

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 586**

51 Int. Cl.:
C07C 311/08 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08704230 .5**
96 Fecha de presentación: **31.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2119700**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Derivado de bencilamina o sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable y utilización del mismo para fines médicos**

30 Prioridad:
31.01.2007 JP 2007020582

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
TORAY INDUSTRIES, INC.
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME CHUO-KU
TOKYO 103-8666, JP

72 Inventor/es:
HAYASHI, Ryoji;
KIKUCHI, Tsukasa;
ARAI, Masaki;
KUROSAWA, Satoshi;
HASEBE, Ko;
KANIE, Sayoko;
OZONO, Seiichiro y
OTSUKA, Atsushi

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

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).

ES 2 387 586 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de bencilamina o sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable y utilización del mismo para fines médicos

5

SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de bencilamina nuevo o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, una composición farmacéutica que los comprende y un agente terapéutico o profiláctico que los comprende para utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria.

10

TÉCNICA ANTERIOR

Con el crecimiento de la población de edad avanzada en los últimos años, se está incrementando el número de pacientes que padecen de polaquiuria o incontinencia urinaria. Actualmente, como agentes terapéuticos para la polaquiuria o incontinencia urinaria, se utilizan principalmente agentes que tienen actividades anticolinérgicas y/o actividades de relajación muscular. Sin embargo, la administración de estos agentes terapéuticos está asociada con efectos secundarios, por ejemplo, boca seca; síntomas del sistema gastrointestinal, tales como el estreñimiento; síntomas cardiovasculares, tales como la hipotensión ortostática; o disfunción urinaria, tal como la retención urinaria y la orina residual, de manera que puede que no sean capaces necesariamente de ser administrados hasta la dosis en que se muestra su eficacia. Para mejorar la calidad de vida (QOL) de los pacientes, se requiere firmemente el desarrollo de un agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o incontinencia urinaria con menos de estos efectos secundarios.

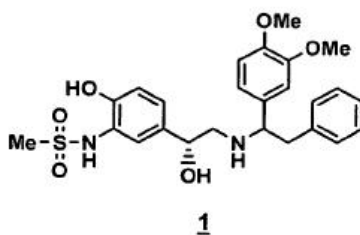
25

Actualmente, como agentes terapéuticos o profilácticos para la polaquiuria o incontinencia urinaria con menos posibilidad de aparición de boca seca, que es el efecto secundario principal de los fármacos existentes, se han investigado y desarrollado $\beta 3$ agonistas. Sin embargo, se ha sugerido que en un ser humano, un cierto tipo de $\beta 3$ agonistas muestra efectos sobre el sistema cardiovascular, tales como un incremento en la frecuencia cardiaca y un incremento en el rendimiento cardiaco, y presenta un efecto cronotrópico positivo en el corazón (documento 1 que no es una patente). Para un agente terapéutico para la polaquiuria o incontinencia urinaria, los efectos sobre el sistema cardiovascular son efectos secundarios y en los casos en que son graves, pueden ser factores debido a los cuales se detiene la terapia, de manera que se requiere un agente terapéutico para la polaquiuria o incontinencia urinaria a partir del cual los efectos sobre el sistema cardiovascular se separen en la mayor medida de lo posible.

35

En el documento de patente 1, se da a conocer un compuesto útil para la terapia de polaquiuria como $\beta 3$ agonista y, más particularmente, se da a conocer el derivado de fenetilamina 1 como agente terapéutico para la disfunción urinaria.

40



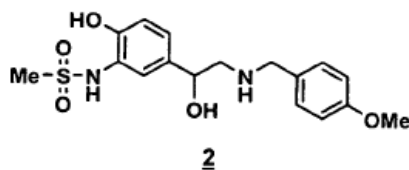
45

Sin embargo, esta referencia de la técnica anterior no sugiere en absoluto que el compuesto de la presente invención, cuyos requerimientos estructurales son diferentes de los del compuesto incluido en la referencia de la técnica anterior, presente una actividad contra la polaquiuria en una dosis a la que existe solamente una posibilidad muy pequeña de aparición de efectos secundarios en el sistema cardiovascular (en especial, el efecto del incremento de la frecuencia cardiaca y el efecto hipotensor) y que el compuesto de la presente invención sea en especial útil como agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o incontinencia urinaria.

55

Por otro lado, en el documento 2 que no es una patente, se dan a conocer el derivado de bencilamina 2, que es estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención, y su afinidad, selectividad y actividad agonista hacia el receptor $\beta 3$.

60



15 Sin embargo, no se dan a conocer en absoluto sus efectos como agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o incontinencia urinaria y los efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular.

20 En el documento de patente 2, se dan a conocer una amplia gama de compuestos que incluyen una parte de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la bibliografía no menciona nada en absoluto sobre los efectos de estos compuestos como agentes terapéuticos o profilácticos para la polaquiuria o incontinencia urinaria. Además, en la bibliografía, los compuestos que presentan una estructura de bencilamina característica de los compuestos de la presente invención no están específicamente descritos.

25 Documento de patente 1: Solicitud de patente PCT traducida al japonés abierta a inspección pública No. 2002-512639

Documento de patente 2: US 3.341.584 B

Documento de patente 3: JP 7-206806 A

Documento de patente 4: WO 99/20607

30 Documento 1 que no es una patente Br. J. Clin. Pharmac. 37, 363, 1994

Documento 2 que no es una patente: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 3035

35 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

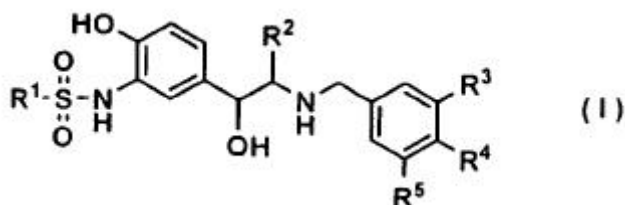
40 PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un compuesto nuevo útil como agente terapéutico o profiláctico excelente para la polaquiuria o incontinencia urinaria con solamente una posibilidad muy pequeña de aparición de efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular, una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un agente terapéutico o profiláctico que comprende el compuesto para utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria.

45 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Para conseguir el objetivo mencionado anteriormente, los presentes inventores estudiaron intensamente para descubrir derivados de bencilamina nuevos que son excelentes en la selectividad del receptor β_3 , y descubrieron que presentan un efecto excelente en la terapia o profilaxis de la polaquiuria o incontinencia urinaria y que existe solamente una posibilidad muy pequeña de aparición de efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular (el efecto del incremento de la frecuencia cardiaca y el efecto hipotensor), completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención da a conocer un derivado de bencilamina representado por la fórmula general (I)



60 [en el que R^1 es alquilo C_1-C_6 , R^2 es alquilo C_1-C_6 , R^3 y R^5 son cada uno, independientemente, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno, y R^4 es hidrógeno o alcoxi C_1-C_6]

o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable; y una composición farmacéutica que comprende el derivado o la sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable; y un agente terapéutico o profiláctico que comprende el derivado o la sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable para

utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria. Además, la presente invención da a conocer la utilización del derivado de bencilamina de la presente invención descrito anteriormente o la sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria. Además, la presente invención da a conocer el derivado de bencilamina de la presente invención descrito anteriormente o la sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable para utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria.

