

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0621588-2 A2**

(22) Data de Depósito: 04/04/2006
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/519
A61P 13/08

(54) **Título:** AGENTE PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA COMPREENDENDO O COMPOSTO PIRAZOLPIRIMIDINONA

(73) **Titular(es):** Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd.

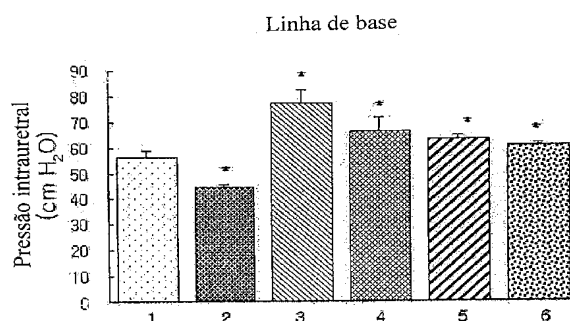
(72) **Inventor(es):** Byoung Ok Ahn, Jae Young Yu, Kyung Koo Kang, Moohi Yoo, Seul Min Choi

(74) **Procurador(es):** Tavares Propriedade Intelectual LTDA

(86) **Pedido Internacional:** PCT KR2006001242 de 04/04/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/114534 de 11/10/2007

(57) **Resumo:** AGENTE PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA COMPREENDENDO O COMPOSTO PIRAZOLPIRIMIDINONA. A presente invenção refere-se a um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH e a um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, compreendendo um composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz. O agente de acordo com a presente invenção é capaz de fornecer ácidos nítricos por meio da inibição da atividade da PDE-5 que decompõe o c-GMP, e os óxidos nítricos fornecidos relaxam o músculo liso uretral ou o músculo liso prostático para diminuir a pressão intrauretral (IUP), tratando assim a BPH e os LUTS associados à BPH. Além disso, o tempo necessário para se atingir a concentração máxima no sangue é menor, e a meia-vida é maior do que a dos demais inibidores da PDE-5, com isso reduzindo a frequência de administração. Além do mais, o agente da invenção, por provocar poucos efeitos colaterais, pode ser utilizado de maneira eficaz como um fármaco seguro.





PI0621588-2

Relatório Descritivo da Patente de Invenção
para “**AGENTE PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
HIPERPLASIA PROSTÁTICA COMPREENDENDO O
COMPOSTO PIRAZOLOPIRIMIDINONA**”.

5

[Campo Técnico]

A presente invenção refere-se a um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH e a um relaxante para o relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, ambos compreendendo um
10 composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz.

[Estado da Técnica]

A próstata é uma glândula do tamanho de uma noz e é encontrada apenas em indivíduos do sexo masculino. Sua
15 localização fica logo abaixo da bexiga urinária, circundando a uretra, tubo através do qual a urina percorre da bexiga urinária até sair pelo pênis. A uretra passa diagonalmente através da parte frontal da próstata. Os dutos ejaculatórios nos dois lados da próstata penetram no parênquima atrás da uretra. A parênquima
20 da próstata divide-se em três lobos glandulares: lobo central, localizado acima dos dutos ejaculatórios, e lobos laterais, na parte direita e esquerda da uretra, abaixo dos dutos. Sua estrutura é tubulo-alveolar, e classifica-se, de modo geral, em tecido glandular e tecido intersticial. O tecido intersticial consiste de 30
25 a 50 pequenos lobos glandulares, a partir dos quais dutos prostáticos se abrem principalmente para dentro dos seios

prostáticos que estão situados em ambos os lados do colículo seminal na parede posterior da uretra prostática.

A próstata é um dos órgãos reprodutivos auxiliares masculinos, que possui uma função reprodutiva, junto com os testículos e as vesículas seminais. Ela produz secreções prostáticas com cerca de um terço de líquido seminal. As secreções prostáticas aumentam a mobilidade dos espermatozóides nutrindo os espermatozoides produzidos nos testículos e também impedindo a coagulação do sêmen ejaculado, auxiliando assim na mobilidade dos espermatozóides. Além do mais, as secreções prostáticas do alcalino atuam como um veículo importante para a atividade do sêmen, isto é, elas neutralizam o ambiente ácido forte do oviduto feminino para ajudar os espermatozóides a serem fertilizados com um óvulo de forma segura.

A hiperplasia prostática benigna (BPH) é uma doença comum que afeta homens mais velhos com mais de 50 anos, estando geralmente associada a sintomas do trato urinário inferior (LUTS), que prejudica a qualidade de vida do indivíduo. Os principais fatores predisponentes que estimulam o desenvolvimento da BPH são a idade e a presença de hormônios masculinos (andrógenos). Considerando o fato de que os homens que possuem insuficiência testicular inata, ou cujos testículos foram removidos, não são afetados pela BPH, podemos entender que os hormônios masculinos participam na BPH como um fator predisponente. Além disso, as diferenças das espécies humanas,

ambientes, dietas, etc. podem se tornar os fatores predisponentes da BPH.

Em geral, a presença da BPH histológica se dá em homens com idade entre 30 e 40 anos, aumentando a incidência nos homens com mais de 60 anos de idade, sendo que mais de 50% das próstatas dilatadas se desenvolvem nestas palpáveis com idades avançadas [Prostate 1996 (suppl.6) 67-73]. Em geral, cerca de 30% dos tecidos na próstata têm características fibromusculares, e ela se relaciona anatômica e funcionalmente com a bexiga urinária (Prostate 1981 2:35-49).

Os sintomas da BPH incluem um jato de urina hesitante, interrompido e fraco; urgência e vazamento ou gotejamento; e maior frequência de urinação, principalmente à noite. Uma vez que esses sintomas se desenvolvem lentamente a longo prazo, tais sintomas podem ser considerados simplesmente como sendo causados pelo processo de envelhecimento, que podem se desenvolver em condições graves, como a hidronefrose ou a uremia.

O diagnóstico da BPH é realizado inicialmente identificando-se o grau dos sintomas e pela palpação da próstata através do reto. Para um diagnóstico preciso, recorrem-se a exames minuciosos, tais como estudos urodinâmicos, ultrasonografia etc., e as opções de tratamento são decididas com base nos resultados de tais exames.

Os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) podem ser causados pela obstrução do trato urinário devido a uma

próstata dilatada consistindo de células epiteliais e músculos lisos, pela reação da bexiga urinária contra a obstrução do trato urinário e por fortes contrações dos músculos lisos devido aos estímulos dos nervos alfa-simpáticos. Os vários sintomas relacionados aos processos de armazenamento e evacuação da urina são chamados conjuntamente de sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Os sintomas de dificuldade de armazenamento incluem urinação freqüente, urinação urgente, incontinência urgente, urinação noturna (nictúria), urinação dolorosa (disúria), etc. Os sintomas de dificuldade de evacuação incluem urinação hesitante, esforço para urinar, ureter enfraquecido, sensação de urina residual, retenção urinária (anurese), etc.

Muitas são as condições estruturais ou médicas que podem causar os LUTS; já é sabido que os fatores predisponentes dos LUTS são a obstrução da saída da bexiga, anormalidades na contração do detrusor, superatividade do detrusor, etc.; entretanto, o fator principal é a obstrução uretral causada pela BPH. Sendo assim, considerou-se que o tratamento da obstrução uretral diminuísse os LUTS.

Os tratamentos para a BPH, principal fator dos LUTS, classificam-se de modo geral em terapias de cirurgia e fármacos. Mesmo há dez anos atrás, o tratamento mais disponível para a BPH era a cirurgia; apenas recentemente foram desenvolvidas terapias com fármacos usando bloqueadores do receptor alfa, fármacos para relaxar o músculo liso que envolve a próstata, inibidores da 5-alfa-redutase e fármacos para reduzir o

volume da próstata. Além do mais, com o desenvolvimento na área de engenharia biomédica, novos métodos capazes de tratar a BPH, sem depender de cirurgia, como a dilatação com balão, hipertermia, terapia com laser, ablação transuretral com agulhas (TUNA), etc., foram desenvolvidos e utilizados extensamente.

Desde o conhecimento do fato de que os receptores-alfa desempenham um papel importante na tensão dos músculos lisos em diversos tecidos, seus bloqueados foram aplicados no tratamento antecipado da hipertensão. O típico bloqueador do receptor-alfa são as quinazolininas, como a alfuzocina, terazosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, etc. Os bloqueadores-alfa para relaxamento do músculo liso adjacente à próstata são utilizados no tratamento da obstrução uretral e da disúria causados pela BPH. Tais fármacos podem ser usados no tratamento da hipertensão. Tendo em vista em que tais fármacos podem provocar hipotensão aguda, tontura, etc., por 30 a 120 minutos após a administração, os pacientes devem administrar os fármacos à noite, caso seja possível, e terem cuidado ao sentar ou levantar da cama.

