



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **334948**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4168 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20052691	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.11.04 PCT/JP2003/14065
(22)	Inng.dag	2005.06.06	(85)	Videreføringsdag	2005.06.06
(24)	Løpedag	2003.11.04	(30)	Prioritet	2002.11.07, JP, 2002-323792
(41)	Alm.tilgj	2005.07.15			
(45)	Meddelt	2014.08.04			
(73)	Innehaver	Astellas Pharma Inc, 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411 Tokyo, JP-, Japan			
(72)	Oppfinner	Tatsuya Maruyama, c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, 21, Miyukigaoka, JP-305-8585 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Toshiyuki Takasu, c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, 21, Miyukigaoka, JP-305-8585 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Shuichi Sato, c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, 21, Miyukigaoka, JP-305-8585 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan Masashi Ukai, c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, 21, Miyukigaoka, JP-305-8585 TSUKUBA-SHI, IBARAKI, Japan			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Sammensetning for anvendelse ved terapeutisk behandling av overaktiv blære, omfattende eddiksyreanilinderivat som aktiv ingrediens			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0200622 A2 WO 9920607 A1			
(57)	Sammendrag				

Remedium for overaktiv blære, omfattende som aktiv ingrediens (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2[(2-hydroksey-2-fenyletyl)amino]etyl]eddiksyreanilid eller salt av dette, viser en potent blærerelaxerende virkning i "test for relaksasjon av glatte muskler i isolert rotteblære", doseavhengig reduksjon i kontraksjonsfrekvensen ved rytmiske blærekontraksjoner i "test for måling av rytmisk blærekontraksjon hos rotte", og forlenger urineringsintervallene i "test for måling av urineringsfunksjon med overaktiv blære forårsaket av syklofosamid i rotte som modell". Disse virkninger gjør forbindelsen over anvendelig som et remedium for overaktiv blære.

Teknisk område

Denne oppfinnelse angår en sammensetning for anvendelse ved behandling av overaktiv blære, omfattende (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]etyl]-eddiksyreanilid eller et salt av dette som en aktiv ingrediens.

5

Bakgrunnsteknikk

Blæren hos pattedyr er under en tosidig kontroll av autonome nerver, og detrusor slapper av via en adrenalin- β -reseptor ved stimulering av sympatisk nerve under uriner, samtidig som den ved uttømming av urin trekker seg sammen via en muskarinreseptor gjennom stimulering av parasympatisk nerve. Som en sammensetning for overaktiv blære når den tosidige kontroll som sådan er ubalansert, har det hittil oftest vært anvendt antikolinerge midler som propiverinhydrogenklorid og oksybutyninhydrogenklorid. Imidlertid er det gjenstridige tilfeller som ikke reagerer på slike forbindelser, og det er bivirkninger forårsaket av antikolinerge midler, så som urineringsdysfunksjon og tørr munn, og derfor er status i dag at det ikke alltid oppnås tilfredsstillende kliniske resultater.

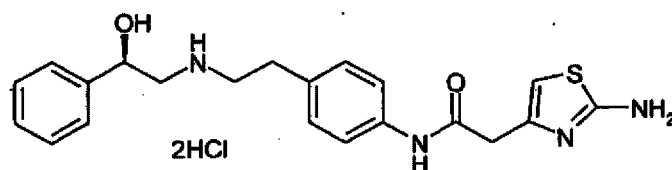
15

Videre, som et resultat av et større antall eldre mennesker i befolkningen i de senere år, så er antallet pasienter som lider av overaktiv blære økt år for år, og i lys av pasientenes livskvalitet, så har det vært et kraftig behov for utvikling av nye medikamenter.

20

De foreliggende oppfinnere rapporterte i eksempel 41 i offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 99/20607 at (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]etyl]eddiksyreaniliddihydrogenklorid har både en gunstig virkning på insulinsekresjon og en forsterkende virkning for insulinsensitivitet, og dessuten har det virkning mot fedme og hyperlipemi, slik at det er en anvendelig forbindelse for diabetes mellitus, men det er verken antydnet eller beskrevet terapeutisk anvendelse for overaktiv blære (se patentpublikasjon 1).

25

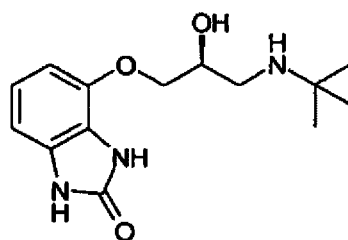


30

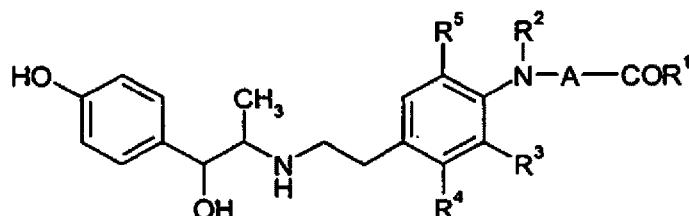
Imidlertid angår offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 98/07445 et middel for forhindring og behandling av urineringsfrekvens og urininkontinens hvor midlet inneholder som en aktiv ingrediens et legemiddel som har en stimulerende virkning på en β_3 -adrenalinreseptor, og det nevnes at CGP-12177A representert med følgende kjemiske strukturformel, har en relakserende virkning på blæren (se patentpublikasjon 2). CGP-12,177 A har vært kjent som et selektivt legemiddel med en stimulerende virkning på en β_3 -adrenalinreseptor (se ikke-patentpublikasjoner 1 og 2).

35

2

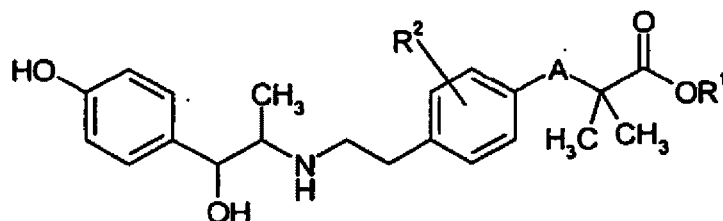


I offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 99/31045 nevnes at forbindelser representert med den følgende formel har en stimulerende virkning på en β_3 -adrenalin-reseptor og er et middel for forhindring eller behandling av sykdommer forårsaket av fedme, hyperglykemi og akselerert bevegelse av tarmkanal og sykdommer forårsaket av urineringsfrekvens eller urininkontinens, melankoli, gallesten eller akselerert bevegelse i gallekanal (se patentpublikasjon 3).