EFFECTO DE LA INVENCION

El derivado de bencilamina de la presente invención representado por la fórmula general (I) o la sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable presentan un efecto excelente en la terapia o profilaxis de la polaquiuria o incontinencia urinaria en una dosis a la que existe solamente una posibilidad muy pequeña de aparición de efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular (el efecto del incremento de la frecuencia cardiaca y el efecto hipotensor).

MODO ÓPTIMO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los términos utilizados a continuación en la presente memoria se definen tal como se indica a continuación a menos que se especifique lo contrario.

"Alquilo" significa un grupo de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, y saturado que consiste en un átomo o átomos de carbono y átomos de hidrógeno.

"Alcoxi" significa un grupo-OR, en el que R es alquilo tal como se define en la presente invención.

"Halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo, tal como se define en la presente invención, que está sustituido con uno o más halógenos, tal como se definen en la presente invención, en una posición o posiciones arbitrarias.

En los derivados de bencilamina representados por la fórmula general (I), entre los ejemplos del alquilo C₁-C₆ para R¹, R², R³ y R⁵ se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo pentilo y hexilo.

Entre los ejemplos del haloalquilo C₁-C₆ para R₃ y R₅ se incluyen fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo.

Entre los ejemplos del alcoxi C₁-C₆ para R₃, R₄ y R₅ se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y tert-butoxi.

Entre los ejemplos del halógeno para R³ y R⁵ se incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo.

A continuación, se muestran ejemplos preferentes de R¹ a R⁵.

R¹ es de forma preferente metilo, etilo, propilo, isopropilo o tert-butilo, más de forma preferente metilo o isopropilo, en especial de forma preferente metilo.

R² es de forma preferente metilo, etilo, propilo o isopropilo, más de forma preferente metilo, etilo o propilo, en especial de forma preferente metilo.

R³ y R⁵ con cada uno, independientemente, de forma preferente metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro, más de forma preferente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro, y R³ y R⁵ son en especial de forma preferente de manera simultánea metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro.

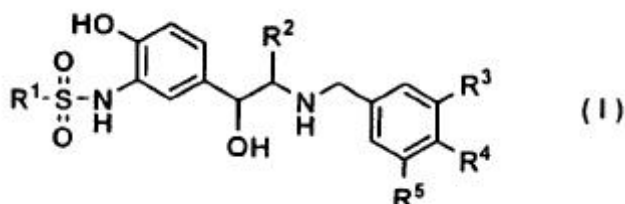
R⁴ es de forma preferente hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, más de forma preferente hidrógeno, metoxi o etoxi, en especial de forma preferente hidrógeno o metoxi.

El derivado de bencilamina de la fórmula general (I) de la presente invención presenta dos átomos de carbono asimétricos, de manera que existen los isómeros ópticos y diastereómeros que se basan en los mismos. La presente invención también incluye estos isómeros individuales, o una mezcla racémica o de diastereómeros de los mismos.

Entre los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del derivado de bencilamina de la fórmula general (I) de la presente invención se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico y sal de ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de

ácido cítrico, sal de ácido oxálico, sal de ácido glutárico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico y sal de ácido ftálico; y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido benzenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido alcanforsulfónico. Entre éstas, se utilizan de forma preferente la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido tartárico o sal de ácido metanosulfónico, y se utilizan más de forma preferente la sal de ácido clorhídrico, sal de ácido tartárico o sal de ácido metanosulfónico.

Entre los derivados de bencilamina de la fórmula general (I) de la presente invención en la tabla 1 se muestran los ejemplos preferentes.

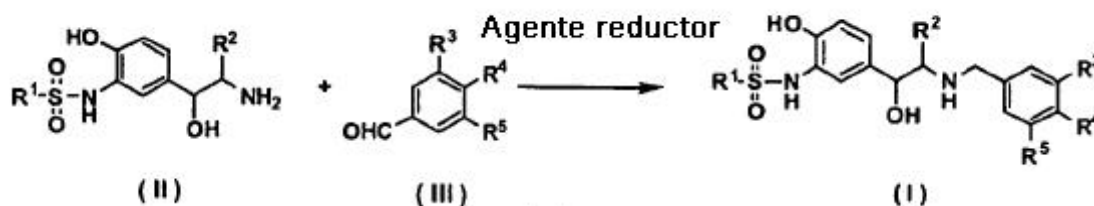


[Tabla 1]

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	Me	Me	H	Me
Me	Me	Me	H	CF ₃
Me	Me	Me	H	OMe
Me	Me	Me	H	Cl
Me	Me	Me	OMe	Me
Me	Me	Me	OMe	CF ₃
Me	Me	Me	OMe	OMe
Me	Me	Me	OMe	Cl
Me	Me	CF ₃	H	CF ₃
Me	Me	CF ₃	H	OMe
Me	Me	CF ₃	H	Cl
Me	Me	CF ₃	OMe	CF ₃
Me	Me	CF ₃	OMe	OMe
Me	Me	CF ₃	OMe	Cl
Me	Me	OMe	H	OMe
Me	Me	OMe	H	Cl
Me	Me	OMe	OMe	OMe
Me	Me	OMe	OMe	Cl
Me	Me	Cl	H	Cl
Me	Me	Cl	OMe	Cl

El derivado de bencilamina de la presente invención representado por la fórmula general (I) descrita anteriormente se puede producir mediante un método apropiado basado en las características derivadas de su esqueleto básico y los tipos de sus sustituyentes. Los materiales de partida y los reactivos utilizados para la producción de estos compuestos están normalmente disponibles o se pueden sintetizar mediante un método conocido por los expertos en la materia según un procedimiento descrito en un documento, tal como Organic Reaction (Reacción Orgánica) (Wiley & Sons), Fieser and Fieser's Reagent for Organic Synthesis (Fieser y Reactivo de Fieser para la Síntesis Orgánica) (Wiley & Sons).

Entre los ejemplos de métodos de producción específica de los derivados de bencilamina de la presente invención representados por la fórmula general (I) descrita anteriormente se incluyen el método mostrado en el esquema 1.



Esquema 1

[en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan lo mismo que se ha descrito anteriormente.]

5 Para indicarlo de manera específica, el derivado de bencilamina de la fórmula general (I) se puede obtener utilizando un método obvio para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante alquilación reductora del derivado de amina representado por la fórmula general (II) con el derivado de benzaldehído representado por la fórmula general (III).