Uma vez que os alfa-bloqueadores uroseletivos, como a tamsulosina, desenvolvida recentemente, operam sobre a contração do músculo liso prostático de forma mais seletiva que os alfa-bloqueadores existentes, eles apresentam vantagens pelo fato de causarem relativamente menos efeitos colaterais e melhorarem a adesão do paciente ao tratamento. No entanto, já que os alfa-bloqueadores expandem diretamente a uretra para

solucionar a disúria, eles também apresentam desvantagens, pois o tratamento usando tais fármacos retorna ao estado inicial caso a administração dos fármacos seja interrompida. Já os inibidores da 5-alfa-redutase, como a finasterida, reduzem gradativamente o volume da próstata. Isto é, os inibidores da 5-alfa-redutase bloqueiam a diidrotestosterona (DHT), que dilata a próstata, para reduzir o volume da próstata dilatada, aumentando assim o urofluxo e aliviando a disúria a longo prazo. Além disso, os inibidores da 5-alfa-redutase possuem a vantagem de poderem ser administrados juntos com outros fármacos para hipertensão, circulação, antibióticos, etc., pois não têm interações com outros fármacos. Ao mesmo tempo, os inibidores da 5-alfa-redutase sofrem do problema de que os pacientes devem administrar os fármacos de forma regular por no mínimo seis meses para obter melhora nas condições relacionadas, podendo causar efeitos colaterais como hiposexualidade, impotência, diminuição da ejaculação, etc.

Um dos principais fatores dos LUTS é que os receptores alfa aumentam a tensão dos músculos lisos na cápsula prostática e no colo da bexiga pela contração e relaxamento do músculo liso prostático. Por consequência, os bloqueadores do receptor alfa relaxam a tensão do músculo liso prostático para melhorar os LUTS. No entanto, tais bloqueadores do receptor alfa não possuem seletividade capaz de distinguir entre três tipos de receptores- α 1 e possuem as mesmas afinidades que estes receptores- α 1. Como resultado, eles podem estar associados a

efeitos colaterais devido à vasodilatação, como tontura, astenia, etc. (European Urology 2005 47:824-837).

A testosterona, um dos fatores predisponentes da BPH, é convertida em 5- α -diidrotestosterona via a 5- α -redutase na próstata. A 5- α -diidrotestosterona afeta o desenvolvimento e o crescimento da próstata. Logo, os inibidores da 5- α -redutase reduzem o volume da próstata dilatada impedindo que a testosterona seja convertida em 5- α -diidrotestosterona, obtendo assim eficácias desejáveis para os LUTS (BJU International 2005 96:237-243, Clinical Therapeutics 2006 28:13-25). Entretanto, sabe-se que os inibidores da 5- α -redutase reduzindo o volume da próstata induzem a disfunções sexuais (European Urology 2005 47:824-837).

Enquanto isso, foi divulgado recentemente que os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5), conhecidos como ingredientes eficazes para o tratamento da impotência masculina, agem sobre a BPH e várias condições relacionadas à BPH (Urol clin North Am 2005 32:511-525; BJU Int 2002 90:836-839), que serão descritas a partir de agora em detalhes.

As funções de armazenar e expelir a urina no trato urinário inferior dependem no mecanismo nervoso que controla os vários componentes da saída uretral e as atividades da bexiga. Em geral, o sistema nervoso controla o detrusor, o coto uretral e o esfíncter uretral externo para controlar o urofluxo (Journal of Urology 1995 153:2004-2009). O óxido nítrico (NO) é um neurotransmissor, liberado de nervos não-adrenérgicos, não

colinérgicos, que age sobre o músculo liso uretral para facilitar o relaxamento da uretra (Journal of Pharmacology 1998 357:213-219).

Além do mais, uma das condições relacionadas aos LUTS é a disfunção endotelial, nome dado para o estado em que a vasodilatação dependente do endotélio está enfraquecida devido à redução na atividade dos óxidos nítricos. Os óxidos nítricos produzidos pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) ativam a guanilato ciclase. A guanilato ciclase ativada induz a vasodilatação, como resultado do aumento do c-GMP. Enquanto isso, a redução na atividade dos óxidos nítricos resulta do mecanismo de defesa anti-oxidante degenerado, da manifestação ou atividade reduzida do eNOS e da destruição pelo oxigênio ativo. Os óxidos nítricos, que estão presentes na próstata, controlam o músculo liso prostático e impedem a contração da bexiga que induz sua hiperatividade, reduzindo assim os LUTS (European Urology 2005 47:824-837). Sendo assim, os doadores de óxido nítrico que relaxam o músculo liso uretral e o músculo liso prostático são capazes de melhorar os LUTS.

O sildenafil, um dos inibidores da PDE-5 convencionais, inibe a atividade da PDE-5 que decompõe o c-GMP para relaxar o músculo liso prostático via a rota c-GMP associada aos óxidos nítricos (BJU International 2002 90:836-839).

Os inventores da presente invenção revelaram a WO2000/027848 (Patente coreana correspondente N^o 0353014),

na qual um novo composto pirazolopirimidinona é preparado de forma a ter eficácia na inibição da PDE-5. Depois, os inventores da presente invenção continuaram a estudar o composto pirazolopirimidinona, um dos inibidores da PDE-5, e confirmaram que o composto pirazolopirimidinona apresenta melhor eficácia contra a hiperplasia prostática benigna (BPH) e os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH do que o sildenafil convencional. Além do mais, os inventores da presente invenção verificam que, uma vez que o composto pirazolopirimidinona tem uma meia-vida *in vivo* maior do que a dos outros inibidores da PDE-5, é possível melhorar a conveniência da administração e encurtar o tempo necessário para atingir a concentração máxima no sangue; e visto que o composto pirazolopirimidinona é menos afetado pelo metabolismo do fígado, se comparado aos outros fármacos, a possibilidade de efeitos colaterais por interações entre os fármacos é muito baixa (Xenobiotica 2004 34:973-982); sendo assim, consumaram a presente invenção.

[Revelação]

20 [Problema Técnico]

Sendo assim, um dos objetivos da presente invenção é o de propor um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) compreendendo um composto pirazolopirimidinona expresso pela fórmula 1 como
25 ingrediente eficaz.

Outro objetivo da presente invenção é o de propor um agente para a prevenção e o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) compreendendo um composto pirazolopirimidinona expresso pela fórmula 1 como ingrediente eficaz.

Ainda outro objetivo da presente invenção é o de propor um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, compreendendo um composto pirazolopirimidinona expresso na fórmula 1 como ingrediente eficaz.

[Solução Técnica]

Para atingirmos o objetivo técnico anterior, a presente invenção propõe um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH), compreendendo um composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz.

Além do mais, a presente invenção oferece um agente para a prevenção e o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), compreendendo um composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz.

Adicionalmente, a presente invenção oferece um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático.

[Efeitos Vantajosos]

De acordo com a presente invenção, o agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 é

capaz de relaxar o músculo liso uretral ou o músculo liso próstata por meio da inibição da atividade da PDE-5 que decompõe o c-GMP (Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1994 85:1124-1130; J Urol 1995 153:2004-2009; Eur J Pharmacol 1998 357:213-219) e
5 melhorar os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) causados pela hiperplasia prostática benigna (BPH) pela diminuição da pressão intrauretral. Além do mais, o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção tem uma meia-vida *in vivo* três vezes maior do que os
10 outros fármacos do mesmo mecanismo, se comparado aos outros inibidores da PDE-5. Sendo assim, ele apresenta várias vantagens, pois é possível reduzir o número de vezes da administração, encurtar o tempo necessário para atingir uma concentração máxima no sangue, além de ser baixíssima a frequência de
15 ocorrência de efeitos colaterais. Além do mais, uma vez que o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção é menos afetado pelo metabolismo do fígado se comparado aos outros fármacos, diferente dos fármacos existentes metabolizados através do citocromo P450 3A4, a possibilidade de
20 efeitos colaterais por interações entre os fármacos é baixíssima (Xenobiotica 2004 34:973-982) e apresenta maior margem de segurança do que os demais inibidores da PDE-5.

[Descrição dos Desenhos]

Os aspectos anteriores da presente invenção, e
25 outros, serão descritos com referência a certas concretizações exemplificativas desta, ilustradas nos desenhos anexos, nos quais:

As Figs. 1 a 4 são gráficos ilustrando as diminuições da pressão intrauretral medidas variando-se os estímulos elétricos em modelos de hiperplasia prostática benigna (BPH), após administrações repetidas do composto
 5 pirazolopirimidinona de acordo com a presente invenção; e

As Figs. 5 a 8 são gráficos ilustrando as diminuições da pressão intrauretral medidas variando-se os estímulos elétricos em modelos de hiperplasia prostática benigna (BPH), após administrações únicas do composto
 10 pirazolopirimidinona de acordo com a presente invenção.

