



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96573 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 45/00

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТАГОНІСТИ КІНІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА

1

2

(21) a200714809

(22) 04.07.2006

(24) 25.11.2011

(86) PCT/EP2006/006504, 04.07.2006

(31) 05014581.2

(32) 05.07.2005

(33) EP

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ГІБСОН КРІСТОФ, DE, ХУММЕЛЬ ГЕРД, DE,
КНОЛЛЕ ЙОХЕН, DE, РАЙНЕКЕ УЛЬРІХ, DE,
ТРАДЛЕР ТОМАС, DE

(73) ЄРІНІ АГ, DE

(56) WO 03065789 A 14.08.2003

US 2004044041 A1 04.03.2004

US 2004198822 A1 07.10.2004

US 2004209960 A1 21.10.2004

WO 02076964 A 03.10.2002

WO 2004068928 A 19.08.2004

US 5877316 A 02.03.1999

US 5885999 A 23.03.1999

(57) 1. Застосування антагоніста рецептора кініну для виробництва медикаменту для лікування та/або профілактики дисфункції сечового міхура, де рецептор кініну вибраний із групи, що включає B1 і B2 рецептори.

2. Застосування за пунктом 1, де рецептором кініну є B1 рецептор.

3. Застосування за пунктом 2, де антагоніст рецептора кініну вибраний із групи, що включає

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID NO. 1),

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID NO. 2),

Ac-Lys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID NO. 3),

Ac-Orn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (SEQ. ID NO. 4),

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (SEQ. ID NO. 5),

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH (SEQ. ID NO. 6),

2-[1-(3,4-дихлорбензолсульфоніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-2-іл]-N-{2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феніл]етил}ацетамід,
N-{2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феніл]етил}-2-[1-(нафталін-2-сульфоніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-2-іл]-ацетамід,
3-(3,4-дихлорфеніл)-N-{1-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)бензил]-2-оксо-2-піролідін-1-ілетил}-3-(нафталін-2-сульфоніламіно)пропіонамід,
4'-(1-{3-[(2,2-дифторциклопропанкарбоніл)аміно]-4-метилпіридин-2-іламіно}етил)-5-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,
N-(4-хлор-2-{1-[3'-фтор-2'-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)біфеніл-4-іл]етиламіно}піридин-3-іл)-3,3,3-трифторпропіонамід,
3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-N-[2-[4-(2,6-диметилпіридин-1-ілметил)феніл]-1-

(ізопропілметилкарбамоїл)етил]-3-(6-метоксинафталін-2-сульфоніламіно)пропіонамід,
{2-(2,2-дифенілетиламіно)-5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-сульфоніл]феніл}морфолін-4-ілметанон,
{2-(2,2-дифенілетиламіно)-5-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-сульфоніл]феніл}морфолін-4-ілметанон,
4'-[1-[(піримідин-5-карбо-ніл)аміно]циклопропанкарбоніл]аміно)метил]біфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,
4'-[1-[(5-трифторметилпіридин-3-карбо-ніл)аміно]циклопропанкарбоніл]аміно)метил]біфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,
N-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)бензил]-2-{2-[(4-метокси-2,6-

(13) C2

(11) 96573

(19) UA

диметилбензолсульфоніл)метиламіно]етокси}-N-метилацетамід,
3,3'-дифтор-4'-[[5-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]метил]біфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,
3,3'-дифтор-4'-[[5-(4-нижчий алкіл-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]метил]біфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер і

N-[6-(трет-бутиламінометил)-1,2,3,4-тетрагідронафтаден-1-іл]-2-[1-(3-трифторметилбензолсульфоніл)піперидин-2-іл]ацетамід.

4. Застосування за пунктом 1, де рецептором кінину є B2 рецептор.

5. Застосування за пунктом 4, де антагоніст кінінового рецептора вибраний із групи, що включає MEN 11270,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-H (SEQ. ID NO. 7),

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 8),

[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-H]₂BSH (SEQ. ID NO. 9),

4-{2-[[3-(3-бром-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-ілоксиметил)-2,4-дихлорфеніл]метилкарбамоїл}метилкарбамоїл]вініл}-N,N-диметилбензамід,
3-(6-ацетиламінопіридин-3-іл)-N-([2,4-дихлор-3-(2-метилхінолін-8-ілоксиметил)феніл]метилкарбамоїл)метилакриламід,
1-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніл]піролідін-2-карбонової кислоти [3-(4-карбамімідоїлбензоїламіно)пропіл]амід, брадизид,
4-(4-{1-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніл]піролідін-2-карбоніл}піперазин-1-карбоніл)бензамідін,
2-[5-(4-ціанобензоїл)-1-метил-1Н-пірол-2-іл]-N-[2,4-дихлор-3-(2-метилхінолін-8-ілоксиметил)феніл]-N-метилацетамід і
[4-аміно-5-(4-{4-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбоніл}піперазин-1-іл)-5-оксопентил]триметиламоній.

6. Застосування за пунктом 4, де антагоністом кінінового рецептора є пептид формули (I)

Z-P-A-B-C-E-F-K-(D) Q-G-M-F'-I, (I)

в якій:

Z означає a₁) водень, (C₁-C₈)-алкіл, (C₁-C₈)-алканойл, (C₁-C₈)-алкоксикарбоніл, (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₄-C₉)-циклоалканойл або (C₁-C₈)-алкілсульфоніл,

у якому 1, 2 або 3 атоми водню в кожному випадку є необов'язково окремо і незалежно один від одного заміщені 1, 2 або 3 ідентичними або різними радикалами, вибраними із групи, що складається з карбоксильної групи, NHR(1), [(C₁-C₄)-алкіл]NR(1) або [(C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкіл]NR(1), де R(1) - водень або уретанова захисна група, (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₈)-алкіламіно, (C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкіламіно, гідроксил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген, ді-(C₁-C₈)-алкіламіно, ді-[(C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкіламіно, карбамоїл, фталімідо, 1,8-нафталімідо, сульфамойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₆-C₁₄)-арил і (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₅)-алкіл,

або в якому 1 атом водню в кожному випадку довільно заміщений радикалом, вибраним із групи, що

складається з наступних: (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₁-C₆)-алкілсульфоніл, (C₁-C₆)-алкілсульфініл, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арилокси, (C₃-C₁₃)-гетероарил і (C₃-C₁₃)-гетероарилокси,

і 1 або 2 атоми водню заміщені 1 або 2 ідентичними або різними радикалами, вибраними із групи, що складається з наступних: карбоксил, аміно, (C₁-C₈)-алкіламіно, гідроксил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген, ді-(C₁-C₈)-алкіламіно, карбамоїл, сульфамойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₆-C₁₄)-арил і (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₅)-алкіл;

a₂) (C₆-C₁₄)-арил, (C₇-C₁₅)-аройл, (C₆-C₁₄)-арилсульфоніл, (C₃-C₁₃)-гетероарил або (C₃-C₁₃)-гетероаройл; або

a₃) карбамоїл, який може бути довільно заміщений на азоті (C₁-C₈)-алкілом, (C₆-C₁₄)-арилом або (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₅)-алкілом;

де в радикалах, визначених під a₁), a₂) і a₃) групи: арил, гетероарил, аройл, арилсульфоніл і гетероаройл довільно заміщені 1, 2, 3 або 4 радикалами окремо і незалежно вибраними із групи, що складається з: карбоксил, аміно, нітро, (C₁-C₈)-алкіламіно, гідроксил, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₇-C₁₅)-аройл, галоген, ціано, ді-(C₁-C₈)-алкіламіно, карбамоїл, сульфамойл і (C₁-C₆)-алкоксикарбоніл;