10 Como disolvente, se pueden utilizar disolventes polares apróticos, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida y dimetilsulfóxido (DMSO); disolventes de éter, tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME) y dioxano; disolventes de hidrocarburos, tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol y propanol; y mezclas de los mismos. Normalmente, los resultados preferentes se obtienen cuando se utiliza un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, en especial metanol. El derivado de benzaldehído (III) se puede utilizar en una cantidad de 0,5 a 20 equivalentes, normalmente de 0,5 a 10 equivalentes, de forma preferente de 0,5 a 3 equivalentes, para el derivado de amina (II).

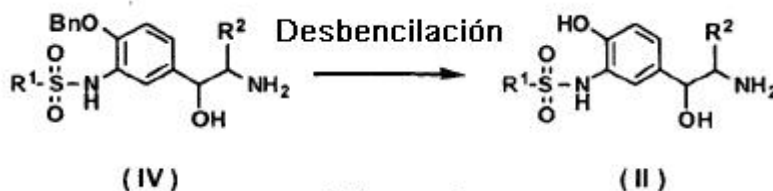
20 Como agente reductor, se utiliza de forma preferente borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, complejo de borano-piridina o similares, y en especial, se utilizan de forma preferente cianoborohidruro de sodio o complejo de borano-piridina. El agente reductor se pueden utilizar en una cantidad de 0,5 a 50 equivalentes, normalmente de 1 a 20 equivalentes, de forma preferente de 1 a 10 equivalentes, para el derivado de amina (II)

25 En cuanto a la temperatura de reacción, los resultados satisfactorios se obtienen normalmente entre -40°C y 150°C, de forma preferente entre -30°C y 80°C. El tiempo de reacción se selecciona de manera apropiada dependiendo de las condiciones, tales como la temperatura de reacción y los resultados satisfactorios se obtienen normalmente cuando el tiempo de reacción es aproximadamente de 30 minutos a 10 horas. La concentración del sustrato (II) en la mezcla de reacción no está limitada y normalmente se prefiere de 1 mmol/l a 1 mol/l.

30 El derivado de bencilamina (I) obtenido de este modo se puede convertir en una sal de adición de ácido mediante la adición de un ácido en un disolvente apropiado. Como disolvente, se pueden utilizar disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol y propanol; disolventes de éter, tales como dioxano y dietiléter; y mezclas de los mismos. Normalmente, los resultados preferentes se obtienen cuando se utiliza un disolvente alcohólico o un disolvente de éter, en especial metanol, propanol o dioxano. La cantidad del ácido añadido no está limitada y la reacción se puede llevar a cabo con el ácido en una cantidad en el intervalo de 1 a 30 equivalentes con respecto al derivado de bencilamina (I) y, normalmente, se obtienen resultados satisfactorios con 1 a 10 equivalentes, de forma preferente 1 a 5 equivalentes del ácido para el derivado de bencilamina (I).

40 Por ejemplo, tal como se muestra en el esquema 2, el derivado de amina representado por la fórmula general (II), que es el material de partida del esquema 1, se puede obtener mediante la desbencilación que es un método obvio para los expertos en la materia de la amina representada por la fórmula general (IV) que se puede sintetizar por el método descrito en el documento WO2005/040093. En general, la desbencilación se lleva a cabo mediante la hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico.

45



55

[en el que R¹ y R² representan lo mismo que se ha descrito anteriormente y Bn representa un grupo bencilo.]

60 Como disolvente de reacción, los resultados preferentes se obtienen mediante la utilización de un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol o propanol. Se puede utilizar, tal como es, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME) o dioxano, y los resultados preferentes también se pueden obtener mezclando un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, con los mismos. Como catalizador metálico, aunque se puede utilizar cualquier catalizador utilizado para una reacción de hidrogenación habitual, tal como óxido de platino, hidróxido de paladio o paladio-carbono, se utilizan de forma preferente hidróxido de paladio o

- 5 paladio-carbono. El catalizador metálico se puede utilizar en una cantidad de 0,001 a 50 equivalentes, normalmente de 0,05 a 20 equivalentes, de forma preferente de 0,1 a 5 equivalentes, para la amina (IV). La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de -30°C a 80°C, de forma preferente de 10°C a 50°C, bajo una presión de hidrógeno de 1,01 bar a 101 bar (1 atm a 100 atm), de forma preferente de 1,01 bar a 30,4 bar (1 atm a 30 atm), y los resultados preferentes se obtienen normalmente a temperatura ambiente bajo presión normal. El tiempo de reacción se selecciona de manera apropiada dependiendo de las condiciones, y los resultados satisfactorios se obtienen normalmente cuando el tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas. La concentración del sustrato (IV) en la mezcla de reacción no está limitada y es preferente normalmente de 1 mmol/l a 1 mol/l.
- 10 La eficacia del compuesto de la presente invención para utilizar en la terapia o profilaxis de la polaquiuria o incontinencia urinaria se puede confirmar mediante la actividad de relajación contra el músculo liso de vejiga aislado según el método de la bibliografía [J. Pharmacol. Exp. Ther., 293, 939 (2000)], o mediante el efecto de la disminución del número de episodios de vaciado en un periodo de tiempo determinado en una rata normal según el método de la bibliografía [Jpn. J. Pharmacol., 87, 27 (2001)]. El hecho de que el compuesto de la presente invención
- 15 tenga sólo una posibilidad muy pequeña de aparición de efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular se puede confirmar mediante la observación del efecto hipotensor en una animal pequeño bajo anestesia, según el método descrito en Experimental Methods in Pharmacology (Métodos Experimentales en Farmacología), 5ª Edición revisada, KYODO ISHO SHUPPAN CO., LTD., pág. 166.
- 20 Dado que el compuesto de la presente invención presenta la actividad de relajación contra el músculo liso de vejiga aislado o el efecto de disminuir el número de episodios de vaciado en un periodo de tiempo determinado en una rata normal, y presenta sólo una posibilidad muy pequeña de aparición de efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular (el efecto del incremento de la frecuencia cardiaca y el efecto hipotensor), se puede utilizar como compuesto farmacéutico, de forma preferente como un agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o
- 25 incontinencia urinaria. De manera especial, el compuesto se puede utilizar para la terapia o la profilaxis de la polaquiuria o la incontinencia urinaria causada por enfermedades, tales como la urgencia urinaria, vejiga neurogénica, nocturia, vejiga hiperactiva, vejiga inestable, polaquiuria nerviosa, polaquiuria psicogénica, enuresis, cistoespasmos, cistitis crónica, prostatitis crónica, hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata. El término "vejiga neurogénica" significa que la función de almacenamiento urinario o vacío del tracto urinario inferior se encuentra en un estado anormal a causa de cierto daño del nervio que gobierna el tracto urinario inferior que comprende la vejiga, uretra y el esfínter uretral externo. Entre los ejemplos de las enfermedades que dañan el nervio se incluyen la enfermedad cerebrovascular, tumor cerebral, lesión cerebral, encefalitis, tumor cerebral, hidrocefalia de presión normal, demencia, enfermedad de Parkinson, degeneración estriatonigral, parálisis supranuclear progresiva, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de Shy-Drager, lesión de la médula espinal, enfermedad vascular de la médula espinal, tumor de la médula espinal, mielitis, enfermedad de compresión de la médula espinal cervical, siringomielia, esclerosis múltiple, espina bífida, mielomeningocele, síndrome de médula anclada y mielopatía. El compuesto de la presente invención se puede utilizar de forma preferente como agente terapéutico o profiláctico para polaquiuria o incontinencia urinaria causada por, entre otros, vejiga neurogénica, vejiga hiperactiva, vejiga inestable, cistitis crónica, prostatitis crónica o hipertrofia prostática benigna.
- 30
- 35
- 40 La composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención es eficaz no sólo para seres humanos, sino también para mamíferos diferentes del ser humano, tales como ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja y mono,
- 45 El compuesto de la presente invención se puede utilizar no sólo como agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o incontinencia urinaria tal como se ha descrito anteriormente, sino también en la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria.
- 50 Cuando se utiliza clínicamente el compuesto de la presente invención como agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o incontinencia urinaria, la composición farmacéutica puede ser la base libre o una sal de adición de ácido de la misma solo, o la composición farmacéutica, de manera opcional, puede estar mezclada con aditivos, tales como vehículos, estabilizantes, conservantes, agentes tamponantes, solubilizantes, emulsionantes, diluyentes y agentes isotónicos. Entre las formas de administración se incluyen formulaciones para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; formulaciones para la administración parenteral, tales como soluciones para inyección, supositorios y líquidos; y formulaciones para la administración tópica, tales como pomadas, cremas y parches.
- 55
- 60 El agente terapéutico o profiláctico para la polaquiuria o incontinencia urinaria según la presente invención contiene de forma preferente el ingrediente eficaz descrito anteriormente en una cantidad del 0,00001 al 90% en peso, más de forma preferente del 0,0001 al 70% en peso. Aunque la dosis de administración se puede seleccionar de manera apropiada dependiendo del síntoma, la edad, el peso corporal, el método de administración y similares, la dosis del componente eficaz por adulto por día puede ser de 0,1 µg a 1 g en el caso de la administración mediante inyección, 1 µg a 10 g en el caso de la administración oral, y 1 µg a 10 g en el caso de la administración por parche, y se puede

