



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 353**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

C07D 277/40 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03770134 .9**

(96) Fecha de presentación : **04.11.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1559427**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

(54) Título: **Acción correctora para hiperactividad de vejiga urinaria que comprende un derivado de anilida de ácido acético como principio activo.**

(30) Prioridad: **07.11.2002 JP 2002-323792**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2011

(73) Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

(72) Inventor/es: **Takasu, Toshiyuki;**
Sato, Shuichi;
Ukai, Masashi y
Maruyama, Tatsuya

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 353 T3

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

DESCRIPCIÓN

Acción correctora para hiperactividad de vejiga urinaria que comprende un derivado de anilida de ácido acético como principio activo

Campo técnico

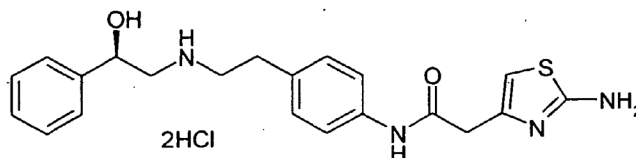
La presente invención se refiere a una acción correctora para su uso en el tratamiento de hiperactividad de vejiga urinaria que comprende anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletíl)amino]etil]acético o una de sus sales como principio activo.

Técnica anterior

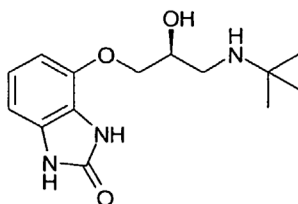
La vejiga urinaria de los animales se encuentra sujeta a un control dual por parte de los nervios autónomo y detrusor, se relaja a través del receptor de adrenalina β mediante estímulo del nervio simpático tras la micción mientras que, tras la excreción de la orina, se contrae por medio del receptor de muscarina mediante estímulo del nervio para-simpático. A modo de acción correctora para hiperactividad de vejiga urinaria en la que el control dual se encuentra desequilibrado, en la actualidad se han empleado agentes anti-colinérgicos tales como hidrocloreuro de propiverina e hidrocloreuro de oxibutinina. No obstante, existen casos resistentes al tratamiento que muestran resistencia a dichos compuestos y que son efectos secundarios provocados por los agentes anti-colinérgicos tales como la disfunción urinaria y la xerostomía y, por tanto, resulta frecuente el hecho de no siempre se logren resultados clínicos satisfactorios.

Además, como resultado del aumento de la población de edad avanzada en los últimos años, el número de pacientes que padece hiperactividad vesical está aumentando año tras año y, a la vista de la QOL (calidad de vida) de los pacientes, existe una fuerte demanda en cuanto al desarrollo de nuevos fármacos.

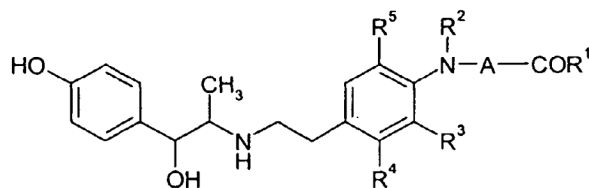
Los presentes inventores informan en el Ejemplo 41 sobre un folleto del documento internacional abierto WO 99/20607 en el que se dice que dihidrocloruro de anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]-etil]acético tiene por un lado acción de estímulo de la secreción de insulina y por otro, acción potenciadora de la sensibilidad frente a insulina, y además posee propiedades anti-obesidad y anti-hiperlipidémica, por lo que constituye un compuesto útil para el tratamiento de la diabetes mellitus pero no existe sugerencia o divulgación sobre el uso terapéutico para hiperactividad de vejiga urinaria (referido al Documento de Patente 1).



Mientras tanto, en un folleto del documento internacional abierto WO 98/07445, como agente para la prevención y el tratamiento de polaquiuria e incontinencia urinaria que contienen un fármaco que tiene acción estimuladora del receptor de adrenalina- β_3 como principio activo, se menciona que CGP-12, 177A representado por la siguiente fórmula de estructura química presenta acción de relajación sobre la vejiga urinaria (referida al Documento de Patente 2). Se sabe que CGP-12, 177A es un fármaco selectivo que presenta acción estimuladora frente al receptor de adrenalina- β_3 (referido a los documentos 1 y 2 que no son patentes).

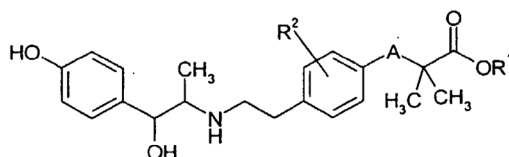


En un folleto del documento internacional abierto WO 99/31045, se menciona que los compuestos representados por medio de la fórmula siguiente presentan una acción estimuladora frente al receptor de adrenalina- β_3 y como agente para la prevención o el tratamiento de trastornos provocados por obesidad, hiperglucemia y aceleración de la movilidad en el tracto intestinal así como trastornos provocados por polaquiuria o incontinencia urinaria, melancolía, cálculo biliar o aceleración de movilidad en las vías biliares (referido al documento de patente 3).



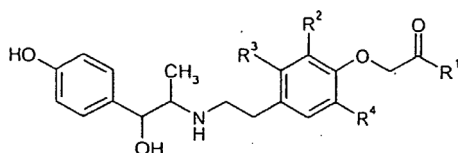
(En la fórmula, R_1 es un grupo hidroxilo, alquilo inferior, aralcóxido, amino, etc.; R_2 es un grupo hidroxilo o alquilo inferior; R_3 es un átomo de hidrógeno o halógeno; R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; y A es un grupo alquileo inferior).

