 (1H, d). m/z (Encontrado. 571 [M+H]⁺, 100%. C₂₆H₃₄N₄O₃S requiere 571,67).

Preparación 3

4-{6-Etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina

Se puso una solución de etóxido potásico (86 g, 0,25 moles, 24% p/p en etanol) en el recipiente. A esto se añadió etanol (235 ml). Se añadió acetato de etilo (10,8 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió N-[3-carbamoil-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinamida (70 g, 0,122 moles) en una porción a la mezcla de disolvente y la reacción



se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó en un recipiente presurizado a una temperatura de 120°C, produciendo una presión interna de aproximadamente 344,73-413,68 kPa, la presión después se llevó a 551,58 kPa, aplicando una presión de hidrógeno y la reacción se agitó durante 8 horas. La reacción se enfrió después de 8 horas y el etanol después se redujo mediante destilación atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 720 ml (3 ml/g). Se añadió acetato de etilo (840 ml) a la solución de etanol y después se redujo mediante destilación atmosférica hasta un volumen de 1920 ml (8 ml/g). Se añadió ácido clorhídrico acuoso diluido ajustando el pH de la mezcla de reacción de aproximadamente pH = 13 a pH = 8. Esto se realizó mediante una adición lenta durante 30 minutos sin mostrar exotermia. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se calentó a 50°C y las fases se separaron. La fase acuosa se retiró del efluente. Se añadió agua (140 ml) a la capa de acetato de etilo (remanente en el recipiente), se agitó, se calentó a 50°C y las fases se separaron. La fase acuosa se retiró del efluente. La fase de acetato de etilo se enfrió lentamente de 50°C a 0-5°C durante dos horas y se agitó durante una hora más, se filtró del sólido, se lavó con acetato de etilo (3) a 0-5°C y se secó al vacío a 60°C, produciendo el compuesto del título (83%) en forma de un sólido blanco. P.f. 178-180°C. (CDCl₃): 1,02 (3H, t), 1,30, (3H, t), 1,58 (3H, t),

2,21 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,04 (2H, q), 3,10 (4H, m), 4,75 (2H, q), 5,69 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,22 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,57 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,02 (1H, d). m/z (Encontrado: 553 [M+H]⁺, 100%. C₂₆H₃₂N₈O₄S requiere 553,66).

Preparación 4

(a) Ácido 2-hidroxi-5-sulfonicotínico

Se añadió por porciones ácido 2-hidroxinicotínico (27 kg, 194,2 moles) a ácido sulfúrico fumante al 30% (58,1 kg) a 50°C durante 1 hora. Esto causó una exotermia hasta 82°C. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 140°C. Después de mantener esta temperatura durante 12 horas, los contenidos del reactor se enfriaron a 15°C y se filtraron. La torta de filtro después se resuspendió con acetona (33 kg) a temperatura ambiente, se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título (35,3 kg, 83%) en forma de un sólido blanco. Descomposición p.f. 273°C. d ((DMSO_{d6}): 7,93 (1H, d), 8,42 (1H, d). m/z (Encontrado: 220 [M+H]⁺, 100%. C₆H₆NO₆S requiere 220,17).

(b) 2-Hidroxi-5-sulfonicotinoato de etilo

Se disolvió ácido 2-hidroxi-5-sulfonicotínico (500 g, 2,28 moles) en etanol (2,5 l) con agitación y se calentó a 80°C. Después de 30 minutos, se retiraron por destilación 0,5 l de disolvente, después se sustituyó con etanol reciente (0,5 l) y se llevó de nuevo a 80°C. Después de 60 minutos más, se retiró mediante destilación 1,0 l de disolvente,



4L
\$

después se reemplazó con etanol reciente (1,0 l) y se llevó de nuevo a 80°C. Después de 60 minutos más, se retiró por destilación 1,0 l de disolvente, la reacción se enfrió a 22°C y se agitó durante 16 horas. El producto precipitado se filtró, se lavó con etanol (0,5 l) y se secó a 50°C al vacío, produciendo el compuesto del título (416 g, 74%) en forma de un sólido blanco. Descomposición p.f. 237°C. d (DMSO₄₆): 1,25 (3H, t), 4,19 (2H, q), 7,66 (1H, d), 8,13 (1H, d). m/z (Encontrado: 248 [M+H]⁺, 100%. C₈H₁₀NO₆S, requiere 248,22).

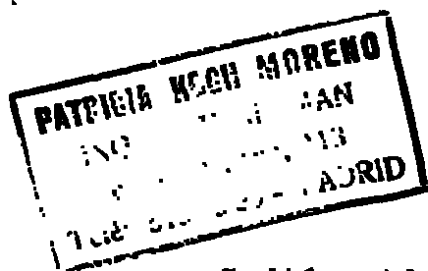
(c) 2-Cloro-5-clorosulfonicotinoato de etilo

Se suspendió 2-hidroxí-5-sulfonicotinoato de etilo (24,7 g, 0,1 moles) en cloruro de tionilo (238 g, 2,0 moles) y dimetilformamida (1,0 ml) con agitación. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mayor parte de cloruro de tionilo se retiró al vacío con eliminación de cloruro de tionilo residual con un azeótropo de tolueno, produciendo el compuesto del título bruto (30,7 g, 108%) en forma de un aceite amarillo. d (CDCl₃): 1,46 (3H, t), 4,50 (2H, q), 8,72 (1H, d), 9,09 (1H, d).

Esto se usó directamente en la siguiente etapa.

(d) 2-Cloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo

Se disolvió 2-cloro-5-clorosulfonicotinoato de etilo bruto (30,7 g, 0,1 moles asumido) en acetato de etilo (150 ml) con agitación y después se enfrió con hielo. A esto se

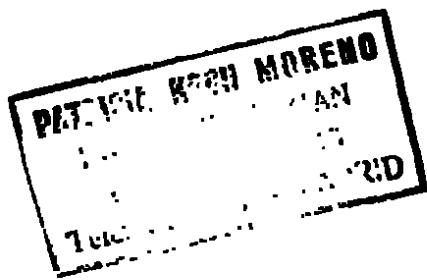


42 \$

añadió cuidadosamente durante 30 minutos una solución de N-etilpiperazina (11,4 g, 0,1 moles) y trietilamina (22,5 g, 0,22 moles) en acetato de etilo (50 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Una vez que se completó la adición, la reacción se dejó calentar a 22°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración y el filtrado restante se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título bruto (37,1 g, 103%) en forma de una goma amarilla bruta. δ (CDCl₃): 1,10 (3H, t), 1,42 (3H, m), 2,50 (2H, m), 2,60 (4H, m), 3,19 (4H, m), 4,43 (2H, q), 8,40 (1H, d), 8,80 (1H, d). m/z (Encontrado: 362 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₁ClN₃O₄S requiere 362,85).

(e) 2-Etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo

Una solución de 2-cloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo (36,1 g, 0,1 moles) en etanol (180 ml) se enfrió a 10°C con agitación. Se añadió por porciones etóxido sódico (10,2 g, 0,15 moles) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se retiró por filtración y se añadió agua (180 ml) al filtrado. Después, el filtrado se calentó a 40°C durante 1 hora. Después, el etanol se retiró por destilación a presión ambiente y la solución acuosa restante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, el producto



33

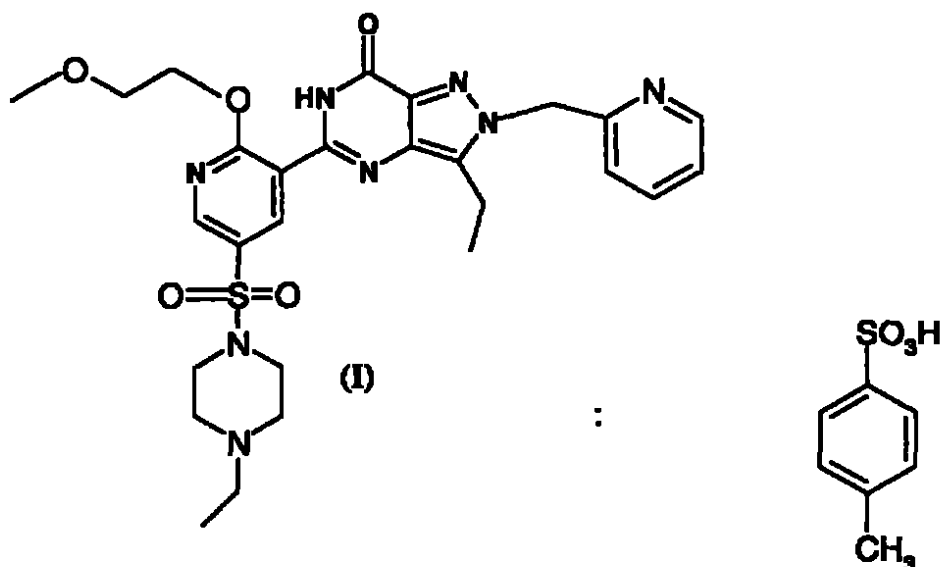
precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C produciendo el compuesto del título (12,6 g, 34%) en forma de un sólido pardo claro. P.f. 66-68°C. d (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,45 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,52 (4H, m), 3,08 (4H, m), 4,38 (2H, q), 2,57 (2H, q), 8,38 (1H, d), 8,61 (1H, d). m/z (Encontrado: 372 [M+H]⁺, 100%. C₁₆H₂₆N₃O₃S requiere 372,46).

(f) Ácido 2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotínico

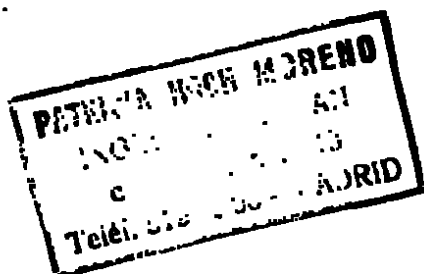
Se disolvió 2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo (10,2 g, 0,0275 moles) en tolueno (50 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico (1,1 g, 0,0275 moles) en agua (20 ml). Después, esta mezcla de dos fases se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La fase acuosa se retiró por separación y se ajustó a pH = 5,6 mediante la adición de ácido clorhídrico c. El producto precipitado se suspendió con refrigeración con hielo durante 15 minutos, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C, produciendo el compuesto del título (4,1 g, 43%) en forma de un sólido blanquecino. P.f. 206-207°C. d (CDCl₃): 1,25 (3H, t), 1,39 (3H, t), 2,82 (2H, q), 3,03 (4H, m), 3,25 (4H, m), 4,50 (2H, q), 8,25 (1H, d), 8,56 (1H, d). m/z (Encontrado: 344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₂N₃O₃S requiere 344,38).

REIVINDICACIONES

1. Una sal anhidra del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene la fórmula (I):



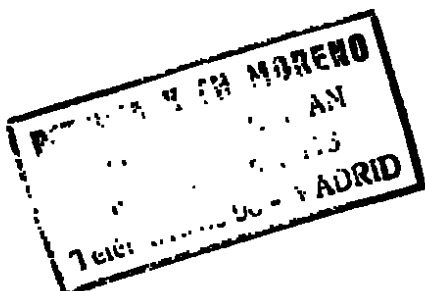
2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión de $240^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
3. Una composición farmacéutica que contiene una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que está adaptada para el tratamiento oral.



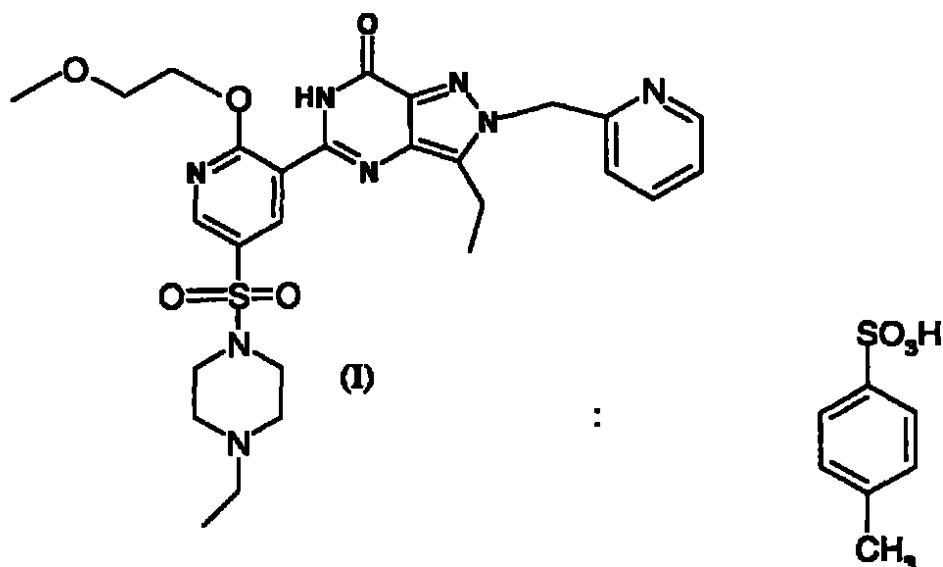
25

5. Un procedimiento para la preparación de una sal de acuerdo con la reivindicación 1 a partir de 4-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina mediante el tratamiento con ácido para-tolueno sulfónico monohidrato.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la relación molar de equivalentes entre la 4-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina y el ácido para-tolueno sulfónico es de aproximadamente 1:1.