administrar de una vez o por partes en varias veces.

El agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de la polaquiuria o incontinencia urinaria según la presente invención también se puede utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos para la disfunción urinaria o con otros agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades que causan disfunción urinaria.

Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos o profilácticos para la disfunción urinaria se incluyen agentes anticolinérgicos, tales como Propantelina, Oxibutinina, Propiverina, Tolterodina, Temiverina, Trospium, Darifenacina, Solifenacina y KRP-197; relajantes del músculo liso, tales como Flavoxato; abridores de los canales de potasio, tales como NS-8, ZD-0947, KW-7158, ABT-598 y WAY-151616; antagonistas de los canales de calcio, tales como Nifedipina y Flunarizina; relajantes del músculo esquelético, tales como Baclofen, Diazepam y Lanperisona; antidepresivos, tales como Imipramina, Desipramina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Milnacipran, Paroxetina y Duloxetina; agonistas de vasopresina, tales como Desmopresina; antagonistas de taquiquina, tales como TAK-637, SR-48968, Talnetant y Aprepitant; β agonistas, tales como Clenbuterol, KUC-7483, YM-178 y GW-427353; agonistas de vaniloide, tales como capsaicina y resiniferatoxina; antagonistas de vaniloide, tales como SB-705498, AMG-0347, BCTC, A-784168, SPM-955 y DD-161515; antagonistas de PGE, tales como ONO-8711 y ONO-8992; inhibidores COX, tales como Flurbiprofeno; $\alpha 1$ agonistas, tales como R-450; $\alpha 1$ antagonistas, tales como Doxazosina, Indramina, Terazosina, Urapidil, Alfuzosina, Prazosina, Naftopidil, Tamsulosina, Selodosina, Fiduxosina y KMD-3213; y bloqueadores de los canales de calcio, tales como Vinpocetina, GW-286103, Zonisamida, Mexiletina, Ranolazina y Riluzole.

Entre los ejemplos de las enfermedades que causan la disfunción urinaria se incluyen la hipertrofia prostática benigna, el cáncer de próstata, diabetes, enfermedad cerebrovascular, demencia que incluye la enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple. Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para hipertrofia prostática benigna se incluyen inhibidores de 5α -reductasa, tales como Finasteride, Dutasteride, Izonsteride, CS-891 y MK-434; antagonistas de receptores de andrógeno, tales como Flutamida, Bicalutamida y Nilutamida; fármacos antiandrógenos, tales como Alilestrenol, Clormadinona, Gestonorona, Ciproterona, Osaterona y Nomegestrol; antagonistas de endotelina, tales como SB-217242 y TA-0201; fármacos botánicos, tales como Eviprostat y Cerniltón; y los $\alpha 1$ antagonistas descritos anteriormente.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para el cáncer de próstata se incluyen agonistas de LH-RH, tales como Leuprorelina, Goserelina, Buserelina, Nafarelina y Triptorelina; antagonistas de LH-RH, tales como Cetorelix, Ganirelix y Abarelix; los inhibidores de 5α -reductasa mencionados anteriormente, los antagonistas de receptores de andrógeno mencionados anteriormente; y los fármacos antiandrógeno mencionados anteriormente.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para la diabetes se incluyen fármacos anti-resistencia a insulina, tales como Pioglitazona, Troglitazona y Rosiglitazona; potenciadores de la secreción de insulina, tales como Tolbutamida, Clorpropamida, Tolazamida, Acetohexamida, Glicopiramida, Glibenclamida, gliclazida, Glimepirida, Repaglinida y Nateglinida; biguanidas, tales como Metformina y Buformina; inhibidores de α -glucosidasa, tales como insulina, Acarbosa, Voglibosa, Miglitol y Emiglitalto; agonistas del receptor de $\beta 3$ adrenalina, tales como AJ-9677, SR-58611-A, SB-226552 y AZ40140; y otros fármacos, tales como Erogoset, Pramlintida, Leptin y BAY-27-9955.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad cerebrovascular se incluyen Aniracetam, Ibutilast, Tiaprida, Cardiocromo, citicolina, ácido γ -aminobutírico, ifenprodil, Nicergorina, vinpocetina, Nizofenona, benciclano y cinepazida.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para la demencia que incluye la enfermedad de Alzheimer se incluye el Donepezil.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para la depresión se incluyen los antidepresivos mencionados anteriormente.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad del Parkinson se incluyen Amantadina, Trihexifenidil, Bromocriptina, Levodopa, Carbidopa y Apomorfina.

Entre los ejemplos del agente terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple se incluyen fármacos esteroides e interferón- β -1b.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá a continuación de manera más concreta mediante ejemplos de la misma.