En un folleto del documento internacional abierto WO 99/52856, se menciona que los compuestos representados por medio de la fórmula siguiente presentan acción estimuladora frente al receptor de adrenalina- β_3 y como agente para la prevención o el tratamiento de trastornos provocados por obesidad, hiperglucemia y aceleración de la movilidad en el tracto intestinal y trastornos provocados por polaquiuria o incontinencia urinaria, melancolía, cálculo biliar o aceleración de movilidad en las vías biliares (referido al documento de patente 4).



(En la fórmula, R_1 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o aralquilo; R_2 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y A es un átomo de oxígeno o un grupo imino).

En un folleto del documento internacional abierto WO 00/02846, se menciona que los compuestos representados por medio de la fórmula siguiente presentan acción estimuladora frente al receptor de adrenalina- β_3 y como agente para la prevención o el tratamiento de trastornos provocados por obesidad, hiperglucemia y aceleración de la movilidad en el tracto intestinal y trastornos provocados por polaquiuria o incontinencia urinaria, melancolía, cálculo biliar o aceleración de movilidad en las vías biliares (referido al documento de patente 5).



(En la fórmula, R_1 es un grupo hidroxilo, etc.; uno de R_2 y R_3 es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, etc y otro es un átomo de hidrógeno; y R_4 es un átomo de halógeno, etc.)

El documento WO 02/0062 desvela agonistas del receptor adrenérgico β_3 para el tratamiento de hiperactividad de vejiga urinaria, polaquiuria e incontinencia urinaria.

Documento de Patente 1: Folleto de documento internacional abierto WO 99/20607.

Documento de Patente 2: Folleto de documento internacional abierto WO 98/07445.

Documento de Patente 3: Folleto de documento internacional abierto WO 99/31045.

Documento de Patente 4: Folleto de documento internacional abierto WO 99/52856.

Documento de Patente 5: Folleto de documento internacional abierto WO 00/02846.

Documento 1 que no es patente: Drugs of the Future, 1993, volumen 18, N°. 6, página 542.

Documento 2 que no es patente: The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1993, volumen 44, página 1100.

Divulgación de la invención

Los presentes inventores han llevado a cabo intensos estudios para encontrar nuevos efectos farmacológicos de anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una de sus sales (en lo sucesivo, denominado "el principio activo de la presente invención") que resulta útil como acción correctora para diabetes mellitus y, como resultado de ello, han encontrado que el principio activo de la presente invención resulta útil como acción correctora en particular para ser usado en el tratamiento de la hiperactividad de vejiga urinaria. En la presente invención y como se define en las reivindicaciones, la hiperactividad de vejiga urinaria se define como un trastorno por el cual tiene lugar una frecuente urgencia urinaria. Aunque la hiperplasia prostática benigna se pone de ejemplo como una de las causas de hiperactividad de vejiga urinaria, existen muchos casos en los que causa es ambigua y se denominan hiperactividad de vejiga urinaria idiopática. Aunque en ocasiones la hiperactividad de vejiga urinaria viene acompañada de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, no se limita al trastorno que siempre viene acompañado de frecuencia e incontinencia urinarias. De este modo, en el caso de vejiga urinaria con hiperactividad moderada, el paciente es sensible a la sensación o deseo de orinar y, con frecuencia, tiene dicho deseo o sensación de orinar pero, actualmente, el/ella es capaz de retener la orina durante un tiempo. No obstante, en el caso de vejiga urinaria con hiperactividad moderada, se ha demandado mucho una mejora desde el punto de vista de la QOL (calidad de vida) del paciente. Por otra parte, en ocasiones, la vejiga urinaria con hiperactividad aguda viene acompañada de frecuencia e incontinencia urinarias. La frecuencia urinaria es un estado en el que el número de veces de micción es mayor que el normal y se dice que no es menor que aproximadamente dos veces durante la noche y no menor que aproximadamente 8 veces durante 24 horas. En cuanto a la incontinencia urinaria, se produce una pérdida involuntaria de orina que se define como un estado en el que existe un problema de tipo social e higiénico y se clasifica en incontinencia urinaria de esfuerzo que ocurre cuando se aplica presión abdominal tal como la provocada por tos o estornudo, incontinencia urinaria de urgencia en la que de forma repentina hay un deseo de orinar y se producen pérdidas de orina antes de llegar al baño e incontinencia urinaria de tipo mixto en la que están presentes tanto la incontinencia urinaria de esfuerzo como la incontinencia urinaria de urgencia.

La característica de la presente invención es que al principio activo de la presente invención mitiga especialmente la frecuencia de la urgencia urinaria del paciente y convierte en normales tanto el número de veces de micción como el estado de micción. Todo ello sin decir que la hiperactividad de vejiga urinaria de la presente invención no solo incluye el resultado de una hiperplasia prostática benigna sino también la acompañada de urgencia urinaria, incontinencia urinaria y polaquiuria.

En el documento de patente 1, el principio activo de la presente invención resulta útil, además de para el tratamiento de diabetes, como agente para la prevención y el tratamiento de otras enfermedades en las que se puede conseguir una mejora de los síntomas reduciendo el síntoma de obesidad e hiperlipidemia tal como arterioesclerosis, enfermedad cardíaca isquémica tal como infarto de miocardio y angina de pecho, esclerosis arterial cerebral tal como infarto cerebral, aneurisma, etc. No obstante, no existe ni descripción ni sugerencia alguna sobre el efecto de que el principio activo de la presente invención resulte útil como acción correctora de la hiperactividad de vejiga urinaria.