R означає ковалентний зв'язок або радикал формули II

-NR(2) - (U) -CO-, (II)

де

R(2) означає водень, метил або уретанову захисну групу,

U означає (C₃-C₈)-циклоалкіліден, (C₆-C₁₄)-ариліден, (C₃-C₁₃)-гетероариліден, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)-алкіліден, який необов'язково окремо і незалежно один від одного може бути заміщений, або [CHR(3)]_n,

де n означає будь-яке ціле число від 1-8, переважно будь-яке ціле число від 1-6,

будь-який R(3) є незалежно і окремо вибраним із групи, що включає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₃-C₁₃)-гетероарил, відповідно за умови, що R(3) відмінний від водню, (C₁-C₆)-алкілу, (C₃-C₈)-циклоалкілу, (C₆-C₁₄)-арилу і (C₃-C₁₃)-гетероарилу, довільно монозаміщених аміно, заміщеним аміно, амідино, заміщеним амідино, гідроксилом, карбоксилом, карбамоїлом,

гуанідино, заміщеним гуанідино, уреїдо, заміщеним уреїдо, меркапто, метилмеркапто, фенілом, 4-хлорфенілом, 4-фторфенілом, 4-нітрофенілом, 4-метоксифенілом, 4-гідроксифенілом, фталімідо, 1,8-нафталімідо, 4-імідазолілом, 3-індолілом, 2-тієнілом, 3-тієнілом, 2-піридиллом, 3-піридиллом або циклогексиллом,

або

де R(2) і R(3), разом з атомами, що несуть їх, утворюють моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що має 2-15 атомів вуглецю;

A визначений як P;

B означає основну амінокислоту в L- або D-конфігурації, яка може бути заміщена в бічному ланцюзі;

C означає сполуку формули IIIa або IIIb

G'-G'-Gly, IIIa

G'-NH-(CH₂)_p-CO, IIIb

де

p означає будь-яке ціле число від 2 до 8, і

будь-який G' є незалежно радикалом формули IV

-NR(4)-CHR(5)-CO-, (IV)

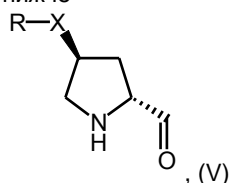
в якій

R(4) і R(5), разом з атомами, що несуть їх, утворюють гетероциклічну моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що має 2-15 атомів вуглецю;

E означає радикал нейтральної, кислої або основної, аліфатичної або аліциклічно-аліфатичної амінокислоти;

F незалежно від інших означає радикал нейтральної, кислої або основної аліфатичної або ароматичної амінокислоти, що може бути заміщена в бічному ланцюзі або ковалентний зв'язок;

(D)Q означає D-Tic, D-Phe, D-Oic, D-Thi або D-Nal, будь-який з яких довільно заміщений галогеном, метилом або метокси або - радикал формули (V) нижче



в якій

X означає кисень, сірку або ковалентний зв'язок;

R означає водень, (C₁-C₈)-алкіл, (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₄)-алкіл, де аліциклічна система може бути довільно заміщена галогеном, метилом або метокси;

G визначений як G' вище або означає ковалентний зв'язок;

F', визначений як F, є радикалом -NH-(CH₂)_q-, де q=2-8, або, якщо G не є простим зв'язком, є простим зв'язком;

I означає OH, -NH₂ або NHC₂H₅;

K означає радикал -NH-(CH₂)_x-CO-, де x=1-4, або ковалентний зв'язок, і

M визначений як F,

або його фізіологічно прийнятна сіль.

7. Застосування за пунктом 6, де пептидом є пептид формули I, де

Z є таким, як визначено вище під a₁), a₂) або a₃), переважно воднем,

P означає ковалентний зв'язок або радикал формули II

-NR(2)-(U)-CO-, (II)

в якій

U - CHR(3),

R(3) є таким, як визначено вище, і

R(2) означає H або CH₃;

A означає ковалентний зв'язок,

або його фізіологічно прийнятна сіль.

8. Застосування за пунктом 6 або 7, переважно за пунктом 7,

де

Z є таким, як визначено вище під a₁), a₂) або a₃), переважно воднем;

P є ковалентним зв'язком або радикалом формули II

-NR(2)-(U)-CO-, (II)

де

U означає CHR(3), і

R(3) є окремо і незалежно вибраним із групи, що включає водень, (C₁-C₆)-алкіл, (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₃-C₁₃)-гетероарил, відповідно, за умови, що R(3) відмінний від водню, (C₁-C₆)-алкілу, (C₃-C₈)-циклоалкілу, (C₆-C₁₄)-арилу і (C₃-C₁₃)-гетероарилу, довільно монозаміщених аміно, заміщеним аміно, гідроксилом, карбоксилом, карбамоїлом, гуанідино, заміщеним гуанідино, уреїдо, меркапто, метилмеркапто, фенілом, 4-хлорфенілом, 4-фторфенілом, 4-нітрофенілом, 4-метоксифенілом, 4-гідроксифенілом, фталімідо, 4-імідазолілом, 3-індолілом, 2-тієнілом, 3-тієнілом, 2-піридиллом, 3-піридиллом або циклогексиллом, або в якому R(2) і R(3), разом з атомами, що несуть їх, утворюють моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що має 2-15 атомів вуглецю,

R(2) - H або CH₃;

A означає ковалентний зв'язок;

(D)Q означає D-Tic.

9. Застосування за будь-яким з пунктів 6-8, переважно за пунктом 8, де пептидом є

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 10),
 пара-гуанідобензоїл-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 11),
 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(транспропіл)-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 12),
 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH (SEQ. ID NO. 13),
 H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 14),
 H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 15),
 H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 16),
 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 17),
 Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 18),
 Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 19),
 Fmoc-ε-амінокапроїл-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 20),
 бензоїл-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 21),
 циклогексилкарбоніл-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 22),
 Fmoc-Aeg(Fmoc)-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 23),
 Fmoc-Aeg(Fmoc)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 24),
 індол-3-іл-ацетил-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 25),
 дибензилацетил-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 26)

або його фізіологічно прийнятна сіль.

10. Застосування за пунктом 9, де пептидом є

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 10) або
 пара-гуанідобензоїл-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 11);
 переважно
 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (HOE 140) (SEQ. ID NO. 10),

або його фізіологічно прийнятна сіль.

11. Застосування за будь-яким з пунктів 1-10, де дисфункція сечового міхура пов'язана з одним або кількома симптомами захворювання, вибраними із групи, що включає часте сечовипускання, часті позиви на сечовиділення, дизурію, нетримання сечі, енурез, втрату функції сечового міхура і ноктурію.

12. Застосування за пунктом 11, де дисфункція сечового міхура пов'язана з частим сечовипусканням.

13. Застосування за пунктом 11, де дисфункція сечового міхура пов'язана з частими позивами на сечовипускання.

14. Застосування за пунктом 11, де дисфункція сечового міхура пов'язана з нетриманням сечі.

15. Застосування за будь-яким з пунктів 1-14, де дисфункція міхура пов'язана з та/або спричиняється одним або більше розладами, вибраними із групи, що включає нейрогенні, міогенні, неопластичні, переважно доброякісну гіперплазію простати, запальні, метаболічні та ідіопатичні розлади, гіпертрофію простати, гормональну дисрегуляцію, обструкцію сечового міхура внаслідок хірургічного втручання або пошкодження, анатомічні зміни сечостатевого тракту, множинний склероз, хворобу Паркінсона, інсульт, діабет і старіння.