(I formelen er R^1 en hydroksylgruppe, en lavere alkylgruppe, en aralkoksygruppe, aminogruppe, etc., R^2 er hydroksylgruppe eller lavere alkylgruppe, R^3 er hydrogenatom eller halogenatom, hver R^4 og R^5 er hydrogenatom, halogenatom eller en lavere alkylgruppe, og A er en lavere alkylengruppe).

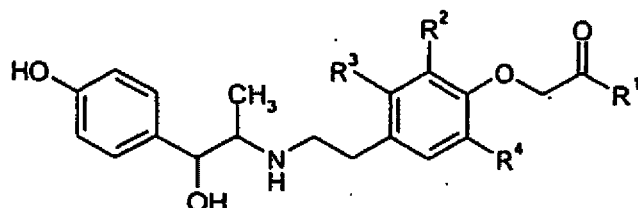
I offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 99/52856 nevnes at forbindelser representert med den følgende formel har en stimulerende virkning på en β_3 -adrenalin-reseptor og er et middel for forhindring eller behandling av sykdommer forårsaket av fedme, hyperglykemi og akselerert bevegelse av tarmkanal og sykdommer forårsaket av urineringsfrekvens eller urininkontinens, melankoli, gallesten eller akselerert bevegelse i gallekanal (se patentpublikasjon 4).



(I formelen er R^1 hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en aralkylgruppe, R^2 er hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller halogenatom, og A er oksygenatom eller iminogruppe).

I offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 00/02846 nevnes at forbindelser representert med den følgende formel har en stimulerende virkning på en β_3 -adrenalin-reseptor og er et middel for forhindring eller behandling av sykdommer forårsaket av fedme, hyperglykemi og akselerert bevegelse i tarmkanal og sykdommer forårsaket av

urineringsfrekvens eller urininkontinens, melankoli, gallesten eller akselerert bevegelse i gallekanal (se patentpublikasjon 5).



- (I formelen er R¹ hydroksylgruppe etc.; én av R² og R³ er hydrogenatom, halogenatom, etc., og en annen er hydrogenatom; og R⁴ er halogenatom, etc.).

W002/00622 beskriver β_3 -adrenerge reseptoragonister for behandling av overaktiv blære, pollakiuri og urininkontinens.

- 10 Patentpublikasjon 1: Offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 99/20607.
 Patentpublikasjon 2: Offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 98/07445.
 Patentpublikasjon 3: Offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 99/31045.
 Patentpublikasjon 4: Offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 99/52856.
 Patentpublikasjon 5: Offentlig tilgjengelig internasjonal søknad WO 00/02846.
 15 Ikke-patentpublikasjon 1: Drugs of the Future, 1993, vol. 18, nr. 6, side 542.
 Ikke-patentpublikasjon 2: The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1993, vol. 44, side 1100.

Beskrivelse av oppfinnelsen

- 20 Oppfinnerne bak den foreliggende oppfinnelse har gjennomført intensive studier for å finne nye farmakologiske virkninger av (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]etyl]eddiksyreanilid eller et salt av dette (heretter henvist til som "den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse"), som er anvendelig som en sammensetning for diabetes mellitus, og som et resultat har de funnet at den aktive
- 25 ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse er anvendelig som en sammensetning spesielt for anvendelse ved behandling av overaktiv blære. I den foreliggende oppfinnelse, som definert ved kravene, er overaktiv blære definert som en sykdom hvor resultatet er hyppig trang til urinering. Selv om godartet prostatahyperplasi er eksemplifisert som én av årsakene til overaktiv blære, så er det mange tilfeller hvor årsaken er uklar, og de kalles
- 30 idiopatisk overaktiv blære. Selv om overaktiv blære noen ganger er fulgt av hyppig urinering og urininkontinens, så er dette ikke begrenset til sykdommer som alltid følges av hyppig urinering og urininkontinens. I et tilfelle med svakt overaktiv blære er således en pasient følsom for trangen til å skulle urinere og har hyppig en følelse av å skulle urinere, men faktisk kan han/hun være i stand til å holde på urinen en stund. Selv i tilfeller med en svakt
- 35 overaktiv blære er imidlertid en forbedring sterkt ønsket i lys av pasientens livskvalitet. På

den annen side er en alvorlig overaktiv blære noen ganger fulgt av hyppig urinering og urininkontinens. Hyppig urinering er en tilstand hvor antallet ganger med urinering er mer enn det normale og er sagt å være ikke mindre enn ca. to ganger om natten og ikke mindre enn ca. 8 ganger i løpet av et døgn. Ved urininkontinens er det en ufrivillig urinlekkasje som

5 defineres som en tilstand hvor det er et problem sosialt eller hygienisk. Urininkontinens klassifiseres i stressinkontinens som forekommer når abdominalt trykk påføres, som ved hosting og nysing, urgeinkontinens hvor det plutselig oppstår trang til å urinere og urin lekker før man når til toalettet, og urininkontinens av en blandet type hvor både stressinkontinens og urgeinkontinens er til stede.

10 Det karakteristiske trekk ved den foreliggende oppfinnelse er at den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse demper spesielt den hyppige forekomst av urineringstrang hos en pasient og antallet ganger med urinering, og urineringstilstanden bringes over i en mer normal tilstand. Det er underforstått at i henhold til den foreliggende oppfinnelse innbefatter overaktiv blære ikke bare resultatet av godartet prostatahyperplasi,

15 men også det som følger med urineringstrang, urininkontinens og pollakiuri.