RESUMEN

La invención se refiere a sales anhidras del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, que tienen la fórmula (I):



un procedimiento para preparar los compuestos (I), composiciones farmacéuticas que contienen (I) y uso de (I) en medicina.

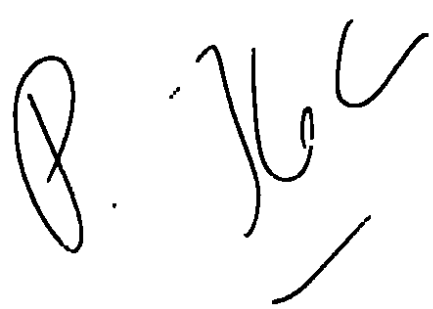
47

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 21 AGO 1967

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
C. Aragón nº 113
Teléf. 616.551 - MADRID





Columbia



INVESTOR IN PEOPLE

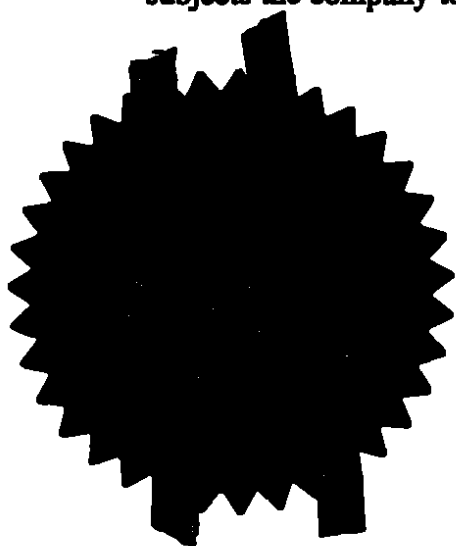
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

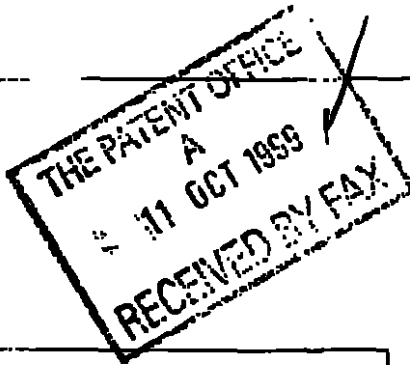


Signed *Andrews*

Dated 14 June 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry

For official use



Your reference

PCS10367FAE-PROV

9923968.3 ✓

Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles, for example, 'Trading as XYZ company', nationality or former names, for example, 'formerly (known as) ABC Ltd' as these are not required.

Warning

After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restriction is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

**The
Patent
Office**

**Request for grant of a
Patent
Form 1/77**

Patents Act 1977

1 Title of invention

THERAPEUTIC AGENTS

1 Please give the title of the invention

2 Applicant's details

☒ First or only applicant

2a If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name
PFIZER LIMITED

Country (and State of incorporation, if appropriate)
UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2c In all cases, please give the following details:

Address
**RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

UK postcode **CT13 9NJ**
(if applicable)

Country **UNITED KINGDOM**
ADP number
(if known)

127001

2d, 2e and 2f:
If there are further applicants
please provide details on a separate
sheet of paper.

☐ **Second applicant (If any)**

2d If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name

Country (and State of incorporation, if appropriate)

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

For names

2f In all cases, please give the following details:

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3
An address for service in the United
Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes ☒ No ☐ ➡ go to 3b

Please give details below

Agent's name

F. A. EDWARDS

Agent's address

PFIZER LIMITED

RAMSGATE ROAD

SANDWICH

KENT

Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP
number

127/CC1

3b:
If you have appointed an agent,
all correspondence concerning
your application will be sent to
the agent's United Kingdom
address.

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

Address

Postcode
ADP number
(if known)

Daytime telephone
number (if available)

Reference number 4 Agent's or applicant's reference number (if applicable) PCS10367FAE-PROV		
5 Claiming an earlier application date 5 Are you claiming that this application be treated as having been filed on the date of filing of an earlier application? Yes ☐ No ☒ ➡ go to 6 <i>please give details below</i> ☐ number of earlier application or patent number ☐ filing date (day month year) ☐ and the Section of the Patents Act 1977 under which you are claiming: 15(4) (Divisional) ☐ 8(3) ☐ 12(6) ☐ 37(4) ☐		
6 Declaration of priority 6 If you are declaring priority from previous application(s), please give:		
Country of filing	Priority application number (if known)	Filing date (day, month, year)

7

The answer must be 'No' if:
- any applicant is not an inventor
- there is an inventor who is not an applicant, or
- any applicant is a corporate body.

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒

A statement of Inventorship on Patents Form 7/77 will need to be filed (see Rule 15).

8

Please supply duplicates of claim(s), abstract, description and drawing(s).

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of document contained in this application.

Continuation sheets for this Patents Form 1/77

Claim(s)

2

Description

20

Abstract

1

Drawing(s)

—

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Priority documents (please state how many)

Translation(s) of Priority document (please state how many)

Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant (please state how many)

Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search

Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination

Please mark correct box(es)

9

You or your appointed agent (see Rule 90 of the Patents Rules 1990) must sign this request.

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Jerry D. Edwards

Signed

Date 11/10/1999

(day month year)

Please sign here

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

Please return the completed form, attachments and duplicates where requested, together with the prescribed fee to:

☒ The Comptroller
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

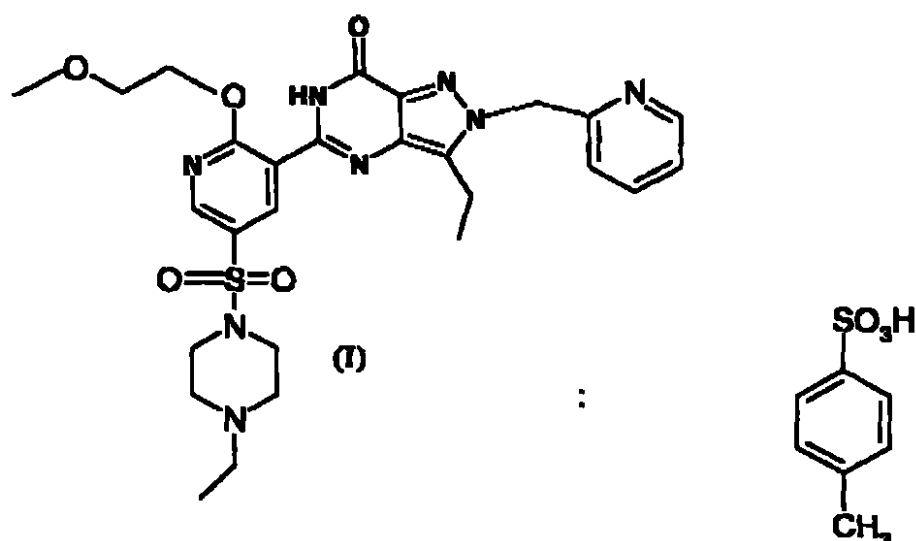
5

PCS10367FAE_PROV

1

THERAPEUTIC AGENTS

The present invention relates to pharmaceutically acceptable anhydrous para-toluene sulphonic acid salts of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one having the formula (I):



In addition the present invention relates to pharmaceutical compositions containing anhydrous para-toluene sulphonic acid salts of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one, to processes for the preparation of (I) and uses of (I) in medicine.

3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one has been disclosed (as Example 4) and claimed in PCT application number PCT/IB99/00519, filing date 25th March 1999. As detailed in PCT/IB99/00519 compounds of this type are especially useful in the treatment of inter alia male erectile dysfunction. PCT/IB99/00519 in its entirety and in particular the description of general processes for the preparation of 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy

ECS10367FAE_PROV

2

ethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one is incorporated herein by reference.

For successful utility within the pharmaceutical industry it is critical that the properties of an active material are either known or can be reasonably predicted throughout the necessary processes during both its manufacture and pharmaceutical processing as well as during its shipping, storage and eventual therapeutic use. In some cases compounds can exhibit desirable medicinal properties which cannot be translated directly into a suitable pharmaceutical composition because the active compound itself has unsatisfactory physical properties such as for example poor processing stability or low solubility.

Thus the challenge facing the pharmaceutical chemist in the search for new and improved drug compounds is not only the manufacture, isolation and characterisation of new drug compounds as well as the determination of their particular medicinal properties but also the provision of suitable pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

The problem addressed by the present invention is the provision of a pharmaceutically acceptable salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one which can be efficiently processed to provide stable and effective formulations of the drug, in particular solid and compressible dosage forms of the drug. Such dosage forms include conventional-release oral tablets, controlled-release (matrix) tablets, fast-dissolving formulations, sub-lingual tablets, buccal tablets, oral powder, soft gel and granule filled capsules, powders for reconstituted suspensions, conventional and controlled-release multi-particulate systems filled into capsules or compressed into tablets, lozenges, dragees, suppositories, pessaries, solid implants, lyophile plugs, nanoparticles and microparticles and powder for suspension and nasal delivery, and dry inhalation systems.

BCS10367FAE_PROV

3

Additional suitable dosage forms and routes of potential administration are discussed in detail in the formulation section herein.

Important criteria to be satisfied are, inter alia, that the pharmaceutically acceptable salt should be crystalline, non-hygroscopic, of suitable melting point (preferably a melting point of at least about 100°, more preferably greater than about 150°C), possess chemical stability across a range of temperature and humidity conditions, have acceptable solubility, have an acceptable (preferably a rapid and complete) dissolution profile, have acceptable mechanical properties such as for example exhibit good compressibility without exhibiting polymorphism.

In the search for a pharmaceutically acceptable salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one several potential salts have been investigated. However of these, only one salt, the para-toluene sulphonic acid salt was found to fulfil the necessary criteria for a pharmaceutically acceptable salt.

Hydrated salts can provide particular issues in processing, especially during for example the milling and / or drying stages. It has been disclosed that the tendency of organic molecules to hydrate can be predicted from their molecular structure, "Hydration in organic crystals: prediction from molecular structure", Desiraju, Gautam R. Sch. Chem., Univ. Hyderabad, Hyderabad, 500 134, India. J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), Issue 6, 426-8. CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936. (EN) CAN 114:237859. Using such a predictive method it would be predicted that the tosylate salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one would indeed be highly likely to hydrate. Several of the salts investigated form hydrates. Furthermore, corresponding experiments on the structurally similar besylate salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-

PCS10367FAL_PROV

4

one have determined that in addition to at least 5 anhydrous polymorphs a hydrated polymorph of the besylate salt is indeed formed.

The problem of selecting a pharmaceutically acceptable salt form for 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one has been solved by the surprising finding that the anhydrous para-toluene sulphonate salt of formula (I) meets the above criteria for a pharmaceutically acceptable salt. Even more surprising is the finding that the para-toluenesulphonate salt of the present invention does not appear to form crystalline hydrates under a range of conditions. This is particularly surprising as initial predictions would indicate that the tosylate salt would form a hydrate, especially given the fact that the besylate salt and other salts investigated hydrated as predicted. Furthermore the anhydrous para-toluene sulphonate salt of the present invention exhibits good physical dosage form stability, demonstrates stability during drying and milling processes and has a desirable drug substance stability profile.

An additional advantage of the anhydrous para-toluenesulphonate salt of the present invention versus the corresponding besylate salt in particular is that it can be prepared in improved yield (98.5% versus 85%). A further additional advantage of the particular salt of the present invention is that ease of processing of the para toluene sulphonic acid counter ion versus for example the benzene sulphonic acid (for the besylate salt).

Thus it has now been established that because of its uniquely favourable combination of pharmaceutical properties, the anhydrous para-toluene sulphonate salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one is especially suitable for pharmaceutical formulation and is the preferred form for administration to humans.