(Ejemplo de referencia 1)

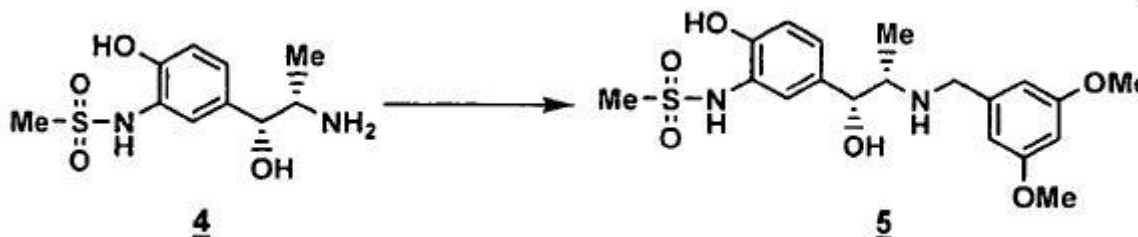
N-(5-((1R, 2S)-2-Amino-1-hidroxipropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (4)



A una solución del derivado de amina (3) (195 mg, 0,556 mmol) sintetizado según el método descrito en el ejemplo de referencia 1 del documento WO2005/040093 en metanol (6 mL) se añadió paladio/carbono al 10% (60 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener la amina deseada (4) como un sólido marrón (153 mg). La amina deseada (4) se utilizó en la posterior reacción sin purificación. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 4,85 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

(Ejemplo 1)

N-(5-((1R,2S)-2-(3,5-Dimetoxibencilamino)-1-hidroxipropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (5)



A una solución de la amina (4) (363 mg, 1,39 mmol) y 3,5-dimetoxibenzaldehído (301 mg, 1,81 mmol) en metanol (10 mL), se añadió complejo de borano-piridina (445 μL , 4,18 mmol) a 40°C y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1) y el posterior lavado de la capa orgánica con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 7:1) para obtener la amina deseada (5) como un sólido amarillo pálido (329 mg, Rendimiento: 57%).

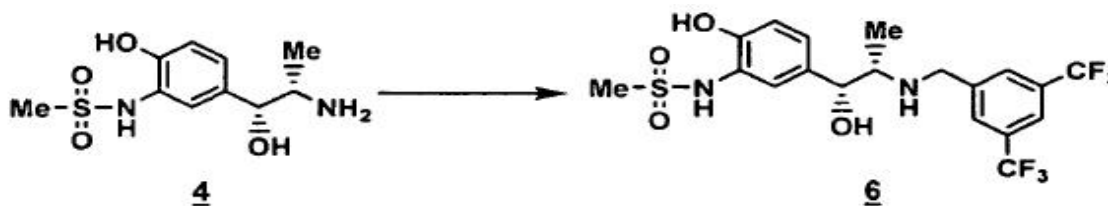
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

A la solución de dioxano (1 mL) de la amina obtenida (5) (47 mg, 0,11 mmol) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N/dioxano (0,04 mL) y la mezcla resultante se liofilizó para obtener el clorhidrato de la sal de la amina (5) como un sólido blanco (27 mg, Rendimiento: 55%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 4,18 (m, 2H), 5,13 (br, 1H), 6,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,10 (br, 1H), 9,19 (br, 1H), 10,00 (s, 1H).

(Ejemplo 2)

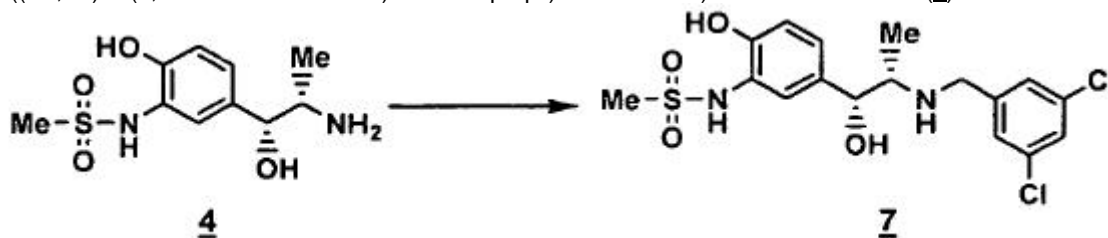
N-(5-((1R,2S)-2-(3,5-Bis(trifluorometil)bencilamino)-1-hidroxipropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (6)



A una solución de la amina (**4**) (107 mg, 0,41 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (90 μ L, 0,54 mmol) en metanol (4 mL) se añadió complejo de borano-piridina (130 μ L, 1,24 mmol) a 40°C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1) y el posterior lavado de la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para amina (eluyente; cloroformo:metanol = 7:1) para obtener la amina deseada (**6**) como un sólido blanco (132 mg, Rendimiento: 66%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,87 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (brs, 1H), 7,89 (brs, 2H).

(Ejemplo 3)

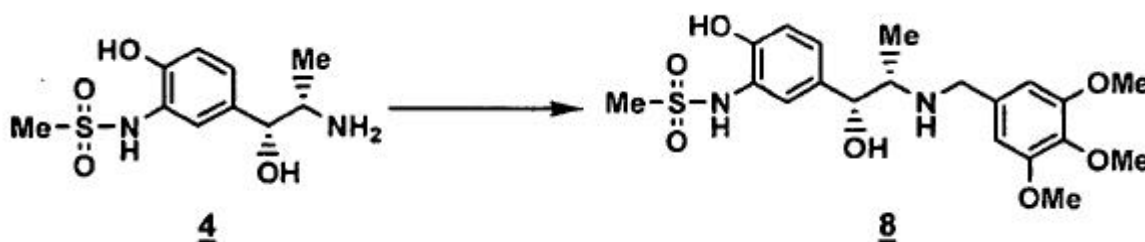
N-(5-((1R,2S)-2-(3,5-Diclorobencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (**7**)



A una solución de la amina (**4**) (105 mg, 0,40 mmol) y 3,5-diclorobenzaldehído (95 mg, 0,52 mmol) en metanol (4 mL) se añadió complejo de borano-piridina (130 μ L, 1,21 mmol) a 40°C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1) y el posterior lavado de la capa orgánica con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para amina (eluyente; cloroformo:metanol = 7:1) para obtener la amina deseada (**7**) como un sólido blanco (76 mg, Rendimiento: 45%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,67 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

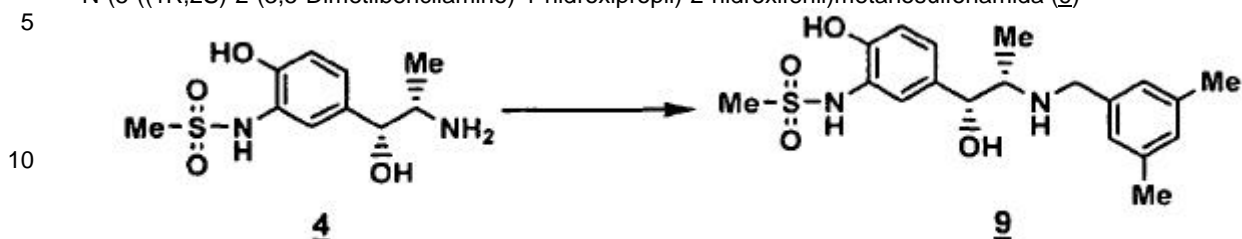
(Ejemplo 4)

N-(2-Hidroxi-5-((1R,2S)-1-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxibencilamino)propil)fenil)metanosulfonamida (**8**)



A una solución de la amina (**4**) (111 mg, 0,43 mmol) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (111 mg, 0,55 mmol) en metanol (4 mL) se añadió complejo de borano-piridina (135 μ L, 1,28 mmol) a 40°C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1) y el posterior lavado de la capa orgánica con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para amina (eluyente; cloroformo:metanol = 7:1) para obtener la amina deseada (**8**) como un sólido blanco (67 mg, Rendimiento: 36%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,46 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

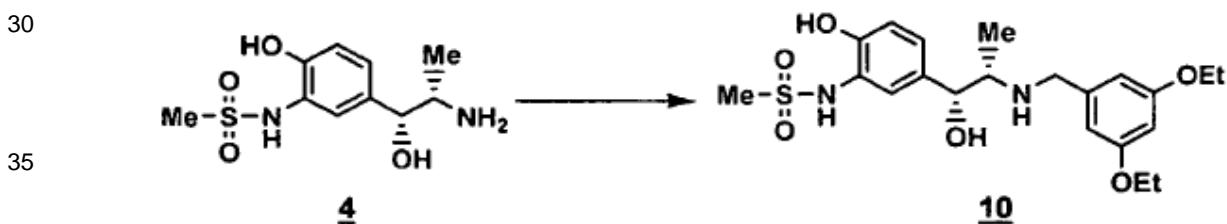
(Ejemplo 5)

N-5-((1R,2S)-2-(3,5-Dimetilbencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (9)

15 A una solución de la amina (4) (131 mg, 0,50 mmol) y 3,5-dimetilbencaldehído (90 μ L, 0,65 mmol) en metanol (5 mL) se añadió complejo de borano-piridina (160 μ L, 1,50 mmol) a 40°C y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1) y el posterior lavado de la capa orgánica con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para amina (eluyente; cloroformo:metanol = 7:1) para obtener la

20 amina deseada (9) como un sólido blanco (62 mg, Rendimiento: 33%).
 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,82 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,79 (brs, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (brs, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

(Ejemplo 6)

N-5-((1R,2S)-2-(3,5-Dietoxibencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (10)

40 A una solución de la amina (4) (127 mg, 0,486 mmol) y 3,5-dietoxibenzaldehído (123 mg, 0,632 mmol) en metanol (3,3 mL) se añadió complejo de borano-piridina (155 μ L, 1,46 mmol) a 40°C y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1) y el posterior lavado de la capa orgánica con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró y el producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para amina (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1) para obtener la amina deseada (10) como un sólido amarillo (114 mg, Rendimiento: 54%).

45 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,63 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

(Ejemplo 7)

Prueba de la actividad de relajación contra el músculo liso de vejiga aislado en rata

55 Este método se llevó a cabo según el documento [J. Pharmacol. Exp. Ther., 293, 939 (2000)]. Cada vejiga se aisló de una rata Spague-Dawley normal y se preparó una sección de vejiga del tamaño de aproximadamente 2 x 10 mm en la solución de nutrientes (solución de Krebs [NaCl 118 mM; KCl 4,7 mM; NaH_2PO_4 1,1 mM; glucosa 10 mM; NaHCO_3 25 mM; $\text{MgCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1 mM; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5 mM]) suficientemente oxigenada con 95% O_2 + 5% CO_2 . La muestra se suspendió en un tubo Magnus relleno con la solución de nutrientes (solución de Krebs) aireada con 95% O_2 + 5% CO_2 a 37°C, y se estabilizó bajo una carga de 0,5 g durante 60 minutos o más. La tensión de reposo de la muestra de vejiga se registró en un registrador gráfico mediante un transductor de la tensión. El compuesto de prueba se aplicó de manera acumulativa aproximadamente cada 10 minutos. El efecto farmacológico se evaluó tomando la respuesta de relajación debido a la adición de forskolina 10 μ M como el 100%, y el logaritmo de la

concentración del compuesto de prueba, cuando se consiguió una relajación del 50%, se expresó como pEC50. El compuesto de prueba se disolvió en agua destilada o una solución acuosa de dimetilsulfóxido al 10%.

5 Como resultado, los compuestos de la presente invención mostraron la actividad de relajación contra la tensión de reposo del músculo liso de vejiga aislado en rata, y sus pEC50 fueron 6,64-7,44 tal como se muestra en la tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto	pEC50
Compuesto del ejemplo 1	6,64
Compuesto del ejemplo 2	7,44
Compuesto del ejemplo 3	7,05
Compuesto del ejemplo 4	7,13
Compuesto del ejemplo 5	6,82

10 (Ejemplo 8)

Medición del número de episodios de vaciado en la prueba de comportamiento de vaciado natural en ratas

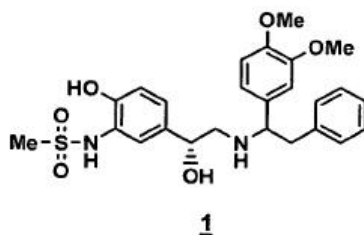
15 Este método se llevó a cabo según el documento [Jpn. J. Pharmacol., 87, 27 (2001)]. Cada rata Spague-Dawley hembra se colocó en una jaula para la recogida de orina y se colocó una balanza electrónica bajo la jaula. Se dejó que la orina excretada cayera en la bandeja de recogida de orina situada sobre la balanza electrónica y su cambio de peso cada 10 segundos se escaló en el tiempo a través de un ordenador personal. Valores superiores a 0,1 g en el cambio del peso se consideraron como indicativos de micción y el peso de 1 g se consideró que correspondía a 1 mL de orina. La administración de fármacos se llevó a cabo de manera subcutánea y el número de episodios de vaciado se midió durante 1 hora antes y después de la administración de fármacos para observar su cambio (número de casos: 11 a 18/grupo).

20 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, los compuestos de la presente invención mostraron un efecto significativo y destacable de disminución de la frecuencia de los episodios de vaciado en comparación con la de antes de la administración de fármacos, de manera que se confirmó que los compuestos presentaban actividad contra la polaquiuria.

25 El compuesto 1 descrito en el documento de patente 1, que es un β 3 agonista, también mostró un efecto dependiente de la dosis y significativo de disminución de la frecuencia de episodios de vaciado. Por otro lado, el compuesto 11 que se está desarrollando como un agente terapéutico β 3 agonista para la polaquiuria no mostró un efecto significativo, a una dosis de 3 mg/kg, de disminución de la frecuencia de episodios de vaciado en comparación con el grupo tratado con vehículo y se observó un efecto significativo de disminución de la frecuencia de episodios de vaciado sólo a las 3 horas después de la administración.

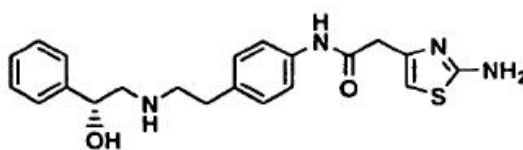
35 Entre los β 3 agonistas utilizados para la comparación, el compuesto 1 se sintetizó según el método descrito en el documento de patente 3. El compuesto 11 se sintetizó según el método descrito en el documento de patente 4.

40



45

50



55

Se realizó una prueba de diferencia significativa utilizando el test de Student o el test de William, en los que un nivel de significación inferior al 5% se aceptó como significativo (* en la tabla).

5 [Tabla 3]

Compuesto	Dosis	Número de episodios de vaciado
Compuesto del ejemplo 1	Vehículo	1,37 ± 0,17
	0,1 mg/kg	1,06 ± 0,17
	0,3 mg/kg	0,83 ± 0,12*
	1 mg/kg	0,94 ± 0,17*
Compuesto del ejemplo 2	Vehículo	1,25 ± 0,30
	3 mg/kg	0,45 ± 0,21*
Compuesto del ejemplo 3	Vehículo	1,25 ± 0,30
	3 mg/kg	0,50 ± 0,15*
Compuesto del ejemplo 4	Vehículo	1,33 ± 0,26
	3 mg/kg	0,33 ± 0,19*
Compuesto del ejemplo 5	Vehículo	1,25 ± 0,30
	3 mg/kg	0,50 ± 0,15*
Compuesto <u>1</u>	Vehículo	1,58 ± 0,23
	0,03 mg/kg	1,17 ± 0,21
	0,1 mg/kg	1,00 ± 0,17*
	0,3 mg/kg	0,58 ± 0,15*
Compuesto <u>11</u>	Vehículo	0,75 ± 0,18
	3 mg/kg	0,67 ± 0,19

(Ejemplo 9)

10 Evaluación del efecto sobre el sistema cardiovascular en ratas anestesiadas

Este método se llevó a cabo según el documento [Experimental Methods in Pharmacology (Métodos Experimentales en Farmacología), 5ª Edición revisada, pág. 168, KYODO ISHO SHUPPAN CO., LTD.]

15 Cada rata Spague-Dawley hembra se anestesió con uretano y se insertó una cánula de polietileno en la arteria carótida común izquierda y se fijó en la misma, para medir la presión sanguínea promedio y la frecuencia cardíaca. Después de confirmar que la presión sanguínea era estable, se administró el fármaco de manera acumulativa y subcutánea y se observaron los cambios en la presión sanguínea promedio y la frecuencia cardíaca durante 30 minutos después de la administración de cada dosis del fármaco de prueba. Los datos se representaron como cantidades de los cambios (presión sanguínea: mm Hg, frecuencia cardíaca: %) en relación a los valores antes de la administración (número de casos: 3 a 8/grupo).

25 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 4, el compuesto de la presente invención no mostró un cambio significativo, a una dosis de 0,3 (la dosis farmacológicamente eficaz) a 3 mg/kg (10 veces la dosis farmacológicamente eficaz), en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo tratado con vehículo. Por otro lado, el compuesto 1 mostró un efecto significativo, a una dosis de 0,3 mg/kg (3 veces la dosis farmacológicamente eficaz), del incremento de la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo tratado con vehículo, y mostró un efecto significativo, a una dosis de 1 mg/kg (10 veces la dosis farmacológicamente eficaz), de disminución de la presión sanguínea. El compuesto 11 también mostró un efecto significativo, a una dosis de 3 mg/kg, del incremento de la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo tratado con vehículo. Se realizó una prueba de diferencia significativa utilizando el test de Student o el test de William, en los que un nivel de significación inferior al 5% se aceptó como significativo (* en la tabla).

[Tabla 4]

Compuesto	Dosis	Cambio en la presión sanguínea (mm Hg)	Cambio en la frecuencia cardíaca (%)
Compuesto del ejemplo 1	Vehículo	-25,7 ± 3,1	115,2 ± 3,4
	0,3 mg/kg	-25,2 ± 4,7	121,7 ± 4,2
	1 mg/kg	-25,4 ± 2,3	126,4 ± 5,1
	3 mg/kg	-25,0 ± 3,6	135,2 ± 8,4
Compuesto <u>1</u>	Vehículo	-14,2 ± 3,0	104,7 ± 0,8
	0,3 mg/kg	-22,2 ± 3,0	120,0 ± 3,8*
	1 mg/kg	-25,8 ± 3,5*	139,0 ± 4,1*
Compuesto <u>11</u>	Vehículo	-14,6 ± 2,5	106,3 ± 1,5
	3 mg/kg	-17,1 ± 3,5	133,5 ± 8,2*

(Ejemplo 10)

5

Evaluación del efecto sobre el sistema cardiovascular en ratas conscientes

Este método se llevó a cabo según el documento [Experimental Methods in Pharmacology (Métodos Experimentales en Farmacología), 5ª Edición revisada, pág. 168, KYODO ISHO SHUPPAN CO., LTD.]

10

Cada rata Spague-Dawley hembra se anestesió con éter y se insertó una cánula de polietileno en la arteria carótida común izquierda y se fijó en la misma, seguido de la introducción subcutánea de una cánula para la administración de fármacos. Después de recuperarse de la anestesia, se midieron la presión sanguínea promedio y la frecuencia cardíaca bajo condiciones de libre movimiento. Después de confirmar que la presión sanguínea era estable, se administró el fármaco de manera subcutánea y se observaron los cambios en la presión sanguínea promedio y la frecuencia cardíaca. Los cambios relativos a los valores antes de la administración se observaron durante 30 minutos después de la administración de cada dosis del fármaco de prueba y se realizaron comparaciones con el grupo tratado con vehículo (cambio en la presión sanguínea: mm Hg, cambio en la frecuencia cardíaca: %) (número de casos: 4 a 5/grupo).

20

Como resultado, tal como se muestra en la tabla 5, el compuesto de la presente invención no mostró un efecto significativo, a una dosis de 0,3 mg/kg (la dosis farmacológicamente eficaz), en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo tratado con vehículo. Por otro lado, el compuesto 1 mostró efectos significativos, a una dosis de 0,1 mg/kg (la dosis farmacológicamente eficaz), de disminución de la presión sanguínea e incremento de la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo tratado con vehículo. El compuesto 11 también mostró un efecto significativo, a una dosis de 3 mg/kg, del incremento de la frecuencia cardíaca en comparación con el grupo tratado con vehículo. Se realizó una prueba de diferencia significativa utilizando el test t de Student o el test de William, en los que un nivel de significación inferior al 5% se aceptó como significativo (* en la tabla).

30

En los ejemplos 9 y 10, se observó que el compuesto de la presente invención presenta muchas menos posibilidades de aparición de efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular que los β_3 agonistas existentes.

[Tabla 5]

35

Compuesto	Dosis	Cambio en la presión sanguínea (mm Hg)	Cambio en la frecuencia cardíaca (%)
Compuesto del ejemplo 1	Vehículo	-0,5 ± 2,3	103,9 ± 1,0
	0,3 mg/kg	-6,5 ± 5,5	107,7 ± 3,5
Compuesto <u>1</u>	Vehículo	7,8 ± 5,3	100,1 ± 2,5
	0,1 mg/kg	-29,5 ± 6,8*	114,5 ± 3,9*
Compuesto <u>11</u>	Vehículo	-8,3 ± 2,5	100,2 ± 1,3
	3 mg/kg	-22,5 ± 5,6	114,5 ± 3,1*

(Ejemplo 11)

Evaluación de la actividad agonista contra los receptores β adrenérgicos humanos

40

Este método se llevó a cabo según el documento [J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 1253 (1994)] o [Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 369, 151 (2004)], utilizando la cantidad de la producción de AMPc como

índice. La actividad agonista contra el receptor β_3 adrenérgico humano se evaluó utilizando células SK-N-MC en presencia de un antagonista de receptor β_1 adrenérgico selectivo (CGP-20712A, 1 μM). La evaluación de las actividades agonistas contra los receptores β_2 y β_1 adrenérgicos humanos se llevó a cabo utilizando cada receptor expresado de manera forzada por células CHO-K1. Sus células se cultivaron en un matraz de cultivo. En el día del ensayo, se separaron y se recogieron con EDTA, seguido de la dispensación en una placa de 384 pocillos para conseguir 10.000 células/pocillo. Se añadió el compuesto de prueba de cada concentración a cada pocillo y se dejó reaccionar en una incubadora de CO_2 a 37°C durante 30 minutos, seguido de la cuantificación del AMPc producido utilizando el kit de detección de AMPc (Perkinelmer). El logaritmo de la concentración de reacción al 50% de cada compuesto de prueba se calculó tomando la reacción por isoproterenol 100 ó 300 nM como el 100%. El fármaco de prueba se añadió hasta 10 μM y en los casos en los que no se observó una reacción no inferior al 50% a esta concentración, el resultado se representó como n.d. (no detectado).

Como resultado, se observó que cualquiera de los compuestos de la presente invención presentaba actividad agonista contra el receptor β_3 adrenérgico humano.

Además, se consideró que todos los compuestos descritos en la presente invención eran excelentes en la selectividad sobre el receptor β_3 y presentaban propiedades similares.

[Tabla 6]

20

Compuesto	β_3	β_2	β_1
Compuesto del ejemplo 1	7,40	5,63	n.d.
Compuesto del ejemplo 2	7,50	n.d.	n.d.
Compuesto del ejemplo 3	7,66	5,97	n.d.
Compuesto del ejemplo 4	7,48	n.d.	n.d.
Compuesto del ejemplo 5	7,14	n.d.	n.d.

n.d.: no detectado a 10 μM

(Ejemplo 12)

25 Actividad de relajación contra músculo liso de vejiga aislado en seres humanos

Este método se llevó a cabo según el documento [J.Urology, 165, 240 (2001)].

30 Se utilizó una parte normal (parte no cancerosa) de la vejiga extraída de un varón humano (32-72 años) mediante cirugía para cáncer de vejiga. Se preparó una sección de vejiga que medía aproximadamente 3 x 10 mm en la solución de nutrientes (solución de Krebs [NaCl 118 mM; KCl 4,7 mM; NaH_2PO_4 1,2 mM; glucosa 10 mM; NaHCO_3 25 mM; $\text{MgCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2 mM; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5 mM]) suficientemente oxigenada con 95% de O_2 + 5% de CO_2 . La muestra se suspendió en un tubo de Magnus relleno con la solución de nutrientes (solución de Krebs) aireado con 95% de O_2 + 5% de CO_2 a 37°C , y se estabilizó bajo una carga de 0,5 g durante 60 minutos o más. La tensión resultante de la muestra de vejiga se registró en un registrador gráfico a través de un transductor de tensión. El compuesto de prueba se aplicó de manera acumulativa aproximadamente cada 10 minutos. El compuesto de prueba se disolvió en agua destilada o una solución acuosa de DMSO al 10% (número de casos: 3 a 4/grupo).

40 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 7, los compuestos de la presente invención mostraron una actividad de relajación, en la muestra aislada, no inferior al 70% a la concentración de 10 μM , tomando la respuesta de relajación por la adición de forskolina 10 μM como el 100%. Sus pEC_{50} fueron 6,15-6,25, y se confirmó que mostraban también un efecto intenso sobre los seres humanos.

[Tabla 7]

45

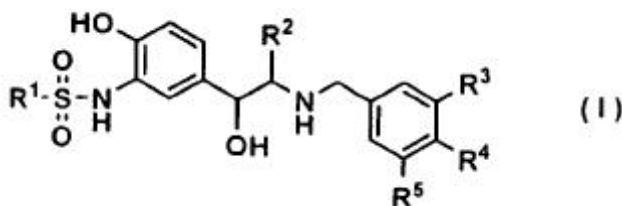
Compuesto	pEC_{50}
Compuesto del Ejemplo 1	6,25
Compuesto del Ejemplo 4	6,15
Compuesto del Ejemplo 5	6,24

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

50 Los derivados de bencilamina nuevos de la presente invención o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar como una composición farmacéutica, en especial un agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria, que contiene el derivado como componente eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de bencilamina representado por la fórmula general (I)



(en el que R¹ es alquilo C₁-C₆, R² es alquilo C₁-C₆, R³ y R⁵ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno, y R⁴ es hidrógeno o alcoxi C₁-C₆)
o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

15

2. Derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en los que:

R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo o tert-butilo; y
R² es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

20

3. Derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1 ó 2, en los que:

R³ y R⁵ son cada uno, independientemente, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro; y
R⁴ es hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

25

4. Derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que:

R² es metilo;
R³ y R⁵ son cada uno, independientemente, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro; y
R⁴ es hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

30

5. Derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que:

R¹ y R² son metilo;
R³ y R⁵ son cada uno, independientemente, metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro; y
R⁴ es hidrógeno o metoxi.

35

6. Derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que:

R¹ y R² son metilo;
R³ y R⁵ son, simultáneamente, metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro; y
R⁴ es hidrógeno.

40

7. Composición farmacéutica que comprende el derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria, que comprende dicho derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

45

9. Utilización de dicho derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria.

50

10. Derivado de bencilamina o la sal de adición del ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en el tratamiento o la prevención de la polaquiuria o incontinencia urinaria.

55

60