16. Застосування за пунктом 15, де дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається нейрогенними розладами.

17. Застосування за пунктом 15, де дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається міогенними та/або запальними розладами.

18. Застосування за пунктом 15, де дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається ідіопатичними розладами.

19. Застосування за пунктом 15, де дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається неопластичними розладами та/або пов'язана з діабетом або старінням.

20. Застосування за будь-яким з пунктів 1-19, в якому дисфункція сечового міхура пов'язана з активуванням та/або сенсibiлізацією С-волокна, переважно патологічним активуванням С-волокна та/або сенсibiлізацією.

21. Застосування за будь-яким з пунктів 1-20, в якому дисфункція сечового міхура та пов'язані та/або спричинені нею симптоми захворювання можуть не піддаватися лікуванню або профілактиці сполукою, вибраною із групи, що включає холінергічні антагоністи, адренергічні антагоністи, адренергічні агоністи, агоністи вазопресину, антагоністи нейрокініну, активатори калієвих каналів, болезаспокійливі засоби, донори NO, модулятори Ca^{2+} , спазмолітики, міорелаксанти, переважно ботулінічний токсин, 5HT інгібітори зворотного захоплення, антагоністи пуринергічних рецепторів, інгібітори PDE і модулятори VR_1 .

22. Застосування за будь-яким з пунктів 1-21, де медикамент призначається пацієнтові, який потребує цього, в терапевтично ефективній кількості.

23. Застосування за будь-яким з пунктів 1-22, де медикамент представлений в пероральній дозованій формі, відповідно така пероральна дозована форма вибрана із групи, що включає порошок, переважно здатний до диспергування порошок, капсулу, таблетку, розчин і рідку суспензію.

24. Застосування за будь-яким з пунктів 1-22, де медикамент призначений для парентерального введення.

25. Застосування за будь-яким з пунктів 1-22, де медикамент призначений для місцевого та/або системного введення.

26. Застосування за будь-яким з пунктів 1-22, де медикамент призначений для введення пацієнту шляхом, вибраним із групи, що включає: внутрішньовенний, підшкірний, інтравезикальний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, назальний, ректальний, сублінгвальний, трансуретральний, інтравагінальний, перивагінальний, інтраперитонеальний, трансмукозальний, трансдермальний і інгаляційний.

27. Застосування за будь-яким з пунктів 1-26, де медикамент включає принаймні одну додаткову фармацевтично активну сполуку.

28. Застосування за пунктом 27, де додаткова фармацевтично активна сполука вибрана із групи, що включає холінергічні антагоністи, адренергічні ан-

тагоністи або агоністи, агоністи вазопресину, антагоністи нейрокиніну, активатори калієвих каналів, безпосередні засоби, донори NO, модулятори Ca^{2+} , спазмолітики, міорелаксанти, переважно ботулінічний токсин, 5HT інгібітори зворотного захоплення, антагоністи пуринергічних рецепторів, інгібітори PDE і модулятори VR_1 .

29. Застосування за будь-яким з пунктів 1-28, в якому антагоніст кініну та/або принаймні одна додаткова фармацевтично активна сполука присутні у вигляді фармацевтично прийнятної солі, естеру, амідів, прекурсору або фармацевтично активного сольову.

30. Застосування за будь-яким з пунктів 1-29, де антагоніст кініну метаболізується до однієї або більше фармацевтично активних молекул.

31. Застосування за будь-яким з пунктів 1-30, де медикамент включає фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

32. Застосування за будь-яким з пунктів 1-31, де медикамент включає чисельні окремі дозування та/або форми введення.

33. Застосування за будь-яким з пунктів 1-32, де медикамент використовується для лікування та/або профілактики дисфункції сечового міхура у тварин.

Винахід відноситься до способів застосування антагоністів кініну для лікування та/або полегшення симптомів захворювання, пов'язаних з дисфункцією сечового міхура.

Дисфункція сечового міхура викликається чисельними розладами, переважно розладами нижчого сечового тракту. Дисфункція сечового міхура впливає на якість життя мільйонів чоловіків і жінок. За оцінками у Сполучених Штатах 14,8 мільйонів пацієнтів страждають від нетримання сечі внаслідок дисфункції сечового міхура. Ступінь нетримання сечі зростає з віком пацієнтів. Тому дослідження медичних, епідеміологічних і соціальних аспектів старіння (MESA) повідомило про приблизно 35 % рандомізовано вибраних жінок віком >60 років, які страждають від нетримання (Chalil & Khullar, Урологія. 2004 березня;63 (3 Suppl 1):51-7).

Дисфункція сечового міхура може бути наслідком декількох розладів, що описані в наступній секції, але не обмежена цими розладами.

Дисфункція сечового міхура може викликатися неопластичними розладами, переважно доброякісною гіперплазією простати. У приблизно 45 % чоловіків з доброякісною гіперплазією простати зустрічається нестабільність детрузора, що викликає періодичні позиви і сечовипускання протягом ночі (Knutson і інші, *Neurourol Urodyn.* 2001; 20(3): 237-47). Часто простата стає збільшеною з віком чоловіка. Цей стан зветься доброякісною гіперплазією простати (ДГП, ВРН) або доброякісною гіпертрофією простати. Оскільки простата збільшується, шар навколишньої тканини утримує її від

розширення, примушуючи залозу тиснути на уретру. Стінка міхура стає товщою і подразненою, і міхур починає стискатися навіть, коли містить незначні кількості сечі, викликаючи частіше сечовипускання. В остаточному підсумку, міхур слабшає і втрачає здатність спорожнюватися. Сеча залишається в міхурі. Подразнювальні і обструктивні симптоми ДГП базуються на звуженні уретри і частковому випорожненні міхура, що спричиняє багато проблем/симптомів, пов'язаних з ДГП-подібними частими позивами на сечовипускання, ноктурією і нетриманням сечі, також як і силою сечовиділення і швидкістю потоку. Випадки ДГП зростають з тривалістю життя. У 2000 році було 4,5 мільйонів візитів до лікаря з приводу ДГП в Сполучених Штатах (National Kidney And Urologic Diseases Information Clearinghouse, NIH-Publ. - No. 04-3012, February 2004).

Дисфункція сечового міхура може також бути внаслідок нестабільності детрузора. Нестабільність детрузора характеризується спонтанним і нестримуваним скороченням детрузора протягом наповнення міхура, що означає, що тиск усередині міхура підвищується раптово. Симптоми, типові для нестабільності детрузора - частота, ноктурія, часті позиви на сечовиділення, нетримання сечі і нічний енурез. Причиною нестабільності детрузора може бути будь-яка нейрогенна, фактично невідома або пов'язана з обструкцією вихідного отвору міхура (Bulmer & Abrams, *Urol Int.* 2004; 72(1): 1-12). Пошкодження або дисфункція центральної нервової системи подібно інсульту, хворобі Паркі-

носна, множинному склерозу і пошкодження спинного мозку можуть приводити до дисфункції сечового міхура, пов'язаної з його гіперрефлексією (нейрогенна надактивність детрузора, нейрогенна нестабільність детрузора, Moore & Gray, Nurs Res. 2004 Nov-Dec; 53(6 Suppl): S36-41). Термін "ідіопатична надактивність детрузора" використовується, коли пацієнт не має ніякої явної неврологічної патології, що відрізняє цей феномен від нейрогенної надактивності детрузора (Bulmer & Abrams, Urol Int. 2004; 72(1): 1-12). Часто, вірогідне пояснення нестабільності детрузора у пацієнтів є скоріше мультифакторіальним, ніж внаслідок одного основного патологічного процесу.