BCS10367FAE_PROV

5

The preparation of the anhydrous para-toluene sulphonate salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one may be carried out as illustrated in the Example hereinafter.

The compound of the present invention can be administered alone but, in human therapy will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compound of the present invention can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, pills, capsules (including soft gel capsules), ovules, elixirs, powders, solutions or suspensions and the like, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, or controlled-release applications. The compound of the invention may also be administered via intracavernosal injection.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compound of the present invention may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring

BCS10367FAE_PROV

6

matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

The compound of the invention can also be administered parenterally, for example, intracavemosally, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or such compound may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration the compound is best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compound of the present invention will usually be from 10 to 500 mg (in single or divided doses).

Thus, for example, tablets or capsules of the compound of the present invention may contain from 5mg to 250mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention. The skilled person will also appreciate that, in the treatment of certain conditions (including MED and FSD), the compound of the invention may be taken as a single dose on an "as required" basis (i.e. as needed or desired).

PCS10367FAE_PROV

7

5

The compound of the invention can also be administered intranasally or by inhalation or may be conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the present invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 1 to 50 mg of the compound of the present invention for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 1 to 50 mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

Alternatively, the compound of the present invention thereof can be administered rectally or vaginally in the form of a suppository or pessary, or said compound may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compound of the present invention may also be dermally administered.

For application topically to the skin, the compound of the present invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum,

BCS10367FAE_PROV

8

propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Topical application includes intra-vaginal application. Alternatively, the compound of the present invention can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compound of the present invention thereof may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch.

The compound of the present invention may also be administered by the ocular and ophthalmic, rectal and under inhaled (pulmonary) routes. For ophthalmic use, the compound can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, compound of the present invention may be formulated in an ointment such as petrolatum.

Example Tablet Formulation

In general a formulation of the p-tosylate salt tablet could typically contain between about 5mg and 400mg of active compound whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example formulation for a 25mg tablet is illustrated:

<u>Ingredient</u>	<u>%w/w</u>
p-tosylate salt	32.383*
Microcrystalline Cellulose	42.117
Dibasic Calcium Phosphate, anhydrous	21.000
Sodium Starch Glycollate	3.000
Magnesium Stearate	1.500

q

9CS10367FAE_PROV

* Quantity adjusted in accordance with drug activity.

The tablets will be manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet or dry granulation process. The tablet cores may be coated with an appropriate overcoat.

Generally, in humans, oral administration of the compound of the invention is the preferred route, being the most convenient and, for example in MED, avoiding the well-known disadvantages associated with intracavemosal (i.c.) administration. A preferred oral dosing regimen in MED for a typical man is from 25 to 250 mg of compound when required. In circumstances where the recipient suffers from a swallowing disorder or from impairment of drug absorption after oral administration, the drug may be administered parenterally, sublingually or buccally.

For veterinary use, the compound of the present invention is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

Thus the invention provides a pharmaceutical composition comprising the compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable solvate or pro-drug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

It further provides a veterinary formulation comprising the compound of the present invention, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, together with a veterinarily acceptable diluent or carrier.

The invention also provides the compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable solvate or pro-drug thereof, or a

RCS10367FAR_PROV

10

pharmaceutical composition containing any of the foregoing, for use as a human medicament.

In addition, it provides the compound of the present invention, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, or a veterinary formulation containing any of the foregoing, for use as an animal medicament.

In yet another aspect, the invention provides the use of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable solvate or pro-drug thereof, for the manufacture of a human medicament for the curative or prophylactic treatment of a medical condition for which a cGMP PDE5 inhibitor is indicated. There is further provided the use of the compound of the present invention, solvate or pro-drug thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a medical condition in which inhibition of a cGMP PDE5 is desirable.

It also provides the use of the compound of the present invention, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, for the manufacture of an animal medicament for the curative or prophylactic treatment of a medical condition for which a cGMP PDE5 inhibitor is indicated.

Moreover, the invention provides the use of the compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable solvate or pro-drug thereof, for the manufacture of a human medicament for the curative or prophylactic treatment of male erectile dysfunction (MED), impotence, female sexual dysfunction (FSD), clitoral dysfunction, female orgasmic dysfunction, premature labour, dysmenorrhoea, benign prostatic hyperplasia (BPH), bladder outlet obstruction, incontinence, stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, atherosclerosis, stroke, peripheral vascular disease, conditions of reduced blood vessel patency, (e.g. post transluminal coronary angioplasty (post-PTCA)), chronic asthma, bronchitis, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility (e.g. irritable

25

PCS10367FAE_PROV

11

bowel syndrome (IBS)). Other conditions which may be mentioned include pre-eclampsia, Kawasaki's syndrome, nitrate tolerance, multiple sclerosis, peripheral diabetic neuropathy, Alzheimer's disease, acute respiratory failure, psoriasis, skin necrosis, cancer, metastasis, baldness, nutcracker oesophagus, anal fissure and hypoxic vasoconstriction. Particularly preferred conditions include MED and FSD.

It also provides the use of the compound of the present invention, or a veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, for the manufacture of an animal medicament for the curative or prophylactic treatment of male erectile dysfunction (MED), impotence, female sexual dysfunction (FSD), clitoral dysfunction or female orgasmic dysfunction, premature labour, dysmenorrhoea, benign prostatic hyperplasia (BPH), bladder outlet obstruction, incontinence, stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, atherosclerosis, stroke, peripheral vascular disease, conditions of reduced blood vessel patency (e.g. post-PTCA), chronic asthma, bronchitis, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility (e.g. IBS). Other conditions which may be mentioned include pre-eclampsia, Kawasaki's syndrome, nitrate tolerance, multiple sclerosis, peripheral diabetic neuropathy, Alzheimer's disease, acute respiratory failure, psoriasis, skin necrosis, cancer, metastasis, baldness, nutcracker esophagus, anal fissure and hypoxic vasoconstriction. Particularly preferred conditions include MED and FSD.

Additionally, the invention provides a method of treating or preventing a medical condition for which a cGMP PDE5 inhibitor is indicated, in a mammal (including a human being), which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of the compound of the present invention, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, or a pharmaceutical composition or veterinary formulation containing any of the foregoing.

RES10367FAE_PROV

12

Still further, the invention provides a method of treating or preventing male erectile dysfunction (MED), impotence, female sexual dysfunction (FSD), clitoral dysfunction, female orgasmic dysfunction, premature labour, dysmenorrhoea, benign prostatic hyperplasia (BPH), bladder outlet obstruction, incontinence, stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, atherosclerosis, stroke, peripheral vascular disease, conditions of reduced blood vessel patency (e.g. post PTCA), chronic asthma, bronchitis, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, diseases characterised by disorders of gut motility, pre-eclampsia, Kawasaki's syndrome, nitrate tolerance, multiple sclerosis, peripheral diabetic neuropathy, Alzheimer's disease, acute respiratory failure, psoriasis, skin necrosis, cancer, metastasis, baldness, nutcracker oesophagus, anal fissure or hypoxic vasoconstriction in a mammal (including a human being), which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of the compound of the present invention, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable solvate or pro-drug thereof, or a pharmaceutical composition or veterinary formulation containing any of the foregoing.

In a yet further aspect of the present invention provides a combination of the compound of the present invention with further compounds useful in the inhibition of PDE₅ wherein said combination is useful for the treatment or prevention of male erectile dysfunction (MED), impotence, female sexual dysfunction (FSD), clitoral dysfunction, female orgasmic dysfunction, premature labour, dysmenorrhoea, benign prostatic hyperplasia (BPH), bladder outlet obstruction, incontinence, stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, atherosclerosis, stroke, peripheral vascular disease, conditions of reduced blood vessel patency (e.g. post PTCA), chronic asthma, bronchitis, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility in a mammal (including a human being).

PES10367PAE_PROV

13

Example 1

4-[6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-2-(2-pyridylmethyl)-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl]-1-ethylpiperazine para-toluenesulfonate
also named as (para-toluene sulphonate salt of 3-Ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-
1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-
dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one)

4-[6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-2-(2-pyridylmethyl)-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl]-1-ethylpiperazine (100g, 0.16mol) was heated in 2-butanone / 6.0% water (800mL) to 50°C yielding a pale yellow solution. The reaction mixture was heated to azeotropically distill of 160ml of solvent to remove water. The distilled solution was warmed to 60°C and the acid solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (31.11g, 0.16mol) dissolved in 2-butanone (140mL) was added over an hour. During the addition of the acid slow crystallisation was observed. The reaction mixture was slowly cooled from 60°C to 0-5°C over three hours, and stirred for a further hour, then filtered off the solid, washed with 2-butanone (200mL) and dried under vacuum at 50°C to afford the title compound (116g, 93.7%) as a white solid. Mpt 240°C. (DMSO_{d6}): 1.20 (6H, m), 2.23 (3H, st), 2.75 (2H, m), 2.97 (2H, q), 3.18 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.59 (2H, m), 5.70 (2H, s), 7.08 (2H, d), 7.20 (1H, d), 7.34 (1H, m), 7.43 (2H, d), 7.80 (1H, m), 8.35 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.74 (1H, d). Single X-ray crystallography data demonstrated the proposed structure was correct.

Experiments have shown that under certain conditions at least two further polymorphs of (I) can be detected via differential scanning calorimetry (DSC). Additional experiments have shown that on re-slurrying in a mixture of methyl ethyl ketone and water these further polymorphs can be converted to the compound of Example 1.

Preparation 1

4-amino-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

PFS10367FAE_PROV

14

(1a) Ethyl 3-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylate

Ethanollic sodium ethoxide solution (21% w/w; 143 ml, 0.39 mol) was added dropwise to a stirred, ice-cooled solution of diethyl oxalate (59.8 ml, 0.44 mol) in absolute ethanol (200 ml) under nitrogen and the resulting solution stirred for 15 minutes. Butan-2-one (39 ml, 0.44 mol) was then added dropwise, the cooling bath removed, the reaction mixture stirred for 18 hours at room temperature and then for 8 hours at 40°C, then the cooling bath reintroduced. Next, glacial acetic acid (25 ml, 0.44 mol) was added dropwise, the resulting solution stirred for 30 minutes at 0°C, hydrazine hydrate (20 ml, 0.44 mol) added dropwise, then the reaction mixture allowed to warm to room temperature and maintained there over a period of 18 hours, before being evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (300 ml) and water (100 ml), then the organic phase separated, washed with water (2 x 100ml), dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (66.0 g). δ (CDCl₃): 1.04 (3H,t), 1.16 (3H,t), 2.70 (2H,q), 4.36 (2H,q), 6.60 (1H,s). LRMS: m/z 169 (M+1)⁺.

(1b) 3-Ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

Aqueous sodium hydroxide solution (10M; 100 ml, 1.0 mol) was added dropwise to a stirred suspension of the title compound of example (4a) (66.0 g, 0.39 mol) in methanol and the resulting solution heated under reflux for 4 hours. The cool reaction mixture was concentrated under reduced pressure to ca. 200 ml, diluted with water (200 ml) and this mixture washed with toluene (3 x 100 ml). The resulting aqueous phase was acidified with concentrated hydrochloric acid to pH 4 and the white precipitate collected and dried by suction to provide the title compound (34.1 g). δ (DMSO-*d*₆): 1.13 (3H,t), 2.56 (2H,q), 6.42 (1H,s).

(1c) 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

Fuming sulphuric acid (17.8 ml) was added dropwise to stirred, ice-cooled fuming nitric acid (16.0 ml), the resulting solution heated to

5

PES10367FAE_PROV

15

50°C, 3-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid added portionwise over 30 minutes whilst maintaining the reaction temperature below 60°C. The resulting solution was heated for 18 hours at 60°C, allowed to cool, then poured onto ice. The title compound was obtained as a brown solid (64%). δ (DMSO- d_6): 1.18 (3H,t), 2.84 (2H,m), 13.72 (1H,s).

(1d) 3-Ethyl-4-nitro-1H-pyrazole-5-carboxamide

A solution of the title compound of example (4c) (15.4 g, 0.077 mol) in thionylchloride (75 ml) was heated under reflux for 3 hours and then the cool reaction mixture evaporated under reduced pressure. The residue was azeotroped with tetrahydrofuran (2 x 50 ml) and subsequently suspended in tetrahydrofuran (50 ml), then the stirred suspension ice-cooled and treated with gaseous ammonia for 1 hour. Water (50 ml) was added and the resulting mixture evaporated under reduced pressure to give a solid which, after trituration with water and drying by suction, furnished the title compound as a white solid (90%). δ (DMSO- d_6): 1.17 (3H,t), 2.87 (2H,m), 7.40 (1H,s), 7.60 (1H,s), 7.90 (1H,s). LRMS: m/z 185 (M+1)*.