En el documento de patente 2, tampoco se menciona el uso para hiperactividad de vejiga urinaria. En el documento de patente 2, únicamente existe la descripción de que GCP-12, 177A presenta acción de relajación como compuesto que tiene una acción estimulante selectiva sobre el receptor de adrenalina- β_3 . No obstante, en comparación con GCP-12, 177A, el principio activo de la presente invención tiene una acción de relajación mayor sobre la vejiga urinaria. Además, en el documento de patente 2, no hay descripción alguna sobre ensayos *in vivo* que muestren la utilidad como tratamiento de la hiperactividad de vejiga urinaria tal como "ensayo de medición de la contracción de la vejiga urinaria rítmica en ratas" y "ensayo de medición de la función urinaria en ratas con modelo de hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida".

Además, en los documentos de patente 3 y 5 tampoco se menciona el uso para hiperactividad de vejiga urinaria. Los compuestos mencionados en los documentos de patente 3 y 5 y el principio activo de la presente invención son diferentes en cuanto a estructuras fundamentales en el sentido de que los compuestos mencionados en los documentos siempre presentan un anillo de fenol pero carecen de anillo tiazol y tampoco presentan enlace de amida. Además, en los documentos de patente 3 y 5, no existe descripción alguna sobre ensayos *in vivo* que muestren la utilidad como tratamiento de la hiperactividad de vejiga urinaria tal como "ensayo de medición de la contracción de vejiga urinaria rítmica en ratas" y "ensayo de medición de la función urinaria en ratas con modelo de hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida".

A continuación se ilustrará con más detalle la presente invención.

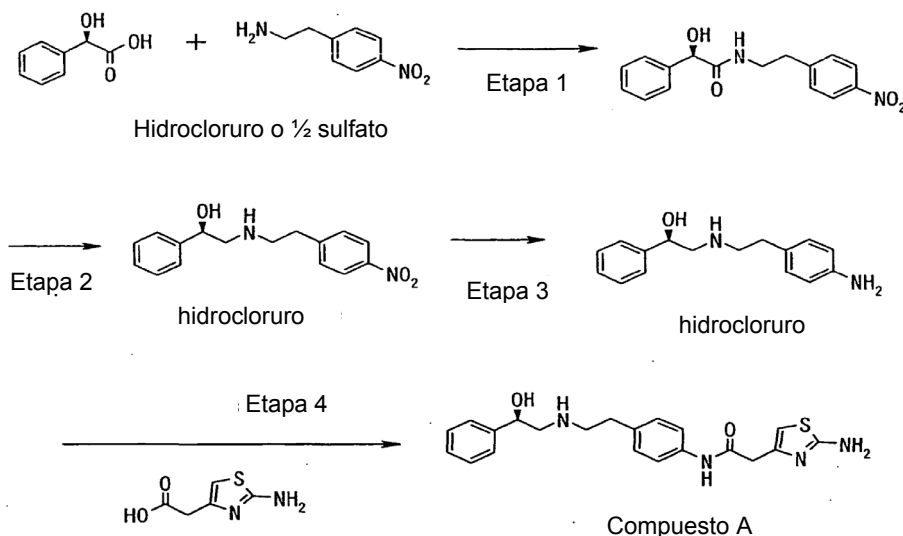
En la presente invención, la anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una de sus sales es el principio activo. La característica de la presente invención es que se ha comprobado que el principio activo de la presente invención resulta útil como acción correctora en el tratamiento de la hiperactividad de vejiga urinaria y que esto constituye un nuevo uso.

Resulta particularmente preferido que el principio activo de la presente invención sea una sustancia libre que no

contenga sales. No obstante, puede formar una sal con un ácido y ejemplos de sales son sales de adición de ácidos con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico y un ácido orgánico tal como ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, malónico, succínico, fumárico, maleico, láctico, málico, cítrico, tartárico, carbónico, pícrico, metanosulfónico, etanosulfónico y glutámico. El principio activo de la presente invención presenta una sal que puede fabricarse de forma sencilla a partir de una sustancia libre mediante una reacción común de formación de sal. El principio activo de la presente invención además incluye hidrato, solvato y polimorfismo. El principio activo además incluye un pro-fármaco farmacológicamente aceptable que no es parte de la invención. Con respecto al grupo que forma el pro-fármaco, un ejemplo puede ser el que se menciona en Prog. Med. 5, 2157-2161 (1985) y "Iyakuhi no Kaihatsu" (Desarrollo de Fármacos) (Hirokawa Shoten, 1990), volumen 7, Molecule Design, 163-198.

El fármaco que contiene el principio activo de la presente invención puede adoptar cualquiera de las formas de administración oral por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo diluido, etc. y administración parenteral por medio de inhalación, etc. Por lo que se refiere a composiciones sólidas para administración oral se usan comprimidos, polvo diluido, gránulos, etc. En la composición sólida como tal, se mezcla(n) uno o más componente(s) con al menos un excipiente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y aluminato metasilicato de magnesio. La composición puede contener un aditivo inerte tal como un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un agente de desintegración (por ejemplo, almidón de carboximetil sodio), un agente de disolución, etc. por medio de un método común. Si fuese necesario, los comprimidos y las píldoras se pueden revestir con un revestimiento de azúcar o con un agente de revestimiento intra-gástrico o entérico. La dosificación se puede decidir de manera apropiada en cada caso tomando en consideración los síntomas, edad y sexo del sujeto objeto de administración, etc. Normalmente, es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día, para un adulto, en caso de administración oral y se administra bien de una sola vez o dividida en 2 a 4 veces.