До того ж, дисфункція сечового міхура може викликатися обструкцією сечового міхура внаслідок пошкодження, хірургічного втручання і анатомічною патологією, неврологічним пошкодженням, гормональною дисрегуляцією, діабетом або метаболічними захворюваннями (Moore & Gray, Nurs Res. 2004 Nov-Dec; 53(6 Suppl): S36-41, Moghaddas і інші, , Menopause. 2005 May-Jun; 12(3): 318-24).

Окрім вищезгаданих патологій, також спостерігаються дисфункції сечового міхура без доведеної патології, що також вказує на ідіопатичні розлади нижчого сечового тракту (Abrams P., Urology. 2003 Nov; 62(5 Suppl 2): 28-37; discussion 40-2). Незалежно від різних патологій, більшість випадків дисфункції сечового міхура зростає із старінням (Yoshida і інші, Urology. 2004 Mar; 63(3 Suppl 1): 17-23).

В теперішній час дисфункцію сечового міхура лікують електростимуляцією, тренуванням міхура або тазового сплетіння, хірургічним шляхом, як наприклад, зовнішня сфінктеротомія або видалення обструкції детрузора, дієтичним регулюванням і медикаментозним шляхом. Медикаментами, особливо у випадку лікування надактивного міхура, які маються на ринку або знаходяться на стадії розробки, є холінергічні антагоністи, адренергічні антагоністи або агоністи, агоністи вазопресину, антагоністи нейрокініну, активатори калієвих каналів, болезаспокійливі засоби, донори NO, модулятори Ca^{2+} , спазмолітики, модулятори гладкої мускулатури, переважно ботулінічний токсин, 5HT інгібітори зворотного захвату, антагоністи пуринергічних рецепторів, інгібітори PDE, та/або модулятори VR_1 . Сьогоднішні первинні медикаменти – антихолінергічні засоби. Проте, значний відсоток пацієнтів не піддається лікуванню цими медикаментами або описане тільки часткове полегшення симптому. Наприклад 36 % з жінок з нетриманням сечі, проліковані Yentreve® (Duloxetine, Eli Lilly і Boehringer Ingelheim), не реагували на лікування.

Крім того, багато пацієнтів повідомили про декілька серйозних побічних ефектів. Широко повідомлені - сухість у роті, сухість очей, сухість піхви, серцебиття, дрімота, запор, розпливчасте зорове сприйняття і затримка сечі або збільшення залишкового об'єму після випорожнення при тривалому лікуванні. Підгрупа антихолінергічних засобів, що мають зменшені побічні ефекти, складається з антимускаринових сполук, деякі з них специфічні щодо M_2 і M_3 субтипів рецепторів або селективні

щодо M_2 та/або M_5 . Проте, про багато побічних ефектів, особливо про сухість у роті все ще повідомляється багатьма пацієнтами.

Зважаючи на ці обмеження засобів попереднього рівня техніки для лікування дисфункції сечового міхура, є необхідність забезпечити засоби для лікування дисфункції сечового міхура, які надзвичайно ефективні. До того ж, є потреба в засобах для лікування дисфункції сечового міхура які мають низькі побічні ефекти. Є також потреба в засобах для лікування дисфункції сечового міхура з високою сприйнятливостю пацієнтами. Ці різні потреби коротко наведені тут як проблема, що лежить в основі даного винаходу.

Засоби і їх застосування, розкриті тут, є прийнятними, щоб відповідати принаймні одній з цих потреб. До теперішнього часу, проблема, що лежить в основі даного винаходу, вирішується шляхом першого аспекту.

Проблема, що лежить в основі представлено-го винаходу, вирішується в першому аспекті застосуванням антагоністу кінінового рецептора для виробництва медикаменту для лікування та/або профілактики дисфункції сечового міхура, де рецептор кініну вибраний із групи, що включає рецептори B1 і B2.

У варіанті реалізації рецептором кініну є рецептор B1.

У переважному варіанті реалізації, антагоніст рецептора кініну є переважно антагоністом рецептора B1, що вибраний із групи, яка включає

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID NO. 1),

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID NO. 2),

Ac-Lys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID NO. 3),

Ac-Orn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (SEQ. ID NO. 4),

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (SEQ. ID NO. 5),

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH (SEQ. ID NO. 6),

2-[1-(3,4-Дихлор-бензолсульфоніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіноксалін-2-іл]-N-(2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феніл]етил)ацетамід,

N-(2-[4-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)феніл]етил)-2-[1-(нафталін-2-сульфоніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіноксалін-2-іл]-ацетамід,

3-(3,4-Дихлор-феніл)-N-(1-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)бензил]-2-оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-3-(нафталін-2-сульфоніламіно)пропіонамід,

4'-(1-{3-[(2,2-Дифтор-циклопропанкарбоніл)аміно]-4-метил-піридин-2-іламіно}етил)-5-метил-біфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,

N-(4-Хлор-2-{1-[3'-фтор-2'-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)біфеніл-4-іл]етиламіно}піридин-3-іл)-3,3,3-трифторпропіонамід,

3-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-N-(2-[4-(2,6-диметилпіридин-1-ілметил)феніл]-1-(ізопропілметилкарбамоїл)етил)-3-(6-метокси-нафталін-2-сульфоніламіно)пропіонамід,

{2-(2,2-Дифенілетиламіно)-5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-сульфоніл]феніл}морфолін-4-іл-метанон, і
 {2-(2,2-Дифенілетиламіно)-5-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-сульфоніл]феніл}морфолін-4-іл-метанон,
 4'-[({1-[(Піримідин-5-карбо-
 ніл)аміно]циклопропанкарбоніл)аміно)метил]біфені
 л-2-карбонової кислоти метиловий естер,
 4'-[({1-[(5-Трифторметилпіридин-3-карбо-
 ніл)аміно]циклопропанкарбоніл)аміно)метил]біфені
 л-2-карбонової кислоти метиловий естер,

N-[4-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-іл)бензил]-2-{2-[(4-метокси-2,6-диметилбензолсульфоніл)метиламіно]етокси}-N-метилацетамід,

3,3'-Дифтор-4'-[5-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]метил]біфені-2-карбонової кислоти метиловий естер,

3,3'-Дифтор-4'-[5-(4-нижчий алкіл-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]метил]біфені-2-карбонової кислоти метиловий естер, і

N-[6-(трет-Бутиламінометил)-1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл]-2-[1-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)піперидин-2-іл]ацетамід.

У варіанті реалізації рецептором кінину є В2 рецептор.

У переважному варіанті реалізації, антагоніст рецептора кінину є переважно антагоністом В2 рецептора, який вибраний із групи, що включає:

MEN 11270

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-H (SEQ. ID NO. 7),

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 8),

[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-H]₂BSH (SEQ. ID NO. 9),

4-{2-[({3-(3-Бром-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-ілоксиметил)-2,4-дихлорфе-
 ніл]метилкарбамоїл}метил)карбамоїл]вініл]-N, N-диметилбензамід,

3-(6-Ацетиламінопіридин-3-іл)-N-({[2,4-дихлор-3-(2-метилхінолін-8-ілоксиметил)феніл]метилкарбамоїл}метил)акриламід,

1-[2,4-Дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніл]піролідин-2-карбонової кислоти [3-(4-карбамімідоїлбензоїламіно)пропіл]амід,

Брадизид,

4-(4-{1-[2,4-Дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніл]піролідин-2-карбоніл}піперазин-1-карбоніл)бензамідин,
 2-[5-(4-Ціанобензоїл)-1-метил-1Н-пірол-2-іл]-N-[2,4-дихлор-3-(2-метилхінолін-8-ілоксиметил)феніл]-N-метилацетамід і

[4-Аміно-5-(4-{4-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбоніл}піперазин-1-іл)-5-оксопентил]триметиламоній.