I henhold til patentpublikasjon 1, er den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendelig, i tillegg til behandling av diabetes, som et middel for å forhindre og behandle andre sykdommer hvor det er mulig å oppnå en forbedring i symptomer ved å redusere symptomer forbundet med fedme og hyperlipemi, så som arteriosklerose, iskemisk

20 kardial sykdom som hjerteinfarkt og angina pectoris, hjernearteriesklerose som cerebralt infarkt, aneurisme, etc. Imidlertid er det verken beskrevet eller over hodet antydning at den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse er anvendelig som en sammensetning for overaktiv blære.

I patentpublikasjon 2 er anvendelse for overaktiv blære heller ikke nevnt. I patent-

25 publikasjon 2 er det kun angitt at CGP-12177A har en relakserende virkning på blæren ved at den er en forbindelse som har en selektiv stimulerende virkning på en β_3 -adrenalin-reseptor. Sammenlignet med CGP-12177A har imidlertid den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse en langt sterkere relakserende virkning på blæren. Dessuten er det i patentpublikasjon 2 ingen beskrivelse av tester in vivo som viser anvendeligheten ved

30 behandling av overaktiv blære, så som "test for måling av rytmisk blærekontraksjon hos rotter" og "testmodell for måling av urineringsfunksjon ved syklofosamid-indusert overaktiv blære hos rotter".

Videre er anvendelse for overaktiv blære heller ikke nevnt i patentpublikasjoner 3 til

5. Forbindelser nevnt i patentpublikasjoner 3 til 5 og den aktive ingrediens ifølge den

35 foreliggende oppfinnelse er forskjellige i sin fundamentale struktur ved at forbindelsene nevnt i publikasjonene alltid har en fenolring men ingen tiazolring, og de har heller ingen amidbinding. I tillegg er det i patentpublikasjoner 3 til 5 ingen beskrivelse av tester in vivo som viser anvendeligheten ved behandling av overaktiv blære, så som "test for måling av

rytmisk blærekontraksjon hos rotter" og "testmodell for måling av urineringsfunksjon ved syklofosamid-indusert overaktiv blære hos rotter".

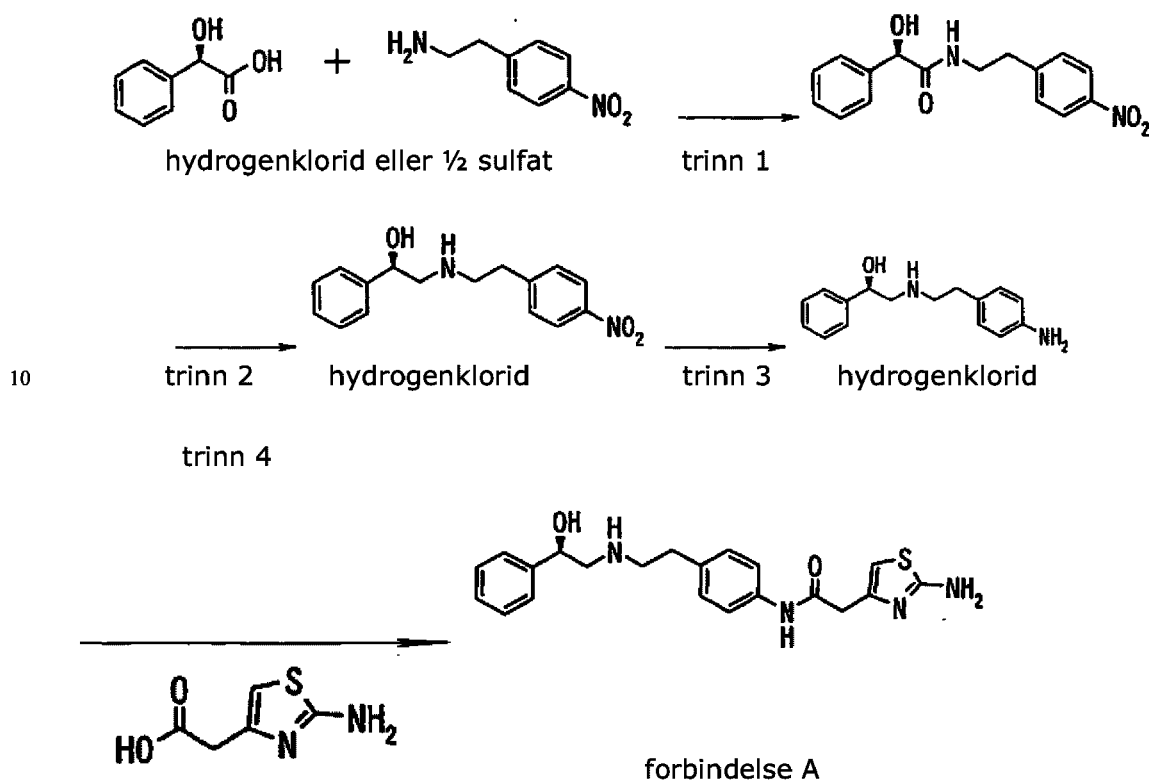
Den foreliggende oppfinnelse skal nå illustreres detaljert nedenfor.

I den foreliggende oppfinnelse er (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]etyl]eddiksyreanilid eller et salt av dette, en aktiv ingrediens. Det karakteristiske trekk ved den foreliggende oppfinnelse er at den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse er funnet å være anvendelig som en sammensetning for anvendelse ved behandling av overaktiv blære, hvilket er en ny anvendelse.

Det er særlig foretrukket at den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse er en fri substans som ikke har noe salt. Imidlertid kan den danne salt med en syre, og eksempler på salter er syreaddisjonssalter med en mineralsyre som saltsyre, hydrogenbromsyre, hydrogenjodsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre, og organiske syrer som maursyre, eddiksyre, propionsyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, eplesyre, sitronsyre, vinsyre, karbonsyre, pikrinsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre og glutaminsyre. Den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse som har et salt, kan lett fremstilles av et fritt stoff ved en vanlig saltdannende reaksjon. Den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatter videre hydrater, solvater og polymorfisme. Den aktive ingrediens som ikke er en del av oppfinnelsen innbefatter videre farmakologisk akseptable forløpermedikamenter. Med hensyn til en gruppe for å danne forløpermedikamentet, kan det som eksempel nevnes det som er angitt i Prog. Med. 5, 2157-2161 (1985) og "Iyakuhin no Kaihatsu" (Utvikling av legemidler) (Hirokawa Shoten, 1990), vol. 7, Molecule Design, 163-198.