Descrição dos Principais Símbolos nas Figuras anteriores>

*: Apresentou diferenças significativas comparado aos ratos normais

15 **: Apresentou diferenças expressivas comparado aos grupos-controle com BPH

1 e 1': Grupos normais

2 e 2': Grupos com testículos ressecados

3 e 3': Grupos com testículos ressecados
 20 tratados com solvente

4 : Grupo com testículos ressecados tratado com 1 mpk (mg/kg) do composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção

4': Grupo com testículos ressecados tratado com
 25 0,3 mpk (mg/kg) do composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção

5: Grupo com testículos ressecados tratado com 5 mpk (mg/kg) do composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção

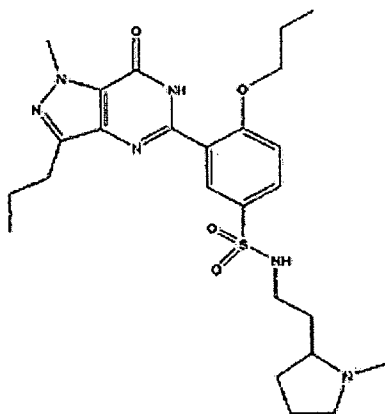
5' : Grupo com testículos ressecados tratado com 1 mpk (mg/kg) do composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção

6: Grupo com testículos ressecados tratado com 10 mpk (mg/kg) do composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção

10 [Melhor Modo]

A presente invenção oferece um agente compreendendo um composto pirazolopirimidinona (5-[2-propilóxi-5-(1-metil-2-pirolidiniletilamidosulfonil)fenil]-1-metil-propil-1,6-diidro-7H-pirazolo(4, 3-d)pirimidin-7-ona), expresso na fórmula 1, como ingrediente eficaz para a prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH).

Fórmula 1



O composto pirazolopirimidinona representado na fórmula 1 é um dos inibidores da PDE-5, e apresenta forte

atividade inibitória e excelente seletividade para a PDE-5; é prontamente absorvido por ter melhor solubilidade; tem boa biodisponibilidade e grande volume de distribuição; tem uma meia-vida *in vivo* três vezes maior do que o sildefanil ou o vardenafil, um fármaco do mesmo mecanismo.

As propriedades físico-químicas do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 são como segue: dificilmente se dissolve em água, mas se dissolve rapidamente em ácido acético, metanol, clorofórmio e similares; é um pó branco ou amarelo-claro, não um hidrato ou solvato, com ponto de fusão de 158 a 161 °C e valores pKa1 e pKa2 de cerca de 6,5 e 12,5, respectivamente.

O composto pirazolopirimidinona representado na fórmula 1 é preparado via um processo sintético consistindo de aproximadamente três etapas. Os inventores da presente invenção revelaram um método para preparação do mesmo na WO2000/027847 (Patente coreana correspondente N° 0353014), que será descrito a partir de agora em linhas gerais como segue.

Primeiramente, na primeira etapa, prepara-se 4-[2-propilóxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoíla pirazol. Para tal preparação, uma quantidade especificada de 4-[2-propiloxibenzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoíla pirazol é adicionada a uma quantidade especificada de ácido clorosulfônico resfriada a 0°C, e depois a mistura resultante é agitada, filtrada, lavada e seca para obter 4-[2-propilóxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoíla pirazol.

Na segunda etapa, prepara-se 4-[2-propilóxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletil amidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoíla pirazol a partir do composto de pirazol preparado na primeira etapa. Para tal preparação, uma quantidade
5 especificada de 2-(2-aminoetil)-1-metil pirrolidina é adicionada em solução de diclorometano da quantidade especificada de 4-[2-propilóxi-5-(clorosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoíla pirazol preparada na primeira etapa a ser agitada. Em seguida, a solução reagente é diluída com diclorometano. A
10 camada orgânica é lavada, seca, concentrada e filtrada para obter 4-[2-propilóxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletilamidosulfonil)benzamido]-1-metil-3-propil-5-carbamoíla pirazol.

Por fim, na terceira etapa, o composto
15 pirazolopirimidinona da presente invenção (5-[2-propilóxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletilamidosulfonil)fenil]-1-metil-propil-1-,6-diidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona) é preparado a partir do composto obtido na segunda etapa. Para tal preparação, a quantidade especificada do composto pirazol preparado na
20 segunda etapa é dissolvida em t-butanol. Uma quantidade especificada de t-butóxido de potássio é adicionada na solução resultante, e, então, agitada sob refluxo por um tempo predeterminado. Após a solução resultante ser resfriada, diluída, lavada e seca, a destilação sob pressão reduzida, a solvólise e a
25 cromatografia em coluna de gel de sílica são realizadas, obtendo

assim uma quantidade especificada do composto pirazolopirimidinona puro da presente invenção.

A presente invenção refere-se a um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH e a um relaxante para o relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, compreendendo um composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz, o qual pode ser descrito como segue.

A presente invenção oferece 1) um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, que constitui a uretra ou a próstata; 2) um agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) pelo relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático por meio do relaxante; e também, 3) um relaxante e um agente compreendendo um composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz adequado para a prevenção e o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH.

Mais especificamente, a presente invenção está voltada para a obtenção de um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH), compreendendo um composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz.

Além do mais, a presente invenção oferece um agente para a prevenção e o tratamento dos sintomas do trato

urinário inferior (LUTS), compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz.

O agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção inibe a atividade da PDE-5.

O agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção não inibe a atividade da PDE-11, mas inibe a atividade da PDE-11.

O agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção não provoca toxicidade ou mialgia nos testículos, pois não contém um pó inibidor para a atividade da PDE-11.

O agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção diminui a pressão intrauretral.

O efeito do agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção continua por 12 a 24 horas, sem acumulação de fármaco com uma frequência de administração única.

O agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção atinge uma concentração máxima no sangue dentro de 5 50 a 70 minutos, de preferência 60 minutos.

A meia-vida do agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para a prevenção e o tratamento da BPH ou LUTS de acordo com a presente invenção é de 9 a 15 horas.

10 Adicionalmente, a presente invenção oferece um relaxante compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático.

O agente compreendendo o composto 15 pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático de acordo com a presente invenção inibe a atividade da PDE-5.

O relaxante compreendendo o composto 20 pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático de acordo com a presente invenção inibe a atividade da PDE-5, mas não das atividades da PDE-11.

O relaxante compreendendo o composto 25 pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático de acordo

com a presente invenção não provoca toxicidade ou mialgia nos testículos, pois não contém um pó inibidor para a atividade da PDE-11.

O relaxante compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento
5 do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático de acordo com a presente invenção diminui a pressão intrauretral.

O efeito do relaxante compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático
10 de acordo com a presente invenção continua por um longo tempo com uma baixa frequência de administração.

O efeito do relaxante compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento do músculo liso uretra ou do músculo liso prostático
15 de acordo com a presente invenção continua por 12 a 24 horas, sem acumulação de fármaco com uma frequência de administração única.

O relaxante compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para relaxamento
20 do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático de acordo com a presente invenção atinge uma concentração máxima no sangue dentro de 50 a 70 minutos, de preferência 60 minutos.

A meia-vida do relaxante compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz para
25 relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático de acordo com a presente invenção é de 9 a 15 horas.

Daqui em diante, a presente invenção será descrita em detalhes.

Quando o tecido prostático envolvendo a uretra encontra-se anormalmente dilatado, a pressão intrauretral é aumentada, provocando hiperplasia prostática benigna (BPH) associada à disúria. Tal BPH pode resultar em sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Os vários sintomas relacionados aos processos de armazenamento e evacuação da urina são chamados conjuntamente de sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Os sintomas de dificuldade de armazenamento incluem urinação freqüente, urinação urgente, incontinência urgente, urinação noturna (nictúria), urinação dolorosa (disúria), etc. Os sintomas de dificuldade de evacuação incluem urinação hesitante, esforço para urinar, ureter enfraquecido, sensação de urina residual, retenção urinária (anurese), etc. Muitas são as condições estruturais ou médicos que podem causar os LUTS; já é sabido que os fatores predisponentes dos LUTS são a obstrução da saída da bexiga, anormalidades na contração do detrusor, superatividade do detrusor, etc.; entretanto, o fator principal é a obstrução uretral causada pela BPH. Sendo assim, considerou-se que o tratamento da obstrução uretral diminuísse os LUTS.

Os tratamentos para tais condições classificam-se de modo geral em cirurgia e terapias com fármacos. A cirurgia é utilizada em último caso; as terapias com fármacos têm chamado atenção recentemente. Um típico fármaco para tratamento das condições da BPH é um alfa-bloqueador, que atua

sobre o músculo liso uretral ou prostático para relaxar o músculo liso, tratando assim a obstrução uretral e a disúria provocadas pela BPH. Sendo assim, o fármaco para melhorar o relaxamento do músculo liso uretral é capaz de contribuir para a prevenção e o
5 tratamento da BPH e dos LUTS.

Enquanto isso, várias pesquisas voltadas para o tratamento da BPH relataram que os inibidores da PDE-5, bem conhecidos como ingredientes eficazes do tratamento da impotência masculina, são eficazes contra a BPH e os LUTS associados à BPH.

10 Isto é, nas funções fisiológicas do trato urinário inferior, óxidos nítricos (NOs) controlam o relaxamento e a contração do músculo liso prostático e do músculo liso uretral para reduzir a BPH e os LUTS associados à BPH (Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1994 85:1124- 1130/ J Urol 1995
15 153:2004-2009; Eur J Pharmacol 1998 357:213-219).

Além disso, os óxidos nítricos produzidos pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) ativam a guanilato ciclase. O guanilato aumenta o c-GMP para relaxar o músculo liso uretral. Enquanto isso, quando a atividade dos óxidos nítricos que
20 controlam o músculo liso prostático e inibem a contração da bexiga é reduzida, o relaxamento do músculo liso prostático, que depende do óxido nítrico, é enfraquecido (European Urology 2005 47:824-837). Sendo assim, os doadores de óxido nítrico que relaxam o músculo liso uretral e o músculo liso prostático são
25 capazes de melhorar os LUTS, sendo assim, como consequência, aplicados de forma eficaz ao tratamento da BPH

Além do mais, desde a descoberta de que o zaprinast, um dos inibidores não-específicos da PDE-5 que possuem a via NO-cGMP como mecanismo, relaxa o músculo liso uretral de um coelho, foram divulgadas várias pesquisas sobre a aplicabilidade dos inibidores da PDE-5, incluindo o composto da fórmula de acordo com a presente invenção, para o tratamento da BPH (Eur J Pharmacol 11994 266:269-275). Na verdade, foi divulgado que o Viagra melhora os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) provocados pela hiperplasia prostática benigna (BPH) como resultado de ensaios clínicos, que resulta da ação de relaxamento do músculo liso prostático associado à via NO-cGMP. Mais recentemente, foi divulgado que o Cialis, um dos fármacos empregados no tratamento da impotência, tem eficácia em melhorar os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) provocados pela hiperplasia prostática benigna (BPH) como resultado da fase 2 ensaios clínicos (BJU Int 2003 90:836- 839; BJU Int 2003 92:534-538; <http://www.ICOS.com>).

Nos ensaios clínicos do Viagra, tendo administrado sildenafil a 300 pacientes por 12 semanas, foram constatadas melhorias notáveis na impotência, na autoconfiança e na qualidade de vida, assim como nos LUTS irritativos e obstrutivos. Além do mais, em ensaios clínicos domésticos, após administrar tais fármacos a 68 pacientes por 12 semanas, foi verificado que os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) são reduzidos de 15,3 pontos para 12,3 pontos baseando-se na Pontuação Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) e as

melhoras da impotência sobem de um ponto médio de 27,4 para 41,5 baseando-se no Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) (<http://medscape.com/viewarticle/517500>, Financial News 224.11.11). A corporação ICOS relatou que, em ensaios clínicos duplo-cego POC fase 2 e controlados por placebo, com administração de 5 mg de Cialis uma vez por dia durante 6 semanas, o IPSS aumenta 2,8 pontos (1,2 pontos de aumento no grupo controlado por placebo), e no caso em que a dose foi aumentada para 20 mg e a administração de tais fármacos por prolongada por 6 semanas adicionais, o IPSS aumentou 3,8 pontos (1,7 pontos de aumento no grupo controlado por placebo); as duas doses têm significância estatística. Enquanto isso, seus efeitos colaterais foram a dispepsia, dor lombar, dor de cabeça, etc. e a taxa de interrupção da administração devido aos efeitos colaterais foi de 3,6% (1,4% no grupo controlado por placebo) (<http://www.ICOS.com>).

Como descrito acima, considerando que os relaxamentos do músculo liso uretral e do músculo liso prostático e os tratamentos dos LUTS e da BPH estão estritamente associados entre si, nós, os inventores da presente invenção, concluímos que o agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz da presente invenção inibe a PDE-5 que decompõe o c-GMP para relaxar o músculo liso uretral e o músculo liso prostático através da via c-GMP associada aos óxidos nítricos, melhorando assim com grande eficácia a hiperplasia prostática benigna (BPH) e os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) provocados pela BPH,

e realizamos diversos experimentos. Ou seja, observamos que o composto da invenção inibe de forma significativa a pressão intrauretral provocada pela BPH. Além do mais, confirmamos que, em administrações repetidas ou únicas em modelo de ratos com próstatas dilatadas, os aumentos na pressão intrauretral são inibidos significativamente de forma dependente da dose e estatisticamente (vide as Figs. 1 a 8). Além do mais, confirmamos que o composto da invenção relaxa o músculo liso uretral e o músculo liso prostático.

Além disso, a presente invenção compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 como ingrediente eficaz oferece um agente excelente e estável, em visão da farmacocinética, para a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e dos sintomas do trato urinário (LUTS) associados à BPH se comparado aos demais inibidores convencionais da PDE-5.

Do ponto de vista prático, foi verificado que o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção tem alta afinidade tecidual nos órgãos do sistema urogenital, se comparado aos demais inibidores convencionais da PDE-5, e sua concentração é mantida constante nos órgãos relacionados, diferente dos demais inibidores da PDE-5, cujas concentrações diminuem rapidamente com o passar do tempo (Vide a Tabela 2).

Enquanto isso, no processo de desenvolvimento do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção como um agente para o tratamento da

impotência, um ensaio clínico de fase 1 para avaliar a segurança, tolerância e características farmacocinéticas/farmacodinâmicas do composto da fórmula 1 foi realizado com adultos saudáveis em pacientes coreanos, do período de agosto de 2001 até agosto de 5 2002, sendo tal ensaio clínico realizado na Inglaterra de abril de 2002 a dezembro de 2002 para desenvolvimentos no exterior. Como resultado de tais ensaios, o composto da fórmula 1 da presente invenção foi absorvido imediatamente em 1 a 2 horas de $T_{\max}$ após administração oral e a meia-vida foi de cerca de 9 a 15 10 horas, independente das doses administradas. Além disso, após a administração repetida uma vez por dia durante 7 dias, a acumulação perceptível do fármaco não foi observada, a partir do que foi descoberto que a duração do efeito do fármaco continua por 12 a 24 horas, o que foi realmente confirmado em um ensaio clínico de fase 3.

15 Em adição, como resultado da examinação das respostas anormais à substância-teste, nenhuma resposta anormal grave ao composto da fórmula 1 foi encontrada em um ensaio clínico de fase 1, e a maioria foram casos temporariamente leves. Além do mais, em vista dos padrões de efeitos colaterais obtidos 20 nos ensaios clínicos de fase 2 e fase 3, o nível e frequência dos efeitos colaterais foram muito inferiores aos dos agentes orais existentes para o tratamento da impotência.

Como indicado pela Tabela 1 abaixo, o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção 25 apresentou a taxa de interrupção de administração mais baixa entre os inibidores da PDE-5. Além disso, o Cialis, que foi

desenvolvido mais recentemente, tem possíveis efeitos colaterais, como a toxicidade ou mialgia dos testículos, pois inibe a atividade da PDE-11; já o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção não tem poder inibitório para a atividade da PDE-5, e, portanto, tais efeitos colaterais não se manifestaram.

Além do mais, a taxa residual do composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção após o metabolismo do fígado foi de 93,0%, muito maior do que os 34,6% do sildenafil, um dos inibidores convencionais da PDE-5, a partir do que é possível entender que o composto da fórmula 1 da invenção tem pouquíssima possibilidade de efeitos colaterais por interações entre fármacos, uma vez que não é afetado pelo metabolismo do fígado se comparado aos demais fármacos (Xenobiotica 2004 34:973- 982).

[Tabela 1]

Taxa de interrupção (%) da administração por causa de efeitos colaterais dos inibidores da PDE-5 após ensaios clínicos de impotência:

	Placebo	5 mg	10 mg	20 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
Viagra	0,7	-	-	-	0,0	0,7	3,9	-
Levitra	1,6	2,7	2,9	6,6	-	-	-	-
Cialis	1,3	0,7	1,6	3,1	-	-	-	-
Composto da fórmula I	0,0	-	-	-	-	-	0,0	1,2

em que “-” indica que não foram realizados ensaios clínicos.

Tais resultados mostram que o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção possui menos efeitos colaterais e excelentes características farmacocinéticas se comparado aos fármacos convencionais, como o Viagra, Cialis, etc., melhorando assim a segurança e a duração do efeito do fármaco. Tais características de segurança e farmacocinéticas melhoradas são igualmente aplicáveis ao tratamento da BPH e da LUTS, bem como da impotência. Como resultado, uma vez que o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção apresenta os mesmos efeitos mesmo com administração uma vez por dia, ele é um fármaco mais adequado à administração e provoca menos efeitos colaterais se comparado aos fármacos convencionais administrados três vezes ao dia. Consequentemente, podemos concluir que o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção é um agente seguro e eficaz para a prevenção e o tratamento da hiperplasia benigna prostática (BPH) e dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH ou um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático.

Consequentemente, o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção pode ser utilizado de forma eficaz e segura como um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia benigna prostática (BPH) e dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH ou um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático.

O agente de prevenção e tratamento compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção pode ser utilizado nas formas de formulação farmacêutica geral. Isto é, o composto
5 pirazolopirimidinona da invenção pode ser usado em vários métodos, como administrações via oral e parenteral, em ensaios clínicos reais, sendo preferida a administração via oral na presente invenção. Além do mais, o composto pirazolopirimidinona da invenção pode ser formulado em variadas formas de dosagem
10 usando diluentes ou excipientes de uso comum, como reforços, expansores, agentes de ligação, umectantes, desintegrantes, surfactantes, etc.

Dosagens sólidas para administração oral incluem tabletes, pílulas, pós, grânulos, cápsulas, etc. Tais
15 dosagens sólidas são preparadas misturando-se o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 com pelo menos um excipiente, como amido, carbonato de cálcio, sucrose ou lactose, gelatina, etc. Além de meios simples, é possível adicionais lubrificantes, como estirato de magnésio, talco etc.

20 Formas de dosagem líquida para administração oral, como suspensões, soluções internas, emulsões, xaropes, etc., podem compreender diluentes simples, por exemplo, água e parafina líquida, assim como vários excipientes, por exemplo, umectantes, adoçantes, aromatizantes, conservantes, etc. Formas
25 de dosagem para administração parenteral incluem soluções aquosas esterilizadas, solventes não-aquosos, suspensões,

emulsões, agentes liofilizados, supositórios, etc. Os solventes e suspensões não aquosos podem ser preparados usando óleos vegetais, como propilenoglicol e polietilenoglicol, óleo de oliva, ou usando ésteres injetáveis, como oleato de etila. Como bases
5 para supositórios, witepsol, macrogol, Tween 61, óleo de cacau, ácido laurínico e glicerogelatina são úteis.

As dosagens da composição farmacêutica compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção podem ser variadas de acordo
10 com vários fatores relevantes, como peso, idade, sexo, estado de saúde, dieta e a taxa de excreção dos pacientes tempo e método de administração e a gravidade dos sintomas. Em geral, é preferível administrar tais fármacos a uma dosagem total de 20 a 200 mg uma ou várias vezes ao dia para adultos.

15 [MODO PARA A INVENÇÃO]

A partir de agora, descreveremos a presente invenção mais detalhadamente com referência aos desenhos anexos, nos quais são ilustradas as concretizações preferidas da invenção. No entanto, esta invenção pode ser concretizada de
20 formas diferentes, não tendo a intenção de se limitar as concretizações apresentadas neste documento. Em vez disso, essas concretizações são apresentadas de modo que esta revelação seja meticulosa e completa, e transmitirão plenamente o âmbito da invenção aos versados na técnica.

25 **Exemplo 1: Medição dos Efeitos da Administração Repetida do Composto Pirazolopirimidinona**

da Fórmula 1 para os Aumentos da Pressão Intrauretral em Modelos de Rato com BPH

O seguinte experimento foi realizado com o objetivo de medirmos os efeitos sobre as diminuições da pressão intrauretral (IUP) pela administração repetida do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção.

No presente experimento, trinta e seis ratos albinos machos da linhagem Wistar de 300 a 500 g foram divididos aleatoriamente em seis grupos-controle de seis ratos. O primeiro grupo (1) foi deixado sem tratamento como um grupo-controle normal e os demais grupos eram aqueles cujos testículos foram removidos. Alguns dias após as operações, cada rato no terceiro ao sexto grupo recebeu uma injeção hipodérmica diária de 1 mg de testosterona e 0,01 mg de 17 beta-estradiol durante 8 semanas. O segundo grupo (2) era aquele cujos testículos foram apenas removidos; o terceiro grupo (3) foi tratado com um solvente; o quarto grupo (4) foi tratado com 1 mg/kg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1; o quinto grupo (5) foi tratado com 5 mg/kg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1; e o sexto grupo (6) foi tratado com 20 mg/kg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1, o quarto ao sexto grupos sendo administrados oralmente por 8 semanas. Após 8 semanas, todos os ratos foram anestesiados por uma injeção intraperitoneal com 50 mg/kg de pentobarbital, e intubados com agulhas de polietileno. Soluções salinas foram perfundidas a uma taxa de 0,5

mL/10min usando bombas de seringa para medir as pressões intrauretrais (IUP). Na medição, 5, 10 e 20 Hz de eletroestimulações foram aplicadas aos nervos hipogástricos usando um eletrodo de anodo de aço inoxidável, sendo os resultados medidos mostrados nas Figs. 1 a 4.

Como mostrado nessas figuras, a linha de base do grupo-controle (2) cujos testículos foram ressecados foi apresentada como inferior à do grupo-controle normal (1), ao passo que aqueles nos modelos BPH (3 a 6) tiveram resultado superior ao do grupo-controle (1). Como resultado, poderia ser identificado que as pressões intrauretrais foram aumentadas pela hiperplasia prostática benigna (BPH). Além disso, poderia ser confirmado que as pressões intrauretrais foram diminuídas de forma dependente da dose e significativamente para as respectivas estimulações pelos compostos de pirazolopirimidinona administrados da fórmula 1 nos grupos-controle (4 a 6). Como resultado podemos entender que o agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção foi aplicado com grande proveito na prevenção e no tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH.

Exemplo 2: Medição dos Efeitos da Administração Única do Composto Pirazolopirimidinona da Fórmula 1 para os Aumentos da Pressão Intrauretral em Modelos de Rato com BPH

O seguinte experimento foi realizado com o objetivo de medirmos os efeitos sobre as diminuições da pressão intrauretral (IUP) pela administração única do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção.

No presente experimento, trinta ratos albinos machos da linhagem Wistar de 300 a 350 g foram divididos aleatoriamente em cinco grupos-controle de seis ratos. O primeiro grupo (1') foi deixado sem tratamento como um grupo normal e os demais grupos eram aqueles cujos testículos foram ressecados. Alguns dias após as operações, cada rato no terceiro ao quinto grupo recebeu uma injeção hipodérmica diária de 1 mg de testosterona e 0,01 mg de 17 beta-estradiol durante 8 semanas. Após 8 semanas, todos os ratos foram anestesiados por uma injeção intraperitoneal com 50 mg/kg de pentobarbital e intubados com agulhas de polietileno. O segundo grupo (2') era aquele cujos testículos foram apenas ressecados; o terceiro grupo (3') foi tratado com um solvente; o quarto grupo (4') foi tratado com 0,3 mg/kg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1; e o quinto grupo (5') foi tratado com 1 mg/kg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1, o quarto e o quinto grupos sendo administrados via injeções intravenosas. Em seguida, soluções salinas foram perfundidas a uma taxa de 0,5 mL/10min usando bombas de seringa para medir as pressões intrauretrais (IUP). Na medição, 5, 10 e 20 Hz de eletroestimulações foram aplicadas aos nervos hipogástricos usando um eletrodo de anodo

de aço inoxidável, sendo os resultados medidos mostrados nas Figs. 5 a 8.

Como mostrado nessas figuras, a linha de base do grupo-controle (2') cujos testículos foram ressecados foi apresentada apenas como inferior à do grupo normal (1'), ao passo que aqueles nos modelos BPH (3' a 5') tiveram resultado superior ao do grupo-controle (1') nos mesmos resultados que das Figs. 1 a 4. Como resultado, poderia ser identificado que as pressões intrauretrais foram aumentadas pela hiperplasia prostática benigna (BPH). Além disso, podemos confirmar que os aumentos na pressão intrauretral foram impedidos de forma dependente da dose durante a administração dos compostos pirazolopirimidinona da fórmula 1 aos ratos nos grupos-controle (4' a 5'). Embora o grupo-controle (4') tratado com 0,3 mg/kg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 não tenha apresentado diminuições significativas a 5 e 10 Hz, ele apresentou um aumento significativo a 20 Hz. Além do mais, é possível confirmar que o agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção ofereceu excelentes efeitos sobre a prevenção dos aumentos na pressão intrauretral, em comparação com o sildenafil com o mesmo volume, um dos inibidores da PDE-5. Como resultado, é possível compreender que o agente compreendendo o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção foi aplicado com grande proveito na prevenção

e no tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH.

Exemplo 3: Distribuição Tecidual nos Órgãos

Urogenitais

5 O seguinte experimento foi realizado com o objetivo de avaliarmos a distribuição nos órgãos urogenitais via a administração do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 de acordo com a presente invenção.

Ratos machos albinos da linhagem Sprague-
10 Dawley (SD) foram distribuídos aleatoriamente, de quatro a cinco ratos, em momentos diferentes. Cada 30 mg/kg/5 mL do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 e sildenafil foram dissolvidos em ácido cítrico a 0,05 N e administrados. Em momentos diferentes de 30 minutos, 2 horas e 6 horas após a
15 administração, coletou-se o sangue através das aortas abdominais e extraíram-se os órgãos urogenitais. Adicionou-se tampão fosfato, com pH 7.4, aos órgãos extraídos a serem homogeneizados. Em seguida, os órgãos homogeneizados foram centrifugados para quantificarmos as concentrações do composto
20 pirazolopirimidinona da fórmula 1 e sildenafil nos sobrenadantes utilizando-se a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Análises foram efetuadas usando uma coluna de HIRPB Hichrom (150x4,6 mm, tamanho de partícula: 5 µm) ao comprimento de onda fixo de 292 nm com uma fase móvel misturada com 20 mM
25 de KH_2PO_4 e acetonitrilo em uma razão de volume de 70:30. A taxa de fluxo da fase móvel foi de 1 mL/min e a quantidade de

amostra introduzida foi de 100 µl. O composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 e sildenafil foram quantificados como padrão interno e razão de área.

[Tabela 2]

Tempo (min)	Concentração nos órgãos (mcg/mL)	
30	0,386	0,319
120	0,665	0,663
360	0,590	0,259

5 Como representado na Tabela 2, o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 apresentou maior afinidade pelos órgãos urogenitais do que o sildenafil. Fora isso, as concentrações de sildenafil nos órgãos que atingiram o pico diminuíram rapidamente com o passar do tempo; já com o
10 composto pirazolopirimidinona da fórmula 1, não houve diminuição notável nas concentrações nos órgãos desde o pico de concentração, mesmo após terem decorrido seis horas. Particularmente, podemos observar que as concentrações do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 foram mantidas duas
15 vezes às do sildenafil, mesmo após terem decorrido seis horas.

Consequentemente, o composto da fórmula 1 de acordo com a presente invenção pode ser utilizado de forma eficaz e segura como um agente para a prevenção e o tratamento da hiperplasia benigna prostática (BPH) e dos sintomas do trato
20 urinário inferior (LUTS) associados à BPH ou um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático.

Exemplo 4: Experimento farmacocinético do composto pirazolopirimidinona no corpo humano

Dentre os voluntários dos pacientes com BPH com 45 a 65 anos de idade, aqueles que pesavam mais de 45 kg e com um desvio de 15% do peso corporal ideal, decidiram participar voluntariamente no experimento, concordaram por escrito, estavam seguros e dispostos a auxiliar no experimento e observar as restrições, foram selecionados e separados aleatoriamente, aos quais foram administrados 100, 50 e 100 mg do composto pirazolopirimidinona da fórmula 1 e sildenafil, respectivamente. Do todo, havia cinco participantes: a cinco deles, foi administrado o composto pirazolopirimidinona da fórmula 1, e aos cinco restantes, sildenafil.

O teste foi realizado em duplo-cego, e a administração dos fármacos de teste aos pacientes ocorreu com 240 mL de água das 8:00 as 9:00 da manhã do dia do teste. Após a administração, todos os participantes ficaram em jejum por quatro horas. Depois do jejum, foi servido a eles um almoço de dieta padrão, e nove horas após o almoço, foi servido o jantas de dieta padrão. As coletas de sangue foram realizadas antes de administrar os fármacos de teste e 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 12 e 24 horas após a administração no dia do teste. A partir dos sangues coletados, os plasmas sanguíneos foram separados e analisados utilizando-se a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Adicionaram-se 100 µL de carbonato de sódio a 0,1 M e 1,0 mL de éter etílico a cada 0,5 mL de plasma sanguíneo, sendo

misturados vigorosamente por um minuto. Em seguida, as soluções resultantes foram centrifugadas a 12.000 ppm por três minutos. Posteriormente, coletaram-se os sobrenadantes, a partir dos quais os solventes orgânicos foram volatilizados usando um Speed-Vac, ao qual 100 µL de fases móveis foram adicionados, agitados e injetados na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os resultados são apresentados na Tabela 3 a seguir.

[Tabela 3]

	Composto da fórmula 1 (100 mg)	Sildenafil (50 mg)
Meia-vida (tempo)	12,1±3,2 ^a	4,1±1,1
^a Média±Desvio padrão		

Como apresentado na Tabela 3, a meia-vida do composto da fórmula 1 foi de cerca de 9 a 15 horas, sendo três vezes maior do que as 3 a 5 horas do sildenafil. Sendo assim, podemos verificar que, visto que o composto da fórmula da presente invenção tem uma meia-vida maior do que a dos demais inibidores da PDE-5, torna-se possível reduzir o número de administrações, e, dessa forma, aumentar a adesão à administração dos pacientes com hiperplasia prostática benigna (BPH) e sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH.

A partir de agora, exemplificaremos várias preparações farmacêuticas para os fármacos de tratamento de acordo com a presente invenção.

Exemplo de Preparação: Preparação Farmacêutica para Administração Oral

1. Preparação de Pós

Composto pirazolopirimidinona da fórmula 1

2 g

Lactose

1 g

5 Os ingredientes acima foram misturados e embalados em um saco hermético, preparando assim os pós.

2. Preparação de Tabletes

Composto pirazolopirimidinona da fórmula 1

100 mg

10 Amido de milho 100 mg

Lactose 100 mg

Estearato de magnésio 2 mg

Os ingredientes acima foram misturados para preparar um tablete de acordo com o método convencional de
15 preparação de tabletes.

3. Preparação de Cápsula

Composto pirazolopirimidinona da fórmula 1

100 mg

Amido de milho 100 mg

20 Lactose 100 mg

Estearato de magnésio 2 mg

Os ingredientes acima foram misturados para preparar uma cápsula em uma cápsula de gelatina de acordo com o método convencional de preparação de cápsulas.

25 Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência a certas concretizações exemplificativas da

mesma, os versados na técnica entenderão que várias modificações podem ser feitas nela sem divergir da essência ou âmbito da presente invenção, definido pelas reivindicações apenas e seus equivalentes.

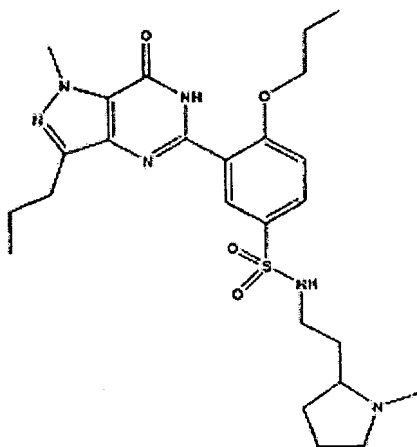
5 [Aplicabilidade Industrial]

O agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) e dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à BPH e o relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso
10 prostático, ambos compreendendo o composto pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz, provocam menos efeitos colaterais, melhoram a adesão do paciente ao tratamento e reduzem a frequência de administração graças a sua meia-vida maior, comparado à dos demais inibidores da PDE-5 com o
15 mesmo mecanismo, tendo, portanto, aplicabilidade industrial.

REIVINDICAÇÕES

1. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH), caracterizado por compreender o composto da fórmula 1 abaixo:

[Fórmula 1]



2. – Agente para prevenção e tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), caracterizado por compreender o composto da fórmula 1 da reivindicação 1.

3. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o agente inibe uma atividade da PDE-5.

4. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o agente não inibe a atividade da PDE-11, mas inibe uma atividade da PDE-11.

5. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente não provoca toxicidade ou mialgia nos testículos, pois não tem ação inibitória para a atividade da PDE-11.

6. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o agente diminui a pressão intrauretral (IUP).

7. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o efeito do agente continua por tempo prolongado com baixa frequência de administração.

8. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o efeito do agente continua por 12 a 24 horas sem acumulação e com administração única.

9. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o agente atinge a concentração máxima no sangue dentro de 50 a 70 minutos.

10. – Agente para prevenção e tratamento da hiperplasia prostática benigna (BPH) ou dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a meia-vida do agente é de 9 a 15 horas.

11. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, caracterizado por compreender o composto da fórmula 1 da reivindicação 1.

12. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o relaxante inibe uma atividade da PDE-5.

13. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o relaxante não inibe uma atividade da PDE-11, mas inibe a atividade da PDE-5.

14. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o relaxante não provoca toxicidade ou mialgia nos testículos, pois não tem ação inibitória para a atividade da PDE-11.

15. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o relaxante diminui a pressão intrauretral (IUP).

16. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o efeito do relaxante continua por tempo prolongado com baixa frequência de administração.

17. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o efeito do relaxante continua por 12 a 24 horas sem acumulação e com administração única.

18. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o relaxante atinge a concentração máxima no sangue dentro de 50 a 70 minutos.

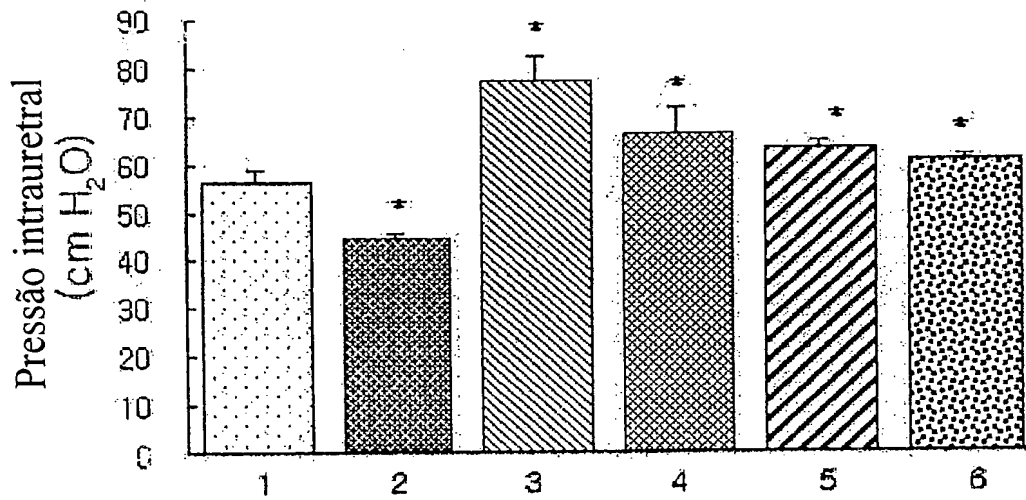
19. – Relaxante para relaxamento do músculo liso uretral ou do músculo liso prostático, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a meia-vida do relaxante é de 9 a 15 horas.

1/4

Figuras

[FIGURA 1]

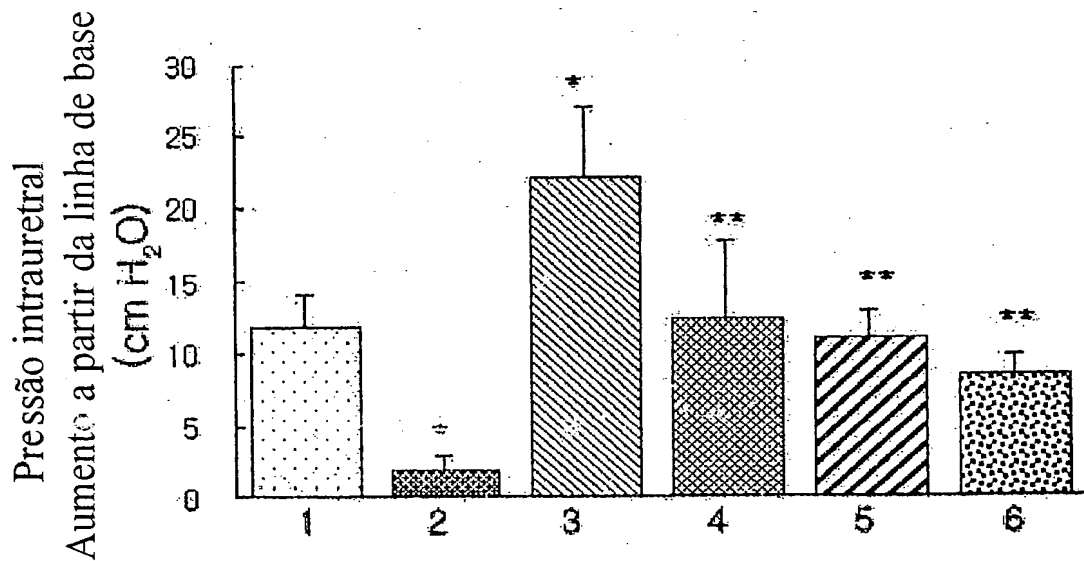
Linha de base



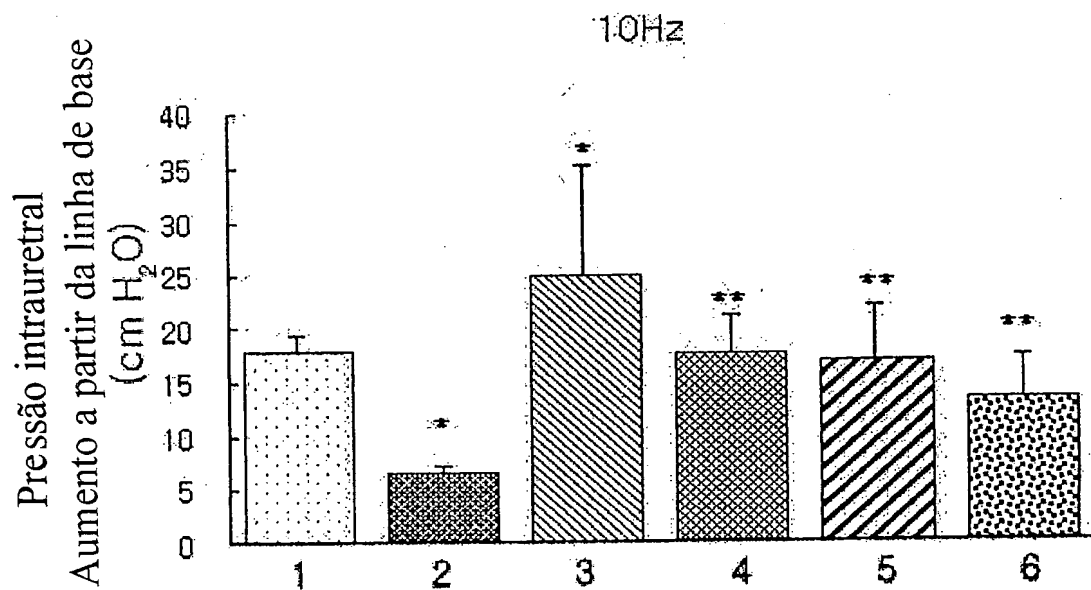
5

[FIGURA 2]

5Hz

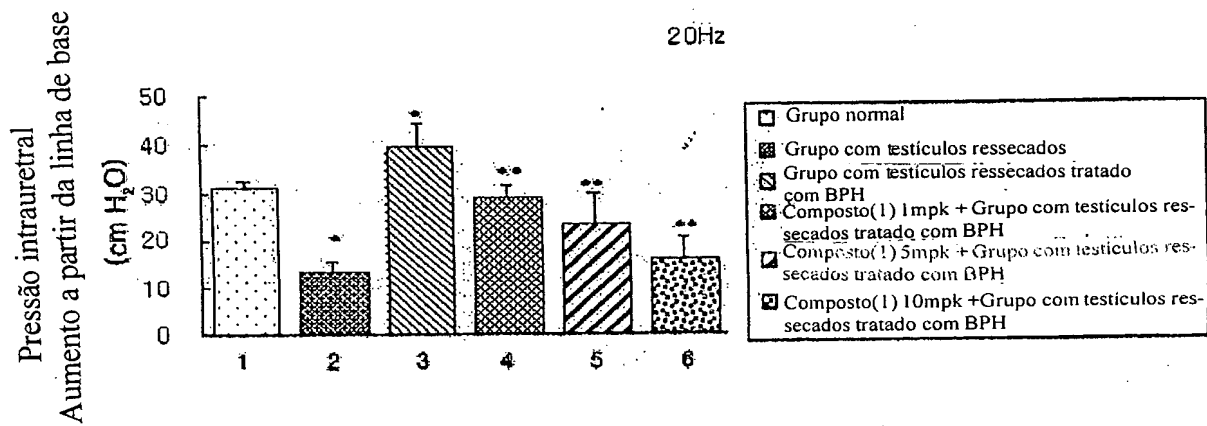


[FIGURA 3]

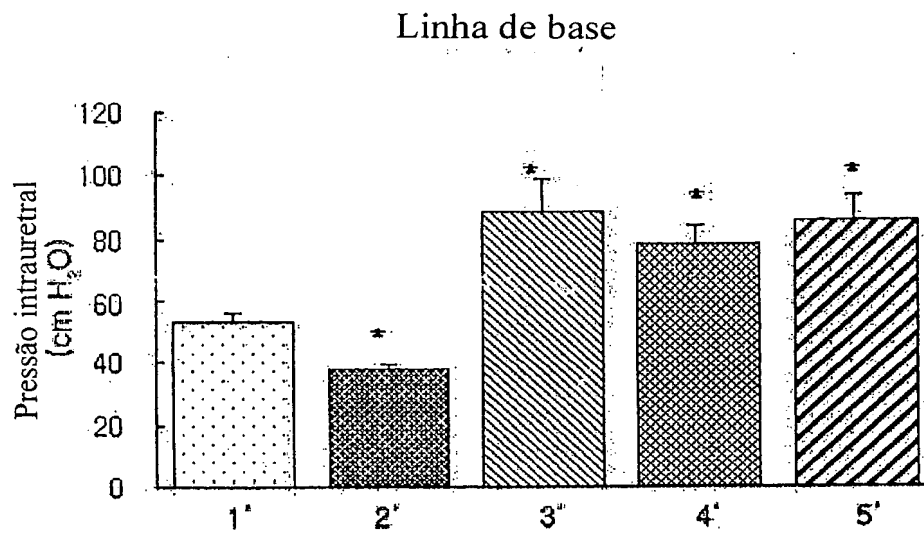


[FIGURA 4]

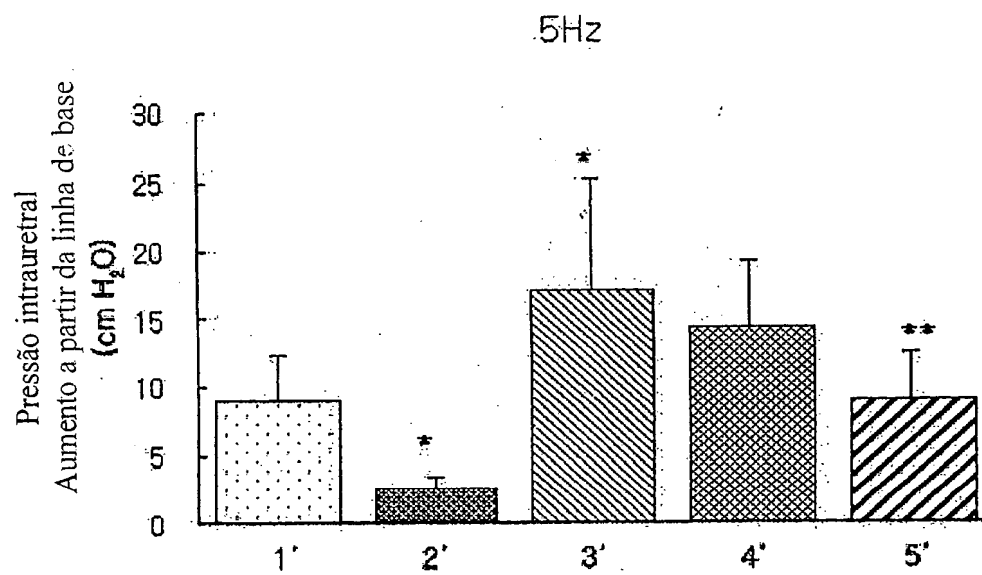
5



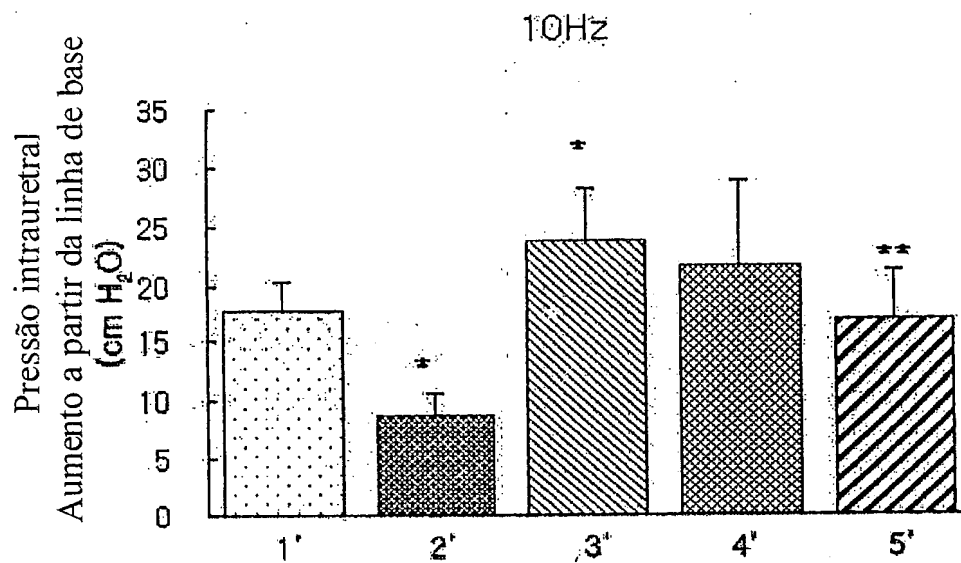
[FIGURA 5]



[FIGURA 6]

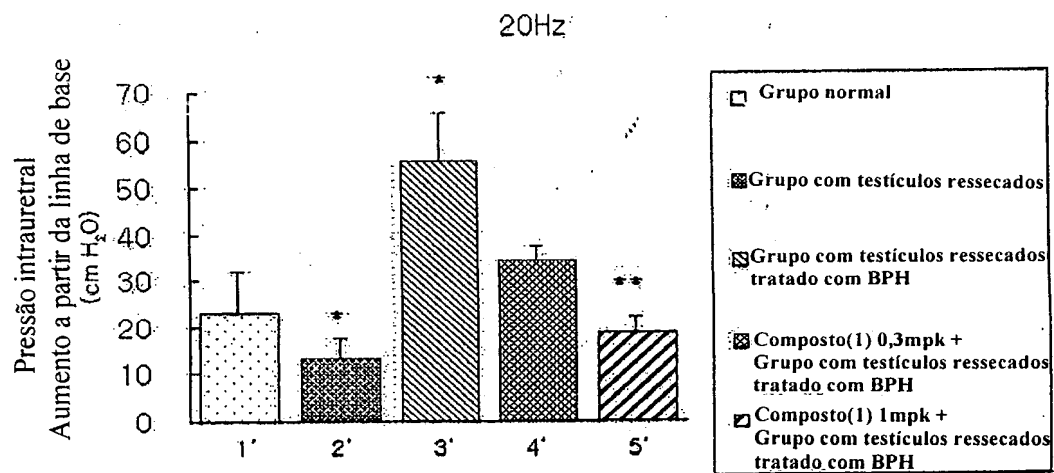


[FIGURA 7]



[FIGURA 8]

5



RESUMO

Patente de Invenção para "AGENTE PARA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA HIPERPLASIA
PROSTÁTICA COMPREENDENDO O COMPOSTO
5 PIRAZOLPIRIMIDINONA".

A presente invenção refere-se a um agente para
a prevenção e o tratamento da hiperplasia prostática benigna
(BPH) e de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados
à BPH e a um relaxante para relaxamento do músculo liso uretral
10 ou do músculo liso prostático, compreendendo um composto
pirazolopirimidinona como ingrediente eficaz. O agente de acordo
com a presente invenção é capaz de fornecer óxidos nítricos por
meio da inibição da atividade da PDE-5 que decompõe o c-GMP,
e os óxidos nítricos fornecidos relaxam o músculo liso uretral ou
15 o músculo liso prostático para diminuir a pressão intrauretral
(IUP), tratando assim a BPH e os LUTS associados à BPH. Além
disso, o tempo necessário para se atingir a concentração máxima
no sangue é menor, e a meia-vida é maior do que a dos demais
inibidores da PDE-5, com isso reduzindo a frequência de
20 administração. Além do mais, o agente da invenção, por provocar
poucos efeitos colaterais, pode ser utilizado de maneira eficaz
como um fármaco seguro.