карбоніл}піперазин-1-іл)-5-оксопентил]триметиламоній.

У варіанті реалізації антагоніст рецептора кінину є переважно антагоністом В2 рецептора і є пептидом формули (I)

Z-P-A-B-C-E-F-K-(D) Q-G-M-F'-I (I),
 в якій:

Z означає а₁) водень, (C₁-C₈)-алкіл, (C₁-C₈)-алканойл, (C₁-C₈)-алкоксикарбоніл, (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₄-C₉) -циклоалканойл або (C₁-C₈)-алкілсульфоніл,

у якому 1, 2 або 3 атоми водню в кожному випадку є необов'язково окремо і незалежно один від одного заміщені 1, 2 або 3 ідентичними або різними радикалами, вибраними із групи, що складається з карбоксильної групи, NHR (1), [(C₁-C₄)-алкіл]NR(1) або [(C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкіл]NR(1), де R(1) - водень або уретанова захисна група, (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₈)-алкіламіно, (C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)-алкіламіно, гідроксил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген, ді-(C₁-C₈)-алкіламіно, ді-[(C₆-C₁₀)-арил-(C₁-C₄)]-алкіламіно, карбамоїл, фталімідо, 1,8-нафталімідо, сульфамойл, (C₁-C₄) алкоксикарбоніл, (C₆-C₁₄)-арил і (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₅)-алкіл,

або в якому 1 атом водню в кожному випадку довільно заміщений радикалом, вибраним із групи, що складається з наступних: (C₃-C₈)-циклоалкіл, (C₁-C₆)-алкілсульфоніл, (C₁-C₆)-алкілсульфініл, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₄)-алкілсульфоніл, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₄)-алкілсульфініл, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арилокси, (C₃-C₁₃)-гетероарил і (C₃-C₁₃)-гетероарилокси,

і 1 або 2 атоми водню заміщені 1 або 2 ідентичними або різними радикалами, вибраними із групи, що складається з наступних: карбоксил, аміно, (C₁-C₈)-алкіламіно, гідроксил, (C₁-C₄)-алкокси, галоген, ді-(C₁-C₈)-алкіламіно, карбамоїл, сульфамойл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, (C₆-C₁₄)-арил і (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₅)-алкіл;

а₂) (C₆-C₁₄)-арил, (C₇-C₁₅)-аройл, (C₆-C₁₄)-арилсульфоніл, (C₃-C₁₃)-гетероарил або (C₃-C₁₃)-гетероаройл; або

а₃) карбамоїл, який може бути довільно заміщений на азоті (C₁-C₈)-алкілом, (C₆-C₁₄)-арилом або (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₅)-алкілом;

де в радикалах визначених під а₁), а₂) і а₃) групи: арил, гетероарил, аройл, арилсульфоніл і гетероаройл довільно заміщені 1, 2, 3 або 4 радикалами окремо і незалежно вибраними із групи, що складається з: карбоксил, аміно, нітро, (C₁-C₈)-алкіламіно, гідроксил, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₇-C₁₅)-аройл, галоген, ціано, ді-(C₁-C₈)-алкіламіно, карбамоїл, сульфамойл і (C₁-C₆)-алкоксикарбоніл;

R означає ковалентний зв'язок або радикал формули II

-NR(2)-(U)-CO- (II),

де

R(2) означає водень, метил або уретанову захисну групу,

U означає (C₃-C₈)-циклоалкіліден, (C₆-C₁₄)-ариліден, (C₃-C₁₃)-гетероариліден, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)-алкіліден, який необов'язково окремо і незалежно один від одного може бути заміщений, або [CHR(3)]_n,

де n означає будь-яке ціле число від 1-8, переважно будь-яке ціле число від 1-6,

будь-який $R(3)$ є незалежно і окремо вибраним із групи, що включає водень, (C_1-C_6) -алкіл, (C_3-C_8) -циклоалкіл, (C_6-C_{14}) -арил, (C_3-C_{13}) -гетероарил, відповідно за умови, що $R(3)$ відмінний від водню, (C_1-C_6) -алкілу, (C_3-C_8) -циклоалкілу, (C_6-C_{14}) -арилу і (C_3-C_{13}) -гетероарилу, довільно монозаміщених аміно, заміщеним аміно, амідино, заміщеним амідино, гідроксилом, карбоксилем, карбамоїлом, гуанідино, заміщеним гуанідино, уреїдо, заміщеним уреїдо, меркапто, метилмеркапто, фенілом, 4-хлорфенілом, 4-фторфенілом, 4-нітрофенілом, 4-метоксифенілом, 4-гідроксифенілом, фталімідо, 1,8-нафталімідо, 4-імідазолілом, 3-індолілом, 2-тієнілом, 3-тієнілом, 2-піридилем, 3-піридилем або циклогексилом,

або

де $R(2)$ і $R(3)$, разом з атомами, що несуть їх, утворюють моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що має 2-15 атомів вуглецю;

A визначений як R ;

B означає основну амінокислоту в L - або D -конфігурації, яка може бути заміщена в бічному ланцюзі;

C означає сполуку формули III а або III б

$G'-G'-Gly$ (IIIa)

$G'-NH-(CH_2)_p-CO-$ (III б)

де

p означає будь-яке ціле число від 2 до 8, і

будь-який G' є незалежно радикалом формули

IV

$-NR(4)-CHR(5)-CO-$ (IV),

в якій

$R(4)$ і $R(5)$, разом з атомами, що несуть їх, утворюють гетероциклічну моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що має 2-15 атомів вуглецю;

E означає радикал нейтральної, кислотної або основної, аліфатичної або аліциклічно-аліфатичної амінокислоти;

F незалежно від інших означає радикал нейтральної, кислотної або основної аліфатичної або ароматичної амінокислоти, що може бути заміщеною в бічному ланцюзі або ковалентний зв'язок;

$(D)Q$ означає D -Tic, D -Phe, D -Oic, D -Thi або D -Nal, будь-який з яких довільно заміщений галогеном, метилом або метокси або - радикал формули

(V) нижче



в якій

X означає кисень, сірку або ковалентний зв'язок;

R означає водень, (C_1-C_8) -алкіл, (C_3-C_8) -циклоалкіл, (C_6-C_{14}) -арил, (C_6-C_{14}) -арил- (C_1-C_4) -алкіл, де аліциклічна система може бути довільно заміщена галогеном, метилом або метокси;

G визначений як G' вище або означає ковалентний зв'язок;

F' визначений як F , є радикалом $-NH-(CH_2)_q-$, де $q=2-8$, або, якщо G - не є простим зв'язком, є простим зв'язком;

I означає OH , $-NH_2$ або NHC_2H_5 ;

K означає радикал $-NH-(CH_2)_x-CO-$, де $x=1-4$, або ковалентний зв'язок, і

M визначений як F ,

або його фізіологічно прийнятна сіль.

У переважному варіанті реалізації, пептидом є пептид формули I, де

Z є таким, як визначено вище під a_1 , a_2 або a_3), переважно воднем,

R означає ковалентний зв'язок або радикал формули II

$-NR(2)-(U)-CO-$ (II)

в якій

$U-CHR(3)$

$R(3)$ є таким, як визначено вище, і

$R(2)$ означає H або CH_3

A означає ковалентний зв'язок.