El principio activo de la presente invención también se puede fabricar de forma sencilla por medio del método mencionado en el documento de patente 1 pero, debido a que en el presente documento no se hace mención específica a un método de fabricación de una sustancia libre que resulta preferida como principio activo de la presente invención, dicho método de fabricación se muestra en los Ejemplos de Fabricación. La ruta de fabricación se ilustra a continuación.



Ejemplos de Fabricación (método de fabricación del principio activo de la presente invención).

Etapa 1

Se añadieron 3,93 kg de hidroxibenzotriazol y 5,58 kg de monohidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) a una mezcla de 5,90 kg de monohidrocloreto de 4-nitrofeniletilamina, 4,43 kg de ácido (R)-mandélico, 2,94 kg de trietilamina y 22 litros de N,N-dimetilformamida, seguido de agitación a aproximadamente temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más EDC (0,28 kg) y se agitó la mezcla a aproximadamente temperatura ambiente durante toda una noche. Se diluyó la disolución de reacción con 110 litros de agua y se sometió a extracción con acetato de etilo (60 litros, 30 litros). Se lavó de forma sucesiva la fase orgánica con 60 litros de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1M, 60 litros de disolución acuosa 20% de carbonato de potasio y agua (60 litros, 60 litros) y se concentró a vacío a 10-19 °C. Se disolvió el residuo en 35 litros de tolueno con calentamiento a 87 °C, se enfrió y se agitó a 20 °C durante la noche. Se filtraron los cristales resultantes y se lavó

con 10 litros de tolueno. Se secó a vacío para dar 7,66 kg de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida en forma de cristales de color amarillo claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) = 2,87 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,30-3,46 (2H, m), 4,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,12 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,20-7,33 (5H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,04-8,12 (3H, m). FAB-MS m/z: 301 (M+H)⁺.

Etapa 2

Se enfrió una mezcla de 7,51 kg de (R)-2-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenil)etil]-2-fenilacetamida, 23 litros de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 23 litros de tetrahidrofurano a -18 °C y se añadió gota a gota 49,4 kg de una disolución de tetrahidrofurano-borano 1M a no más que -7 °C. A continuación, se elevó la temperatura de la mezcla hasta 70 °C seguido de agitación durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a -12 °C y se añadieron 2,9 kg de metanol y 5,9 kg de ácido clorhídrico concentrado a una temperatura no superior a 5 °C. Tras agitar a 68 °C durante 1 hora, se concentró la mezcla a vacío hasta que la cantidad fue de 50 litros. Se añadieron una disolución acuosa 30% (60 kg) de K₂CO₃ y se 6 litros de agua seguido de extracción con 75 litros de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con 75 litros de agua y se concentró a vacío. Se añadió isopropanol (75 litros) al residuo, se disolvió la mezcla a 40 °C y se añadieron 2,46 kg de ácido clorhídrico concentrado para cristalizar, seguido de agitación a 23 °C durante una noche. Se filtraron los cristales y se lavaron con 38 litros de isopropanol. Se secaron a vacío para dar 7,29 kg de monohidrocloreto de (R)-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]-1-feniletano.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) = 3,00-3,08 (1H, m), 3,15-3,30 (5H, m), 5,00-5,05 (1H, m), 6,23 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,29-7,35 (1H, m), 7,36-7,43 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,12 (2H, br). FAB-MS m/z: 287 (M+H)⁺.

Etapa 3

Se agitó una mezcla de 11,0 kg de monohidrocloreto de (R)-2-[[2-(4-nitrofenil)etil]amino]-1-feniletanol, 110 litros de metanol y 1,20 kg de carbono-paladio 10% húmedo (tasa de humectación: 54,2%) en atmósfera de hidrógeno hasta que se detuvo la absorción de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se añadió metanol (40 litros) al residuo para disolver a 40 °C y se llevó a cabo la cristalización mediante la adición de 220 litros de éter diisopropílico seguido de agitación a 20 °C durante una noche. Se filtraron los cristales y se lavaron con 30 litros de éter diisopropílico. Se secaron a vacío para dar 9,43 kg de monohidrocloreto de (R)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) = 2,76-2,90 (2H, m), 2,95-3,16 (4H, m), 4,95-5,11 (3H, m), 6,20 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28-7,43 (5H, m), 8,97 (1H, br), 9,29 (1H, br). FAB-MS m/z: 257 (M+H)⁺.

Etapa 4

Se añadió monohidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) a una mezcla de 8,00 g de monohidrocloreto de (R)-2-[[2-(4-aminofenil)etil]amino]-1-feniletanol, 4,32 g de ácido 2-aminotiazol-4-il-acético, 2,64 g de ácido clorhídrico concentrado y 120 ml de agua, a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió a la disolución de reacción, gota a gota, una disolución mixta de 2,40 g de hidróxido de sodio y 40 ml de agua para provocar la cristalización. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a vacío para dar 9,93 g de anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]-etil]acético (en lo sucesivo, denominado como "compuesto A").