(1e) 5-Ethyl-4-nitro-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

Caesium carbonate (1.414 kg, 4.34mol) was added to a suspension of the title compound of example (4d) (800g, 4.34mol) in acetonitrile (5l) and the mixture warmed to 60°C. 2-Chloromethylpyridine (664.7g, 5.23mol) was added and the reaction heated at 70°C for 7 hours, then water (9.5l) added and the reaction mixture cooled to 10°C. Granulation of this mixture gave a precipitate which was filtered and dried to afford 3-ethyl-4-nitro-1-(pyridin-2-yl)methyl-pyrazole-5-carboxamide (367g). Sodium chloride (1.58 kg) was added to the filtrate and the solution extracted with ethyl acetate (4 x 1.75l). The combined organic extracts were distilled to remove approximately 10 l of solvent, toluene (5.6l) added over 35 minutes to the hot (69-76°C) solution and the mixture allowed to cool. The resulting suspension was granulated at <10°C for 30 minutes, filtered, the solid washed with

PES10367PAE_PROV

16

ethyl acetate:toluene (50:50) 600 ml) and dried (60°C) to afford the title compound (624g 52%) as a light brown solid. δ (DMSO- d_6): 1.08 (3H,t), 3.02 (2H,q), 5.53 (2H,s), 7.34 (2H,m), 7.85 (1H,s), 7.82 (1H,m), 7.93 (1H,s), 8.52 (1H,d). LRMS: m/z 276 (M+1)⁺.

(1f) 4-Amino-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

A mixture of Lindlar catalyst (2g) and the title compound of example (4e) (20g, 72.7mmol) in ethanol (160ml) was hydrogenated for 48 hours at 345kPa (50psi) and 50°C, then cooled and filtered. The filtrate was combined with an IMS wash (50ml) of the filter pad and concentrated under reduced pressure to a column of 100ml. The remaining ethanol was removed by distillation, and replaced with ethyl acetate until a head temperature of 77°C had been achieved. The cooled mixture was granulated at 4°C, filtered and dried to afford the title compound (13.17g, 73%) as a light brown solid. δ (DMSO- d_6): 0.90 (3H,t), 2.54 (2H,q), 4.48 (2H,s), 5.31 (2H,s), 6.89 (1H,d), 6.95 (1H,s), 7.11 (1H,s), 7.28 (1H,m), 7.74 (1H,m), 8.50 (1H,d). LRMS: m/z 246 (M+1)⁺.

Preparation 2

N-[3-carbamoyl-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinamide

2-Ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinic acid (0.875Kg, 2.55mol) was charged followed by ethyl acetate (7L, 8ml/g) to the reaction vessel and 2ml/g was distilled off at atmospheric pressure to ensure the reaction system was dry. The slurry was cooled to room temperature under a nitrogen atmosphere and carbonyldiimidazole (0.43Kg, 2.65mol) added in one portion. The slurry was heated to 35°C and held for half an hour. The reaction was further heated to 45-50°C and held for a further half hour. The reaction was then heated to reflux, stirring at reflux for one hour. On confirmation of complete imidazolid formation the reaction was cooled to 45-50°C under nitrogen and 4-amino-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazole-3-carboxamide

FCS10367FAE_PROV

17

(0.59Kg, 2.42mol) charged in one portion before returning to reflux and a further 1ml/g was distilled off at atmospheric pressure. The reaction was stirred at reflux for 18 hours with crystallisation of product occurring after 4 hours. The reaction was cooled to 10-15°C and granulated for one hour. The reaction slurry was filtered and washed (ethyl acetate) which was dried under vacuum at 50°C to afford the title compound (1.252Kg, 90.7%) as a white solid. Mpt 178-179°C. ^1H NMR (CDCl_3): 1.04 (3H, t), 1.06 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.50 (4H, q), 2.90 (4H, q), 3.08 (4H, m), 2.78 (2H, q), 5.35 (1H, s), 5.48 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.64 (1H, d), 8.83 (1H, d). m/z (Found: 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ requires 571.67).

Preparation 3

4-(6-Ethoxy-5-(3-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-2-(2-pyridylmethyl)-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-pyridylsulfonyl)-1-ethylpiperazine

Potassium ethoxide solution (86g, 0.25mol, 24%w/w in ethanol) was charge to the vessel. To this was added ethanol (235mL). Ethyl acetate (10.8g) was added to reaction mixture at ambient. N-[3-carbamoyl-5-ethyl-1-(2-pyridylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl) nicotinamide (70g, 0.122mol) was added in one portion to the solvent mixture and the reaction was stirred at ambient. The reaction mixture was warmed in a pressurised vessel to a temperature of 120°C, producing an internal pressure of approximately 50-60 p.s.i., the pressure was then made up to 80 p.s.i. by applying a nitrogen pressure and the reaction was stirred for 8 hours. The reaction was cooled after 8 hours and ethanol is then reduced under atmospheric distillation to a volume of about 720ml (3ml/g). Ethyl Acetate (840ml) was added to the ethanol solution and then reduced under atmospheric distillation to a volume of 1920ml (8ml/g). Dilute aqueous hydrochloric acid was added to adjust the pH of the reaction mixture from about pH=13 to pH=8. This was a slow addition over 30 min showing no exotherm. The mixture was stirred for 5 minutes, warmed to 50°C and the phases were separated. The aqueous was run off to the effluent. Water

FCS10367FAE_PROV

18

(140mL) was added to ethyl acetate layer (remaining in the vessel), stirred, warmed to 50°C and the phases were separated. The aqueous was run off to the effluent. The ethyl acetate phase was slowly cooled from 50°C to 0-5°C over two hours, and stirred for a further hour, filtered of the solid, wash with ethyl acetate (3) 0-5°C and dried under vacuum at 60°C to afford the title compound (83%) as a white solid. Mpt 178-180°C. (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.30, 3H, t), 1.58 (3H, t), 2.21 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.75 (2H, q), 5.69 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.63 (1H, d), 9.02 (1H, d). m/z (Found:553 [M+H]⁺, 100%. C₂₈H₃₂N₈O₄S requires 553.66).

Preparation 4

(a) 2-Hydroxy-5-sulfonicotinic acid

2-Hydroxynicotinic acid (27Kg, 194.2mol) was added portionwise to 30% oleum (58.1Kg) at 50°C over 1hr. This caused an exotherm to 82°C. The reaction mixture was heated further to 140°C. After maintaining this temperature for 12hrs the reactor contents were cooled to 15C and filtered. The filter cake was then re-slurried with acetone (33Kg) at room temperature, filtered and dried to afford the title compound (35.3Kg, 83%) as a white solid. Decomposition pt 273°C. d (DMSO_{d6}): 7.93 (1H, d), 8.42 (1H, d). m/z (Found:220 [M+H]⁺, 100%. C₉H₈NO₆S requires 220.17).

(b) Ethyl 2-hydroxy-5-sulfonicotinoate

2-Hydroxy-5-sulfonicotinic acid (500g, 2.28mol) was dissolved in ethanol (2.5L) with stirring and heated to 80°C. After 30mins 0.5L of solvent was distilled off, then replaced with fresh ethanol (0.5L) and taken back to 80°C. After a further 60mins 1.0L of solvent was distilled off, then replaced with fresh ethanol (1.0L) and taken back to 80°C. After a further 60mins 1.0L of solvent was distilled off, the reaction cooled to 22°C and stirred for 16hr. The precipitated product was filtered, washed with ethanol (0.5L) and dried at

69

NES10367FAB_PROV

19

50°C under vacuum to afford the title compound (416g, 74%) as a white solid. Decomposition pt 237°C. d (DMSO_{d6}): 1.25 (3H, t), 4.19 (2H, q), 7.66 (1H, d), 8.13 (1H, d). m/z (Found: 248 [M+H]⁺, 100%. C₈H₁₀NO₆S requires 248.22).

(c) Ethyl 2-chloro-5-chlorosulfonnicotinoate

Ethyl 2-hydroxy-5-sulfonnicotinoate (24.7g, 0.1mol) was slurried in thionyl chloride (238g, 2.0mol) and dimethylformamide (1.0mL) with stirring. The reaction mixture was then heated to reflux for 2.5hr. The bulk of the thionyl chloride was removed under vacuum with residual thionyl chloride removed with a toluene azeotrope to afford the crude title compound (30.7g, 108%) as a yellow oil. d (CDCl₃): 1.48 (3H, t), 4.50 (2H, q), 8.72 (1H, d), 9.09 (1H, d). This was taken directly onto the next step.

(d) Ethyl 2-chloro-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoate

Crude ethyl 2-chloro-5-chlorosulfonnicotinoate (30.7g, 0.1mol assumed) was dissolved in ethyl acetate (150mL) with stirring then ice cooled. To this was added a solution of N-ethylpiperazine (11.4g, 0.1mol) and triethylamine (22.5g, 0.22mol) in ethyl acetate (50mL), carefully over 30mins, keeping the internal temperature below 10°C. Once the addition was complete the reaction was allowed to warm to 22°C and stir for 1hr. The solid was filtered off and the remaining filtrate was concentrated under vacuum to afford the crude title compound (37.1g, 103%) as a crude yellow gum. d (CDCl₃): 1.10 (3H, t), 1.42 (3H, m), 2.50 (2H, m), 2.80 (4H, m), 3.19 (4H, m), 4.43 (2H, q), 8.40 (1H, d), 8.80 (1H, d). m/z (Found: 382 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₁ClN₃O₄S requires 382.85).

RTS10367FAE_PROV

20

(e) Ethyl 2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoate

A solution of Ethyl 2-chloro-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoate (36.1g, 0.1mol) in ethanol (180mL) was cooled to 10°C with stirring. Sodium ethoxide (10.2g, 0.15mol) was added portionwise keeping the temperature below 20°C. The reaction mixture was then stirred at ambient temperature for 18 hours. The precipitate was filtered off and water (180mL) added to the filtrate. The filtrate was then heated to 40°C for 1 hour. Ethanol (180mL) was then distilled off at ambient pressure and the remaining aqueous solution allowed to cool to ambient temperature. The precipitated product was then filtered off, washed with water and dried under vacuo at 50°C to afford the title compound (12.6g, 34%) as a light brown solid. M.p. 66-68°C. d (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.52 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 2.57 (2H, q), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, d). m/z (Found:372 [M+H]⁺, 100%. C₁₈H₂₈N₃O₅S requires 372.46).

(f) 2-Ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinic acid

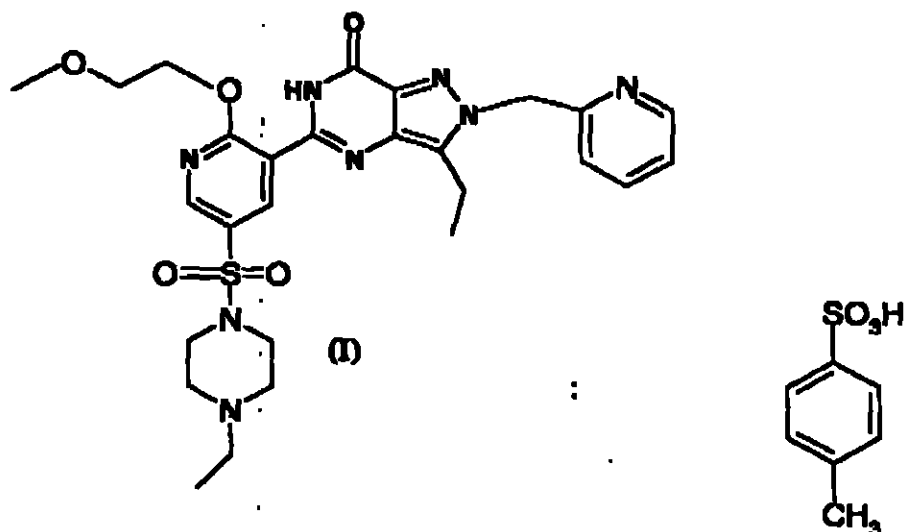
Ethyl 2-ethoxy-5-(4-ethyl-1-piperazinylsulfonyl)nicotinoate (10.2g, 0.0275mol) was dissolved in toluene (50mL) and a solution of sodium hydroxide (1.1g, 0.0275mol) in water (20mL) added to it. This two phase mixture was then stirred vigorously at ambient temperature overnight. The aqueous phase was separated off and adjusted to pH=5.6 by addition of c. hydrochloric acid. The precipitated product was slurried with ice cooling for 15minutes, filtered, water washed and dried under vacuo at 50°C to afford the title compound (4.1g, 43%) as an off-white solid. Mpt 206-207°C. d (CDCl₃): 1.25 (3H, t), 1.39 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.03 (4H, m), 3.25 (4H, m), 4.50 (2H, q), 8.25 (1H, d), 8.56 (1H, d). m/z (Found:344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₂N₃O₅S requires 344.38).