або його фізіологічно прийнятна сіль.

У більш переважному варіанті реалізації, який є переважно втіленням попереднього втілення

Z є таким, як визначено вище під a_1 , a_2 або a_3), переважно воднем

R є ковалентним зв'язком або радикалом формули II

$-NR(2)-(U)-CO-$ (II)

де

U означає $CHR(3)$ і

$R(3)$ є окремо і незалежно вибраним із групи, що включає водень, (C_1-C_6) -алкіл, (C_3-C_8) -циклоалкіл, (C_6-C_{14}) -арил, (C_3-C_{13}) -гетероарил, відповідно, за умови, що $R(3)$ відмінний від водню, (C_1-C_6) -алкілу, (C_3-C_8) -циклоалкілу, (C_6-C_{14}) -арилу і (C_3-C_{13}) -гетероарилу, довільно монозаміщених аміно, заміщеним аміно, гідроксилом, карбоксилем, карбамоїлом, гуанідино, заміщеним гуанідино, уреїдо, меркапто, метилмеркапто, фенілом, 4-хлорфенілом, 4-фторфенілом, 4-нітрофенілом, 4-метоксифенілом, 4-гідроксифенілом, фталімідо, 4-імідазолілом, 3-індолілом, 2-тієнілом, 3-тієнілом, 2-піридилем, 3-піридилем або циклогексилом,

або в якому $R(2)$ і $R(3)$, разом з атомами, що несуть їх, утворюють моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, що має 2-15 атомів вуглецю,

$R(2)-H$ або CH_3 ;

A означає ковалентний зв'язок;

$(D)Q$ означає D -Tic.

У ще більш переважному варіанті реалізації, пептидом є

$H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 10),

пара-гуанідобензоїл- $Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 11),

$H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-$

$HypE(транспропіл)-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 12),

$H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 13),

$H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 14),

$H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 15),

$H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 16),

$H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH$ (SEQ. ID NO. 17),

Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 18),
Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 19),

Fmoc-ε-амінокапроїл-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 20),
бензоїл-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 21),

циклогексилкарбоніл-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 22),
Fmoc-Aeg(Fmoc)-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 23),

Fmoc-Aeg(Fmoc)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 24),
індол-3-іл-ацетил-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 25),

дибензилацетил-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 26)
або його фізіологічно прийнятна сіль.

У особливо переважному варіанті реалізації, пептидом є

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 10) або

пара-гуанідобензоїл-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 11);
переважно,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (HOE 140) (SEQ. ID NO. 10)

або його фізіологічно прийнятна сіль.

У одному із варіантів реалізації дисфункція сечового міхура пов'язана з одним або більше симптомами захворювання, вибраними із групи, що включає часте сечовипускання, часті позиви на сечовиділення, дизурію, нетримання сечі, енурез, втрату функції сечового міхура і ноктурію.

У переважному варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана з частим сечовипусканням.

У подальшому варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана частими позивами на сечовипускання.

У ще одному подальшому варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана з нетриманням сечі.

В одному із варіантів реалізації дисфункція міхура пов'язана з та/або викликається одним або більше розладами, вибраними із групи, що включає нейрогенні, міогенні, неопластичні розлади, переважно, доброякісну гіперплазію простати, запальні, метаболічні та ідіопатичні розлади, гіпертрофію простати, гормональну дисрегуляцію, обструкцію сечового міхура внаслідок хірургічного втручання або пошкодження, анатомічні зміни сечостатевого тракту, множинний склероз, хворобу Паркінсона, інсульт, діабет і старіння.

У переважному варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається нейрогенними розладами.

У подальшому варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається міогенними та/або запальними розладами.

У ще одному подальшому варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана та/або викликається ідіопатичними розладами.

У іншому переважному варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана з та/або викликається неопластичними розладами та/або пов'язана з діабетом або старінням.

Ще в одному переважному варіанті реалізації, дисфункція сечового міхура пов'язана з активуванням та/або сенсibiliзацією C-волокна, переважно активуванням патологічного C-волокна та/або сенсibiliзацією.

В одному із варіантів реалізації дисфункція сечового міхура та пов'язані та/або спричинені нею симптоми захворювання можуть не піддаватися лікуванню або профілактиці сполукою, вибраною із групи, що включає: холінергічні антагоністи, адренергічні антагоністів, адренергічні агоністи, агоністи вазопресину, антагоністи нейрокініну, активатори калієвих каналів, болезаспокійливі засоби, донори NO, модулятори Ca^{2+} , спазмолітики, міорелаксанти, переважно ботулінічний токсин, 5HT інгібітори зворотного захвату, антагоністи пуринарергічних рецепторів, інгібітори PDE, і модулятори VR₁.

В одному із варіантів реалізації медикament призначається пацієнтові, який потребує цього, в терапевтично ефективній кількості.

В одному із варіантів реалізації медикament представлений в пероральній дозованій формі, відповідно, така пероральна дозована форма вибрана із групи, що включає порошок, переважно здатний до диспергування порошок, капсулу, таблетку, розчин і рідку суспензію.

В одному із варіантів реалізації медикament призначений для парентерального введення.

В одному із варіантів реалізації медикament призначений для місцевого та/або системного введення.

В одному із варіантів реалізації медикament призначений для введення пацієнту шляхом, вибраним із групи, що включає: внутрішньовенний, підшкірний, інтравезикальний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, назальний, ректальний, сублінгвальний, трансуретральний, інтравагінальний, перивагінальний, інтраперитонеальний, трансмукозальний, трансдермальний і інгаляційний.

В одному із варіантів реалізації медикament включає принаймні одну додаткову фармацевтично-активну сполуку.

У переважному варіанті реалізації додаткова фармацевтично-активна сполука вибрана із групи, що включає холінергічні антагоністи, адренергічні антагоністи або агоністи, агоністи вазопресину, антагоністи нейрокініну, активатори калієвих каналів, болезаспокійливі засоби, донори NO, модулятори Ca^{2+} , спазмолітики, міорелаксанти, переважно ботулінічний токсин, 5HT інгібітори зворотного захвату, антагоністи пуринарергічних рецепторів, інгібітори PDE, і модулятори VR₁.

В одному із варіантів реалізації антагоніст кінину та/або принаймні одна додаткова фармацевтично-активна сполука представлена як фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір, амід, прекурсор або фармацевтично-активний сольват.

В одному із варіантів реалізації антагоніст кінину метаболізується до однієї або більше фармацевтично-активних молекул.

В одному із варіантів реалізації медикамент включає фармацевтично прийнятний носій, розрідувач або ексціпієнт.

В одному із варіантів реалізації медикамент включає безліч окремих дозувань та/або форм введення.

В одному із варіантів реалізації медикамент використовуються для лікування та/або профілактики дисфункції сечового міхура у тварин.

Винахідники несподівано виявили, що антагоністи кінінових рецепторів можуть використовуватися для лікування дисфункції сечового міхура. Ці несподівані дані можуть пояснюватися тим фактом, що кінінові рецептори конститутивно експресуються на C-волокнах (Steranka і інші, *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988 May; 85(9): 3245-9), які, в свою чергу, залучаються до різних механізмів, що пов'язані з дисфункцією міхура або спричиняються нею.

Існують два кінінові рецептори, які залучені в широкому сенсі в дисфункцію сечового міхура, а саме - рецептор кініну B1 і рецептор кініну B2. Внаслідок залучення обох рецепторів, антагоністи обох рецепторів можуть використовуватися для лікування дисфункції сечового міхура. Рецептор кініну B1 є, серед інших, описаним в Leeb-Lundberg і інші., *Pharmacol Rev...* 2005 березня; 57(1): 27-77. Рецептор кініну B2 є, серед інших, описаним в Leeb-Lundberg і інші., *Pharmacol Rev...* 2005 березня; 57(1): 27-77.