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ (ppm) = 1,60 (1H, s), 2,59-2,66 (4H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 3,45 (2H, s), 4,59 (1H, br), 5,21 (1H, br), 6,30 (1H, s), 6,89 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19-7,23 (1H, m), 7,27-7,33 (4H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,99 (1H, s). FAB-MS m/z: 397 (M+H)⁺.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

A continuación se ilustrará de manera específica la presente invención por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 Método de Ensayo (ensayo de relajación de músculo liso de vejiga urinaria aislado en ratas)

El ensayo se llevó a cabo en referencia a The Journal of Urology, 1999, volumen 161, página 680.

Se sacrificaron ratas macho de la variedad Wistar de 10 a 11 semanas por agotamiento, se aisló la vejiga urinaria por laparotomía y se prepararon secciones de vejiga urinaria de tamaño 3 x 10 mm aproximadamente cada una en una disolución de nutrientes que se oxigenó bien con 95 % de O₂ y 5 % de CO₂ (disolución de Krebs-Henseleit (NaCl 118,4 mM, KCl 4,7 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM; MgSO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, NaHCO₃ 25,0 mM y glucosa 11,1 mM)). Se colgó la sección en un tubo Magnus sobre el que se aplicó de forma repetida, a 37 °C, la disolución de nutrientes (disolución de Krebs-Henseleit) en la que se había aireado 95 % de O₂ y 5 de CO₂, se había estabilizado durante 30

a 60 minutos con una carga de 1 g de carbacol (CCh) 10^{-6} M o cloruro de potasio 40 mM (KCl), hasta que se confirmó que la reactividad frente a CCh o KCl se mantuvo casi constante. Tras la contracción inducida por medio de CCh 10^{-6} M ó KCl 40 mM y la estabilización de la tensión generada, se administró de forma acumulada un fármaco de ensayo (compuesto A o CGP-12, 177A) en una proporción de 10 veces, con intervalos de aproximadamente 10 minutos y se observó la relajación. Tras completar la observación de la reacción de relajación al valor máximo de concentración del fármaco de ensayo, se añadió papaverina 10^{-4} M para inducir la relajación máxima y se calculó la tasa de relajación en la que la reacción de relajación quedó definida por un 100 %.

Resultados

Como resultado del ensayo anterior, el compuesto A, que es el principio activo de la presente invención, mostró una intensa acción de relajación en el ensayo de antagonismo frente a contracción por medio de carbacol y en el ensayo de antagonismo frente a contracción por medio de cloruro de potasio, en el ensayo de relajación de músculo liso de vejiga urinaria aislado en ratas. Además, el compuesto A mostró una acción de relajación considerablemente intensa en comparación con CGP-12, 177A (compuesto de control).

La Figura 1 (ensayo de antagonismo frente a la contracción por carbacol) y la Figura 2 (ensayo de antagonismo frente a la contracción por cloruro de potasio) muestran las tasas de relajación frente a la concentración de fármaco del compuesto A, que constituye el principio activo de la presente invención, y frente al compuesto de control, respectivamente. Además, la Tabla 1 muestra el valor de EC_{50} y la tasa de máxima relajación del fármaco de ensayo en el ensayo de antagonismo frente al contracción por carbacol, mientras que la Tabla 2 muestra una comparación de la concentración del compuesto A que expresa la tasa de relajación máxima de CGP-12, 177A. El compuesto A mostró una intensidad de acción 270 veces la de CGP-12, 177A (compuesto de control). De igual forma, la Tabla 3 muestra el valor de EC_{50} y la tasa de máxima relajación del fármaco de ensayo en el ensayo de antagonismo frente a contracción por cloruro de potasio, mientras que la Tabla 4 muestra una comparación de la concentración del compuesto A que expresa la tasa de máxima relajación de CGP-12, 177A. El compuesto A mostró una intensidad de acción 383 veces la de CGP12, 177A (compuesto de control).

Tabla 1 Tasa de máxima relajación y EC_{50} del fármaco de ensayo en el ensayo de antagonismo frente a contracción por carbacol

Fármaco de ensayo	EC_{50} (M)	Tasa de máxima relajación (%)
Compuesto A (principio activo de la presente invención)	$5,2 \times 10^{-6}$	94,0
CGP-12, 177A (compuesto de control)	$> 10^{-4}$	15,7

Tabla 2 Comparación de la concentración del compuesto A que expresa la tasa máxima de relajación de CGP-12, 177A en el ensayo de antagonismo frente a contracción por carbacol

Fármaco de ensayo	Concentración (M)	Comparación de la intensidad de la acción*
Compuesto A (principio activo de la presente invención)	$3,7 \times 10^{-7}$	270
CGP-12, 177A (compuesto de control)	10^{-4}	1
*: Comparado con la concentración en la que el compuesto muestra una tasa de relajación de 15,7 %.		

Tabla 3 Tasa de máxima relajación y EC_{50} del fármaco de ensayo en el ensayo de antagonismo frente a contracción por cloruro de potasio

Fármaco de ensayo	EC_{50} (M)	Tasa de máxima relajación (%)
Compuesto A (principio activo de la presente invención)	$1,1 \times 10^{-5}$	69,1
CGP-12, 177A (compuesto de control)	$> 10^{-4}$	17,4

Tabla 4 Comparación de la concentración del compuesto A que expresa la tasa máxima de relajación de CGP-12, 177A en el ensayo de antagonismo frente a contracción por cloruro de potasio

Fármaco de ensayo	Concentración (M)	Comparación de la intensidad de la acción*
Compuesto A (principio activo de la presente invención)	$2,6 \times 10^{-7}$	383
CGP-12, 177A (compuesto de control)	10^{-4}	1
*: Comparado con la concentración en la que el compuesto muestra una tasa de relajación de 17,4 %.		