ECS10367FAE_PROV

21

CLAIMS

1. An anhydrous para-toluenesulphonic acid salt of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one having the formula (I):



2. A salt according to claim 1 having a melting point of $240^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
3. A pharmaceutical composition containing a salt according to claims 1 or 2 together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
4. A pharmaceutical composition according to claim 3 which is adapted for oral treatment.
5. A process for the preparation of a salt according to claim 1 from 4-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-2-(2-pyridylmethyl)-2H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-1-ethylpiperazine via treatment with para-toluenesulphonic acid monohydrate.
6. A process according to claim 5 wherein the ratio molar equivalents of 4-{6-Ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-2-(2-pyridylmethyl)-2H-

EES10367FAE_PROV

22

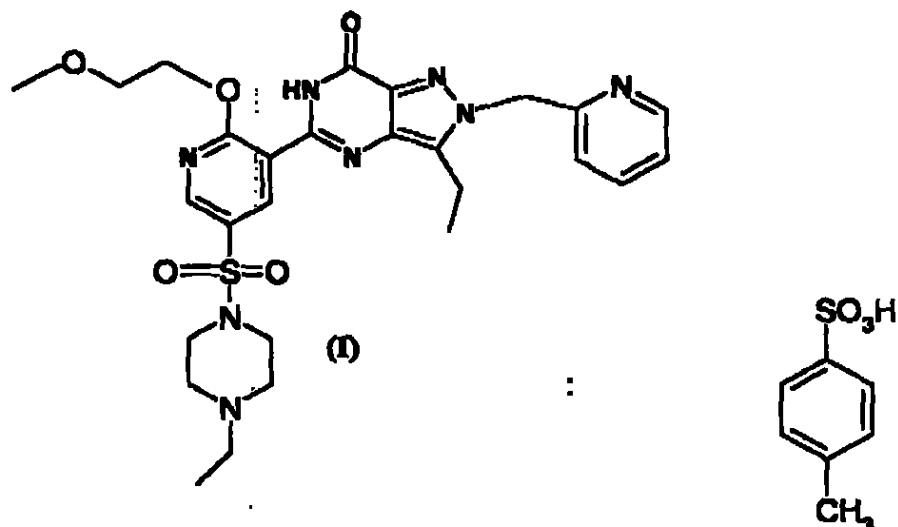
pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-1-ethylpiperazine to
para-toluenesulphonic acid is about 1:1.

EES10367FAE_PROV

23

ABSTRACT

The invention relates anhydrous para-toluenesulphonic acid salts of 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-one having the formula (I):



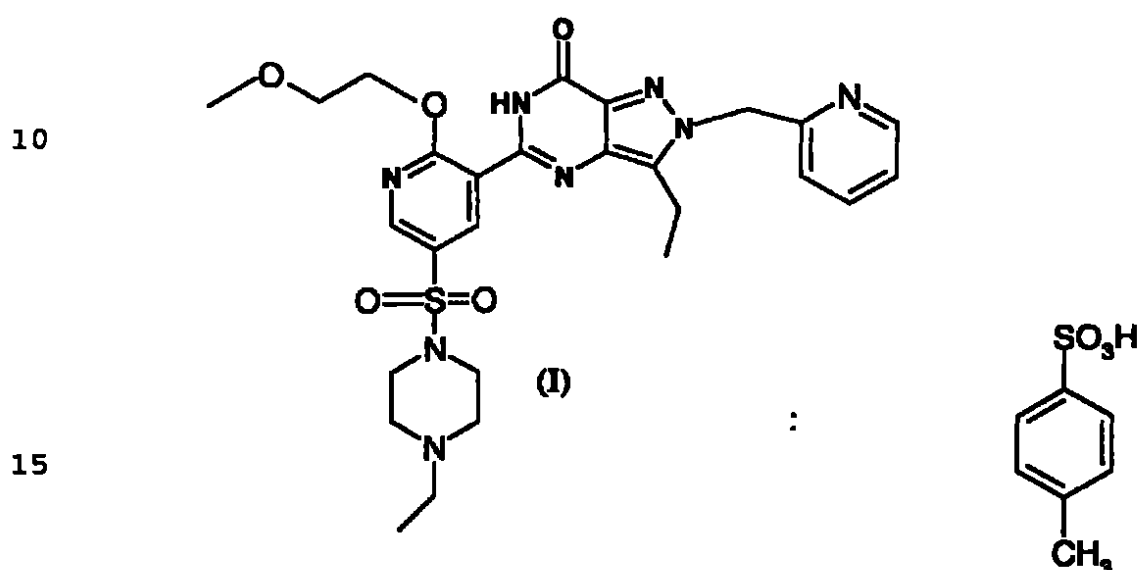
a process for preparing compounds (I), pharmaceutical compositions containing (I) and use of (I) in medicine.

PCS10367AFAE

1

AGENTES TERAPÉUTICOS

La presente invención se refiere a sales anhidras farmacéuticamente aceptables del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, que tienen la fórmula (I):



Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen sales anhidras del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, a procedimientos para la preparación de (I) y a usos de (I) en medicina.

25 La 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-

metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-
7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona se ha descrito (como
Ejemplo 4) y reivindicado en la publicación de la solicitud
internacional WO99/54333, con fecha de publicación
5 internacional del 28 de octubre de 1999. Como se detalla en
el documento WO99/54333, los compuestos de este tipo son
especialmente útiles en el tratamiento de, entre otros
trastornos, la disfunción eréctil masculina. El documento
WO99/54333 en su totalidad y, en particular, la descripción
10 de los procedimientos generales para la preparación de 3-
etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(2-
metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-
7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona, se incorporan en el
presente documento por referencia.

15 Para una utilidad satisfactoria dentro de la industria
farmacéutica, es crítico que las propiedades de un material
activo sean conocidas o puedan predecirse razonablemente a
través de los procedimientos necesarios tanto durante su
fabricación como durante su procesamiento farmacéutico, así
20 como durante su transporte, almacenamiento y uso terapéutico
final. En algunos casos, los compuestos pueden presentar
propiedades medicinales deseables que no pueden traducirse
directamente en una composición farmacéutica porque el propio
compuesto activo tiene propiedades físicas insatisfactorias
25 tales como, por ejemplo, una deficiente estabilidad en el

procesamiento o una baja solubilidad.

Así pues, el reto al que se enfrenta el químico farmacéutico en la búsqueda de fármacos nuevos y mejorados, no sólo radica en la fabricación, aislamiento y
5 caracterización de los nuevos fármacos, así como la determinación de sus propiedades medicinales particulares, sino también en el suministro de sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

El problema al que se dirige la presente invención es
10 el suministro de una sal farmacéuticamente aceptable de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona que pueda procesarse eficazmente para proporcionar formulaciones estables y
15 eficaces del fármaco y, en particular, formas de dosificación sólidas y compresibles del fármaco. Tales formas de dosificación incluyen comprimidos orales de liberación convencional, comprimidos (matriz) de liberación controlada, formulaciones de disolución rápida, comprimidos sublinguales,
20 comprimidos bucales, polvos orales, cápsulas de gel blando y rellenas de gránulos, polvos para suspensiones reconstituidas, sistemas multiparticulados de liberación convencional y controlada introducidos en cápsulas o
25 prensados formando comprimidos, pastillas, grageas, supositorios, pesarios, implantes sólidos, tapones liófilos,

nanopartículas, micropartículas y polvo para suspensión y liberación nasal, y sistemas de inhalación en seco.

En la sección de formulación de este documento se describen con detalle otras formas de dosificación adecuadas y las vías de administración potenciales.

Los criterios importantes a satisfacer son, entre otros, que la sal farmacéuticamente aceptable sea cristalina, no higroscópica, de un punto de fusión adecuado (preferiblemente un punto de fusión de al menos aproximadamente 100°, más preferiblemente mayor de aproximadamente 150°C), que posea estabilidad química en un intervalo de condiciones de temperatura y humedad, que tenga una solubilidad aceptable, que tenga un perfil de disolución aceptable (preferiblemente rápido y completo), y que tenga propiedades mecánicas aceptables tales como, por ejemplo, que presente una buena compresibilidad sin presentar polimorfismo.

En la búsqueda de una sal farmacéuticamente aceptable de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona, se han investigado varias sales potenciales. Sin embargo, de éstas, sólo una sal, la sal del ácido para-tolueno sulfónico, cumplía los criterios necesarios para ser una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales hidratadas pueden ocasionar problemas particulares en el procesamiento, especialmente durante, por

ejemplo, las fases de trituración y/o secado. Se ha descrito que la tendencia de las moléculas orgánicas a hidratarse puede predecirse por su estructura molecular, "Hydration in organic crystals: prediction from molecular structure", Desiraju, Gautam R. Sch. Chem. Univ. Hyderabad, Hyderabad, 500 134, India. J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), Número 6, 426-8. CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936. (EN) CAN 114:237859. Usando tal procedimiento predictivo, se podría predecir que es muy probable que la sal tosilato de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona se hidrate. Varias de las sales investigadas forman hidratos. Además, los experimentos correspondientes sobre la sal besilato estructuralmente similar de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona han determinado que además de al menos 5 polimorfos anhidros, se forma verdaderamente un polimorfo hidratado de la sal besilato.

El problema de la selección de una forma de sal farmacéuticamente aceptable para la 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona se ha solucionado mediante el descubrimiento sorprendente de que la sal anhidra de para-tolueno sulfonato

de fórmula (I) satisface los criterios anteriores para una sal farmacéuticamente aceptable. Es incluso más sorprendente el descubrimiento de que la sal de para-tolueno sulfonato de la presente invención no parece formar hidratos cristalinos en una serie de condiciones. Esto es particularmente sorprendente, ya que las predicciones iniciales indicarían que la sal tosilato formaría un hidrato, especialmente dado el hecho de que la sal besilato y otras sales investigadas se hidrataron como se predijo. Además, la sal anhidra de para-tolueno sulfonato de la presente invención presenta una buena estabilidad física de la forma de dosificación, demuestra estabilidad durante los procesos de secado y trituration y tiene un perfil de estabilidad deseable del fármaco.

Una ventaja adicional de la sal anhidra de para-tolueno sulfonato de la presente invención frente a la correspondiente sal besilato en particular es que puede prepararse con un mejor rendimiento (98,5% frente al 85%). Otra ventaja adicional de la sal particular de la presente invención es la facilidad de procesamiento del contraión de ácido para-tolueno sulfónico frente a, por ejemplo, el ácido benceno sulfónico (para la sal besilato).

Así pues, ahora se ha establecido que a causa de su combinación especialmente favorable de propiedades farmacéuticas, la sal anhidra de para-tolueno sulfonato de

3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona es especialmente adecuada para la formulación farmacéutica y es la forma preferida para la administración a los seres humanos.

El término sal anhidra, como se define en este documento, significa que no hay agua unida dentro de la estructura de la red cristalina, es decir, el compuesto no puede formar un hidrato cristalino. Para evitar dudas, se entiende que el agua superficial, es decir, el agua que se encuentra debajo de la superficie de un cristal, no es agua unida.

La preparación de la sal para-tolueno sulfonato anhidra de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona puede realizarse como se ilustra en el Ejemplo proporcionado más adelante.

El compuesto de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse solos pero, en la terapia humana, generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Por ejemplo, el compuesto de la invención o las sales

o solvatos del mismo pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas de gel blando), óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para las aplicaciones de liberación inmediata, 5 retrasada, modificada, sostenida, controlada o pulsátil. El compuesto de la invención también puede administrarse mediante formas de dosificación de dispersión rápida o de disolución rápida.