Medikamentet som inneholder den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse kan være i enhver form som er egnet for oral administrasjon, som tabletter, piller, kapsler, granuler, fortynnet pulver, etc., og for parenteral administrasjon, som inhaleringsmiddel, etc. Med hensyn til en fast blanding for oral administrasjon anvendes tabletter, fortynnet pulver, granuler, etc. I selve den faste blandingen blir én eller flere aktive ingredienser blandet med minst én inert eksipient slik som laktose, mannitol, glukose, hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, polyvinylpyrrolidon og magnesiummetasilikataluminat. Blandingen kan inneholde et inert additiv, så som smøremiddel (for eksempel magnesiumstearat), desintegrerende middel (for eksempel natriumkarboksymetylstivelse), oppløseliggjørende middel, etc., tilsatt ved en vanlig metode. Tabletter og piller kan om nødvendig være overtrukket med sukkerbelegg eller med et intragastrisk eller enterisk beleggingsmiddel. En passende dose må bestemmes i hvert enkelt tilfelle ved å ta i betraktning symptomer, alder og kjønn, etc., hos pasienten som skal få administrert legemidlet. Vanligvis administreres fra ca. 0,01 mg/kg til 100 mg/kg pr. dag for en voksen når det gjelder oral administrasjon, og dette blir administrert enten alt på én gang eller ved å dele det i to eller fire.

Den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse kan lett bli fremstilt ved en fremgangsmåte nevnt i patentpublikasjon 1, men fordi fremgangsmåten for fremstilling av en fri substans, som er den foretrukne aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse, ikke er spesifikt nevnt der, så er en slik fremstillingsmetode vist i fremstillingseksemplene. En rute for fremstillingen kan illustreres som følger.



Fremstillingseksempler (Fremstillingsmåte for fremstilling av den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse)

Trinn 1

20 Til en blanding av 5,90 kg 4-nitrofenyletylamin-monohydrogenklorid, 4,43 kg (R)-mandelsyre, 2,94 kg trietylamin og 22 liter N,N-dimetylformamid ble det tilsatt 3,93 kg hydroksybenztriazol og 5,58 kg 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-monohydrogenklorid (EDC) fulgt av omrøring ved ca. romtemperatur i 2 timer. Det ble tilsatt ytterligere EDC (0,28 kg) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten.

25 Reaksjonsløsningen ble fortynnet med 110 liter vann og ekstrahert med etylacetat (60 liter, 30 liter). Det organiske lag ble i rekkefølge vasket med 60 liter 1 M vandig saltsyre, 60 liter 20% vannløsning av kaliumkarbonat og vann (60 liter, 60 liter) og konsentrert i vakuum ved 10 °C til 19 °C. Residuet ble oppløst i 35 liter toluen ved oppvarming ved 87 °C, avkjølt og omrørt ved 20 °C i løpet av én natt. De resulterende krystaller ble filtrert og vasket med 10

30 liter toluen. Dette ble tørket i vakuum, hvilket ga 7,66 kg (R)-2-hydroksy-N-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-2-fenylacetamid som lysegule krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) = 2,87 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,30-3,46 (2H,m), 4,85 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,12 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,20-7,33 (5H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,04-8,12 (3H, m). FAB-MS m/z : 301 (M+H) $^+$.

5 Trinn 2

(R)-2-hydroksy-N-[2-(4-nitrofenyl)etyl]-2-fenylacetamid, 23 liter 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon og 23 liter tetrahydrofuran ble avkjølt til -18 °C og til dette ble det tilsatt dråpevis 49,4 kg 1M bor-tetrahydrofuranløsning ved ikke høyere enn -7 °C. Etter dette ble temperaturen i blandingen hevet til 70 °C, fulgt av omrøring i 5 timer. Reaksjonsblandingens ble avkjølt til -12 °C og det ble tilsatt 2,9 kg metanol og 5,9 kg konsentrert saltsyre ved ikke over 5 °C. Etter omrøring ved 68 °C i 1 time ble blandingen konsentrert i vakuum inntil mengden var blitt 50 liter. Det ble tilsatt en 30%-ig vannløsning (60 kg) av K_2CO_3 og 6 liter vann, fulgt av ekstrahering med 75 liter etylacetat. Det organiske lag ble vasket med 75 liter vann og konsentrert i vakuum. Til residuet ble det tilsatt isopropanol (75 liter) og blandingen ble oppløst ved 40 °C. Det ble tilsatt 2,46 kg konsentrert saltsyre for krystallisering, fulgt av omrøring ved 23 °C i løpet av én natt. Krystallene ble filtrert og vasket med 38 liter isopropanol. Det ble tørket i vakuum, hvilket ga 7,29 kg (R)-2-[[2-(4-nitrofenyl)etyl]amino]-1-fenyletanol-monohydrogenklorid.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) = 3,00-3,08 (1H, m), 3,15-3,30 (5H, m), 5,00-5,05 (1H, m), 6,23 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,29-7,35 (1H, m), 7,36-7,43 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 9,12 (2H, br). FAB-MS m/z : 287 (M+H) $^+$.