Ejemplo 2 Método de ensayo (ensayo de medición de la contracción rítmica de vejiga urinaria en ratas)

El ensayo se llevó a cabo en referencia a European Journal of Pharmacology, 2000, volumen 407, página 175.

1. Método de medición

Se usaron ratas hembra (de 225 a 290 g) de la variedad Wistar para el ensayo. Tras anestesia con uretano, se ligaron los uréteres derecho e izquierdo, se cortaron y, después de eso, se insertó una cánula de polietileno desde el meato urinario externo y se fijó. Se conectó un extremo de la cánula fijada a un transductor de presión por medio de una válvula de tres vías y se midió la presión en la vejiga urinaria. Se conectó su otro extremo a una bomba de jeringa y se introdujo de forma continua una disolución salina fisiológica, a velocidad constante, en el interior de la vejiga urinaria hasta que se indujo una contracción rítmica de la misma. Se detuvo la introducción continua de la disolución salina fisiológica una vez que se apreció la contracción rítmica de la vejiga urinaria. Una vez que se produjo la estabilización de la contracción rítmica de la vejiga urinaria, se administró el fármaco o excipiente procedente de un catéter de administración de fármacos insertado en la vena femoral.

2. Fármaco

Se administró el compuesto A por vía intravenosa en dosis crecientes con una proporción de 3 (0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg). El grupo al que se administró el excipiente se usó como grupo de control.

3. Aspectos evaluados y análisis estadístico

Los parámetros de evaluación fueron el número de veces y la presión de contracción de la vejiga urinaria durante 10 minutos, desde 5 hasta 15 minutos después de llevar a cabo la administración del fármaco a cada grupo en $n = 5$. El resultado se muestra en términos de valor medio $\pm$ error estándar y se llevó a cabo un ensayo de t de Student a modo de comparación entre los dos grupos.

Resultados

Mediante administración intravenosa del compuesto A, se produjo una disminución de la frecuencia de contracción rítmica de la vejiga urinaria de un modo dependiente de la dosis (Fig. 3). La acción de disminución de la frecuencia de contracción por medio de inyección intravenosa (i.v.) de 3 mg/kg del compuesto A fue importante en comparación con el grupo de control. Por otra parte, el compuesto A no tuvo efecto alguno sobre la presión de contracción hasta una administración intravenosa de 3 mg/kg (Fig. 4). El hecho de que no se produzca influencia alguna sobre la presión de contracción es una propiedad preferida desde el punto de vista de que no se induce la retención urinaria o de que no existe orina residual tras la micción.

Se presume que uno de los efectos supresores de la frecuencia de contracción del compuesto A es debido a un aumento del volumen de la vejiga urinaria mediante estimulación del compuesto A por parte del receptor β_3 que hay en la vejiga. Se piensa que un aumento del volumen funcional de la vejiga urinaria, que muestra el volumen de orina que la vejiga urinaria es capaz de almacenar, resulta clínicamente útil para el tratamiento de pacientes que sufren hiperactividad de vejiga urinaria y, por tanto, se piensa que el compuesto A resulta clínicamente eficaz como acción correctora frente a la hiperactividad de vejiga urinaria.

Ejemplo 3 (Ensayo de medición de la función de micción de ratas modelo que sufren hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida).

Se prepararon ratas modelo con hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida haciendo referencia al British Journal of Pharmacology, 2000, volumen 130, página 331, y se llevó a cabo el siguiente ensayo. Método de ensayo.

1. Método de ensayo

Se usaron para el ensayo ratas hembra (de 220 a 230 g) de la variedad Wistar. Tras anestesia con pentobarbital sódico, se insertó un catéter, desde la parte superior, en el interior de la vejiga urinaria para la introducción de una disolución salina fisiológica y para la medición de la presión en el interior de la vejiga urinaria y se fijó, al tiempo que se introdujo un catéter para la administración de un fármaco en el interior de la vena carótida y se fijó. Se administró ciclofosfamida (CYP) en el interior de la cavidad abdominal y, tras la recuperación, se volvieron a introducir las ratas en la jaula de alimentación. Durante el día siguiente a la operación, se conectó uno de los extremos del catéter insertado en el interior de la vejiga urinaria a una bomba de jeringa por medio de una válvula de tres vías y se introdujo de forma continua una disolución salina fisiológica, induciendo de este modo un efecto de micción. El otro extremo se conectó a un transductor de presión y se midió el valor de presión en la vejiga urinaria. Una vez estabilizado el reflejo de micción, se administró 1 mg/kg del compuesto A desde el catéter para la administración de fármaco que se había introducido en la vena carótida.

2. Aspectos evaluados y análisis estadístico.

El parámetro para la evaluación fue el intervalo medio para la micción desde que se produjo la administración del fármaco hasta 30 minutos después. El resultado se mostró en términos de intervalo medio de micción tras la administración del fármaco hasta intervalo medio de micción antes de la administración del fármaco, en el que se definió un intervalo medio de micción durante 30 minutos antes de la administración del fármaco como 100 % y se observó en un valor medio de $n = 3$.

Resultados

Como resultado de la administración intravenosa del compuesto A (1 mg/kg), se alargó el intervalo de micción de las ratas del modelo con hiperactividad de vejiga urinaria hasta un valor de 17,3 % (Fig. 5). A partir de esta condición, se piensa que el compuesto A que prolonga el intervalo de micción de las ratas del presente modelo resulta clínicamente eficaz como acción correctora frente a la hiperactividad de vejiga urinaria.

De esta forma, el principio activo de la presente invención presenta una intensa relajación de la vejiga urinaria en el "ensayo de relajación del músculo liso en vejiga urinaria de ratas aisladas", disminuye la frecuencia de contracción rítmica de la vejiga urinaria de forma dependiente de la dosis en el "ensayo de medición de la contracción rítmica de la vejiga urinaria de ratas" y prolonga el intervalo de micción en el "ensayo de medición de la función de micción en ratas modelo con hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida", por lo que resulta clínicamente útil como acción correctora de la hiperactividad de vejiga urinaria. Además de la hiperactividad de vejiga urinaria que resulta de la hiperplasia prostática benigna, también se puede usar como acción correctora de hiperactividad de vejiga urinaria acompañada de urgencia urinaria, incontinencia urinaria y polaquiuria.

Ejemplo 4 (Formulación de ejemplo)

Formulación de ejemplo para agente oral

Tabla 5

Composición	
Comprimido	
Principio activo de la presente invención	100,0 mg
Lactosa	199,5 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Hidroxipropil celulosa	9,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Subtotal	350 mg
Revestimiento	
Hidroxipropil metil celulosa 2910	8,7 mg
Polietilenglicol 6000	1,2 mg
Óxido de titanio	4,8 mg
Talco	0,3 mg
Subtotal	15 mg
Total	365 mg

Comprimido de 100 mg

Se mezclaron el principio activo de la presente invención (200,0 g) y 399,0 g de lactosa en una bolsa de polietileno. Se homogeneizó la mezcla y se desintegró en un molino de muestra (fabricado por Hosokawa Micron). La homogeneizaron de manera uniforme la mezcla desintegrada (450,0 g) y 60,1 g de almidón de maíz, en un aparato de revestimiento de granulación fluidizado (fabricado por Ogawara Seisakusho). Se pulverizó sobre el granulado una disolución de hiroxipropil celulosa al 10 % (192 g). Tras el secado, se hizo pasar lo anterior a través de un tamiz de tamaño 20, se añadieron 2,3 g de estearato de magnesio al mismo y se fabricaron comprimidos a partir de la mezcla comprendiendo cada uno de ellos 350 mg, haciendo uso de una máquina rotatoria de formación de comprimidos (fabricada por Hata Tekkosho) usando un dispositivo de golpeo de 9,00 mm de ϕ x 10,8 de R. Se pulverizaron los comprimidos con 150 g de una disolución de revestimiento que contenía 8,7 g de hidroxipropil metil celulosa, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 4,8 g de óxido de titanio y 0,3 g de talco en un aparato de revestimiento (fabricado por

Freund Sangyo) para dar lugar a comprimidos revestidos cada uno de ellos con un revestimiento de 15 mg.

Aplicabilidad industrial

5 Como se ha mencionado anteriormente, la anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una de sus sales, que constituye el principio activo de la presente invención, mostró una acción de relajación considerablemente intensa en comparación con el compuesto de control en el "ensayo de relajación de músculo liso de vejiga urinaria aislado en ratas". Además, disminuyó la frecuencia de contracción rítmica de la vejiga urinaria de forma dependiente de la dosis en el "ensayo de medición de la contracción rítmica de vejiga urinaria en ratas". Además, prolongó el intervalo de micción de ratas modelo con hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida en el "ensayo de medición de la función de micción en ratas modelo con hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida".

15 Por consiguiente, la anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una de sus sales, que constituye el principio activo de la presente invención, se puede usar como acción correctora frente a la hiperactividad de vejiga urinaria. Además de la hiperactividad de vejiga urinaria que resulta de la hiperplasia prostática benigna, también se puede usar como acción correctora frente a hiperactividad de vejiga urinaria que viene acompañada de urgencia urinaria, incontinencia urinaria y polaquiuria.

20 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: Efectos del compuesto A y del compuesto de control sobre el ensayo de relajación del músculo liso de vejiga urinaria aislado en ratas (ensayo de antagonismo frente a contracción por carbacol).

25 Fig. 2: Efectos del compuesto A y del compuesto de control sobre el ensayo de relajación del músculo liso de vejiga urinaria aislado en ratas (ensayo de antagonismo frente a contracción por cloruro de potasio).

Fig. 3: Efecto del compuesto A frente a la contracción rítmica de vejiga urinaria en ratas (efecto sobre la frecuencia de contracción (*:p < 0,05))

30 Fig. 4: Efectos del compuesto A sobre la contracción rítmica de vejiga urinaria en ratas (efecto sobre la presión de contracción).

35 Fig. 5: Efectos del compuesto A sobre la función de micción de ratas modelo con hiperactividad de vejiga urinaria inducida por ciclofosfamida (que muestra el intervalo de micción después de la administración del fármaco en el que el intervalo de micción antes de la administración del fármaco se define como 100 %).