10 Tales comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica 15 y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilhipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato 20 de glicerilo y talco.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles 25 de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o

elixires, los compuestos de la invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, 5 propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Las formas de dosificación de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener excipientes tales como los detallados para las formas de dosificación de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como 10 modificadores de la velocidad de liberación, los que se aplican sobre y/o están incluidos en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores de la velocidad de liberación incluyen, pero no se limitan exclusivamente a, hidroxipropil hipromelosa, hipromelosa, carboxihipromelosa sódica, etil 15 celulosa, acetato de celulosa, poli(óxido de etileno), goma Xantana, Carbomer, copolímero de amonio y metacrilato, aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba, cera de parafina, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil hipromelosa, copolímero de ácido metacrílico y mezclas de los 20 mismos. Las formas de dosificación de liberación modificada y de liberación pulsátil pueden contener uno o una combinación de excipientes modificadores de la velocidad de liberación. Los excipientes modificadores de la velocidad de liberación pueden estar presentes dentro de la forma de 25 dosificación, es decir, dentro de la matriz, y/o sobre la

forma de dosificación, por ejemplo, en la superficie o recubrimiento.

Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDF) pueden contener los siguientes
5 ingredientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etil celulosa, gelatina, hidroxipropil hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aromatizante de menta, polietilenglicol, sílice sin
10 volátiles, dióxido de silicio, almidón glicolato sódico, estearil fumarato sódico, sorbitol o xilitol.

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo, intracavernosa, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal,
15 intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o puede administrarse mediante técnicas de infusión. Para tal administración parenteral se usa de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo,
20 suficientes sales o glucosa como para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de las formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza
25 fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien

conocidas para los especialistas en la técnica.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario del compuesto de la invención o las sales o solvatos del mismo normalmente será
5 de 10 a 500 mg (en una sola dosis o en dosis divididas).

Así pues, por ejemplo, los comprimidos o cápsulas del compuesto de la invención o las sales o solvatos del mismo pueden contener de 5 mg a 250 mg de compuesto activo para la administración una o dos o más veces de una vez, según sea
10 apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real más adecuada para cualquier paciente individual y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los
15 que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores, y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención. La persona especialista también apreciará que, en el tratamiento de ciertas afecciones (incluyendo MED y FSD), el compuesto de la invención puede tomarse como una
20 sola dosis o en una base de "cuando se requiera" (es decir, cuando se necesite o se desee).

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación y puede liberarse convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una
25 presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente

25

presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A
5 [marca comercial] o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente presurizado,
10 bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a
15 partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco se disponen
20 preferiblemente de forma que cada dosis medida o "puff" contenga de 1 a 50 mg de compuesto de la invención para la liberación al paciente. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo de 1 a 50 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas
25 a lo largo del día.

52

El compuesto de la invención también puede formularse para la liberación mediante un atomizador. Las formulaciones para los dispositivos atomizadores pueden contener los siguientes ingredientes como solubilizantes, emulsionantes
5 o agentes de suspensión: agua, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles de bajo peso molecular, cloruro sódico, fluorocarburos, éteres de polietilenglicol, trioleato de sorbitano y ácido oleico.

Como alternativa, el compuesto de la invención o las
10 sales o solvatos del mismo pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse por vía tópica en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo fino. El compuesto de la invención o las sales o solvatos del mismo también puede administrarse por vía
15 dérmica. El compuesto de la invención o las sales o solvatos del mismo también pueden administrarse por vía transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche cutáneo. El compuesto también puede administrarse por la vía ocular, pulmonar o rectal.

20 Para uso oftálmico, el compuesto puede formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, estéril, con el pH ajustado o, preferiblemente, en forma de soluciones en solución salina isotónica, estéril, con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un
25 conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como

alternativa, el compuesto puede formularse en una pomada tal como vaselina.

Para la aplicación tópica en la piel, el compuesto de la invención o las sales o solvatos del mismo pueden formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

10 Como alternativa, puede formularse como una loción o crema adecuada, o suspenderse o disolverse en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol

15 cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

El compuesto de la invención también puede usarse en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos que no son de inclusión con fármacos. La formación de un complejo

20 de fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de un fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como

25 alternativa a la formación directa de complejos con el

fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas usadas más comúnmente son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Ejemplo de Formulación de Comprimidos

En general, una formulación del comprimido de sal de p-tosilato típicamente podría contener entre aproximadamente 5 mg y 400 mg de compuesto activo, mientras que los pesos de carga de los comprimidos pueden variar de 50 mg a 1000 mg. Se ilustra una formulación ejemplar para un comprimido de 25 mg:

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
sal p-tosilato	32,383*
15 Celulosa Microcristalina	42,117
Fosfato Cálcico Dibásico, anhidro	21,000
Almidón Glicolato Sódico	3,000
Estearato de Magnesio	1,500

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco.

20 Los comprimidos se fabricarán por un procedimiento convencional, por ejemplo, mediante compresión directa o un proceso de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de comprimidos pueden recubrirse con un recubrimiento apropiado.

En general, en los seres humanos, la administración oral del compuesto de la invención es la vía preferida, siendo la

más conveniente y, por ejemplo en la MED, evitando los inconvenientes bien conocidos asociados con la administración intracavernosa (i.c.). Un régimen de dosificación oral preferido en la MED para un hombre típico es de 25 a 250 mg
5 de compuesto cuando se requiera. En circunstancias en las que el receptor sufre un trastorno que le impide tragar o no puede absorber el fármaco después de la administración oral, el fármaco puede administrarse por vía parenteral, sublingual o bucal.

10 Para uso veterinario, el compuesto de la presente invención se administra como una formulación convenientemente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiada para un animal particular.

15 Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención, o un solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Además proporciona una formulación veterinaria que comprende el compuesto de la presente invención, o un solvato o pro-fármaco veterinariamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo veterinariamente aceptable.

 La invención también proporciona el compuesto de la
25 presente invención, un solvato o profármaco del mismo

farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento humano.

Además proporciona el compuesto de la presente
5 invención, un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, o una formulación veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento animal.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un
10 compuesto de la presente invención, o un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento curativo o profiláctico de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de la PDE5 de GMPc. Además se proporciona el uso
15 del compuesto de la presente invención, el solvato o el profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección médica en la que es deseable la inhibición de una PDE5 de GMPc.

También se proporciona el uso del compuesto de la
20 presente invención, o un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento animal para el tratamiento curativo o profiláctico de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de una PDE5 de GMPc.

25 Además, la invención proporciona el uso del compuesto

80

de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunciones sexuales de mamíferos, 5 disfunción eréctil masculina (MED), impotencia, disfunción sexual femenina (FSD), disfunción del clítoris, trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de excitación sexual femenina, trastorno de dolor sexual femenina, disfunción orgásmica sexual femenina (FSOD), disfunción 10 sexual debida a lesiones de la médula espinal, disfunción sexual inducida por el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable 15 y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos, enfermedad vascular periférica, apoplejía, 20 tolerancia inducida por nitrato, bronquitis, asma alérgica, asma crónica, rinitis alérgica, enfermedades y afecciones del ojo, enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, pre-eclampsia, síndrome de Kawasaki, tolerancia a nitratos, esclerosis múltiple, nefropatía 25 diabética, neuropatía diabética periférica, enfermedad de

Alzheimer, insuficiencia respiratoria aguda, psoriasis, necrosis de la piel, cáncer, metástasis, calvicie, esófago de cascanueces, fisura anal, hemorroides, vasoconstricción hipóxica o estabilización de la presión sanguínea durante la
5 hemodiálisis. Las afecciones particularmente preferidas incluyen la MED y la FSD.

También proporciona el uso del compuesto de la presente invención, o un solvato o profármaco veterinariamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento
10 animal para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunciones sexuales de los mamíferos, disfunción eréctil masculina (MED), impotencia, disfunción sexual femenina (FSD), disfunción del clítoris, trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de excitación sexual femenino,
15 trastorno de dolor sexual femenino, disfunción orgásmica sexual femenina (FSOD), disfunción sexual debida a lesiones de la médula espinal, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable
20 y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos, por ejemplo, después de una angioplastia
25 coronaria transluminal percutánea (post-PTCA), enfermedad

vascular periférica, apoplejía, tolerancia inducida por
nitrato, bronquitis, asma alérgica, asma crónica, rinitis
alérgica, glaucoma, enfermedades caracterizadas por
trastornos de la motilidad intestinal, por ejemplo, síndrome
5 del intestino irritable (IBS), pre-eclampsia, síndrome de
Kawasaki, tolerancia a nitrato, esclerosis múltiple,
nefropatía diabética, neuropatía diabética periférica,
enfermedad de Alzheimer, insuficiencia respiratoria aguda,
psoriasis, necrosis de la piel, cáncer, metástasis, calvicie,
10 esófago de cascanueces, fisura anal, hemorroides o
vasoconstricción hipóxica. Las afecciones particularmente
preferidas incluyen la MED y la FSD.

Además, la invención proporciona un procedimiento de
tratamiento o prevención de una afección médica para la que
15 está indicado un inhibidor de la PDE5 de GMPc, en un mamífero
(incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho
mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto
de la presente invención, un solvato o profármaco
farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o una
20 composición farmacéutica o formulación veterinaria que
contenga cualquiera de los anteriores.

Además, la invención proporciona un procedimiento de
tratamiento o prevención de disfunciones sexuales en
mamíferos, disfunción eréctil masculina (MED), impotencia,
25 disfunción sexual femenina (FSD), disfunción del clítoris,

trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de
excitación sexual femenino, trastorno de dolor sexual
femenino, disfunción orgásmica sexual femenina (FSOD),
disfunción sexual debida a lesiones de la médula espinal,
5 parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna
(BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia,
angina estable, inestable y variante (Prinzmetal),
hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar
obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias,
10 insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis,
condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos, por
ejemplo, después de una angioplastia coronaria transluminal
percutánea (post-PTCA), enfermedad vascular periférica,
apoplejía, tolerancia inducida por nitrato, bronquitis, asma
15 alérgica, asma crónica, rinitis alérgica, glaucoma,
enfermedades caracterizadas por trastornos de la motilidad
intestinal, por ejemplo, síndrome del intestino irritable
(IBS), pre-eclampsia, síndrome de Kawasaki, tolerancia a
nitrato, esclerosis múltiple, nefropatía diabética,
20 neuropatía diabética periférica, enfermedad de Alzheimer,
insuficiencia respiratoria aguda, psoriasis, necrosis de la
piel, cáncer, metástasis, calvicie, esófago de cascanueces,
fisura anal, hemorroides o vasoconstricción hipóxica en un
mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende
25 administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente

eficaz del compuesto de la presente invención, un solvato o profármaco farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación veterinaria que contenga cualquiera de los anteriores.

5 En otro aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación del compuesto de la presente invención con otros compuestos útiles en la inhibición de la PDE₅, siendo útil dicha combinación para el tratamiento o la
10 la disfunción eréctil masculina (MED), impotencia, disfunción sexual femenina (FSD), disfunción del clítoris, trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de excitación sexual femenina, trastorno de dolor sexual femenino, disfunción orgásmica sexual femenina (FSOD), disfunción
15 sexual debida a lesiones de la médula espinal, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna (BPH), obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, angina estable, inestable y variante (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, condiciones de patencia reducida de vasos sanguíneos, por ejemplo, después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (post-PTCA), enfermedad vascular periférica, apoplejía, tolerancia
25 inducida por nitrato, bronquitis, asma alérgica, asma

crónica, rinitis alérgica, glaucoma, enfermedades
 caracterizadas por trastornos de la motilidad intestinal, por
 ejemplo, síndrome del intestino irritable (IBS), pre-
 eclampsia, síndrome de Kawasaki, tolerancia a nitrato,
 5 esclerosis múltiple, nefropatía diabética, neuropatía
 diabética periférica, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia
 respiratoria aguda, psoriasis, necrosis de la piel, cáncer,
 metástasis, calvicie, esófago de cascanueces, fisura anal,
 hemorroides o vasoconstricción hipóxica en un mamífero
 10 (incluyendo un ser humano).