Trinn 3

En blanding av 11,0 kg (R)-2-[[2-(4-nitrofenyl)etyl]amino]-1-fenyletanolmonohydrogenklorid, 110 liter metanol og 1,20 kg vått 10% palladium-karbon (fuktegrad: 54,2%) ble omrørt i en hydrogenatmosfære inntil absorpsjonen av hydrogen stoppet. Reaksjonsløsningen ble filtrert og filtratet ble konsentrert i vakuum. Metanol (40 liter) ble tilsatt til residuet for å oppløse dette ved 40 °C, og krystallisering ble utført ved å tilsette 220 liter diisopropyleter, fulgt av omrøring ved 20 °C i løpet av én natt. Krystallene ble filtrert og vasket med 30 liter diisopropyleter. De ble tørket i vakuum, hvilket ga 9,43 kg (R)-2-[[2-(4-aminofenyl)etyl]amino]-1-fenyletanol-monohydrogenklorid.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm) = 2,76-2,90 (2H, m), 2,95-3,16 (4H, m), 4,95-5,11 (3H, m), 6,20 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28-7,43 (5H, m), 8,97 (1H, br), 9,29 (1H, br). FAB-MS m/z : 257 (M+H) $^+$.

Trinn 4

1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-monohydrogenklorid (EDC) (5,76 g) ble tilsatt til en blanding av 8,00 g (R)-2-[[2-(4-aminofenyl)etyl]amino]-1-fenyletanol-monohydrogenklorid, 4,32 g 2-aminotiazol-4-yl-eddiksyre, 2,64 g konsentrert saltsyre og

120 ml vann ved romtemperatur, fulgt av omrøring i 1 time. En blandet oppløsning av 2,40 g natriumhydroksid og 40 ml vann ble tilsatt dråpevis til reaksjonsløsningen for at denne skulle krystallisere. De resulterende krystaller ble filtrert, vasket med vann og tørket i vakuum, hvilket ga 9,93 g (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)-amino]-etyl]jeddiksyre-anilid (heretter kalt "forbindelse A").

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ (ppm) = 1,60 (1H, s), 2,59-2,66 (4H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 3,45 (2H, s), 4,59 (1H, br), 5,21 (1H, br), 6,30 (1H, s), 6,89 (2H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19-7,23 (1H, m), 7,27-7,33 (4H, m), 7,49 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,99 (1H, s). FAB-MS m/z : 397 ($M+H$) $^+$.

Beste måte for utførelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse skal nå bli spesifikt illustrert ved hjelp av de følgende eksempler.

Eksempel 1 (Test for relaksasjon av glatt muskel i isolert rotteblære)

Testmetode

Testen ble utført med henvisning til The Journal of Urology, 1999, vol. 161, side 680.

Hannrotter av Wistar-arten som var 10-11 uker gamle ble avlivet ved deplesjon, hele blæren ble isolert ved laparotomy og blæreseksjoner som hver var av størrelse ca. 3 x 10 mm ble tilberedt i en næringsløsning som var vel oksygenert med 95 % O_2 og 5 % CO_2 (Krebs-Henseleit-løsning (118,4 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM KH_2PO_4 ; 1,2 mM $MgSO_4$, 2,5 mM $CaCl_2$, 25,0 mM $NaHCO_3$ og 11,1 mM glukose)). Seksjonene ble hengt opp i et Magnus-rør som inneholdt en næringsløsning (Krebs-Henseleit-løsning) ved 37 °C, og i dette ble det ført inn 95% O_2 og 5% Co_2 , stabilisert i 30-60 minutter ved å tilføre 1 g 10^{-6} M karbachol (CCh) eller 40 mM kalsiumklorid (KCl) gjentatte ganger inntil det ble bekreftet at reaktiviteten overfor CCh eller KCl var blitt nesten konstant. Etter det var oppnådd en kontraksjon med 10^{-6} M CCh eller 40 mM KCl, og den genererte spenning var stabilisert, ble et testmedikament (forbindelse A eller CGP-12,177A) administrert kumulativt i 10-foldig forhold med intervaller på ca. 10 minutter og relaksasjonsreaksjonen ble observert. Etter at det var observert at relaksasjonsreaksjonen var fullstendig ved maksimal konsentrasjon av testmedikament, ble det tilsatt 10^{-4} M papaverin for å oppnå maksimum relaksasjon, og det ble beregnet en relaksasjonshastighet til det punkt hvor relaksasjonsreaksjonen var definert som 100%.

Resultater

Som et resultat av testen over viste forbindelse A, som er den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse, en sterk relaksasjonsvirkning i antagonismetesten ved kontraksjon med karbachol og i antagonismetesten ved kontraksjon med kaliumklorid i en

test for relaksasjon av glatte muskler i isolert rotteblære. I tillegg viste forbindelse A en signifikant sterk relaksasjonsvirkning sammenlignet med CGP-12177A (sammenligningsforbindelse).

Relaksasjonshastigheter avhengig av medikamentkonsentrasjon av forbindelse A, som er den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse, og av sammenligningsforbindelsen er vist på figur 1 (antagonismetest ved kontraksjon med karbachol) og figur 2 (antagonismetest ved kontraksjon med kaliumklorid). Videre, EC₅₀ og maksimum relaksasjonsgrad for det testede medikament i antagonismetesten ved kontraksjon med karbachol er vist i tabell 1, mens en sammenligning av konsentrasjonen av forbindelse A ved maksimum relaksasjonsgrad av CGP-12177A er vist i tabell 2. Forbindelse A viste en virkning som var 270 ganger sterkere enn med CGP-12177A (sammenligningsforbindelse). Likeledes er EC₅₀ og maksimum relaksasjonsgrad for det testede medikament i antagonismetesten ved kontraksjon med kaliumklorid vist i tabell 3, mens en sammenligning av konsentrasjonen av forbindelse A ved maksimum relaksasjonsgrad med CGP-12177A er vist i tabell 4. Forbindelse A viste en virkning som var 383 ganger sterkere enn med CGP-12177A (sammenligningsforbindelse).

Tabell 1

EC₅₀ og maksimum relaksasjonsgrad med det testede medikament i antagonismetesten ved kontraksjon med karbachol.