REIVINDICACIONES

1. Una acción correctora para su uso en el tratamiento de hiperactividad de vejiga urinaria que comprende anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético o una de sus sales como principio activo.
2. La acción correctora de la reivindicación 1 que comprende una sustancia libre de anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-feniletil)amino]etil]acético como principio activo.
3. Una acción correctora para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la acción correctora es para su uso en el tratamiento de hiperactividad de vejiga urinaria como resultado de una hiperplasia prostática benigna.
4. Una acción correctora para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la acción correctora es para su uso en el tratamiento de urgencia urinaria.
5. Una acción correctora para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la acción correctora es para su uso en el tratamiento de incontinencia urinaria.
6. Una acción correctora para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que la acción correctora es para su uso en el tratamiento de polaquiuria.

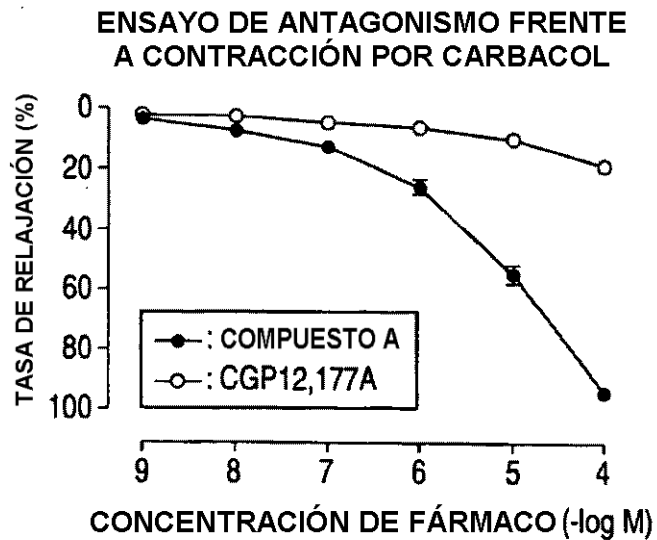
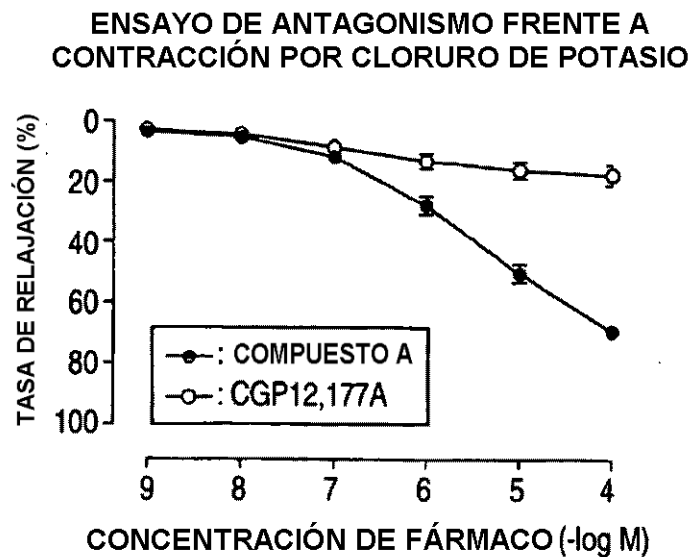
FIG. 1**FIG. 2**

FIG. 3

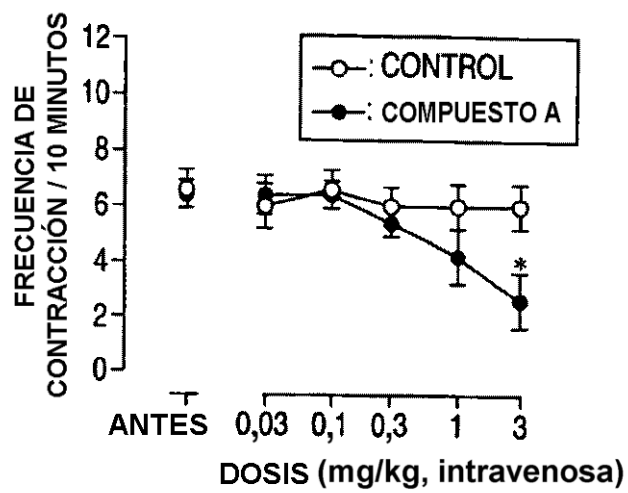


FIG. 4

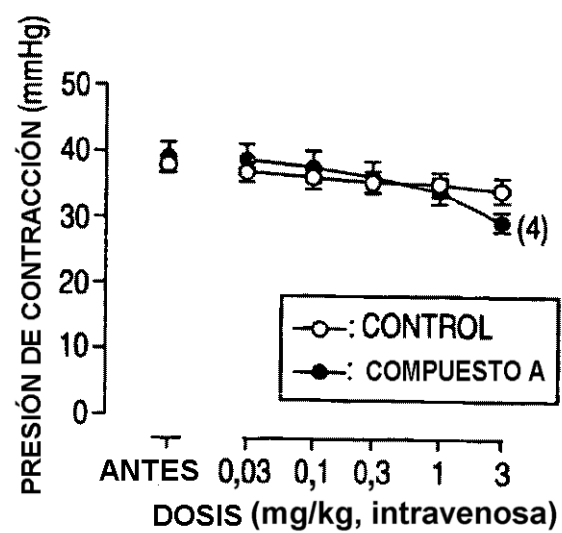


FIG. 5