Ejemplo 1

Para-toluenosulfonato de 4-{6-Etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-
 oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-
 piridilsulfonil}-1-etilpiperazina también denominado como
 15 (sal para-tolueno sulfonato de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-
 1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-
 il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona)

4-{6-Etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-
 piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-
 20 piridilsulfonil}-1-etilpiperazina (100 g, 0,16 moles) se
 calentó en 2-butanona/agua al 6,0% (600 ml) a 50°C,
 produciendo una solución amarilla pálida. La mezcla de
 reacción se calentó para destilar azeotrópicamente 160 ml de
 disolvente y eliminar el agua. La solución destilada se
 25 calentó a 60°C y se añadió durante una hora la solución ácida

de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (31,11 g, 0,16 moles) disuelto en 2-butanona (140 ml). Durante la adición del ácido se observó una lenta cristalización. La mezcla de reacción se enfrió lentamente de 60°C a 0-5°C durante tres horas y se agitó durante una hora más, después el sólido se retiró por filtración, se lavó con 2-butanona (200 ml) y se secó a vacío a 50°C produciendo el compuesto del título (116 g, 93,7%) en forma de un sólido blanco. P.f. 240°C. (DMSO_{d6}): 1,20 (6H, m), 2,23 (3H, st), 2,75 (2H, m), 2,97 (2H, q), 3,18 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,68 (2H, m), 3,83 (2H, m), 4,59 (2H, m); 5,70 (2H, s), 7,08 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,34 (1H, m); 7,43 (2H, d), 7,80 (1H, m), 8,35 (1H, d), 8,70 (1H, d), 8,74 (1H, d). Los datos de una cristalografía de rayos X demostraron que la estructura propuesta era correcta. El p.f. citado es $\pm 5^{\circ}\text{C}$, preferiblemente $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Los experimentos han demostrado que, bajo ciertas condiciones, pueden detectarse al menos dos polimorfos más de (I) mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC). Otros experimentos han mostrado que, tras la resuspensión en una mezcla de metil etil cetona y agua, estos polimorfos adicionales pueden convertirse en el compuesto del Ejemplo 1.

Preparación 1

4-amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

(1a) 3-Etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una solución de etóxido sódico etanólico (21% p/p; 143 ml, 0,39 moles) a una solución agitada, enfriada con hielo de oxalato de dietilo (59,8 ml, 0,44 moles) en etanol absoluto (200 ml) en atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota butan-2-ona (39 ml, 0,44 mmoles), el baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después durante 6 horas a 40°C y después se introdujo de nuevo el baño de refrigeración. Después, se añadió gota a gota ácido acético glacial (25 ml, 0,44 moles), la solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C, se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (20 ml, 0,44 moles), después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo durante un período de 18 horas, antes de evaporarse a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (100 ml), después la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título (66,0 g). δ (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,16 (3H, t), 2,70 (2H, q), 4,36 (2H, q), 6,60 (1H, s). LRMS: m/z 169 (M+1)⁺.

(1b) Ácido 3-etil-1H-pirazol-5-carboxílico

Se añadió gota a gota una solución de hidróxido acuoso



(10 M; 100 ml, 1,0 mol) a una suspensión agitada del compuesto del título del ejemplo (4a) (66,0 g, 0,39 moles) en metanol y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción
5 enfriada se concentró a presión reducida a aprox. 200 ml, se diluyó con agua (200 ml) y esta mezcla se lavó con tolueno (3 x 100 ml). La fase acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 4 y el precipitado blanco se recogió y se secó por succión,
10 proporcionando el compuesto del título (34,1 g). δ (DMSO_{d6}): 1,13 (3H, t), 2,56 (2H, q), 6,42 (1H, s).

(1c) Ácido 3-etil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico fumante (17,8 ml) a ácido nítrico fumante agitado y enfriado con hielo
15 (16,0 ml) y la solución resultante se calentó a 50°C, se añadió por porciones ácido 3-etil-1H-pirazol-5-carboxílico durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 60°C. La solución resultante se calentó durante 18 horas a 60°C, se dejó
20 enfriar y después se vertió en hielo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido pardo (64%). δ (DMSO_{d6}): 1,18 (3H, t), 2,84 (2H, m), 13,72 (1H, s).

(1d) 3-Etil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida

Una solución del compuesto del título del ejemplo (4c)
25 (15,4 g, 0,077 moles) en cloruro de tionilo (75 ml) se

89 X

calentó a reflujo durante 3 horas y después la mezcla de reacción enfriada se evaporó a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tetrahidrofurano (2 x 50 ml) y posteriormente se suspendió en tetrahidrofurano (50 ml), después, la suspensión agitada se enfrió con hielo y se trató con amoníaco gaseoso durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida, dando un sólido que, después de trituration con agua y secado por succión, produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90%). δ (DMSO- d_6): 1,17 (3H, t), 2,87 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,90 (1H, s), LRMS: m/z 185 (M+1)⁺.

(1e) 5-Etil-4-nitro-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se añadió carbonato de cesio (1,414 kg, 4,34 moles) a una suspensión del compuesto del título del ejemplo (4d) (800 g, 4,34 moles) en acetonitrilo (51) y la mezcla se calentó a 60°C. Se añadió 2-clorometilpiridina (664,7 g, 5,23 moles) y la reacción se calentó a 70°C durante 7 horas, después se añadió agua (90,5 l) y la mezcla de reacción se enfrió a 10°C. La granulación de esta mezcla dio un precipitado que se filtró y se secó, produciendo 3-etil-4-nitro-1-(piridin-2-il)metil-pirazol-5-carboxamida (367 g). Se añadió cloruro sódico (1,58 kg)

al filtrado y la solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 1,75 l). Los extractos orgánicos reunidos se destilaron eliminando aproximadamente 10 l de disolvente, se añadió tolueno (5,6 l) durante aproximadamente 35 minutos a la solución caliente (69-76°C) y la mezcla se dejó enfriar. La suspensión resultante se granuló a <10°C durante 30 minutos, se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo:tolueno (50:50) (600 ml) y se secó (60°C), produciendo el compuesto del título (624 g, 52%) en forma de un sólido pardo claro. δ (DMSO- d_6): 1,08 (3H, t), 3,02 (2H, q), 5,53 (2H, s), 7,34 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,52 (1H, d). LRMS: m/z 276 (M+1)⁺.

(1f) 4-Amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Una mezcla de catalizador de Lindlar (2 g) y el compuesto del título del ejemplo (4e) (20 g, 72,7 mmoles) en etanol (160 ml) se hidrogenó durante 48 horas a 345 kPa (50 psi) y 50°C, después se enfrió y se filtró. El filtrado se reunió con un lavado de IMS (50 ml) de la capa de filtro y se concentró a presión reducida hasta una columna de 100 ml. El etanol restante se retiró por destilación y se reemplazó con acetato de etilo hasta que se consiguió una temperatura de 77°C. La mezcla enfriada se granuló a 4°C, se filtró y se secó

produciendo el compuesto del título (13,17 g, 73%) en forma de un sólido pardo claro. δ (DMSO- d_6): 0,90 (3H, t), 2,54 (2H, q), 4,48 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,89 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,28 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,50 (1H, d). LRMS: m/z 246 (M+1)⁺.

Preparación 2

N-[3-Carbamoil-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinamida

Se puso ácido 2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotínico (0,875 kg, 2,55 moles) seguido por acetato de etilo (7 l, 8 ml/g) en el recipiente de reacción y se retiraron por destilación 2 ml/g a presión atmosférica para asegurar que el sistema de reacción estaba seco. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se añadió carbonildiimidazol (0,43 kg, 2,65 moles) en una porción. La suspensión se calentó a 35°C y se mantuvo durante media hora. La reacción se calentó adicionalmente a 45-50°C y se mantuvo durante media hora más. La reacción se calentó a reflujo, agitando a reflujo durante una hora. Después de confirmar que la formación de imidazolida se había completado, la reacción se enfrió a 45-50°C en una atmósfera de nitrógeno y se puso en una porción 4-amino-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida (0,59 kg, 2,42 moles) antes de volver a la temperatura de reflujo y se retiró por destilación 1 ml/g a presión

atmosférica. La reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, produciéndose cristalización de producto después de 4 horas. La reacción se enfrió a 10-15°C y se granuló durante una hora. La suspensión de la reacción se filtró y se lavó
 5 (acetato de etilo) que se secó al vacío a 50°C, produciendo el compuesto del título (1,252 kg, 90,7%) en forma de un sólido blanco. P.f. 178-179°C. δ (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,06 (3H, t), 1,59 (3H, t), 2,40 (2H, q), 2,50 (4H, q), 2,90 (4H, q), 3,08 (4H, m), 2,78 (2H, q), 5,35 (1H, s), 5,48 (2H, s),
 10 6,68 (1H, s), 6,92 (1H, d), 7,22 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,58 (1H, d), 8,64 (1H, d), 8,83 (1H, d). m/z (Encontrado. 571 [M+H]⁺, 100%. C₂₆H₃₄N₈O₃S requiere 571,67).

Preparación 3

4-{6-Etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina
 15

Se puso una solución de etóxido potásico (86 g, 0,25 moles, 24% p/p en etanol) en el recipiente. A esto se añadió etanol (235 ml). Se añadió acetato de etilo (10,8 g) a la
 20 mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió N-[3-carbamoil-5-etil-1-(2-piridilmetil)-1H-pirazol-4-il]-2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinamida (70 g, 0,122 moles) en una porción a la mezcla de disolvente y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
 25 calentó en un recipiente presurizado a una temperatura de

120°C, produciendo una presión interna de aproximadamente 344,73-413,68 kPa, la presión después se llevó a 551,58 kPa, aplicando una presión de hidrógeno y la reacción se agitó durante 8 horas. La reacción se enfrió después de 8 horas y
5 el etanol después se redujo mediante destilación atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 720 ml (3 ml/g). Se añadió acetato de etilo (840 ml) a la solución de etanol y después se redujo mediante destilación atmosférica hasta un volumen de 1920 ml (8 ml/g). Se añadió ácido clorhídrico
10 acuoso diluido ajustando el pH de la mezcla de reacción de aproximadamente pH = 13 a pH = 8. Esto se realizó mediante una adición lenta durante 30 minutos sin mostrar exotermia. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se calentó a 50°C y las fases se separaron. La fase acuosa se retiró del efluente.
15 Se añadió agua (140 ml) a la capa de acetato de etilo (remanente en el recipiente), se agitó, se calentó a 50°C y las fases se separaron. La fase acuosa se retiró del efluente. La fase de acetato de etilo se enfrió lentamente de 50°C a 0-5°C durante dos horas y se agitó durante una hora
20 más, se filtró del sólido, se lavó con acetato de etilo (3) a 0-5°C y se secó al vacío a 60°C, produciendo el compuesto del título (83%) en forma de un sólido blanco. P.f. 178-180°C. (CDCl₃): 1,02 (3H, t), 1,30, (3H, t), 1,58 (3H, t), 2,21 (2H, q), 2,55 (4H, m), 3,04 (2H, q), 3,10 (4H, m), 4,75
25 (2H, q), 5,69 (2H, s), 7,10 (1H, d), 7,22 (1H, m), 7,63 (1H,

m), 8,57 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,02 (1H, d). m/z (Encontrado: 553 [M+H]⁺, 100%. C₂₆H₃₂N₈O₄S requiere 553,66).

Preparación 4

(a) Ácido 2-hidroxi-5-sulfonicotínico

5 Se añadió por porciones ácido 2-hidroxinicotínico (27 kg, 194,2 moles) a ácido sulfúrico fumante al 30% (58,1 kg) a 50°C durante 1 hora. Esto causó una exotermia hasta 82°C. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 140°C. Después de mantener esta temperatura durante 12 horas, los
10 contenidos del reactor se enfriaron a 15°C y se filtraron. La torta de filtro después se resuspendió con acetona (33 kg) a temperatura ambiente, se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título (35,3 kg, 83%) en forma de un sólido blanco. Descomposición p.f. 273°C. d ((DMSO_{d6}): 7,93 (1H, d),
15 8,42 (1H, d). m/z (Encontrado: 220 [M+H]⁺, 100%. C₆H₆NO₆S requiere 220,17).

(b) 2-Hidroxi-5-sulfonicotinoato de etilo

Se disolvió ácido 2-hidroxi-5-sulfonicotínico (500 g, 2,28 moles) en etanol (2,5 l) con agitación y se calentó a
20 80°C. Después de 30 minutos, se retiraron por destilación 0,5 l de disolvente, después se sustituyó con etanol reciente (0,5 l) y se llevó de nuevo a 80°C. Después de 60 minutos más, se retiró mediante destilación 1,0 l de disolvente, después se reemplazó con etanol reciente (1,0 l) y se llevó
25 de nuevo a 80°C. Después de 60 minutos más, se retiró por

destilación 1,0 l de disolvente, la reacción se enfrió a 22°C y se agitó durante 16 horas. El producto precipitado se filtró, se lavó con etanol (0,5 l) y se secó a 50°C al vacío, produciendo el compuesto del título (416 g, 74%) en forma de un sólido blanco. Descomposición p.f. 237°C. d (DMSO_d): 1,25 (3H, t), 4,19 (2H, q), 7,66 (1H, d), 8,13 (1H, d). m/z (Encontrado: 248 [M+H]⁺, 100%. C₈H₁₀NO₆S, requiere 248,22).