Testmedikament	EC ₅₀ (M)	Maksimum relaksasjonsgrad (%)
Forbindelse A (Aktiv ingrediens ifølge oppfinnelsen)	$5,2 \times 10^{-6}$	94,0
CGP-12177A (Sammenlign.forbindelse)	$> 10^{-4}$	15,7

Tabell 2

Sammenligning av konsentrasjon av forbindelse A ved maksimum relaksasjonsgrad med CGP-12177A i antagonismetest ved kontraksjon med karbachol

Testmedikament	Konsentrasjon (M)	Sammenligning av virkningens styrke *
Forbindelse A (Aktiv ingrediens ifølge oppfinnelsen)	$3,7 \times 10^{-7}$	270
CGP-12177A (Sammenlign.forbindelse)	10^{-4}	1

* Sammenligning av konsentrasjon når forbindelsen viste en relaksasjonsgrad på 15,7 %.

Tabell 3

EC₅₀ og maksimum relaksasjonsgrad med det testede medikament i antagonismetesten ved kontraksjon med kaliumklorid

5

Testmedikament	EC ₅₀ (M)	Maksimum relaksasjonsgrad (%)
Forbindelse A (Aktiv ingrediens ifølge oppfinnelsen)	$1,1 \times 10^{-5}$	69,1
CGP-12177A (Sammenlign.forbindelse)	$> 10^{-4}$	17,4

Tabell 4

Sammenligning av konsentrasjon av forbindelse A ved maksimum relaksasjonsgrad med CGP-12177A i antagonismetest ved kontraksjon med kaliumklorid

10

Testmedikament	Konsentrasjon (M)	Sammenligning av virkningens styrke *
Forbindelse A (Aktiv ingrediens ifølge oppfinnelsen)	$2,6 \times 10^{-7}$	383
CGP-12177A (Sammenlign.forbindelse)	10^{-4}	1

* Sammenligning av konsentrasjon når forbindelsen viste en relaksasjonsgrad på 17,4%.

Eksempel 2 (Test for måling av rytmisk blærekontraksjon hos rotter)

Testmetode

15 Testen ble utført i henhold til European Journal of Pharmacology, 2000, vol. 407, side 175.

1. Målemetode

Hunnrotter (225 til 290 g) av Wistar-arten ble anvendt for testen. Under bedøvelse med uretan ble høyre og venstre urinleder snørt av og kuttet, og etter dette ble en poly-
 20 etylenkanyle ført inn fra ekstern urinmeatus og fiksert. Én ende av den fikserte kanyle ble forbundet med en trykkverdiger via en tre-veis hane og trykket i blæren ble målt. Den andre ende ble forbundet med en sprøytepumpe og en fysiologisk saltvannsløsning ble kontinuerlig infusert med konstant hastighet i blæren, hvorefter det ble satt i gang rytmisk blærekontraksjon. Den kontinuerlige infusjon av fysiologisk saltvannsløsning ble stoppet
 25 etter at det var observert en rytmisk blærekontraksjon. Etter at den rytmiske blærekontraksjon hadde stabilisert seg, ble medikament eller vehikkel administrert fra et kateter for administrasjon av medikament, ført inn i femoralvenen.

2. Medikament

Forbindelse A ble administrert intravenøst med økende doser i forholdet 3 (0,03, 0,1, 0,3, 1 og 3 mg/kg). En gruppe som ble administrert vehikkel, ble anvendt som sammenligningsgruppe.

5

3. Evaluerte parametre og statistisk analyse

Evaluerte parametre var antall ganger med kontraksjon og trykk ved blærekontraksjon i løpet av 10 minutter fra 5 til 15 minutter etter administrasjonen av medikamentet, og for hver gruppe ble evalueringene utført med $n = 5$. Resultatet er vist som middelverdi $\pm$ standardfeil og student- t -test ble utført for sammenligning av de to grupper.

10

Resultater

Ved intravenøs administrasjon av forbindelse A avtok kontraksjonsfrekvensen med rytmisk blærekontraksjon på en doseavhengig måte (figur 3). Virkningen av minsket kontraksjonsfrekvens ved intravenøs injeksjon (i.v.) av 3 mg/kg av forbindelse A, var signifikant sammenlignet med sammenligningsgruppen. På den annen side påvirket forbindelse A ikke kontraksjonstrykket opp til en intravenøs administrasjon på 3 mg/kg (figur 4). Det faktum at det ikke var noen innvirkning på kontraksjonstrykket, er en foretrukket egenskap ut fra det synspunkt at det ikke medfører tilbakeholdelse av urin eller at resultatet er tilbakeværende urin etter urinerings.

15

20

At forbindelse A har en dempende virkning på kontraksjonsfrekvensen antas å skyldes en økning i blærevolumet ved at forbindelse A stimulerer en β_3 -reseptor som eksisterer i blæren. Det har vært antatt at en økning i funksjonelt blærevolum som viser urinvolumet som kan bli lagret i blæren, er klinisk nyttig for behandling av pasienter som lider av overaktiv blære, og derfor antas forbindelse A å være klinisk effektiv som en sammensetning for overaktiv blære.

25

Eksempel 3 (Test for måling av urineringsfunksjon hos modellrotte som lider av overaktiv blære forårsaket av syklofosfamid).

30

Modell rotter med overaktiv blære forårsaket av syklofosfamid ble forberedt i henhold til British Journal of Pharmacology, 2000, vol. 130, side 331, og de følgende tester ble utført.

Testmetode

1. Målemetode

35

Hunnrotter (220 til 230 g) av Wistar-arten ble anvendt for testen. Under bedøvelse med natriumpentobarbital ble et kateter for infusjon av fysiologisk saltvannsløsning og for måling av trykk i blæren ført inn i blæren fra toppen av blæren og fiksert, mens et kateter for administrasjon av et medikament ble ført inn i karotidvenen og fiksert. Syklofosfamid

(CYP) ble administrert inn i abdominalkaviteten, og etter at rottene hadde kommet til seg selv, ble de returnert til et fôringsbur. På den neste dag av operasjonen ble én ende av kateteret, som var ført inn i blæren hos rotten, forbundet med en sprøytepumpe via en treveis-hane og en fysiologisk saltvannsløsning ble kontinuerlig infusert, hvorved miksjonsrefleksen ble påvirket. Den andre ende var forbundet med en trykkverdiger og trykket i blæren ble målt. Etter at miksjonsrefleksen var stabilisert, ble 1 mg/kg av forbindelse A administrert fra et kateter for administrasjon av medikament, som var ført inn i karotid-venen.

2. Evaluerte parametre og statistisk analyse

Evaluert parameter var et midlere intervall for urineringsintervall fra administrasjon av medikamentet og inntil 30 minutter etter dette. Resultatet er vist som et midlere urineringsintervall etter administrasjon av medikamentet i forhold til det midlere urineringsintervall før administrasjon av medikamentet, hvor et midlere urineringsintervall i løpet av 30 minutter før administrasjon av medikamentet var definert som 100 %, og er vist som en middelvei av $n = 3$.

Resultater

Som et resultat av intravenøs administrasjon av forbindelse A (1 mg/kg) ble miksjonsintervallet med overaktiv blære forårsaket av syklofosamid, hvor rotter var modell, forlenget med 17,3% (figur 5). På grunnlag av dette faktum menes forbindelse A, som forlenget miksjonsintervallet hos de nevnte rotter som modell, å være klinisk effektiv som en sammensetning for overaktiv blære.

Den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse viser således en sterk blærelaxerende virkning i "test for relaksasjon av glatte muskler i isolert rotteblære", reduksjon i kontraksjonsfrekvensen ved rytmisk blærekontraksjon på en doseavhengig måte i "test for måling av rytmisk blærekontraksjon hos rotte", og den forlenger miksjonsintervallet i "test for måling av miksjonsfunksjon ved syklofosamid-bevirket overaktiv blære i rotte som modell", hvorved den er klinisk anvendelig som en sammensetning for overaktiv blære. I tillegg til overaktiv blære som et resultat av godartet prostatahyperplasi, kan den også bli anvendt som en sammensetning for overaktiv blære i sammenheng med urineringstrang, urininkontinens og pollakiuri.

Eksempel 4 (Formuleringseksempel)

Formuleringseksempel for oralt middel

Tabell 5

Sammensetning

Tablett

Aktiv ingrediens ifølge oppfinnelsen	100,0 mg
Laktose	199,5 mg
Maisstivelse	40,0 mg
Hydroksypropylcellulose	9,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
Delsum	350 mg
Belegg	
Hydroksypropylmetylcellulose 2910	8,7 mg
Polyetylglykol 6000	1,2 mg
Titanoksid	4,8 mg
Talkum	0,3 mg
Delsum	15 mg
Totalsum	365 mg

Tablett 100 mg

- Den aktive ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse (200,0 g) og 399,0 g laktose ble blandet i en polyetylenpose. Blandingen ble mikset og desintegrert i en laboratoriemølle (produsert av Hosokawa Micron). Den desintegrerte blanding (450,0 g) og 60,1 g maisstivelse ble blandet homogent i en beleggingsapparat med fluidisert granulering (produsert av Ogawara Seisakusho). For å oppnå granulering ble det dusjet på 192 g av en 10 % oppløsning av hydroksypropylcellulose. Etter å ha fått tørke, ble dette passert gjennom en sikt med 0,850 mm åpninger, det ble tilsatt magnesiumstearat og av blandingen ble det fremstilt tabletter, hver på 350 mg, i en roterende tableteringsmaskin (produsert av Hata Tekkosho) ved å anvende et stempel på 9,0 mm x 10,8 R. Tablettene ble dusjet med 150 g av beleggingsløsning som inneholdt 8,7 g hydroksypropylmetylcellulose, 1,2 g polyetylglykol 6000, 4,8 g titanoksid og 0,3 g talkum i en beleggingsapparat (produsert av Freund Sangyo), for å oppnå fillovertrukne tabletter hvor hver tablett var overtrukket med 15 mg.

Industriell anvendelighet

- Som nevnt over viste (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyl-etyl)amino]etyl]eddiksyreanilid, eller et salt av dette, som en aktiv ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse, en signifikant sterk relaksasjonsvirkning sammenlignet med sammenligningsforbindelsen i "relaksasjonstest for glatte muskler i isolert rotteblære". Videre minsket den kontraksjonsfrekvensen ved rytmisk blærekontraksjon på en dose-avhengig måte i "test for måling av rytmisk blærekontraksjon hos rotte". I tillegg så

forlenget den miksjonsintervallet med overaktiv blære forårsaket av syklofosamid i rotte som modell i "test for måling av miksjonsfunksjon for syklofosamid-frembragt overaktiv blære i rotte som modell".

5 Følgelig kan (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]-etyl]eddiksyreanilid eller et salt av dette, som er en aktiv ingrediens ifølge den foreliggende oppfinnelse, anvendes som en sammensetning for anvendelse ved behandling av overaktiv blære. I tillegg til overaktiv blære som et resultat av godartet prostatisk hyperplasi, så kan det også bli anvendt som en sammensetning for anvendelse ved behandling av overaktiv blære i sammen-heng med urineringsstrang, urininkontinens og pollakiuri.

10

Kort beskrivelse av tegningene

Figur 1: Virkning av forbindelse A og av kontrollforbindelse ved test for relaksasjon av glatte muskler i rotteblære (antagonismetest for kontraksjon med karbachol).

15 Figur 2: Virkning av forbindelse A og av kontrollforbindelse ved test for relaksasjon av glatte muskler i rotteblære (antagonismetest for kontraksjon med kaliumklorid).

Figur 3: Virkning av forbindelse A på rytmisk blærekontraksjon (virkning på kontraksjonsfrekvens (*: $p < 0,05$)).

Figur 4: Virkning av forbindelse A på rytmisk blærekontraksjon hos rotte (virkning på kontraksjonstrykk).

20 Figur 5: Virkning av forbindelse A på miksjonsfunksjon med overaktiv blære forårsaket av syklofosamid med rotte som modell (viser urineringsintervallet etter administrasjon av et medikament hvor urineringsintervallet før administrasjonen av medikamentet var satt til 100 %).

25

P a t e n t k r a v

1. Sammensetning for anvendelse ved terapeutisk behandling av overaktiv blære,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]etyl]jeddiksyreanilid eller et salt av dette, som en aktiv ingrediens.
2. Sammensetning ifølge krav1, hvor den omfatter en fri forbindelse (R)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroksy-2-fenyletyl)amino]etyl]jeddiksyreanilid som en aktiv
10 ingrediens.
3. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den er en sammensetning for anvendelse ved terapeutisk behandling av overaktiv blære som et resultat av godartet prostatisk hyperplasi.
15
4. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den er en sammensetning for anvendelse ved terapeutisk behandling av urineringstrang.
5. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den er en sammensetning for
20 anvendelse ved terapeutisk behandling av urininkontinens.
6. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den er en sammensetning for anvendelse ved terapeutisk behandling av pollakiuri.

1/3

Fig. 1

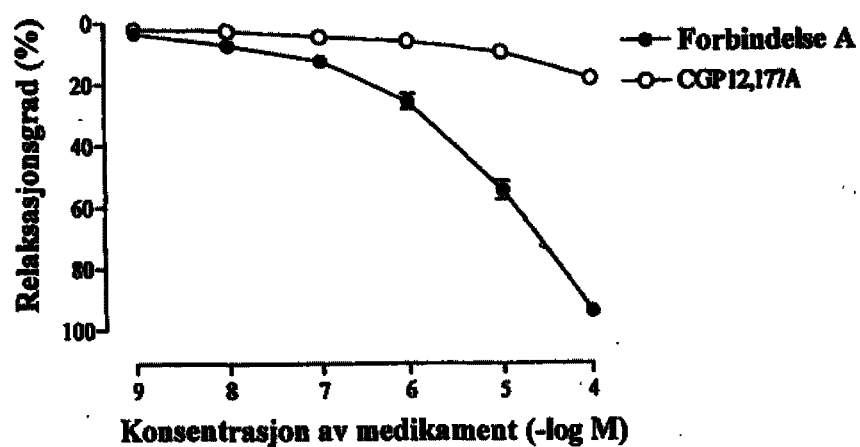
Antagonismetest ved kontraksjon med karbakol

Fig. 2

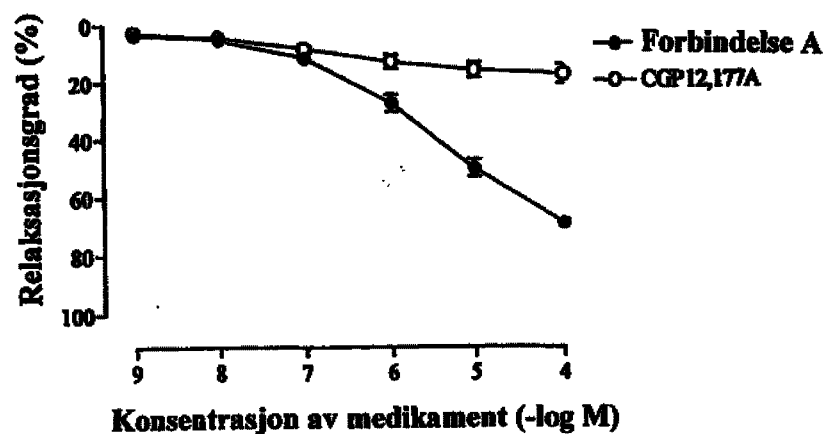
Antagonismetest ved kontraksjon med kaliumklorid

Fig. 3

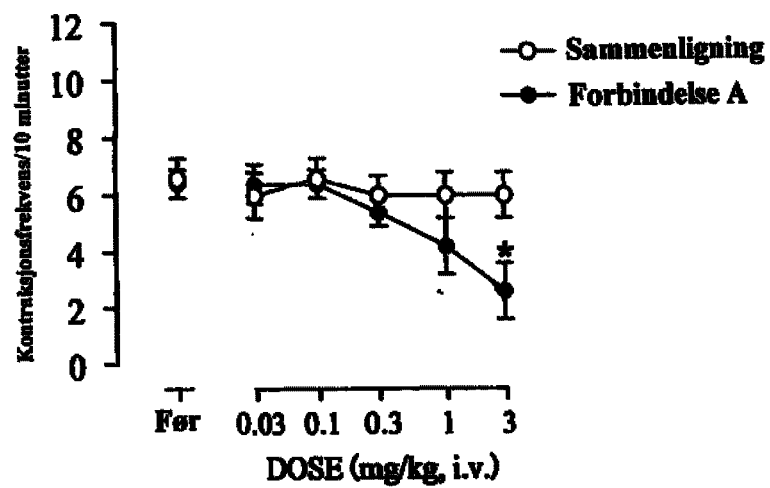
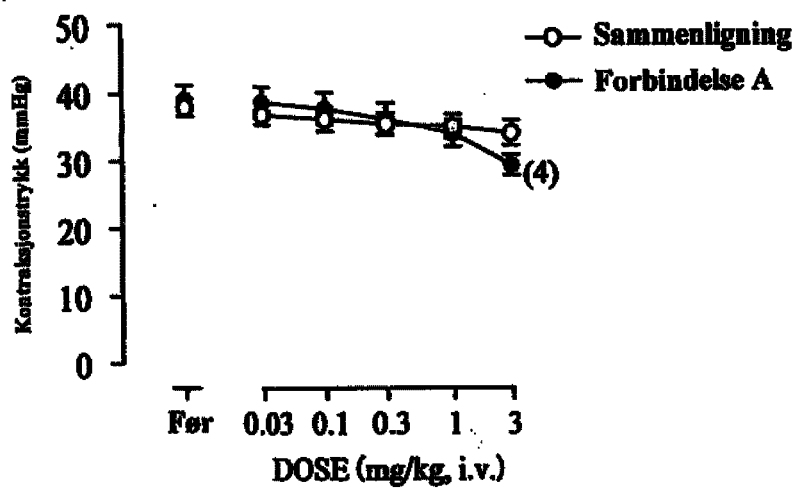


Fig. 4



3/3

Fig. 5