Термін "антагоніст кініну" переважно використовується в його загальноприйнятому значенні, щоб посылатися на сполуку, яка зв'язується і протидіє кініновим рецепторам. Якщо не вказано інакше, термін "антагоніст кініну" включає антагоністи рецептора B1 і антагоністи рецептора B2, як зокрема розкрито тут надалі, також як і кислоти, солі, естери, амідні, прекурсори, активні метаболіти і інші їх похідні. До того ж, зрозуміло, що будь-які солі, естери, амідні, прекурсори, активні метаболіти або і інші їх похідні є фармацевтично прийнятними, також як і фармакологічно активними.

Антагоніст кініну може бути охарактеризований у відповідному дослідженні. Таке дослідження відоме фахівцю в даній галузі і, серед інших, описане в Wiczorek і інші., *Biochem Pharmacol*. 1997 15 липня; 54(2): 283-91.

Наприклад, у функціональному дослідженні обігу кальцію, як описано тут, активування B2 рецептора запускає активування фосфорилази C і подальше вивільнення інозитолфосфату. Це ініціює вивільнення другого месенджера кальцію із депо ендоплазматичного ретикулуму в цитозоль клітини. Цитозольні іони кальцію зв'язуються з цитозольними кальцієвими барвниками (наприклад, Fura-2) і змінюють їх флуоресцентні властивості. Таким чином, флуоресцентні властивості клітин відповідають безпосередньо концентрації цитозольного кальцію. Тому, після попередньої інкубації і навантаження клітин кальцієвими барвниками зміни в внутрішньоклітинній концентрації кальцію, запущені активуванням B2 рецептора кініну, можуть моніторитися з часовим розрізненням відповідними приладами, наприклад, флуоресцентними спектрофотометрами і зчитувачами. У

цьому виді дослідження інгібування агоніст-індукованого активування рецептора співінкубацією з антагоністами рецепторів кініну спробоює або знизить агоніст-індуковане збільшення концентрації цитозольного кальцію.

У зв'язку із даним винаходом, наступні терміни переважно мають наступні значення, якщо не вказано інакше.

Під "нижчим сечовим трактом" розуміють всі частини сечової системи, окрім нирок.

Під "дисфункцією міхура" розуміють будь-який патологічний стан, що залучає сечовий міхур.

Під "симптомом захворювання" в даному контексті розуміють симптом або патологічний стан, пов'язаний з дисфункцією міхура. Симптоми захворювання включають окремі симптоми або патологічні стани, також як і комбінації різних симптомів або патологічних станів. Симптоми захворювання, пов'язані з дисфункцією міхура, можуть включати, але не обмежуються, наступні: часте сечовипускання, часті позиви на сечовиділення, дизурія, нетримання сечі, енурез, втрата функції і ноктурія, деякі з них у підсумку позначені як "надактивний міхур".

"Часті позиви на сечовиділення" означають гострий позив на сечовипускання без нього або тільки з малим успіхом. Пацієнти, частково незалежні від реального об'єму сечі в міхурі, відчувають гострий позив на сечовипускання.

Якщо затримка сечовипускання корелює тільки з малим успіхом, пацієнти страждають від симптому захворювання, як "часте сечовипускання", що означає, що частота сечовипускання є вища, ніж бажано пацієнтами. Як є значна міжособова варіація в числі разів сечовипускання в день, "сечовипускання вище, ніж бажано пацієнтами" є, крім того, визначено як більша кількість разів на день, ніж, вихідний рівень з анамнезу пацієнта. "Анамнестичний базовий рівень" крім того, визначений як середнє число разів, коли пацієнт мочився за день протягом нормального або бажаного періоду часу.

Якщо часті позиви на сечовиділення корелюють без успіху затримати сечовипускання, пацієнти страждають від "нетримання сечі".

Під "нетриманням позиву" або "нетриманням позиву на сечовипускання" розуміють мимовільну втрату сечі, пов'язану з раптовим і сильним бажанням звільнити сечовий міхур. Під "стресовим нетриманням" або "стресовим нетриманням сечі" розуміють медичний стан, при якому вивільнення сечі відбувається при кашлі персони, чханні, сміху, вправах, підйому важких об'єктів або робить щонебудь, що чинить тиск на міхур.

При "дизурії", пацієнти відчувають болюче бажання звільнити міхур разом з погіршеним сечовипусканням. Нетримання сечі означає стан, при якому небажана втрата сечі утворює соціальну і гігієнічно доречну проблему (визначення International Continence Society).

"Енурез" - небажане сечовипускання внаслідок дефіциту контролю над сечовипусканням дітьми віком від 4 років.

"Втрата функції" - повна втрата контролюваності міхура пацієнтом, що часто викликається сер-

йозними неврологічними пошкодженнями або захворюваннями.

"Ноктурія" описує збільшене продукування сечі протягом ночі, що приводить до більших фаз пробудження, щоб мочитися, ніж бажано пацієнтом.

"Надактивний міхур", як визначено в 2002 International Continence Society, як симптом захворювання, що включає декілька симптомів, зазвичай з або без нетримання позиву і в більшості випадків пов'язаний з частим сечовипусканням і ноктурією. Важливий пункт для виключення діагнозу надактивного міхура - відсутність інфекції або іншої доведеної патології (Abrams і інші, Report from the standardisation sub-committee of the Intl. Continence Soc., Urology, 61: 37, 2003).

Буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, що в принципі, будь-яка форма дисфункції сечового міхура може бути пролікована з використанням антагоністів кініну, розкритих тут. Окрім різних форм дисфункції сечового міхура, описаних тут де-небудь у іншому місці, специфічною формою дисфункції сечового міхура є простатит, простадит і цистит, переважно інтерстиціальний цистит.

Особливо переважною групою антагоністів кініну, які можуть використовуватися відповідно до винаходу, є антагоністи рецептора B1.

Більш переважними антагоністами рецептора B1 є наступні.

H-Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (R715),

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (R892), і

AcLys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (R914),

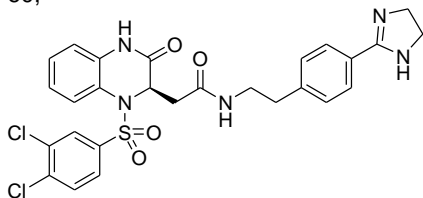
як описано в Gobeil, F., Jr.; Charland, S.; Filteau, C.; Perron, S. I.; Neugebauer, W.; Regoli, D. Hypertension 1999, 33, 823-9;

AcOrn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (R954), як описано в Gabra, B. H.; Sirois, P. Peptides 2003, 24, 1131-9;

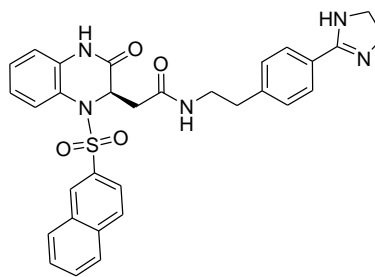
H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (B9858) та

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH (B9958)

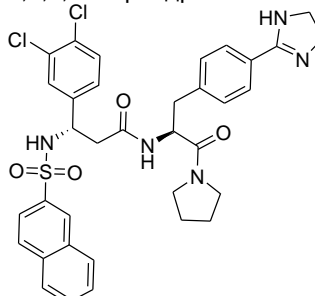
як описано в Stewart, J. M.; Gera, L.; Hanson, W.; Zuzack, J. S.; Burkard, M.; McCullough, R.; Whalley, E. T. Immunopharmacology 1996, 33, 51-60;