(c) 2-Cloro-5-clorosulfonicotinoato de etilo

Se suspendió 2-hidroxi-5-sulfonicotinoato de etilo (24,7 g, 0,1 moles) en cloruro de tionilo (238 g, 2,0 moles) y dimetilformamida (1,0 ml) con agitación. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mayor parte de cloruro de tionilo se retiró al vacío con eliminación de cloruro de tionilo residual con un azeótropo de tolueno, produciendo el compuesto del título bruto (30,7 g, 108%) en forma de un aceite amarillo. d (CDCl₃): 1,46 (3H, t), 4,50 (2H, q), 8,72 (1H, d), 9,09 (1H, d).

Esto se usó directamente en la siguiente etapa.

(d) 2-Cloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo

Se disolvió 2-cloro-5-clorosulfonicotinoato de etilo bruto (30,7 g, 0,1 moles asumido) en acetato de etilo (150 ml) con agitación y después se enfrió con hielo. A esto se añadió cuidadosamente durante 30 minutos una solución de N-etilpiperazina (11,4 g, 0,1 moles) y trietilamina (22,5 g,

0,22 moles) en acetato de etilo (50 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Una vez que se completó la adición, la reacción se dejó calentar a 22°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración y el filtrado restante se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título bruto (37,1 g, 103%) en forma de una goma amarilla bruta. δ (CDCl₃): 1,10 (3H, t), 1,42 (3H, m), 2,50 (2H, m), 2,60 (4H, m), 3,19 (4H, m), 4,43 (2H, q), 8,40 (1H, d), 8,80 (1H, d). m/z (Encontrado: 362 [M+H]⁺, 100%. $C_{14}H_{21}ClN_3O_4S$ requiere 362,85).

(e) 2-Etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo

Una solución de 2-cloro-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo (36,1 g, 0,1 moles) en etanol (180 ml) se enfrió a 10°C con agitación. Se añadió por porciones etóxido sódico (10,2 g, 0,15 moles) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se retiró por filtración y se añadió agua (180 ml) al filtrado. Después, el filtrado se calentó a 40°C durante 1 hora. Después, el etanol se retiró por destilación a presión ambiente y la solución acuosa restante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, el producto precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C produciendo el compuesto del título

(12,6 g, 34%) en forma de un sólido pardo claro. P.f. 66-68°C. d (CDCl₃): 1,04 (3H, t), 1,39 (3H, t), 1,45 (3H, t), 2,41 (2H, q), 2,52 (4H, m), 3,08 (4H, m), 4,38 (2H, q), 2,57 (2H, q), 8,38 (1H, d), 8,61 (1H, d). m/z (Encontrado: 372 [M+H]⁺, 100%. C₁₆H₂₆N₃O₃S requiere 372,46).

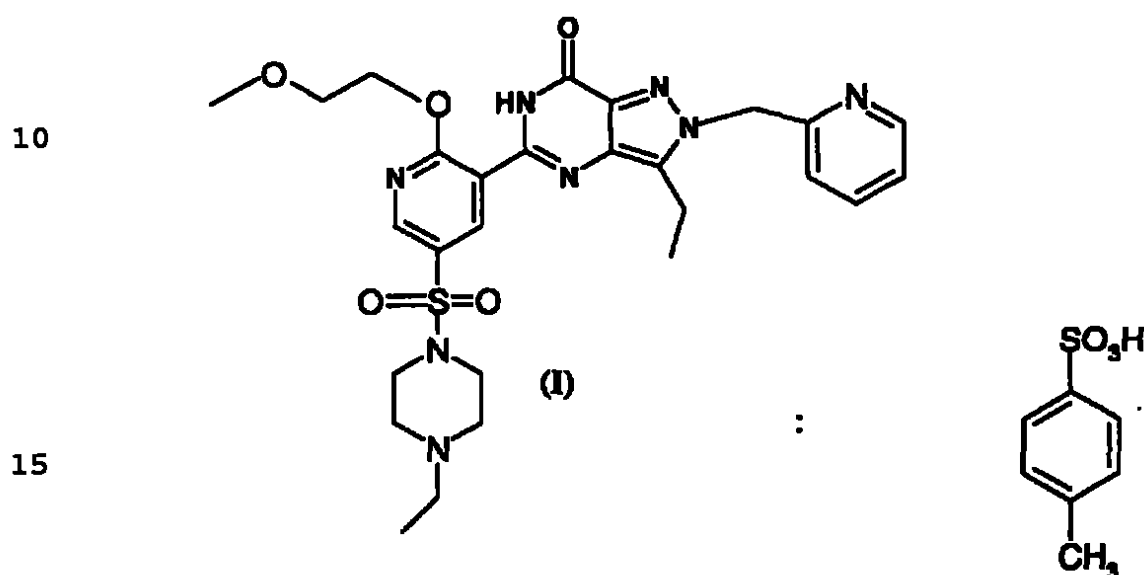
(f) Ácido 2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotínico

Se disolvió 2-etoxi-5-(4-etil-1-piperazinilsulfonil)nicotinoato de etilo (10,2 g, 0,0275 moles) en tolueno (50 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico (1,1 g, 0,0275 moles) en agua (20 ml). Después, esta mezcla de dos fases se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una noche. La fase acuosa se retiró por separación y se ajustó a pH = 5,6 mediante la adición de ácido clorhídrico c. El producto precipitado se suspendió con refrigeración con hielo durante 15 minutos, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C, produciendo el compuesto del título (4,1 g, 43%) en forma de un sólido blanquecino. P.f. 206-207°C. d (CDCl₃): 1,25 (3H, t), 1,39 (3H, t), 2,82 (2H, q), 3,03 (4H, m), 3,25 (4H, m), 4,50 (2H, q), 8,25 (1H, d), 8,56 (1H, d). m/z (Encontrado: 344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₂N₃O₃S requiere 344,38).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una sal anhidra del ácido para-tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene la fórmula (I):



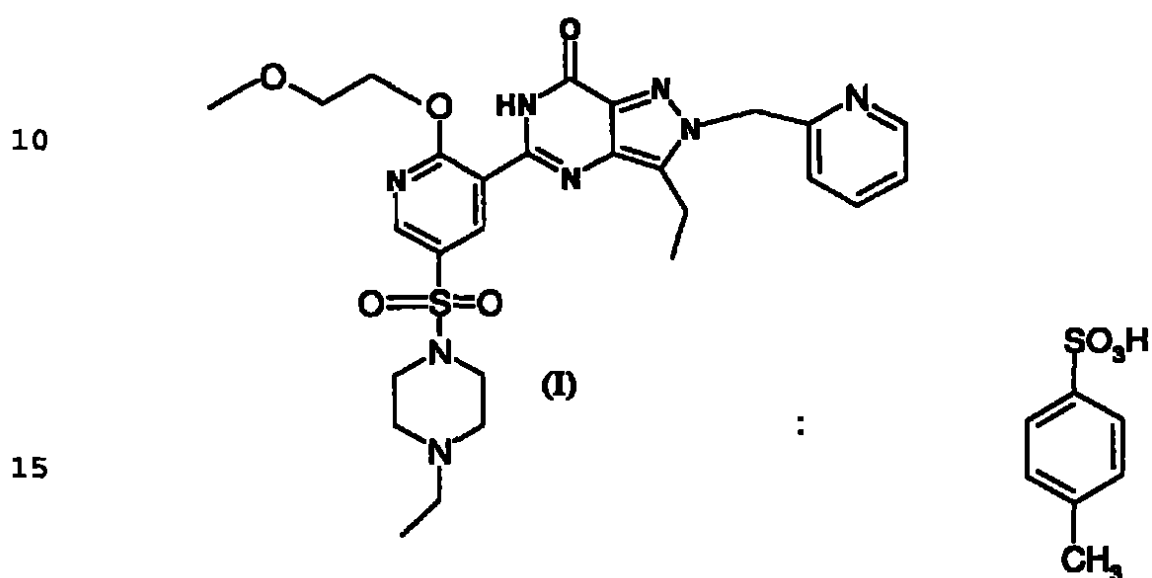
2. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión de $240^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
3. Una composición farmacéutica que contiene una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que está adaptada para el tratamiento oral.
5. Un procedimiento para la preparación de una sal de

acuerdo con la reivindicación 1 a partir de 4-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-etilpiperazina mediante el tratamiento con ácido para-tolueno sulfónico
5 monohidrato.

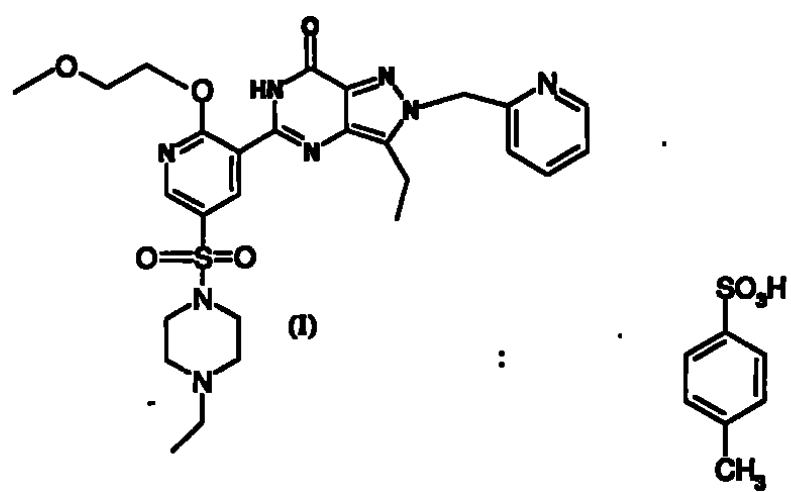
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la relación molar de equivalentes entre la 4-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-1-
10 etilpiperazina y el ácido para-tolueno sulfónico es de aproximadamente 1:1.

RESUMEN

La invención se refiere a sales anhidras del ácido para-
tolueno sulfónico de 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-
5 il sulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-
il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona, que
tienen la fórmula (I):



un procedimiento para preparar los compuestos (I),
composiciones farmacéuticas que contienen (I) y uso de (I)
20 en medicina.



Se retiran las folias 102 y
103 que corresponden al ar-
tefinal 12x12 y el extracto
para publicación.
9-09-02.

* Las folias 102 a 106 son extracto y folios *202012*

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

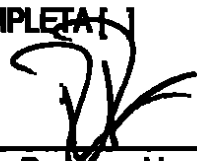
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00077030 00000000 Folios: 105
Fecha (AMB): 2000-10-10 17:16:49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

- Nombre e identificación del Solicitante 1 ☐
 - Nombre e identificación del Inventor 1 ☐
 - Título o nombre de la Invención 1 ☐
 - Descripción 63 ☐
 - Reivindicaciones 98 ☐
 - Resumen 100 ☐
 - Comprobante de Pago 3 ☐
 - Poder, cuando proceda sustitucion 4 ☐
 - Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente ☐
 - Firma del solicitante o apoderado 2 ☐
- COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e Identificación del peticionario ☐
 - Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
 - Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
 - Representación gráfica ☐
 - Comprobante de pago ☐
 - Poder, cuando proceda ☐
 - Firma del solicitante o apoderado ☐
- COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-77030

Fecha: 11 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde 26 de julio de 1993,
del folio 72.160 al folio 72.165 del
libro de Protocolo N^o 240, obra el poder
N^o 14.575 conferido por PFIZER INC.

domiciliado(a) en New York, New York. E.U.A.

al doctor JAMES W.F. RAISBECK y/o ROBERT B.
RAISBECK y/o ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir Si.

Revisado _____.



488
104

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE

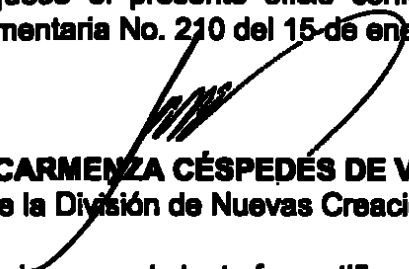
REFERENCIA:	Radicación No.	00077030
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0339
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal, es decir, por el doctor James W. Raisbeck. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Adicionalmente, debe informarse el domicilio de los inventores.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

3 5 FEB. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia