

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 500**

51 Int. Cl.:

C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2010 E 10786192 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2441760**

54 Título: **Compuesto que tiene una actividad de contracción muscular del detrusor y una actividad de relajación muscular del esfínter uretral**

30 Prioridad:

10.06.2009 JP 2009139657
09.11.2009 JP 2009256008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2014

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es:

OHMOTO, KAZUYUKI;
KINOSHITA, AKIHIRO;
MATSUYA, HIDEKAZU y
OKADA, HIROKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 444 500 T3

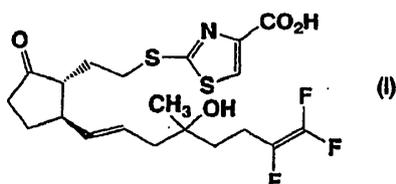
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuesto que tiene una actividad de contracción muscular del detrusor y una actividad de relajación muscular del esfínter uretral

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad de contracción de detrusor de la vejiga y una actividad relajante del esfínter uretral, representado por la fórmula (1):



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen a continuación, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo, una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo (de aquí en adelante, el compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo, el solvato del mismo, el profármaco del mismo, la mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o el clatrato de ciclodextrina del mismo se denominan también simplemente como "compuesto de la presente invención"). La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como ingrediente activo.

Técnica anterior

Con respecto a un síntoma en el que la vejiga no puede ser vaciada (vaciado incompleto de la vejiga) como resultado de contracción de micción insuficiente, recientemente se ha propuesto una nueva terminología de la vejiga hipoactiva.

La vejiga hipoactiva es causada por la disfunción de la contracción de la vejiga, es decir, una afección clínica en donde se reduce la contractilidad del detrusor de la vejiga (hipoactividad del detrusor), o una combinación de disfunción de relajación uretral (disfunción de paso del tracto urinario inferior), es decir, una afección clínica con insuficiente relajación del esfínter uretral y disfunción de la contracción de la vejiga, que se clasifica en vejiga neurogénica hipoactiva, vejiga hipoactiva miogénica, hipofunción de la vejiga inducida por fármacos, vejiga hipoactiva relacionada con la edad, y vejiga hipoactiva inducida por otros factores (p. ej., vejiga hipoactiva debido a la menor obstrucción del tracto urinario, infecciones y estrés *etc.*) dependiendo de las causas.

Los ejemplos de las enfermedades causantes de la vejiga neurogénica de baja actividad incluyen: trastornos de los nervios periféricos tales como diabetes, hernia de disco, estenosis del canal espinal, síndrome de Guillain-Barre, y neuritis periférica inducida herpes zóster; enfermedades de la médula espinal, por ejemplo, lesión de la médula espinal supranuclear, tumor en la médula espinal, espondilosis cervical, enfermedades vasculares de la médula espinal, espina bífida, mielomeningocele y síndrome de médula anclada; y enfermedades cerebrales, tales como demencia, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, degeneración espinocerebelosa, atrofia olivopontocerebelosa (OPCA), síndrome de Shy-Drager, tumor cerebral, esclerosis múltiple, traumatismo cerebral y encefalitis *etc.* En algunos casos, la vejiga hipoactiva está causada por una lesión quirúrgica del nervio pélvico, el nervio hipogástrico o el nervio pudiendo que controla las funciones de vaciado después de operaciones quirúrgicas de vísceras pélvicas (cáncer uterino o cáncer de recto).

La vejiga miogénica de baja actividad está causada en gran parte por una disminución de la actividad criptogénica del detrusor de la vejiga.

Los ejemplos de la vejiga hipoactiva inducida por fármacos incluyen la vejiga hipoactiva desarrollada por fármacos anticolinérgicos, fármacos que inhiben la liberación de acetilcolina y otros factores.

Adicionalmente, las personas ancianas generalmente exhiben disuria causada por la actividad de la vejiga debilitada, y como resultado, la vejiga hipoactiva relacionada con la edad se convierte en un problema importante en una sociedad que envejece.

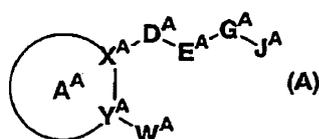
Otros ejemplos de los factores que causan la vejiga hipoactiva incluyen la obstrucción del tracto urinario inferior causada por hiperplasia prostática, contractura del cuello de la vejiga o prolapso uterino, infecciones tales como la cistitis y la uretritis, y el estrés (véanse los Documentos No de Patente 1, 2 y 3).

Para el tratamiento de la vejiga hipoactiva, se utilizan medicamentos que aumentan la contractilidad del detrusor de la vejiga o reducen la resistencia uretral a través de la relajación del esfínter uretral. Por ejemplo, agentes colinérgicos, tales como inhibidores de betanecol y acetilcolinesterasa, tales como distigmina, se utilizan como fármacos para mejorar la contractilidad del detrusor de la vejiga. Sin embargo, el betanecol también contribuye a la contracción del detrusor de la vejiga en el período de recogida de orina, lo que provoca daño a la función de recogida de orina de la vejiga, y al mismo tiempo, tiene efectos secundarios tales como lagrimeo, sudor, trastornos gastrointestinales, dolor abdominal *etc.* Por lo tanto, está contraindicado en mujeres embarazadas, y pacientes que sufren de úlcera péptica, obstrucción del tracto intestinal orgánico, asma, hipertiroidismo *etc.* En cuanto a los inhibidores de la acetilcolinesterasa, por ejemplo, se han utilizado distigmina y neostigmina. Puesto que los inhibidores de la acetilcolinesterasa potencian la actividad de la acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas pélvicas en la micción mejorando la contracción del detrusor de la vejiga en la micción, se considera que son excelentes medicamentos cuando se toma en consideración el mecanismo fisiológico de la micción. Sin embargo, puesto que la distigmina contrae el músculo detrusor de la vejiga y también causa la contracción del esfínter uretral debido a una potente actividad de tipo nicotina de la misma aumenta la resistencia uretral, la eficiencia de vaciado no es buena y los efectos en términos de aplicación clínica son insuficientes. Adicionalmente, también se ha señalado el riesgo de vaciado de alta presión (véase el Documento No de Patente 4).

En cuanto a los fármacos para relajar el esfínter de la uretra y reducir la resistencia uretral, por ejemplo, se han utilizado antagonistas de los receptores α_1 , tales como tamsulosina, prazosina, alfuzosina, naftopidilo, urapidilo *etc.* y se informa de que son eficaces para la mejora de síntomas subjetivos, tales como la sensación de orina residual y la nicturia. Sin embargo, ya que hay efectos antihipertensivos, incluyendo hipotensión ortostática *etc.* como efecto secundario se debe tener cuidado para su administración. Adicionalmente, no ha habido ningún informe que demuestre efectos satisfactorios sobre la vejiga hipoactiva.

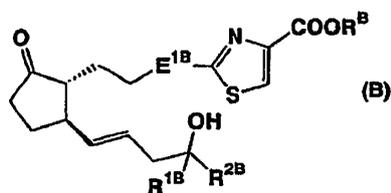
Es decir, los medicamentos usados actualmente para el tratamiento de la vejiga hipoactiva no son clínicamente satisfactorios en términos de efectos terapéuticos y de seguridad.

Por otro lado, el Documento de Patente 1 describe un compuesto para mejorar el flujo sanguíneo en los tejidos del nervio de cola de caballo, representado por la fórmula (A):



en donde el anillo A^A representa un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, o puede tener adicionalmente sustituyentes, X^A e Y^A representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono, D^A representa un grupo hidrocarbonado que puede tener sustituyentes, E^A representa un enlace, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre que puede estar oxidado, G^A representa un enlace, un grupo hidrocarbonado que puede tener sustituyentes o un grupo heterocíclico que puede tener sustituyentes, J^A representa un grupo ácido que puede estar protegido, y W^A representa un grupo hidrocarbonado que puede tener sustituyentes. Adicionalmente, se describe que el compuesto representado por la fórmula (A) es efectivo para el trastorno de la vejiga causado por la compresión de la cola de caballo (véase el Documento de Patente 1.).

Adicionalmente, un compuesto que tiene una actividad de regeneración de los nervios o de protección, representado por la fórmula (B):



en donde E^{1B} representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre que puede estar oxidado, R^B representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado alifático C_1-C_6 , R^{1B} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarbonado alifático C_1-C_4 , y R^{2B} representa un grupo hidrocarbonado que puede tener los sustituyentes descritos (véase el Documento de Patente 2.).

El compuesto de la presente invención no ha sido descrito en ninguna publicación.

Adicionalmente, no se describe ni se sugiere en ningún lugar que: el compuesto de la presente invención actúa sobre el detrusor de la vejiga y del esfínter uretral para mejorar la contractilidad del detrusor de la vejiga y relajar el esfínter uretral por otro lado; puede mejorar la disfunción de la contracción de la vejiga o la disfunción de la relajación uretral mediante ambas actividades; y exhibe eficacia contra la vejiga hipoactiva, incluyendo la miogénica, la inducida por fármacos, la relacionada con la edad *etc.* Adicionalmente, no se describe ni sugiere que el compuesto de la presente invención tiene poco riesgo de efectos secundarios sobre el sistema urinario, el sistema circulatorio y el sistema digestivo, y tiene excelente farmacocinética, incluyendo la capacidad de absorción oral, la estabilidad metabólica y la duración de la eficacia.

10 **Documentos de la técnica anterior**

Documentos de patente

Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2005/053707

Documento de Patente 2: Folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788

Documentos No de Patente

Documento No de Patente 1: Nursing Standard, 11-17 de Mayo de 2005; 19(35): 57-64; cuestionario 66-7.

Documento No de Patente 2: Practice of Intractable and Chronic Dysuria, Urology View, vol. 2(5), págs. 57-65, 2004

Documento No de Patente 3: The standardization of terminology in functions of lower urinary tract: report from the International Continence Society (ICS) Standardization Steering Committee, Journal of The Japan Neurogenic Bladder Society, vol. 14(2), págs 104-118, presentada el 20 de Diciembre de 2003

Documento No de Patente 4: Diagnosis and Therapy of Neurogenic Bladder, 2ª Ed., págs. 105-106, pág. 139, Igaku-Shoin Ltd. (1990).

Resumen de la invención

30 **Problemas a resolver por la invención**

Dado que los agentes colinérgicos, los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas del receptor $\alpha 1$, que se han utilizado para el tratamiento de la vejiga hipoactiva, solo tienen cualquiera de una actividad para mejorar la contractilidad del detrusor de la vejiga o una actividad para relajar el esfínter uretral como mecanismos de acción de los mismos, exhiben efectos insuficientes en términos de su aplicación clínica. Además, ya que los fármacos actúan sobre el sistema nervioso autónomo, se ha señalado la expresión de efectos secundarios en otros órganos además de la vejiga.

Bajo tales circunstancias, existe una necesidad de un fármaco que actúe sobre los músculos lisos que participan en la micción, en particular el detrusor de la vejiga y el esfínter uretral, para contraer la vejiga y relajar la uretra, que consiga unos efectos de micción muy elevados.

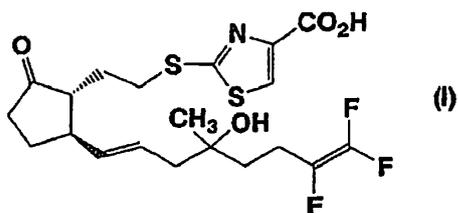
Puesto que las enfermedades crónicas, tales como la vejiga hipoactiva, requieren la administración a largo plazo de medicamentos, hay una necesidad de agentes terapéuticos que tengan poco riesgo de efectos secundarios y se puedan administrar por vía oral cuando se tome en consideración la seguridad y la comodidad de los pacientes.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de una extensa investigación, los autores de la presente invención encontraron que el compuesto de la presente invención actúa sobre dos músculos lisos, esto es, el detrusor de la vejiga y el músculo liso de la uretra, para exhibir dos actividades sorprendentes de mejora de la contracción del detrusor de la vejiga y de relajación del esfínter uretral por otro lado, y se puede proporcionar en forma de un agente terapéutico muy potente para la vejiga hipoactiva para mejorar tanto la disfunción de la contracción de la vejiga y la disfunción de la relajación uretral. Los autores de la presente invención también encontraron que el compuesto de la presente invención presenta poco riesgo de efectos secundarios sobre el sistema urinario, el sistema circulatorio y el sistema digestivo, y tiene una excelente farmacocinética incluyendo la capacidad de absorción oral, la estabilidad metabólica, la duración de eficacia *etc.* para completar la presente invención.

A saber, la presente invención se refiere a:

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

.....
representa una configuración α ;

.....
representa una configuración β ; y

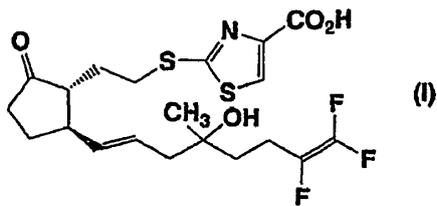
.....
representa una configuración α , una configuración β o una mezcla arbitraria de las mismas, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), o una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

2. El compuesto del apartado 1 anterior, en donde el compuesto es

- (1) ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (2) ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, o
- (3) ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4R)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

3. La mezcla en una proporción arbitraria del apartado 1 anterior, en donde el compuesto es el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, y el diastereoisómero es el ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

4. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula (I):



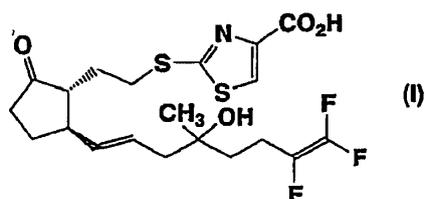
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha definido en el apartado 1 anterior, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), o una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

5. La composición farmacéutica del apartado 4 anterior, en donde la composición farmacéutica es un agente para contraer el detrusor de la vejiga y relajar el esfínter uretral;

6. La composición farmacéutica del apartado 5 anterior, en donde la composición farmacéutica es un agente para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral;

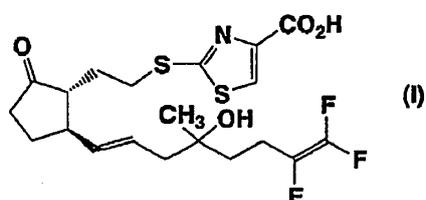
7. La composición farmacéutica del apartado 6 anterior, en donde la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral es la vejiga hipoactiva;

8. Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula (I):



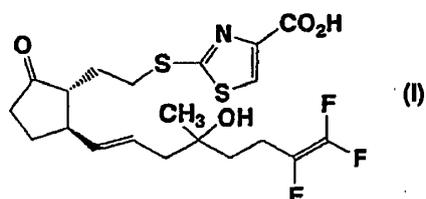
5 en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, y al menos un fármaco seleccionado entre los antagonistas de los receptores $\alpha 1$ y los inhibidores de acetilcolinesterasa combinados.

10 9. Un compuesto representado por la fórmula (I):



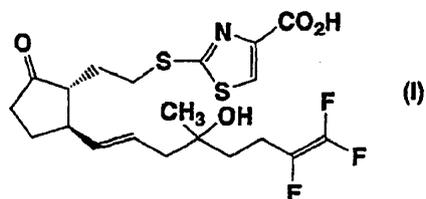
15 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en el apartado 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para su uso en la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral.

20 10. Un compuesto representado por la fórmula (I):



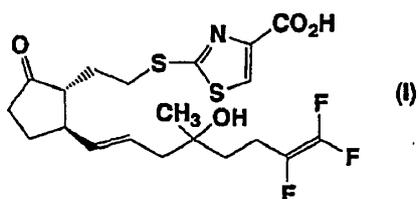
25 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en el apartado 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral.

30 11. El uso de un compuesto representado por la fórmula (I):



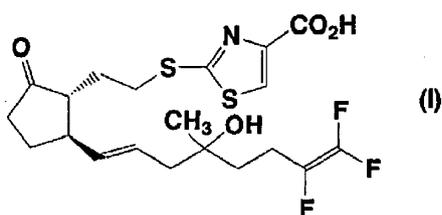
35 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en el apartado 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para la preparación de un agente para la contracción del detrusor de la vejiga y un agente para la relajación del esfínter uretral;

12. El uso de un compuesto representado por la fórmula (I):



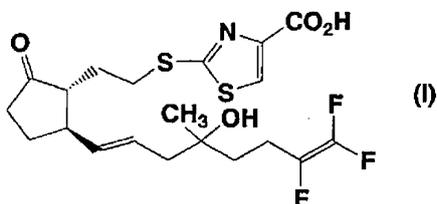
5 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en el apartado 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo, que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereoisómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para la preparación de un agente para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral;

10 13. Un compuesto representado por la fórmula (I):



15 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para su uso en la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral;

20 14. Un compuesto representado por la fórmula (I):



25 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se define en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral.

30 Efectos de la invención

35 El compuesto de la presente invención tiene una actividad de contracción del detrusor de la vejiga y una actividad relajante del esfínter uretral. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede utilizar para mejorar la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es eficaz como agente para la prevención y/o el tratamiento de la vejiga hipoactiva. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es eficaz como agente para mejorar diversos síntomas asociados con la vejiga hipoactiva.

40 El compuesto de la presente invención tiene poco riesgo de efectos secundarios sobre el sistema urinario. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención no muestra ningún síntoma de almacenamiento, tal como la reducción de capacidad de la vejiga que ofrece un alto riesgo para los pacientes que sufren de enfermedades urológicas, en una dosis eficaz.

Puesto que el compuesto de la presente invención ocasiona pequeños cambios en la presión arterial o la frecuencia cardiaca en la administración a altas dosis, así como a una dosis eficaz, el compuesto de la presente invención tiene

poco riesgo de efectos secundarios en los pacientes que sufren de enfermedades circulatorias, tales como la hipertensión. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene poco efecto sobre la función cardíaca.

5 El compuesto de la presente invención no presenta efectos secundarios sobre el sistema digestivo, por ejemplo, síntomas digestivos, tales como la diarrea, en la administración a una dosis eficaz.

El compuesto de la presente invención tiene una buena permeabilidad de la membrana y capacidad de absorción oral superior.

10 El compuesto de la presente invención es estable frente al metabolismo hepático y tiene un bajo aclaramiento sistémico. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ejercer eficacia del fármaco sostenida.

Como se describió anteriormente, el compuesto de la presente invención tiene efectos de micción muy potentes, alta seguridad, y farmacocinética superior.

15

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto del compuesto de la presente invención sobre el volumen de orina residual (gráfico superior) y la capacidad de la vejiga (gráfico inferior) en los modelos de vejiga hipoactiva.

20 La Fig. 2 muestra los efectos de un compuesto comparativo sobre el volumen de orina residual (gráfico superior) y capacidad de la vejiga (gráfico inferior) en los modelos de vejiga hipoactiva.

La Fig. 3 muestra los efectos del compuesto de la presente invención y un compuesto comparativo sobre la presión arterial en ratas normales.

25 La Fig. 4 muestra los efectos del compuesto de la presente invención y un compuesto comparativo sobre el ritmo cardíaco en ratas normales.

La Fig. 5 muestra los efectos del compuesto de la presente invención sobre la presión arterial en ratas hipertensas.

La Fig. 6 muestra los efectos de un compuesto comparativo sobre la presión arterial en ratas hipertensas.

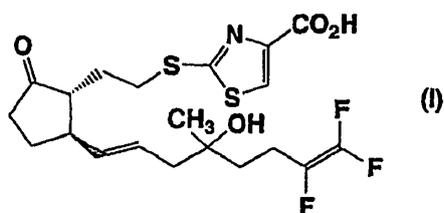
30 La Fig. 7 muestra el rendimiento cardíaco del compuesto de la presente invención (gráfico superior) y un compuesto comparativo (gráfico inferior) en monos cynomolgus.

La Fig. 8 muestra los productos dobles del compuesto de la presente invención (gráfico superior) y un compuesto comparativo (gráfico inferior) en monos cynomolgus.

Modo de llevar a cabo la invención

35

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I):



40 en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo, que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como ingrediente activo.

45

A menos que se indique específicamente lo contrario en el presente documento, resulta evidente para los expertos en la técnica que el símbolo

 representa un enlace hacia la parte posterior del papel (es decir, configuración α); el símbolo

50

 representa un enlace a la parte anterior del papel (es decir, configuración β), y el símbolo

 representa configuración α, configuración β o una mezcla de las mismas.

55 Como compuesto de la presente invención, se prefiere

(1) ácido 2-[(2-[(1R,SR)-2-oxo-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(2) ácido 2-[(2-[(1R,SR)-2-oxo-S-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, o

5 (3) ácido 2-[(2-[(1R,SR)-2-oxo-5-[(1E,4R)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico. Específicamente, se prefiere el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 17) descrito en el Ejemplo 17.

10 Como sal, se prefiere una soluble en agua. Los ejemplos de las sales adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio, sodio *etc.*), Sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, potasio, magnesio *etc.*), sales de amonio, sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina *etc.*) y sales de adición de ácido.

15 Las sales de adición de ácido son preferiblemente las solubles en agua. Los ejemplos de las sales de adición de ácido adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, fosfatos y nitratos y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, lactatos, tartratos, benzoatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, isetionatos, glucuronatos y gluconatos.

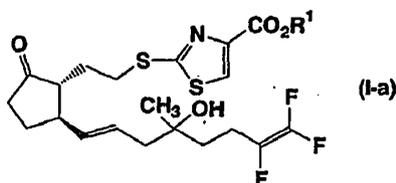
20 El compuesto representado por la fórmula (I) y las sales del mismo también se pueden convertir en los solvatos correspondientes por medio de cualquier método adecuado.

25 Es preferible que el solvato tenga una baja toxicidad y sea soluble en agua. Los ejemplos de los solvatos adecuados incluyen solvatos de agua y alcoholes (por ejemplo, etanol *etc.*).

El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo se refiere a un compuesto que se convierte *in vivo* en el compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo, por ejemplo, mediante reacciones enzimáticas y reacciones con el ácido gástrico. El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto en el que el grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula (I) es esterificado con metilo, esterificado con etilo, esterificado con propilo, esterificado con isopropilo, esterificado con butilo, esterificado con isobutilo, esterificado con terc-butilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, esterificado con ftalidilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o esterificado con 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo). Estos compuestos se pueden preparar por medio de métodos conocidos en la técnica. El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede ser una forma o bien solvatada o bien no solvatada. El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede ser uno que se convierte en el compuesto representado por la fórmula (I) en condiciones fisiológicas, como se describe en "Development of Medicines", Vol. 7, "Molecular Design", págs. 163-198, publicado por HirokawaShoten en 1990.

45 El compuesto representado por la fórmula (I) puede estar marcado con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I o ^{125}I *etc.*).

El profármaco del compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo puede ser, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (Ia):



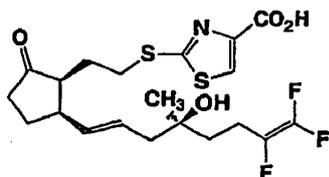
50 en donde R^1 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo *etc.*, y los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

55 El compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo, el solvato del mismo, el éster profármaco del mismo o la mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria se puede convertir en un clatrato de ciclodextrina utilizando α -, β - o γ -ciclodextrina o una mezcla de las mismas mediante cualquier de los métodos descritos en las memorias descriptivas especificaciones de la Publicación de Patente Japonesa Núms. JP-B-S50-3362, JP-B-S52-31404 y JP-B-S61-52146. Mediante la conversión en el clatrato de ciclodextrina, puesto que la

estabilidad se incrementa y la solubilidad en agua se incrementa, el compuesto es conveniente en el caso de su uso como medicamento. La inclusión del compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo, el solvato del mismo o el profármaco del mismo en la ciclodextrina se puede determinar mediante calorimetría de barrido diferencial o análisis de difracción de rayos X de polvo.

La presente invención incluye una mezcla de diastereoisómeros de un diastereómero del compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (I) en una proporción arbitraria.

Por ejemplo, existe el ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 20):



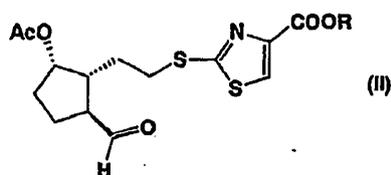
como un diastereómero.

A este respecto, puesto que es preferible la mezcla en una proporción arbitraria, la mezcla en donde una proporción del diastereoisómero del mismo con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) es de 1 a 20% basándose en el compuesto representado por la fórmula (I). Es más preferible la mezcla en donde la proporción del compuesto representado por la fórmula (I): el diastereoisómero = 09:01.

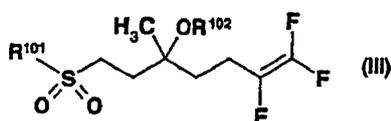
[Métodos de preparación del compuesto de la presente invención]

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar modificando y combinando apropiadamente métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en los folletos de la Publicación Internacional Núm. WO 2005/053707, la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788 y Synlett 2002, Núm. 1, 239-242 y Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), los métodos que se muestran a continuación o los métodos mostrados en los Ejemplos.

Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar sometiendo un compuesto de Fórmula (II):



en donde Ac representa un grupo acetilo, R representa un grupo protector para el grupo carboxilo (por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo etc.), y un compuesto de fórmula (III):



en donde R¹⁰¹ representa un grupo arilo (por ejemplo, 1-fenil-1H-tetrazolilo, fenilo etc.), R¹⁰² es un grupo protector (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo etc.), a las siguientes reacciones, y desprotegiendo y oxidando adicionalmente el grupo acetilo, seguido de la desprotección del grupo protector.

Se conocen las reacciones entre el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (III). Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base (por ejemplo, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamido de litio o butil litio etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano anhidro, dimetoxietano, tolueno o dimetilformamida etc.) A una temperatura de aproximadamente -100 a -20°C.

Las reacciones de desprotección de los grupos protectores, tales como el grupo acetilo, se conocen en la técnica y pueden ser llevadas a cabo mediante el siguiente procedimiento.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxilo incluyen un grupo alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo, un grupo alilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo fenacilo *etc.*

5 Los ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo incluyen metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirano (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Alloc) o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc) *etc.*

10 Además de estos grupos protectores, se puede utilizar cualquier grupo que se pueda desproteger fácilmente y de forma selectiva como grupo protector para el grupo carboxilo o hidroxilo. Por ejemplo, se pueden utilizar los grupos protectores son descritos por T. W. Greene, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

15 Las reacciones de desprotección de los grupos protectores para un grupo carboxilo o hidroxilo son bien conocidas en la técnica, por ejemplo:

- (1) Desprotección mediante hidrólisis alcalina,
- (2) Desprotección en condiciones ácidas,
- (3) Desprotección mediante hidrogenólisis,
- 20 (4) Desprotección utilizando grupos sililo,
- (5) Desprotección utilizando metales, y
- (6) Desprotección utilizando complejos metálicos.

Estos métodos se explicarán ahora en detalle.

25 (1) La desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio *etc.*), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio *etc.*), un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio *etc.*), una solución acuosa de los mismos, o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano *etc.*) a una temperatura de aproximadamente 0 a
30 aproximadamente 40°C.

(2) La desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico *etc.*), un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico *etc.*) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético *etc.*) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol *etc.*) a una
35 temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C.

(3) La desprotección mediante hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, un disolvente con una base de éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico *etc.*), un disolvente con una base de alcohol (por ejemplo, metanol, etanol *etc.*), un disolvente con una base de benceno (por ejemplo, benceno, tolueno *etc.*), un disolvente con una base de cetona (por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona *etc.*), un disolvente con una base de nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo *etc.*), un disolvente con una base de amida (por ejemplo, dimetilformamida *etc.*), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla disolvente de dos o más de los mismos) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney *etc.*), en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de formiato de amonio a presión ambiente o bajo presión de compresión a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 200°C.

(4) Se puede llevar a cabo la desprotección utilizando grupos sililo, por ejemplo, utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano o acetonitrilo *etc.*) que es miscible con agua a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C.

(5) La desprotección utilizando metales puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón a un pH de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 7,2, o una mezcla disolvente de los mismos con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano *etc.*) en presencia de polvo de zinc a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C, si fuera necesario, con sonicación.

(6) La desprotección utilizando complejos metálicos se lleva a cabo, por ejemplo, utilizando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(trifenilfosfina)-dicloruro de paladio (II), acetato de paladio (II) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) *etc.*) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano o etanol *etc.*), agua o una mezcla disolvente de los mismos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina o pirrolidina *etc.*), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico o ácido 2-etilhexanoico *etc.*) y/o un ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio o 2-etilhexanoato de potasio *etc.*),
60

con o sin un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina *etc.*), a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 40°C.

5 Además de estos, las reacciones de desprotección también puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos por T. W. Greene, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

A pesar de que puede ser fácilmente conocido por los expertos en la técnica, mediante la selección de las reacciones de desprotección, el ingrediente activo deseado de la presente invención se puede preparar fácilmente.

10 La oxidación es conocida en la técnica y puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando el reactivo TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo) y un reoxidante (peróxido de hidrógeno acuoso, hipoclorito de sodio, ácido 3-cloroperbenzoico, diacetato de yodobenceno, peroximonosulfato de potasio (Oxone[®] *etc.*) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, agua *etc.*) o una mezcla
15 disolvente de los mismos en presencia o ausencia de una sal de amonio cuaternario (cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio *etc.*), en presencia o ausencia de una sal inorgánica (bromuro de sodio, bromuro de potasio *etc.*) o en la presencia o ausencia de una base inorgánica (hidrogenocarbonato de sodio, acetato de sodio *etc.*) a una temperatura de aproximadamente -20 a aproximadamente 60°C.

20 Los compuestos como materias primas de partida en las reacciones descritas en la presente memoria descriptiva son conocidos en la técnica o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (II) se puede preparar, por ejemplo, mediante el método descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788. El compuesto representado por la fórmula (III) se puede preparar, por ejemplo, mediante los métodos descritos en los Ejemplos descritos a continuación.

25 Las reacciones descritas en la presente memoria pueden llevarse a cabo utilizando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o microondas en caso de reacciones con calentamiento, lo que resulta evidente para los expertos en la técnica.

30 En las reacciones descritas en la presente memoria descriptiva, se puede utilizar adecuadamente un reactivo sólido contenido en un polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno y glicol de polietileno *etc.*).

35 En las reacciones descritas en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse mediante técnicas generales, por ejemplo, destilación a presión ambiente o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, cromatografía con resina de intercambio iónico, cromatografía con resina captadora, cromatografía en columna, lavado, recristalización *etc.* La purificación se puede llevar a cabo después de cada reacción o después de varias reacciones.

[Toxicidad]

40 El compuesto de la presente invención ocasiona menos efectos secundarios y por lo tanto es lo suficientemente seguro para su uso como medicamento.

[Aplicaciones a medicamentos]

45 El compuesto de la presente invención actúa sobre dos músculos lisos, *es decir*, el detrusor de la vejiga y el esfínter uretral, asociados con la vejiga hipoactiva. El compuesto de la presente invención tiene la capacidad de mejorar la contractilidad del detrusor de la vejiga y de relajar el esfínter uretral por otro lado. En general, los fármacos que actúan sobre los músculos lisos inducen la contracción de los músculos lisos en cualquier lugar si las drogas promueven la contracción o inducen la relajación de los músculos lisos en cualquier lugar si los medicamentos promueven la relajación. No existe tal compuesto como compuesto de la presente invención que promueva la
50 contracción de algunos músculos lisos, a la vez que promueva la relajación de otros músculos lisos al mismo tiempo.

Puesto que el compuesto de la presente invención actúa sobre los músculos lisos, particularmente el detrusor de la vejiga y el esfínter uretral, promoviendo la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral,
55 éste puede mejorar la disfunción de la contracción de la vejiga y relajación de la disfunción uretral y es por lo tanto eficaz como agente para la prevención y/o el tratamiento de la vejiga hipoactiva. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es eficaz como agente para aliviar diversos síntomas asociados con la vejiga hipoactiva, por ejemplo, flujo de orina lento, flujo de orina dividido, flujo de orina bloqueado, retraso de la micción, vaciado de la presión abdominal, sensación de orina residual, incontinencia por sobrecarga, anuresis y/o gota de orina después de la micción. El compuesto de la presente invención es particularmente eficaz como agente para mejorar el flujo de
60 orina dividido, el flujo de orina bloqueado, el vaciado de la presión abdominal, la sensación de orina residual, la incontinencia por rebosamiento, la anuresis y/o la gota de orina después de la micción.

El compuesto de la presente invención también es eficaz en la prevención y/o el tratamiento de la estenosis del canal espinal, la espondilosis cervical, las enfermedades del sistema nervioso periférico, las enfermedades inmunitarias (esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, reumatismo articular crónico, enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, respuestas de rechazo después de trasplante de órganos, etc.), las enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma bronquial, inflamación nasal alérgica, inflamación conjuntiva alérgica, dermatitis atópica, alergia a los alimentos etc.), la muerte de células nerviosas, la dismenorrea, el parto prematuro, el aborto, la calvicie, enfermedades de la retina neural, tales como el glaucoma, la disfunción eréctil, la artritis, las lesiones de pulmón, el fibroma, el enfisema, la bronquitis, las enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias, las lesiones del hígado, la hepatitis aguda, la cirrosis, el choque, la nefritis (por ejemplo, nefritis aguda, nefritis crónica etc.), la disfunción renal, la pancreatitis, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis, el síndrome hemofagocítico, el síndrome de activación de los macrófagos, la enfermedad de Still, la enfermedad de Kawasaki, las lesiones por quemadura, las enfermedades granulomatosas sistémicas, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el hipercitoquinemia durante la diálisis, la disfunción múltiple de órganos, las enfermedades óseas (fractura ósea, refractura, fractura intratable, disfunción de la adherencia del hueso, falsa articulación, osteohalístéresis, enfermedad ósea de Paget, espondilitis rígida, metástasis ósea del cáncer, artrosis deformante, degradación del hueso-cartilago en sus enfermedades similares etc.).

El compuesto de la presente invención y otros fármacos, se pueden administrar combinados con otros fármacos con el propósito de 1) complementar y/o mejorar los efectos profilácticos y/o terapéuticos del compuesto, 2) mejorar la farmacocinética y absorción de la compuesto, reducir la dosis del compuesto, y/o 3) aliviar los efectos secundarios del compuesto.

Con respecto al agente de combinación del compuesto de la presente invención y otros fármacos, éste se puede administrar combinado con otros medicamentos en forma de una mezcla en la que los dos ingredientes se mezclan en una preparación o en preparaciones separadas. La administración de los dos ingredientes en preparaciones separadas incluye la administración simultánea y administración con un intervalo de tiempo. En la administración con un intervalo de tiempo, es posible que el compuesto de la presente invención se administre de antemano y los otros fármacos se administren más tarde o es posible que los otros fármacos se administren de antemano y el compuesto de la presente invención se administre más tarde, en donde los modos de administración de los dos ingredientes pueden ser los mismos o diferentes entre sí.

Los ejemplos de los fármacos adecuados para complementar y/o mejorar los efectos del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina y neostigmina etc.) y antagonistas del receptor $\alpha 1$ (por ejemplo, tamsulosina, prazosina, alfuzosina, naftopidilo, urapidilo etc.).

No hay ninguna limitación concreta sobre la razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto a los otros fármacos.

Los otros fármacos pueden ser una combinación de fármacos de la misma clase o dos o más clases diferentes.

El otro fármaco para complementar y/o mejorar los efectos del compuesto de la presente invención incluyen no sólo los fármacos encontrados en la actualidad y los fármacos encontrados basándose en el mecanismo anterior.

En caso en el que se utilice un agente de combinación del compuesto de la presente invención con los otros fármacos para los fines anteriormente mencionados, éste se administra por lo general sistémicamente o localmente, o por vía oral o parenteral.

Aunque la dosis puede variar dependiendo del tipo de fármaco y puede depender de la edad, el peso, los síntomas, los efectos terapéuticos deseados, los métodos de administración, el tiempo de tratamiento etc., El compuesto de la presente invención puede administrarse habitualmente por vía oral a una dosis que varía de 1 ng a 100 mg cada vez por adulto una vez o varias veces al día o, se puede administrar parenteralmente a una dosis que varía de 0,1 ng a 10 mg cada vez por adulto una vez o varias veces al día o, alternativamente, se puede administrar de forma continua por vía intravenosa durante un período de 1 a 24 horas por día.

Puesto que la dosis puede variar dependiendo de diversas condiciones como las descritas anteriormente, hay un caso en donde la dosis es suficiente con una cantidad menor que la dosis se ha descrito anteriormente, mientras que hay un caso en donde es necesaria la administración con mayor alcance que el ámbito de aplicación descrito anteriormente.

En el caso de que se administren el compuesto de la presente invención o el agente de combinación del compuesto de la presente invención y otro fármaco, estos se pueden utilizar en forma de preparaciones sólidas internas o preparaciones líquidas internas para la administración oral e inyectable, preparaciones externas, supositorios e inhalaciones etc. para la administración parenteral.

Los ejemplos de las preparaciones sólidas internas adecuados para la administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

5 Las preparaciones sólidas internas se pueden preparar utilizando sólo uno o más ingredientes activos o mezclando uno o más ingredientes activos con, por ejemplo, un excipiente (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón *etc.*), un aglutinante (hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, metasilicato de magnesio y aluminio *etc.*), un disgregante (carboximetilcelulosa de calcio *etc.*), un lubricante (estearato de magnesio *etc.*), un estabilizador o un coadyuvante de la disolución (ácido glutámico, ácido asparragínico *etc.*) con la formulación mediante mecanismos conocidos en la técnica. Si fuera necesario, las preparaciones sólidas pueden ser recubiertas con un agente de recubrimiento (por ejemplo, azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa *etc.*) y puede ser recubiertas con dos o más capas. También se incluyen cápsulas de materiales absorbibles, por ejemplo, de gelatina.

15 Ejemplos de preparaciones líquidas internas adecuadas para la administración oral incluyen soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables, agentes suspensores, agentes emulsionantes, jarabes, elixires *etc.* En tal preparación líquida, se disuelven, suspenden o emulsionan una o más sustancias activas en un diluyente que se utiliza generalmente en la técnica (por ejemplo, agua destilada, etanol, una mezcla disolvente de los mismos *etc.*). Las preparaciones líquidas pueden contener un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente saborizante, un agente aromático, un conservante, un agente 20 tamponador, *etc.*

Las formulaciones externas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, cataplasmas, parches, linimentos, aerosoles, inhalaciones y aerosoles. Dicha preparación incluye una o más sustancias activas y se prepara por medio de métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica.

25 Las pomadas se preparan por medio de métodos conocidos o comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una pomada triturando o fundiendo una o más sustancias activas en una base. La base de la pomada se selecciona de entre las conocidas o comúnmente utilizadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de pomada incluyen ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, adipato, miristato, palmitato, estearato, oleato *etc.*), ceras (cera de abejas, cera dura, ceresina *etc.*), tensioactivos (polioxietilenaquileterfosfato *etc.*), alcoholes superiores (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico *etc.*), aceite de silicona (dimetilpolisiloxano, *etc.*), hidrocarburos (Vaselina hidrófila, Vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida *etc.*), glicoles (etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, Macrogoles *etc.*), aceites vegetales (aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, *etc.*), aceites 30 animales (aceite de visón, aceite de huevo, escualano, escualeno *etc.*), agua, aceleradores de la absorción, y agentes antipruriginosos. Estas bases de pomada se pueden usar solas o en forma de una mezcla de dos o más de las mismas. Los ungüentos pueden incluir adicionalmente un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un aroma, *etc.*

40 Los geles se preparan mediante métodos conocidos o comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un gel fundiendo una o más sustancias activas en una base. La base de gel se selecciona entre las conocidas o comúnmente utilizadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de gel incluyen alcoholes inferiores (etanol, alcohol isopropílico *etc.*), agentes gelificantes (carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa *etc.*), agentes neutralizantes (trietanolamina, diisopropanolamina *etc.*), tensioactivos (monoestearato de polietilenglicol *etc.*), tensioactivos, agua, aceleradores de la absorción, y agentes antipruriginosos. Estas bases de gel se pueden utilizar solas o en forma de una mezcla de dos o más de las mismas. Los geles pueden incluir 45 adicionalmente un conservante, un antioxidante, un aroma, *etc.*

50 Las cremas se preparan por medio de métodos conocidos o comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una crema fundiendo o emulsionando una o más sustancias activas en una base. La base de crema se selecciona de entre las conocidas o comúnmente utilizadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de crema incluyen ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polihidroxilados (propilenglicol, 1,3-butileno, *etc.*), alcoholes superiores (2-hexildecanol, cetanol *etc.*), emulsionantes (polioxietilenaquileteres, ésteres de ácidos grasos *etc.*), agua, aceleradores de la absorción, y agentes antipruriginosos. Estas bases de crema se pueden usar solas o en forma de una mezcla de dos o más de las mismas. Las cremas pueden incluir adicionalmente un conservante, un antioxidante, un aroma, *etc.*

60 Las cataplasmas se preparan por medio de métodos conocidos o comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una cataplasma por medio de fusión de una o más sustancias activas en una base, amasado, seguido de recubrimiento de manera uniforme sobre un soporte. La base de cataplasma se selecciona entre las conocidas o comúnmente utilizadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de cataplasma incluyen espesantes (por ejemplo, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa *etc.*), agentes humectantes (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol *etc.*), cargas (caolín, óxido de zinc, talco, calcio, magnesio *etc.*), agua, solubilizantes, agentes de adherencia, y agentes antipruriginosos. Estas bases de cataplasma

se pueden usar solas o en forma de una mezcla de dos o más de las mismas. Las cataplasmas pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, *etc.*

5 Los parches se preparan por medio de métodos conocidos o comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un parche fundiendo una o más sustancias activas en una base y aplicando como recubrimiento uniformemente la masa fundida sobre un soporte. La base del parche se selecciona de entre las conocidas o comúnmente utilizadas en la técnica. Ejemplos de tales bases incluyen bases de parches poliméricas, aceites y grasas, ácidos grasos superiores, espesantes, y agentes antipruriginosos. Estas bases de parches se pueden usar solas o en forma de una mezcla de dos o más de los mismos. Los parches pueden incluir adicionalmente un
10 conservante, un antioxidante, un aroma, *etc.*

15 Los linimentos se preparan por medio de métodos conocidos o comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un linimento disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en uno o más seleccionados entre agua, alcoholes (etanol, polietilenglicol *etc.*), ácidos grasos superiores, glicerina, jabones, emulsionantes y agentes suspensores. Los linimentos pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, *etc.*

20 Los aerosoles, las inhalaciones y las pulverizaciones pueden contener un estabilizante, tal como bisulfito de sodio o un agente tamponador, por ejemplo, un agente isotónico tal como cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico, además de un diluyente que se utiliza comúnmente en la técnica.

25 Las preparaciones inyectables para la administración parenteral pueden ser, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, y preparaciones inyectables sólidas, que se disuelven o suspenden en los disolventes en uso. Esta preparación inyectable se utiliza disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en un disolvente. Los ejemplos de los disolventes adecuados incluyen agua destilada para inyectables, solución salina fisiológica, aceites vegetales, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol, y combinaciones de los mismos. Las preparaciones inyectables pueden incluir estabilizadores, coadyuvantes de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polysolvate 80[®] *etc.*), agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes calmantes, tampones y conservantes. Las preparaciones inyectables se preparan mediante esterilización o
30 desinfección en las etapas finales. Las preparaciones sólidas asépticas, por ejemplo, las preparaciones sólidas liofilizadas, también se pueden utilizar desinfectándolas o disolviéndolas en agua destilada para inyectables aséptica u otros disolventes antes de su uso.

35 Ejemplos de las inhalaciones para la administración parenteral incluyen aerosoles, polvos para inhalación o líquidos para inhalación. Los líquidos para inhalación se pueden disolver o suspender en agua u otro medio adecuado antes de su uso.

40 Las inhalaciones se preparan por medio de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un líquido para inhalación se prepara seleccionando apropiadamente los conservantes (cloruro de benzalconio, parabeno *etc.*), los colorantes, los tampones (fosfato de sodio, acetato de sodio *etc.*), los agentes isotónicos (cloruro sódico, glicerina concentrada *etc.*), los espesantes (polímero de carboxivinilo *etc.*) y los absorbefaciente, dependiendo de la necesidad.

45 Un polvo para inhalación se prepara mediante la selección de los lubricantes adecuadamente (ácido esteárico, sus sales *etc.*), los aglutinantes (almidón, dextrina *etc.*), los excipientes (lactosa, celulosa *etc.*), los colorantes, los conservantes (cloruro de benzalconio, parabeno *etc.*) y los absorbefaciente, dependiendo de la necesidad.

50 Para la administración de líquidos para inhalación, se utilizan usualmente pulverizadores (atomizadores, nebulizadores). Para la administración de polvos para inhalación, se utilizan por lo general los inhaladores para la administración de fármacos en polvo.

Otras composiciones para administración parenteral incluyen, una o más sustancias activas y son, por ejemplo, supositorios para administración intrarrectal y pesarios para administración intravaginal.

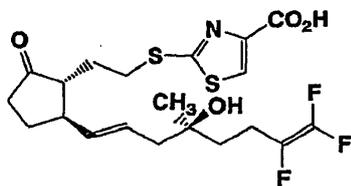
55 Ejemplos

La presente invención se explicará en detalle mediante los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por los Ejemplos.

60 Los disolventes en los paréntesis indicados en la porción separada mediante la cromatografía y la TLC representan disolventes de elución o desarrollo utilizados y su razón es una razón en volumen.

Los datos de RMN son los datos de RMN H¹ en 300 MHz a menos que se especifique lo contrario. Los paréntesis en los datos de RMN representan disolventes utilizados para la medición.

Los compuestos usados en este documento fueron nombrados mediante un programa de ordenador que nombra nombres químicos de acuerdo con las reglas de la IUPAC, ACD/Name Batch (marca registrada), o de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo,



5

fue denominado ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico.

10 [Ejemplos de Preparación]

Ejemplo 1: 4,5,5-trifluoro-N-metoxi-N-metil-4-pentenamida (Compuesto 1)

15 Se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxiamina (3,5 g), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,9 g) y trietilamina (9,2 ml) a una solución de ácido 4,5,5-trifluoropent-4-enoico (Núm. CAS 110003-22-0 (5,0 g)) en solución de cloruro de metileno (64 ml) en un baño de agua fría y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (6,4 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

20 TLC: Rf 0,50 (acetato de etilo:hexano = 1:2);
RMN (CDCl₃): δ 2,51-2,77 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Ejemplo 2: 6,7,7-trifluoro-3-oxo-6-heptenoato de etilo (Compuesto 2)

25 Se añadió lentamente gota a gota acetato de etilo (4,8 ml) a una solución de hexametildisilazida de litio/tetrahidrofurano (1 M, 48 ml) a -78°C, seguido de agitación durante 30 min. La solución del compuesto 1 (6,4 g) en tetrahidrofurano anhidro (33 ml) se añadió lentamente gota a gota a la solución de reacción a la misma temperatura seguido de agitación durante 30 min. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 2 N (30 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1 → 15:1) para obtener el compuesto del título (4,94 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

30 TLC: Rf 0,63 (acetato de etilo: hexano = 1:2);
35 RMN (CDCl₃): δ 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,50-2,71 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 4,21 (c, 2H).

Ejemplo 3: 6,7,7-trifluoro-6-hepteno-1,3-diol (Compuesto 3)

40 Una solución del compuesto 2 (4,71 g) en terc-butil metil éter (52 ml) se añadió lentamente gota a gota a borohidruro de litio (1,4 g) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio; y se concentró para obtener el compuesto del título (3,87 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

45 TLC: Rf 0,31 (acetato de etilo: hexano = 2:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,66-1,83 (m, 4H), 2,17-2,66 (m, 2H), 3,71-4,06 (m, 3H).

Ejemplo 4: 6,7,7-trifluoro-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il) tio]-6-hepten-3-ol (Compuesto 4)

50 El compuesto 3 (3,87 g) se disolvió en tolueno (50 ml) y a éste se le añadieron una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (50 ml), y bromuro de tetrabutilamonio (700 mg) y cloruro de tosilato (4,10 g) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 30 min. A la solución de reacción se añadió 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (4,60 g), seguido de agitación a 60°C durante la noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con terc-butil metil éter. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 7:3) para obtener el compuesto del título (5,43 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

55 TLC: Rf 0,37 (acetato de etilo: hexano = 2:1);
RMN (CDCl₃): δ 1,64-1,83 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,31-2,61 (m, 2H), 3,34-3,88 (m, 3H), 7,46-7,69 (m, 5H).

Ejemplo 5: 6,7,7-trifluoro-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-6-hepten-3-ona (Compuesto 5)

Se añadieron bromuro de potasio (830 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (199 mg) y una solución acuosa de hipoclorito de sodio (10%, 6,1 ml) a una solución en acetonitrilo (32 ml) del compuesto 4 (2,18 g) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la solución de reacción a la misma temperatura, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (2,17 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,50 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

RMN (CDCl₃): δ 2,48-2,77 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 5H).

10 Ejemplo 6: 6,7,7-trifluoro-3-metil-L-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-6-hepten-3-ol (Compuesto 6)

Se añadió una solución de bromuro de metil magnesio/éter dietílico (3,0 M, 4,2 ml) a una solución de tetrahidrofurano anhidro (22 ml) del compuesto 5 (2,17 g) a -78°C. La mezcla disolvente se agitó durante 30 min a la misma temperatura y durante 30 min enfriando con hielo. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción enfriando con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3) para obtener el compuesto del título (1,88 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,39 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

20 RMN (CDCl₃): δ 1,29 (s, 3H), 1,69-1,92 (m, 2H), 1,99-2,19 (m, 2H), 2,30-2,59 (m, 2H), 3,33-3,67 (m, 2H), 7,42-7,70 (m, 5H).

Ejemplo 7: 6,7,7-trifluoro-3-metil-L-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil]-6-hepten-3-ol (Compuesto 7)

25 Se añadieron heptamolibdato de hexamonio tetrahidratado (318 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 1,8 ml) a una solución en metanol (26 ml) del compuesto 6 (1,84 g) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la solución de reacción enfriando con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (2,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,41 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

30 RMN (CDCl₃): δ 1,30 (s, 3H), 1,69-1,86 (m, 2H), 2,6-2,24 (m, 2H), 2,30-2,57 (m, 2H), 3,80-4,00 (m, 2H), 7,51-7,78 (m, 5H).

35 Ejemplo 8: 1-fenil-5-({6,7,7-trifluoro-3-metil-3-[(trimetilsilil)oxi]-6-hepten-1-il}sulfonil)-1H-tetrazol (Compuesto 8)

Se añadieron imidazol (524 mg) y cloruro de trimetilsililo (0,79 ml) a una solución del compuesto 7 (2,0 g) en dimetilformamida (11 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (2,16 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,72 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

45 RMN (CDCl₃): δ 0,15 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,66-1,86 (m, 2H), 1,96-2,19 (m, 2H), 2,25-2,46 (m, 2H), 3,74-3,88 (m, 2H), 7,56-7,67 (m, 3H), 7,68-7,74 (m, 2H).

Ejemplo 9: 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(Acetiloxi)-5-formilciclopentil]etil}tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 9)

50 Se añadieron trietilamina (3,7 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (1,7 g) a una solución en dimetilsulfóxido (4,0 ml)/acetato de etilo (8,0 ml) de 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(acetiloxi)-5-(hidroximetil)ciclopentil]etil}tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg) (véase el compuesto 7 descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788) a 10°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (497 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,27 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

55 RMN (CDCl₃): δ 1,32-1,49 (m, 3H), 1,78-2,15 (m, 9H), 2,35-2,51 (m, 1H), 2,69-2,84 (m, 1H), 3,10-3,31 (m, 2H), 4,32-4,48 (m, 2H), 5,29-5,37 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,67 (d, J = 2,74 Hz, 1H).

60 Ejemplo 10: 2-[[2-((1R,2S,5R)-2-(acetiloxi)-5-((1E)-7,8,8-trifluoro-4-metil-4-[(trimetilsilil)oxi]-1,7-octadien-1-il)ciclopentil]etil}tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 10)

Una solución de hexametildisilazida de potasio/tolueno (0,5 M, 4,8 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución del compuesto 8 (1,13 g) de 1,2-dimetoxietano (8,0 ml) a -78°C, seguido de agitación a la misma

temperatura durante 30 min. A la solución de reacción, se le añadió lentamente una solución en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) del compuesto 9 (461 mg) gota a gota a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, se elevó la temperatura a 0°C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto del título (703 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,71 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

RMN (CDCl₃): δ 0,10 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49-2,48 (m, 17H), 3,10-3,40 (m, 2H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,18-5,53 (m, 3H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 11: ácido 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 11)

A una solución en etanol (6,0 ml) de compuesto 10 (703 mg), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (2,4 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma temperatura, seguido de agitación durante 30 min. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (538 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,21 (acetato de etilo: metanol = 5:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,19 (s, 3H), 1,32-1,50 (m, 2H), 1,61-1,92 (m, 4H), 1,94-2,56 (m, 8H), 2,81-2,99 (m, 1H), 3,49-3,67 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,27-5,62 (m, 2H), 8,08 (s, 1H).

Ejemplo 12: ácido 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-(acetiloxi)-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 12)

Se añadió ácido acético anhidro (0,33 ml) a una solución en piridina (6,0 ml) de compuesto 11 (538 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró para obtener el compuesto del título (589 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,27 (acetato de etilo: metanol = 5:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,16-1,21 (m, 3H), 1,34-2,54 (m, 17H), 3,10-3,53 (m, 2H), 5,33-5,61 (m, 3H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 13:

acetato de (10S,12E,13aR,16S,16aR)-10-metil-8-oxo-10-(3,4,4-trifluoro-3-buten-1-il)-1,10,11,13a,14,15,16,16a-octahidro-2H,8H-7,4-(azeno)ciclopenta[[1,5,7]oxaditiaclopentadecin-16-ilo (forma de baja polaridad: Compuesto 13A)

acetato de (10R,12E,13aR,16S,16aR)-10-metil-8-oxo-10-(3,4,4-trifluoro-3-buten-1-il)-1,10,11,13a,14,15,16,16a-octahidro-2H,8H-7,4-(azeno)ciclopenta[[1,5,7]oxaditiaclopentadecin-16-ilo (forma de alta polaridad: compuesto 13B)

A una solución en tolueno (58 ml) del compuesto 12 (589 mg), se le añadió 4,4-dimetilaminopiridina (567 mg) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 100°C, y a la misma se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,37 ml). Después de agitar durante 15 min, se llevó a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano: acetato de etilo = 15:1) para obtener los compuestos del título (compuesto 13A: 200 mg, Compuesto 13B: 120 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas: Compuesto 13A:

TLC: Rf 0,49 (acetato de etilo: hexano = 1:4);

RMN (CDCl₃): δ 1,32-2,22 (m, 14H), 2,27-2,50 (m, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,78-3,00 (m, 2H), 3,22-3,40 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 5,37-5,50 (m, 1H), 5,55-5,71 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Compuesto 13B:

TLC: Rf 0,46 (acetato de etilo: hexano = 1:4);

RMN (CDCl₃): δ 1,32-2,61 (m, 19H), 2,80-3,01 (m, 2H), 3,18-3,32 (m, 1H), 5,26-5,36 (m, 1H), 5,44-5,69 (m, 2H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 14: ácido 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 14)

El compuesto 13A (200 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de metanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml), y se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0,62 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (190 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,21 (acetato de etilo: metanol = 5:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,19 (s, 3H), 1,33-1,52 (m, 2H), 1,59-2,14 (m, 7H), 2,20 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,25-2,51 (m, 3H), 2,81-3,01 (m, 1H), 3,50-3,67 (m, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 5,31-5,54 (m, 2H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplo 15: 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 15)

Se añadieron carbonato de potasio (340 mg) y yoduro de metilo (0,09 ml) a una solución en dimetilformamida (2,1 ml) del compuesto 14 (190 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (196 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,36 (acetato de etilo: hexano = 1:01);

RMN (CDCl₃): δ 1,18 (s, 3H), 1,29-1,49 (m, 2H), 1,53-1,88 (m, 4H), 1,91-2,11 (m, 3H), 2,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27-2,52 (m, 3H), 2,82-2,97 (m, 1H), 3,50-3,68 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,42-4,53 (m, 1H), 5,30-5,51 (m, 2H), 7,98 (s, 1H).

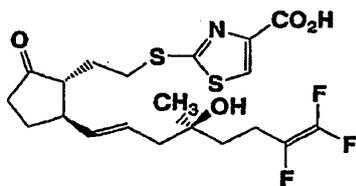
Ejemplo 16: 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 16)

Se añadieron diisopropiletilamina (0,43 ml) y complejo de trióxido de azufre · piridina (196 mg) a una solución en dimetilsulfóxido (1,4 ml)/acetato de etilo (2,8 ml) del compuesto 15 (196 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación durante 15 min. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:2) para obtener el compuesto del título (152 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,45 (acetato de etilo: hexano = 1:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,16 (s, 3H), 1,46-2,63 (m, 14H), 3,37-3,49 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,45-5,57 (m, 1H), 5,61-5,76 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

Ejemplo 17: ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 17)

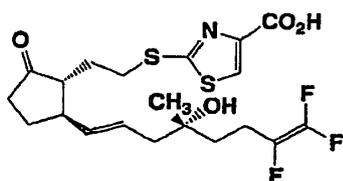


El compuesto 16 (152 mg) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml)/agua (1,0 ml), y a esto se le añadió hidróxido de litio (16,0 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa al 5% de hidrogenosulfato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato de sodio anhidro; y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1 → metanol: acetato de etilo = 1:10) para obtener el compuesto del título (127 mg, amorfo, aceite viscoso) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Rf 0,20 (acetato de etilo: metanol = 5:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,21 (s, 3H), 1,55-1,80 (m, 3H), 1,88-2,60 (m, 11H), 3,37 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 5,54 (dd, J = 14,82, 7,68 Hz, 1H), 5,62-5,76 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

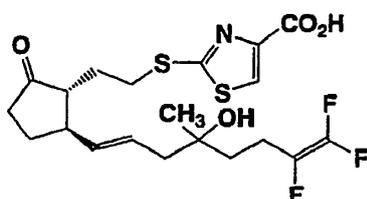
Ejemplo 18: ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4R)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 18)



Se llevó a cabo el mismo procedimiento de los Ejemplos 14 → 15 → 16 → 17, excepto que se utilizó el compuesto 13B en lugar de compuesto 13A, para obtener el compuesto del título (57,3 mg, amorfo, aceite viscoso).

- 5 TLC: Rf 0,20 (acetato de etilo: metanol = 05:01);
 RMN (CDCl₃): δ 1,21 (s, 3H), 1,56-1,79 (m, 3H), 1,91-2,59 (m, 11H), 3,31-3,42 (m, 2H), 5,54 (dd, J = 15,57, 8,04Hz, 1H), 5,61-5,77 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

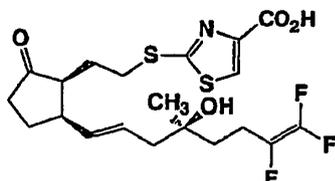
- 10 Ejemplo 19: ácido 2-[(2-((1R,5R)-2-oxo-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil)etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 19)



Se llevó a cabo el mismo procedimiento de los Ejemplos 15 → 16 → 17 excepto que se utilizó el compuesto 11 en lugar del compuesto 14, para obtener el compuesto del título (7,6 mg, amorfo, aceite viscoso).

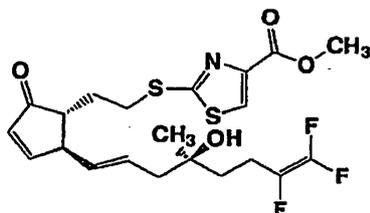
- 15 TLC: Rf 0,71 (acetato de etilo: metanol: ácido acético = 8:1:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,21 (s, 3H), 1,56-1,80 (m, 3H), 1,90-2,60 (m, 11H), 3,18-3,62 (m, 2H), 5,54 (dd, J = 15,3, 7,8 Hz, 1H), 5,60-5,75 (m, 1H), 8,10 (s, 11H).

- 20 Ejemplo 20: ácido 2-[(2-((1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil)etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 20)



- 25 TLC: Rf 0,50 (metanol: cloroformo = 1:9);
 RMN (CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 5,66 (dt, J = 15, 6 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 15, 9 Hz, 1H), 3,50-3,25 (m, 2H), 3,15-3,5 (m, 1H), 3,00-2,50 (m, 1H), 2,50-2,25 (m, 4H), 2,23 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,20-2,00 (m, 3H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,21 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 21: 2-[(2-((1R,5S)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-3-ciclopenten-1-il)etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 21)



- 35 TLC: Rf 0,38 (acetato de etilo: hexano = 1:1);
 RMN (CDCl₃): δ 1,19 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,20-2,48 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,48 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 1H), 5,84 (dt, J = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 5,7, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,7, 2,4 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1H).

Ejemplo 22: β -clatrato de ciclodextrina de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de sodio (razón molar de mezcla = 1:3)

La sal de sodio del compuesto 17 (8,12 mg) y β -ciclodextrina (56,88 mg) se pesaron y se disolvieron en agua purificada (5 ml). La solución se dejó en reposo durante 30 min; se liofilizó, y se secó a presión reducida a temperatura ambiente durante la noche para obtener el compuesto del título (64,8 mg).

RMN (D_2O)

Picos de sodio 7,81 (s, 1H), 5,57-5,40 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,35-1,98 (m, 9H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,01 (s, 3H).

Picos de β -ciclodextrina: 4,91 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,81-3,63 (m, 4H), 3,51-3,41 (m, 2H).

[Ejemplos biológicos]

Se demostró mediante los siguientes experimentos que el compuesto de la presente invención es un compuesto que tiene actividad para contraer la vejiga y relajar la uretra; causa menos efectos secundarios; y tiene una buena farmacocinética tal como capacidad de absorción oral.

Adicionalmente, también se llevaron a cabo los siguientes experimentos comparativos para demostrar que el compuesto de la presente invención tiene mejor farmacocinética tal como seguridad y capacidad de absorción oral que los compuestos descritos en los documentos de la técnica anterior.

Compuesto comparativo A: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4,7-dimetil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (la forma 4S del compuesto 18-6 descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788)

Compuesto comparativo B: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4-metil-1-nonen-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (el compuesto 17-1 descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788)

Compuesto comparativo C: ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-8,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1-octenil]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (la forma 4S del compuesto 18-1 descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788)

Compuesto comparativo D: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (la forma 4S del compuesto 32 descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2006/129788)

Compuesto comparativo E: ácido 2-[(2-[(4S)-2-oxo-4-[(1E,4S)-8,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1-octenil]-1,3-oxazolidin-3-il]etil)sulfanil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (el compuesto 65-2 descrito en el folleto de la Publicación Internacional Núm. WO 2005/053707)

(1) Evaluación de la actividad para contraer el músculo detrusor de la vejiga y relajar el esfínter uretral

<Construcción de muestras en los que se ha realizado una incisión>

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital, seguido de incisión abdominal para eliminar las vejigas y la uretra. Los cuerpos de la vejiga se cortaron en la dirección longitudinal para preparar muestras de tiras con un tamaño de aproximadamente 10 x 3 mm. Adicionalmente, cada una de las uretras también se cortó en la dirección longitudinal para preparar muestras con un tamaño de aproximadamente 10 x 3 mm. Las muestras preparadas se suspendieron en tampón de Krebs (37°C, 5 ml), que fue aireado con un gas mixto de 95% de O_2 y 5% de CO_2 . Los valores de tensión de las muestras se midieron usando un sistema de Magnus equipado con un transductor isométrico y un amplificador, y los valores medidos se registraron en un ordenador a través de un sistema de recogida de datos.

<Efectos de los compuestos sobre las vejigas>

Las muestras se suspendieron con una carga de aproximadamente 0,5 g. Más de 1 hora más tarde, se añadió cloruro de potasio (100 mmol/L) y se observó la respuesta de contracción máxima. Después de lavar con tampón de Krebs, las muestras se suspendieron con una carga de aproximadamente 0,5 g para la estabilización. Se añadió una solución de cloruro de potasio (7,5 mmol/L) para inducir la contracción de las muestras. Después de que se estabilizó la respuesta inductora de contracción, el compuesto de ensayo se añadió de manera acumulativa y se observó la respuesta antes y después del tratamiento con el fármaco.

<Efecto de los compuestos sobre las uretras>

5 Las muestras se suspendieron con una carga de aproximadamente 0,5 g. Más de 1 hora más tarde, se añadió cloruro de potasio (100 mmol/L) a la suspensión y se observó la respuesta de contracción máxima. Después de lavar con tampón de Krebs, las muestras se suspendieron con una carga de aproximadamente 0,5 g para la estabilización. Después de eso, se añadió una fenilefrina (100 µmol/L) a la suspensión para inducir la contracción de los muestras. Después de la estabilización de la respuesta inductora de contracción, el compuesto de ensayo se añadió de manera acumulativa y se observó la respuesta antes y después del tratamiento con el fármaco.

<Resultados>

10 Los resultados se proporcionan en las Tablas 1 y 2.

[Tabla 1]

	Contractilidad del detrusor de la vejiga de acuerdo con la concentración del compuesto utilizado para el tratamiento (% de 7,5 mmol/L de KCl)					
	0 nmol/L	1 nmol/l	10 nmol/L	100 nmol/l	1 mmol/L	10 mmol/L
Vehículo (n = 11)	3	0	-4	-12	-14	-15
Compuesto 17 (n = 4)	3	-2	23	100	180	259

15

[Tabla 2]

	Contractilidad del esfínter uretral de acuerdo con la concentración del compuesto utilizado para el tratamiento (% de fenilefrina)					
	0 nmol/L	1 nmol/l	10 nmol/L	100 nmol/l	1 mmol/L	10 mmol/L
Vehículo (n = 11)	-4	-11	-13	-25	-38	-44
Compuesto 17 (n = 4)	5	-2	-9	-36	-83	-89

De los resultados experimentales anteriores, el compuesto 17 contrajo el detrusor de la vejiga y relajó el esfínter uretral. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención actúa sobre la vejiga y la uretra mejorando la disfunción de la contracción de la vejiga y la disfunción de la relajación uretral, que es eficaz para la vejiga hipoactiva.

20

(2) Medición de los volúmenes de orina residuales y las capacidades de la vejiga en modelos de vejiga hipoactiva

<Construcción de modelos animales y permanencia de los catéteres>

25 Los modelos de vejiga hipoactiva se construyeron de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se anestesiaron ratas hembra Wistar (de 8 a 9 semanas de edad) mediante administración intraperitoneal de Somnopentyl (40 mg/kg), seguido de el afeitado dorsal, y se fijaron en posiciones abdominales. Cada una de las zonas dorsales se desinfectó con gluconato de clorhexidina (Hibitane líquido al 5%). Se practicó una incisión en la zona media del área de la cintura para exponer la columna vertebral. Después de la escisión de la quinta apófisis espinosa lumbar, se insertó un caucho de silicona en la sexta dirección lumbar de un agujero taladrado por medio de un minitaladro. Con el fin de evitar las infecciones, después de la finalización de la operación quirúrgica, se añadió gota a gota a la zona incisa bencilpenicilina potásica (25.000 U/0,25 mL/cuerpo). El músculo y la piel de la zona incisa se suturaron con hilos de seda, y se aplicó tintura de yodo a la zona de sutura. Después de la operación, se llevó a cabo el mantenimiento de evacuación mediante compresiones manuales tres veces al día. Con el fin de evitar las infecciones, se administró penicilina G potásica (1,25 unidades/cuerpo), por vía subcutánea. Más de 5 días antes de la evaluación cistométrica, se alojó un catéter para cistometrograma en la vejiga. Se llevaron a cabo la anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/kg mediante administración intraperitoneal) y la incisión a lo largo de la línea media del abdomen, seguido de la incisión del ápice de la vejiga. Un catéter para cistometrograma cargado con solución salina fisiológica se insertó en la vejiga desde un agujero de la zona apical, y se fijó mediante ligación utilizando hilos de sutura de seda. El otro extremo del catéter se fijó a la hipodermis dorsal. Las áreas incisas del dorso bajo y el abdomen se suturaron con hilos de seda. Se infundió Viccillin S500 (Meiji Co., Ltd., título 10 mg/0,1 ml de agua destilada/rata), en el músculo de la grupa.

45 <Preparación de la cistometría >

Las ratas se anestesiaron con éter y se alojaron en una jaula Bollmann 2 semanas después de la construcción de los modelos. A la parte delantera de cada uno de los catéteres de la vejiga, se le conectó un transductor de presión

a través de un grifo de tres vías, y la presión intravesical se registró utilizando un amplificador · registrador de la presión por tensión. Un extremo del grifo de tres vías se conectó a una jeringa de instilación intravesical montada en una bomba de infusión, y el otro extremo se conectó a un tubo de extensión cargado con solución salina fisiológica, que se utilizó para la descarga de orina residual. Las ratas tratadas se dejaron hasta que las ratas salieron de la anestesia.

<Método experimental >

Se administraron por vía oral agua inyectable (grupo del vehículo) y el compuesto de ensayo (5 mg/kg). Al cabo de 1 h, se perfundió solución salina fisiológica en la vejiga a una velocidad de flujo de 2 ml/h y se midieron los parámetros de vaciado (capacidad de la vejiga y volumen residual de orina). Después de 1 hora de perfusión e inmediatamente después de la micción, se detuvo la perfusión y se eliminó la orina residual en la vejiga. Se calcularon los parámetros de vaciado para cada cistometría. Con respecto a los volúmenes de orina residuales, se compararon los valores del grupo de vehículo y el grupo al que se administró el compuesto de ensayo. Con respecto a las capacidades de la vejiga, se compararon los valores del grupo normal y el grupo de ensayo al que se administró el compuesto de ensayo.

<Resultados>

Los resultados se muestran en las Figs. 1 y 2. El Compuesto 17 no tuvo ningún efecto sobre la capacidad de la vejiga a una dosis (0,01 mg/kg) que produce una reducción significativa en el volumen de orina residual de los modelos de vejiga hipoactiva. En contraste, el compuesto comparativo A produjo una disminución significativa en la capacidad de la vejiga a una dosis eficaz (0,01 mg/kg).

Se cree que una reducción en la capacidad de la vejiga con respecto al nivel normal conduce a un síntoma de almacenamiento en el que la orina no se puede almacenar, lo que da como resultado la micción frecuente, que es un efecto secundario sobre el sistema urinario.

A partir de los resultados, el compuesto de la presente invención es eficaz como agente terapéutico para la vejiga hipoactiva y no causa efectos secundarios en el sistema urinario a una dosis eficaz.

(3) Medición de la presión arterial y el ritmo cardíaco en ratas normales

<Método de medición>

Se midieron las presiones arteriales y los ritmos cardíacos de ratas Wistar hembra de acuerdo con el siguiente procedimiento. El día de la medición, se llevó a cabo el alojamiento de los catéteres para la medición de la presión arterial · ritmo cardíaco bajo anestesia de éter. Se realizó una incisión en la parte posterior del cuello de cada rata; se introdujo un catéter de alimentación (Atom Medical Corporation) cargado de solución salina fisiológica heparinizada desde la parte posterior del cuello; el catéter se insertó en la arteria carótida común; y se cerró la incisión quirúrgica. Las mediciones se llevaron a cabo en una jaula Bollmann en estado consciente, y las evaluaciones se llevaron a cabo después de confirmar que se estabilizaron los parámetros individuales. Después de confirmar la estabilización de la presión arterial y el ritmo cardíaco, se administró el compuesto de ensayo que se preparó usando agua inyectable que contenía NaOH equimolar por vía oral a una dosis de 5 ml/kg.

El catéter extraído de la parte posterior del cuello se conectó a un transductor de presión (DX-200, Nihon Kohden Corp.), y se midieron las presiones arteriales y el ritmo cardíaco usando un amplificador para la medición de la presión (Gould Instrument). Las presiones arteriales y los ritmos cardíacos se registraron utilizando un registrador (LINEARCORDERWR3320, GRAPHTEC). Para cada individuo, se calcularon las tasas de aumento y disminución de la presión arterial media y del ritmo cardíaco antes de la administración y 30, 60, 120, y 180 min después de la administración con respecto a los valores de cada individuo antes de la administración. Se evaluaron los cambios en la presión arterial y el ritmo cardíaco antes y después de la administración del compuesto de ensayo.

<Resultados>

Las Figs. 3 y 4 muestran los resultados obtenidos después de la administración del compuesto de la presente invención (0,3 mg/kg) y el compuesto comparativo (0,3 mg/kg).

El compuesto 17 no tuvo ningún efecto sobre la presión arterial a una dosis de concentración de 0,3 mg/kg. Además, el compuesto 17 no tuvo efecto sobre la presión arterial, ni siquiera a una dosis de concentración de 1 mg/kg. En contraste, el compuesto comparativo A mostró una tendencia a aumentar la presión arterial a una dosis de concentración de 0,3 mg/kg, y a aumentar aproximadamente 10% la presión arterial a una dosis de concentración de 1 mg/kg. Por otra parte, el compuesto comparativo B, el compuesto comparativo C y el compuesto comparativo D mostraron una tendencia a disminuir la presión arterial a una dosis de concentración de 0,3 mg/kg.

El compuesto 17 no tuvo ningún efecto sobre el ritmo cardíaco a una dosis de concentración de 0,3 mg/kg. En contraste, el compuesto comparativo B, el compuesto comparativo C y el compuesto comparativo D produjeron un aumento de aproximadamente 20% en el ritmo cardíaco a una dosis de concentración de 0,3 mg/kg.

Los resultados anteriores mostraron que los compuestos comparativos poseen el riesgo de influir en la presión arterial y el ritmo cardíaco, mientras que el compuesto de la presente invención tiene poco efecto sobre la presión arterial y el ritmo cardíaco.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene poco riesgo de efectos secundarios sobre el sistema circulatorio.

(4) Medición de la presión arterial y el ritmo cardíaco en ratas hipertensas

Se midieron las presiones sanguíneas y las frecuencias cardíacas de ratas espontáneamente hipertensas. El día de la medición, se llevó a cabo el alojamiento de los catéteres para la medición de la presión arterial-ritmo cardíaco y la administración de la sustancia sujeta bajo anestesia de éter. Se realizó una incisión en la parte posterior del cuello de cada rata, se introdujo un catéter de alimentación (Atom Medical Corporation) cargado de solución salina fisiológica heparinizada desde la parte posterior del cuello; el catéter se insertó en la arteria carótida común y la vena yugular interna; y se cerró la incisión quirúrgica. Las mediciones se llevaron a cabo en una jaula Bollmann en estado consciente y las evaluaciones se llevaron a cabo después de confirmar que se estabilizaron los parámetros individuales. Después de confirmar la estabilización de la presión arterial y el ritmo cardíaco, el compuesto de ensayo se administró de forma continua por vía intravenosa a una velocidad de flujo de 5 ml/kg/h durante 30 min.

El catéter extraído de la parte posterior del cuello se conectó a un transductor de presión (DX-200, Nihon Kohden Corp.), y se midieron las presiones arteriales y el ritmo cardíaco usando un amplificador de presión sanguínea (Gould instrument). Las presiones arteriales y el ritmo cardíaco se registraron en el papel de impresión usando un registrador (Linearcorder WR3320, GRAPHTEC). Las presiones arteriales y el ritmo cardíaco se convirtieron en valores en el papel de impresión antes de la administración y 2,5, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 min después de la administración. Para cada individuo, las tasas de aumento y disminución de los parámetros se evaluaron con respecto al valor antes de la administración (valor a 0 min).

<Resultados>

Los resultados se muestran en las Figs. 5 y 6.

El Compuesto 17 no tuvo ningún efecto sobre la presión arterial. En contraste, el compuesto B comparativo reduce la presión arterial en aproximadamente 10% en la administración a una dosis de 100 ng/kg/min. Adicionalmente, reduce la presión arterial en aproximadamente de 25% en la administración a una dosis de 300 ng/kg/min.

A partir de los resultados, el compuesto de la presente invención tiene un bajo riesgo de efectos secundarios sobre el sistema circulatorio en los pacientes que sufren de enfermedades circulatorias tales como la hipertensión.

(5) Síntomas digestivos

Utilizando ratas macho, con edades entre 6 semanas, se observaron los estados generales de las ratas después de repetir la administración oral del compuesto de ensayo a una dosis de 0,1 mg/kg durante 4 días. A un control, se le administró agua inyectable que es un medio.

<Resultados>

No se observaron síntomas digestivos tales como heces blandas en los grupos a los que se había administrado el compuesto 17. Por el contrario, se observaron heces blandas en los grupos a los que se había administrado el compuesto comparativo C desde el primer día después de la administración.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es seguro sin causar efectos secundarios sobre el sistema digestivo.

(6) Evaluación de la permeabilidad de la membrana a los fármacos (capacidad de absorción oral)

Se midió la permeabilidad de los fármacos a través de membranas artificiales por medio del ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralelo (PAMPA) bajo las siguientes condiciones. Para las mediciones, se usó un sistema PAMPA (pION). La permeabilidad de la membrana se evaluó mediante la medición de los coeficientes de permeabilidad de la membrana a tres valores de pH y sumando los valores (PAMPA (SUMA) (cm/seg)).

[0163]

Membrana lipídica: GIT-0 (pION)

Longitud de onda: 190-498 nm

Tiempo de incubación: 4 hr

Temperatura de incubación: 25°C

Donador: Tampón que contiene DMSO al 5%

pH: 3 puntos de 5,0, 6,2 y 7,4

Concentración de compuesto: 50 µmol/L

<Resultados>

El coeficiente de permeabilidad de la membrana del compuesto 17 fue de 59,3 cm/seg los que mostró muy buena permeabilidad de la membrana. Por otro lado, el coeficientes de permeabilidad de la membrana de compuesto comparativo E fue de 0,6 cm/seg y se podría conocer que la permeabilidad de la membrana era baja. Los resultados sugieren que el compuesto de la presente invención tiene buena permeabilidad de membrana y es superior en capacidad de absorción oral.

(7) Evaluación del aclaramiento sistémico

Se añadieron hidróxido de sodio y agua destilada para inyectable equimolares a cada uno de los compuestos de ensayo para preparar una solución acuosa de 1 mg/ml. La solución acuosa se diluyó con solución salina fisiológica hasta que la concentración alcanzó 0,001 mg/ml y se administró rápidamente a una dosis de 0,001 mg/ml/kg a mono cynomolgus a través de la vena cefálica. A través de jeringas heparinizadas, se extrajo sangre 2 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas después de la administración desde la vena cefálica (sitios sin administración). Después de la centrifugación, se tomaron muestras de plasma sanguíneo y se almacenaron a -80°C antes de pretratamiento. El plasma sanguíneo se trató previamente por medio de mezcla con acetonitrilo y centrifugación para eliminar las proteínas seguido de medición mediante LC/MS/MS. Los cambios de concentración en el plasma sanguíneo se analizaron mediante WinNonlin4.0.1 para evaluar el aclaramiento sistémico del compuesto de ensayo.

<Resultados>

El aclaramiento sistémico del compuesto 17 fue de 3,6 ml/min/kg, lo que mostró la pérdida lenta desde el organismo y la eficacia de acción continua de los fármacos. En contraste, se mostró el aclaramiento sistémico del compuesto comparativo D fue de 23,9 ml/min/kg, que fue un aclaramiento claramente superior al del compuesto 17 y una pérdida muy rápida del organismo en comparación con el compuesto 17.

(8) Evaluación de la estabilidad en las células del hígado liofilizadas

Se incubó medio KHEM5100 que incluye células de hígado liofilizadas humanos después de la disolución (concentración final de las células vivas: 1×10^6 células/ml) y el compuesto de ensayo (solución en acetonitrilo o metanol, concentración final $\leq 1\%$) a 37°C. Inmediatamente después de la reacción y con el paso del tiempo de reacción, se tomaron muestras de algunas porciones del medio.

Las concentraciones del compuesto de ensayo en las muestras se midieron mediante LC/MS/MS. La tasa residual del compuesto de ensayo con respecto a inmediatamente después de la reacción se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa residual} = \frac{\text{concentración del compuesto de ensayo en la muestra después de la reacción}}{\text{concentración del compuesto de ensayo en la muestra inmediatamente después de la reacción}} \times 100 (\%)$$

Los tipos residuales se representan en una sola escala logarítmica frente al tiempo de reacción para calcular constantes de la velocidad de pérdida. El ensayo se repitió (n = 2), y se promediaron los valores obtenidos.

<Resultados>

Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 3]

		Tiempo de reacción (h)			
		0	0.5	1	2
Tasa residual	Compuesto 17	100	111	101	82,2
	Compuesto comparativa B	100	91,5	78,1	62,3

La tasa residual de compuesto comparativo B fue de 80% o menos 1 hora después de la reacción y de aproximadamente 60% 2 h después de la reacción. En contraste, la tasa residual del compuesto 17 fue de 100% 1 h después de la reacción y de 80% o más incluso 2 horas después de la reacción.

Los resultados demuestran una alta estabilidad del compuesto de la presente invención contra el metabolismo en el hígado.

(9) Efectos sobre la función cardíaca

Se anestesiaron Monos Cynomolgus con pentobarbital (a una dosis inicial de 20-30 mg/kg por medio de administración intravenosa; a una dosis de 4-5 mg/kg/h mediante administración continua intravenosa). Se insertó tubo traqueal y se llevaron a cabo los experimentos bajo respiración artificial (aire fresco + oxígeno puro, volumen de ventilación: 10-15 ml/kg, frecuencia de ventilación: 10-15 veces/min). En la posición horizontal derecha, el tórax izquierdo se abrió entre el cuarto y quinto espacios intercostales. La arteria carótida común (el origen de la arteria descendente anterior izquierda o de la rama circunfleja) y el origen de la arteria principal ascendente se desprendieron y se localizaron allí transductores para medición del flujo sanguíneo. Las tasas de flujo sanguíneo se midieron usando un medidor de flujo sanguíneo electrónico o un medidor de flujo sanguíneo ultrasónico. Las presiones arteriales se midieron usando un transductor de presión en un estado en el que se insertó un catéter en la arteria femoral derecha. Se midió la presión interna del ventrículo izquierdo en un estado en el que se insertó un catéter en la arteria carótida izquierda hacia el ventrículo izquierdo. El electrocardiograma se midió usando electrodos de aguja instalados en la axila derecha y el hemitórax izquierdo. Después de que se insertaran los catéteres para la administración en las venas cefálicas y venas femorales derecha y la izquierda, se administraron a través de los mismos el compuesto de ensayo, pentobarbital (bajo anestesia) o una solución acuosa (SOLITA T3 que contenía 1,2% de NaHCO₃). El compuesto de ensayo se administró de forma continua por vía intravenosa 30 min usando un sistema de infusión continua. Se introdujeron simultáneamente la presión arterial, la presión interna del ventrículo izquierdo, la velocidad del flujo sanguíneo a través de la arteria coronaria y los datos del electrocardiograma en un sistema PowerLab (LabChart6, instrumentos AD) para medir/calcular la presión arterial media, el ritmo cardíaco, la velocidad del flujo sanguíneo medio a través de la arteria coronaria, el volumen de latido, el volumen sistólico (volumen de latido/ritmo cardíaco), la desviación primera máxima de la presión interna del ventrículo izquierdo, la resistencia total de los vasos sanguíneos periféricos (presión arterial media/volumen de latido), el rendimiento cardíaco (presión arterial media x latido de volumen) y el doble producto (presión arterial sistólica x ritmo cardíaco), que es indicativo de consumo de oxígeno miocárdico.

Los promedios de todos los parámetros de evaluación para 1 min se obtuvieron antes de la administración, inmediatamente después de la administración, y 10 min, 20 min y 30 min después de la administración, y se calcularon cambios en los promedios con respecto al valor medido antes de la administración que se define como 100% .

30 <Resultados>

El rendimiento cardíaco y los dobles productos se muestran en las Figs. 7 y 8. El compuesto 17 no afectó al rendimiento cardíaco y al doble producto a dosis de 30 ng/kg/min y 100 ng/kg/min. Adicionalmente, el compuesto 17 no afectó a los otros parámetros de la función cardíaca, incluyendo la tasa de flujo sanguíneo a través de la arteria coronaria. En contraste, el compuesto comparativo B tuvo un efecto inhibitorio sobre las funciones cardíacas. De lo anterior, el compuesto de la presente invención es un compuesto seguro que no afecta a las funciones cardíacas.

40 (10) Efectos sobre los modelos de disfunción de excreción de orina

40 <Construcción de modelos animales>

Se construyeron modelos de disfunción de excreción de orina de acuerdo con el siguiente procedimiento. Después de la anestesia de monos cynomolgus, se afeitó la región de la zona suprapúbica en el área abdominal, seguido de la fijación en una posición dorsal. La región afeitada se desinfectó y se fijaron las cuatro patas. Utilizando un cuchillo electroquirúrgico, se realizó una incisión en la región de la piel de la zona suprapúbica a la zona umbilical y la membrana peritoneal sucesivamente, seguido de una lesión en el nervio pélvico y la extirpación del útero. Después de la operación quirúrgica, se añadió solución salina fisiológica que contiene vicilina gota a gota a la zona incisa. La membrana peritoneal y la piel de la zona incisa se suturaron con hilos de seda y se desinfectaron. La vicilina se administró durante 7 días consecutivos después de la cirugía. Se administró meloxicam una vez al día durante 7 días consecutivos para controlar el dolor en el período perioperatorio.

<Método experimental>

55 Se sentaron monos cynomolgus en sillas de mono, seguido de la retención de las manos y las piernas con cuerdas. Se administró agua inyectable por vía oral, y se administraron de forma continua por vía intravenosa solución salina fisiológica y el compuesto de ensayo (60 ng/kg/h) para permitir la micción libremente. Se midió la tasa de flujo urinario máximo usando un sensor de pesaje de la orina.

60 <Resultados>

En el modelo de disfunción de la excreción de orina, el compuesto 17 mostró una mejora del 61% en la tasa de flujo urinario máximo sobre el grupo de vehículo. En contraste, el compuesto comparativo B y el compuesto comparativo D mostraron solo 27% y 36% de mejora en la tasa de flujo urinario máximo sobre el grupo de vehículo.

A partir de los resultados, se demostró que el compuesto de la presente invención es muy eficaz en la promoción de la micción.

Los resultados obtenidos en los Ejemplos Biológicos (1) a (10) revelan que el compuesto de la presente invención tiene una actividad de contracción de la vejiga y una actividad relajante de la uretra y una alta actividad de promoción de la micción. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es un compuesto que tiene una seguridad superior y puede evitar todo el riesgo de efectos secundarios en el sistema urinario, el sistema circulatorio y el sistema digestivo, que no podría lograrse por cualquiera de los compuestos descritos en la técnica anterior. Además, el compuesto de la presente invención tiene una excelente farmacocinética incluyendo capacidad de absorción oral y estabilidad metabólica.

[Ejemplos de Formulación]

Ejemplo de Formulación 1

El compuesto 17 (5,0 g), carboximetil celulosa de calcio (20 g), estearato de magnesio (10 g) y celulosa microcristalina (920 g) se mezclaron por un método general, seguido de compresión para producir 10.000 comprimidos en los que 0,5 mg del ingrediente activo estaba presente en cada uno de los comprimidos.

Ejemplo de Formulación 2

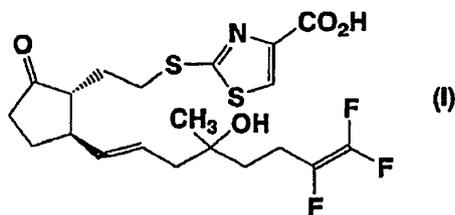
El compuesto 17 (2,0 g), manitol (500 g) y agua destilada (10 L) se mezclaron por un método general, seguido de esterilización por un método general. 1 ml de la solución se llenó en un vial y congelado-secan por un método general. Se obtuvieron un total de 10.000 viales en el que 0,2 mg del ingrediente activo estaba presente en cada uno de los viales.

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una actividad de contracción de detrusor de la vejiga y una actividad relajante del esfínter uretral. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede mejorar la disfunción de la vejiga contracción y/o disfunción uretral relajación y es particularmente eficaz como un agente para la prevención y/o tratamiento de la vejiga hipoactiva. Además, el compuesto de la presente invención es eficaz como un agente para mejorar diversos síntomas asociados con la vejiga de baja actividad. Además, el compuesto de la presente invención es muy seguro y exhibe una excelente farmacocinética, incluyendo capacidad de absorción oral *etc.* Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es muy útil como un medicamento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en donde

 representa una configuración α ;

10  representa una configuración β ; y

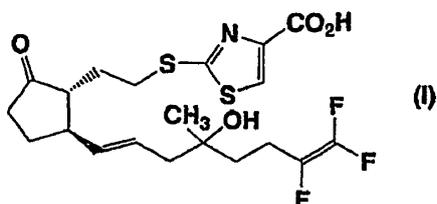
 representa una configuración α , una configuración β o una mezcla arbitraria de las mismas, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula (I), o una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

- 20 (1) ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(14E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (2) ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, o
- 25 (3) ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4R)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

3. La mezcla en una proporción arbitraria de la reivindicación 1, en donde el compuesto es el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico y el diastereoisómero es el ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

4. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula (I):



35 en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), o una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

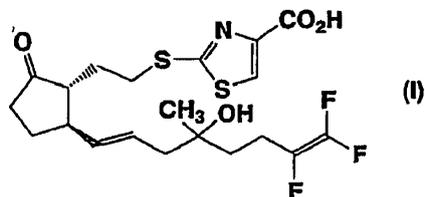
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la composición farmacéutica es un agente para contraer el detrusor de la vejiga y relajar el esfínter uretral.

45 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica es un agente para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral es la vejiga hipoactiva.

8. Un medicamento que comprende un compuesto representado por la fórmula (I):

5

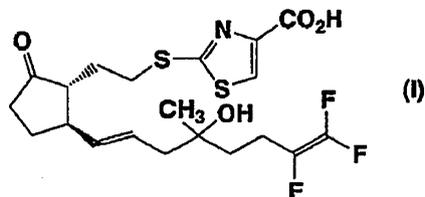


en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, y al menos un fármaco seleccionado entre los antagonistas de los receptores α_1 y los inhibidores de acetilcolinesterasa combinados.

10

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación que es un profármaco representado por la fórmula (I-a):

15



en donde R¹ representa un grupo alquilo C1-C4 y los otros símbolos tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

20

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

25

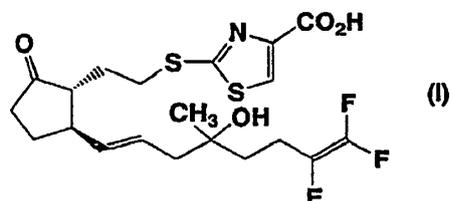
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

30

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4R)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, una sal del mismo, un solvato del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

13. Un compuesto representado por la fórmula (I):

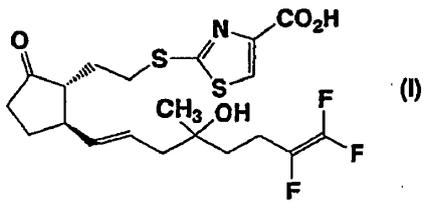
35



en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para su uso en la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral.

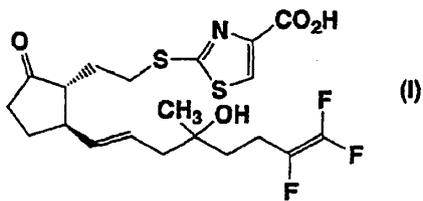
40

14. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral.

10 15. El uso de un compuesto representado por la fórmula (I):



15 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1, una sal del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo que es un compuesto en el que se esterifica el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I), una mezcla con un diastereómero del mismo en una proporción arbitraria, o un clatrato de ciclodextrina del mismo, para la preparación de un agente para prevención, el tratamiento y/o la mejora de la contracción del detrusor de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral.

Fig. 1

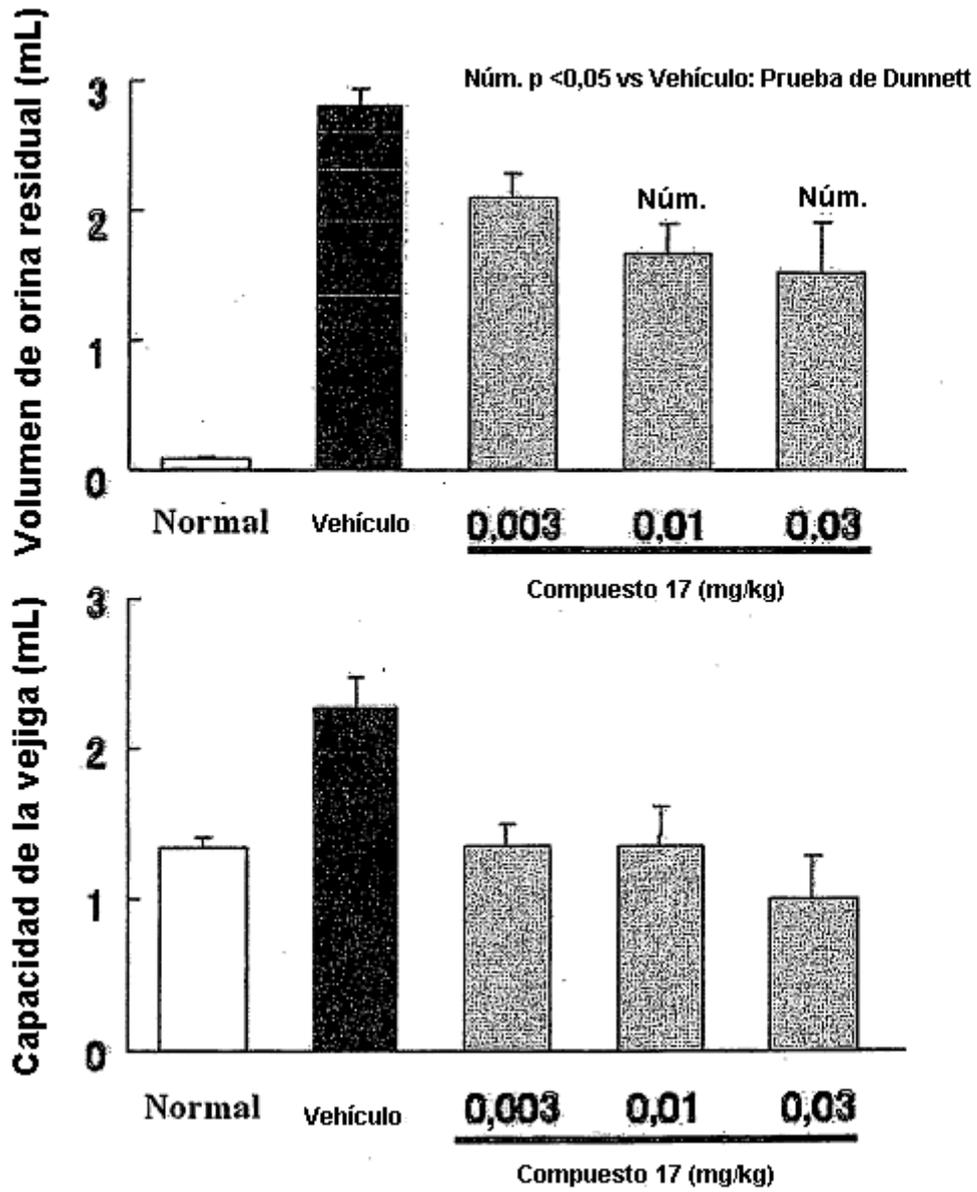


Fig. 2

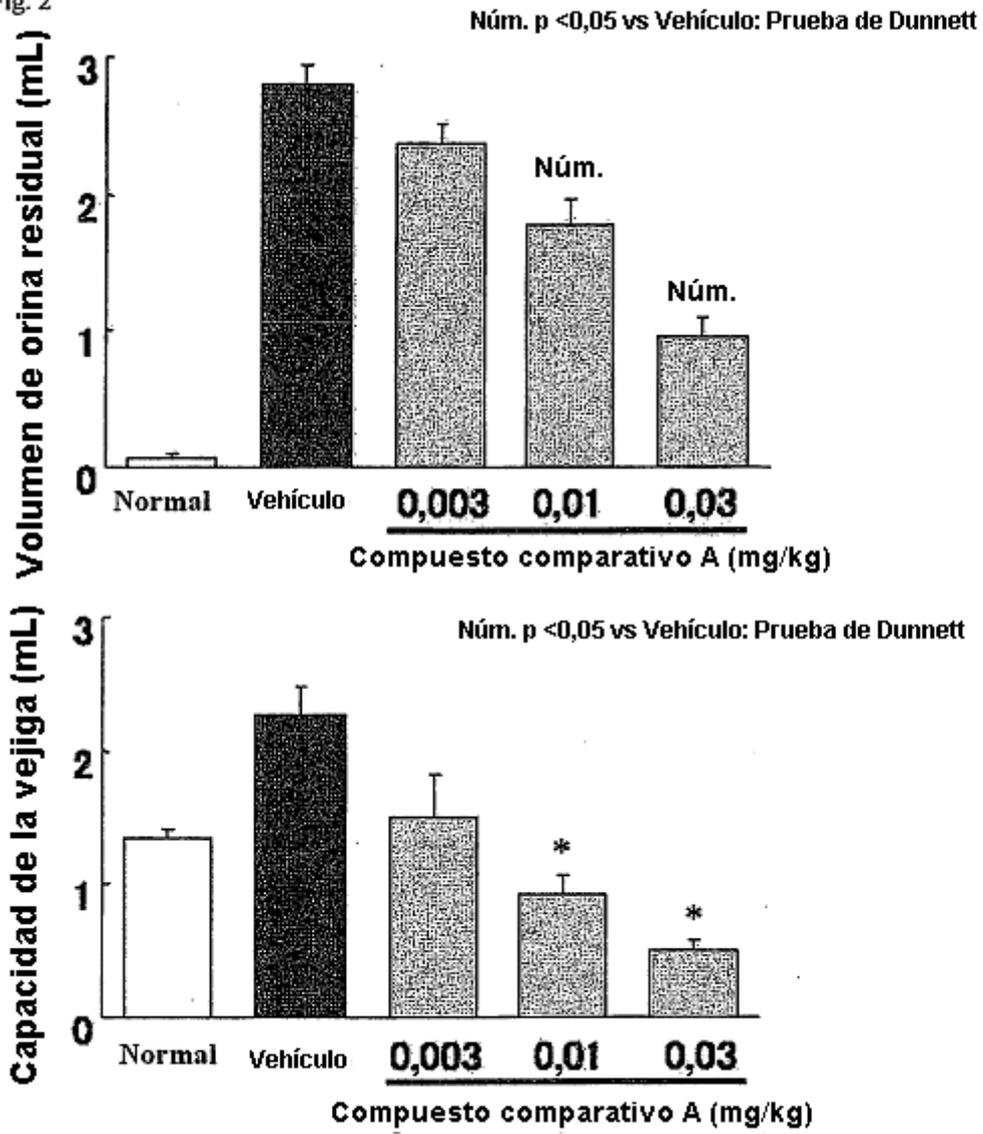


Fig. 3

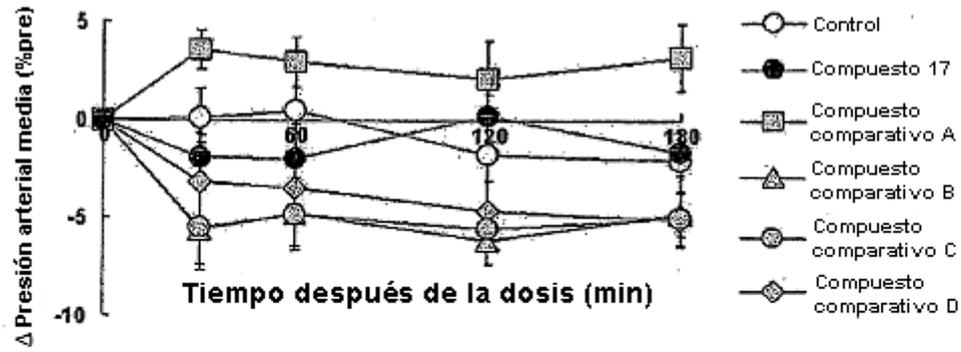


Fig. 4

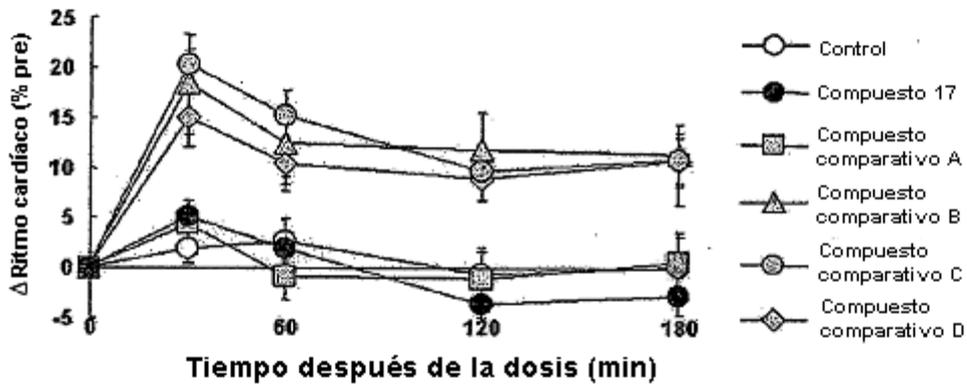


Fig. 5

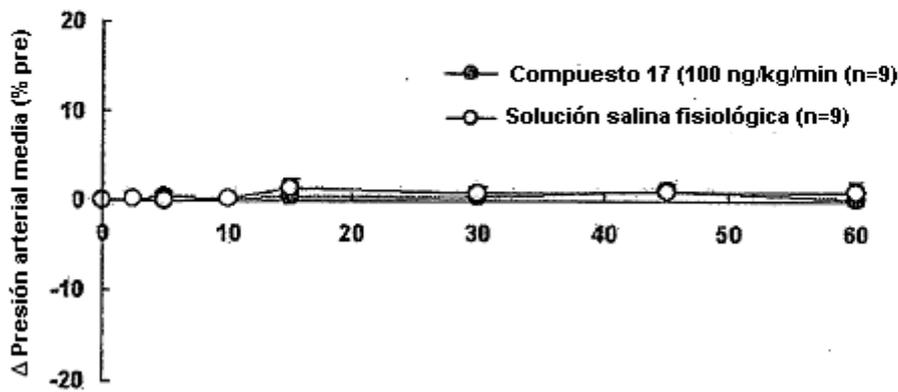


Fig. 6

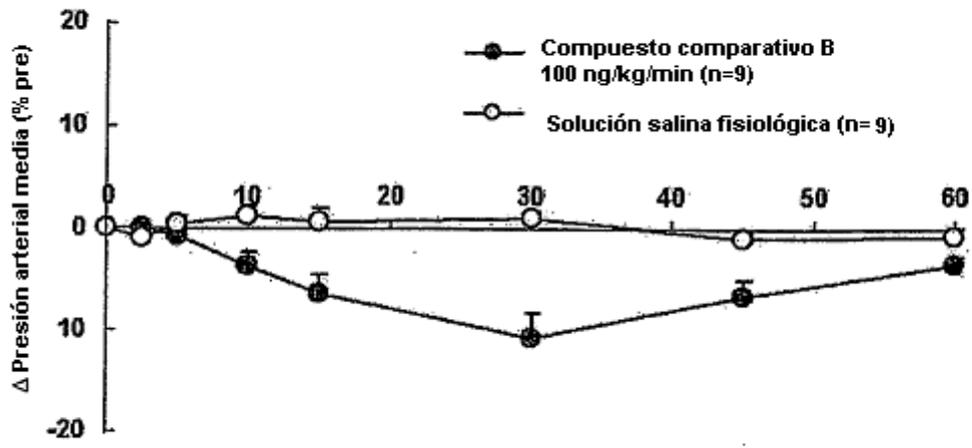


Fig. 7

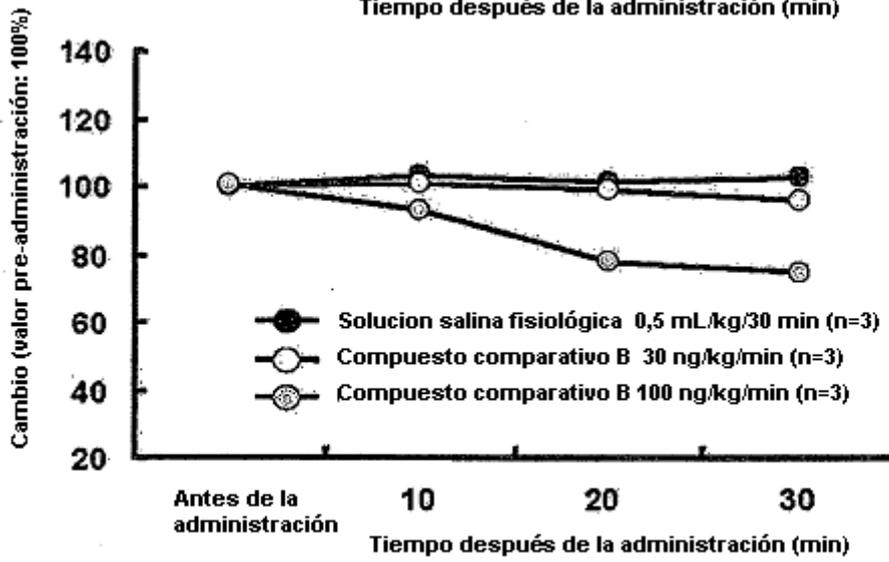
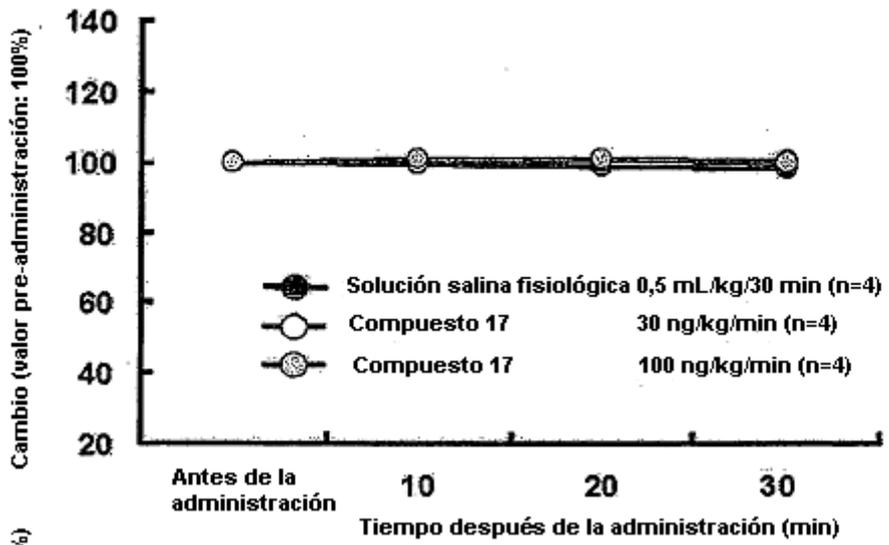


Fig. 8