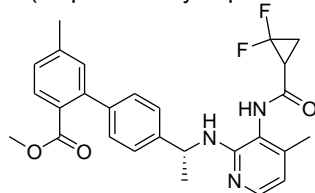
2-[1-(3,4-Дихлорбензолсульфоніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-2-іл]-N-(2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феніл]етил)ацетамід,



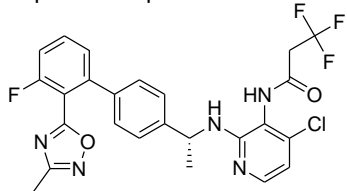
N-(2-[4-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)феніл]етил)-2-[1-(нафталін-2-сульфоніл)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-2-іл]ацетамід,



3-(3,4-Дихлорфеніл)-N-(1-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)бензил]-2-оксо-2-піролідин-1-іл-етил)-3-(нафталін-2-сульфоніламіно)пропіонамід,

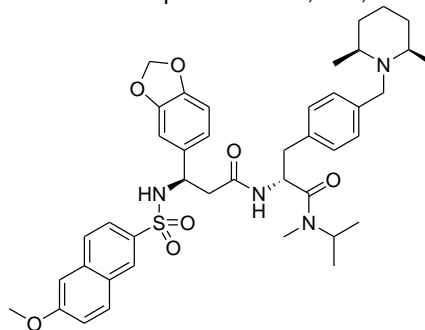


4'-(1-(3-[(2,2-Дифторциклопропанкарбоніл)аміно]-4-метилпіридин-2-іламіно)етил)-5-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,

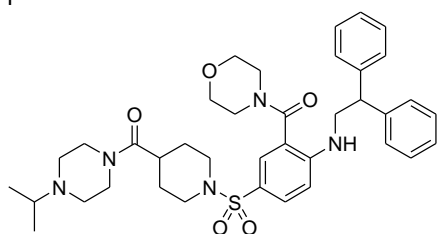


N-(4-Хлор-2-{1-[3'-фтор-2'-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)біфеніл-4-іл]етиламіно}піридин-3-іл)-3,3,3-трифторпропіонамід,

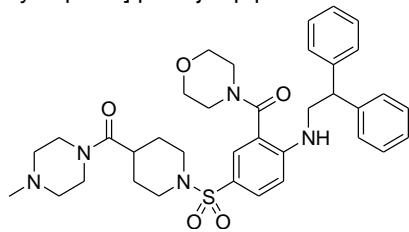
як описано в Hess, J.F.; Ransom, R.W.; Zeng, Z.; Chang, R.S.; Hey, P.J.; Warren, L.; Harrell, C.M.; Murphy, K.L.; Chen, T.B.; Miller, P.J.; Lis, E.; Reiss, D.; Gibson, R.E.; Markowitz, M.K.; DiPardo, R.M.; Su, D.S.; Bock, M.G.; Gould, R.J.; Pettibone, D.J.J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 488-97;



3-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-N-[2-[4-(2,6-диметилпіперидин-1-ілметил)феніл]-1-(ізопропілметилкарбамоїл)етил]-3-(6-метоксинафтаген-2-сульфоніламіно)пропіонамід, як описано Gougat, J.; Ferrari, B.; Sarran, L.; Planchenault, C.; Poncelet, M.; Maruani, J.; Alonso, R.; Cudennec, A.; Croci, T.; Guagnini, F.; Urban-Szabo, K.; Martinolle, J. P.; Soubrie, P.; Finance, O.; Le Fur, G. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309, 661-9; i

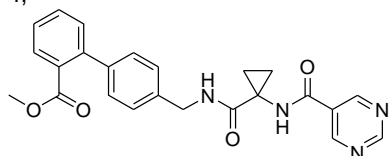


{2-(2,2-Дифенілетиламіно)-5-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-сульфоніл]феніл}морфолін-4-ілметанон,

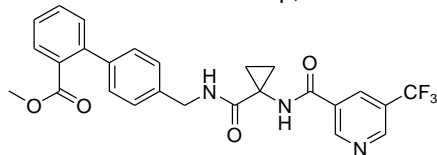


{2-(2,2-Дифенілетиламіно)-5-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-сульфоніл]феніл}морфолін-4-ілметанон,

як описано Ritchie, T.J.; Dziadulewicz, E.K.; Culshaw, A.J.; Muller, W.; Burgess, G.M.; Bloomfield, G.C.; Drake, G.S.; Dunstan, A.R.; Beattie, D.; Hughes, G.A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoob, M. J. Med. Chem. 2004, 47, 4642-4,

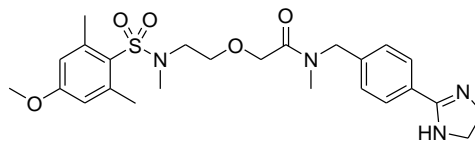


4'-[1-[(Піримідин-5-карбоніл)аміно]циклопропанкарбоніл]амінометилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,



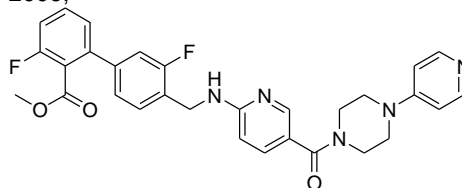
4'-[1-[(5-Трифторметилпіридин-3-карбоніл)аміно]циклопропанкарбоніл]амінометилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,

як описано Wood, M.R.; Schirripa, K.M.; Kim, J.J.; Wan, B.L.; Murphy, K.L.; Ransom, R.W.; Chang, R.S.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Detwiler, T.J.; Hettrick, L.A.; Landis, E.R.; Leonard, Y.M.; Krueger, J.A.; Lewis, S.D.; Pettibone, D.J.; Freidinger, R.M.; Bock, M.G.J. Med. Chem. 2006, 49, 1231-4;

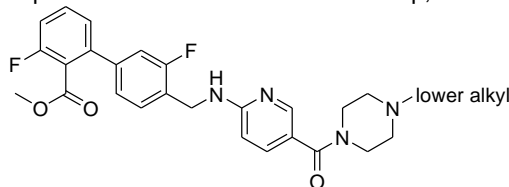


N-[4-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)бензил]-2-{2-[(4-метокси-2,6-диметилбензолсульфоніл)метиламіно]етокси}-N-метилацетамід

як описано в Porreca, F.; Vanderah, T.W.; Guo, W.; Barth, M.; Dodey, P.; Peyrou, V.; Luccarini, J. M.; Junien, J.L.; Pruneau, D.J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006;

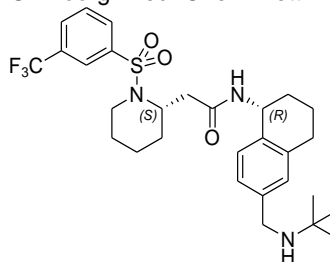


3,3'-Дифтор-4'-[5-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]метилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,



3,3'-Дифтор-4'-[5-(4-нижчий алкілметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]метилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер,

як описано в Kuduk, S.D.; Di Marco, C.N.; Chang, R.K.; Wood, M.R.; Kim, J.J.; Schirripa, K.M.; Murphy, K.L.; Ransom, R.W.; Tang, C.; Torrent, M.; Ha, S.; Prueksaritanont, T.; Pettibone, D.J.; Bock, M. G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2791-2795; i

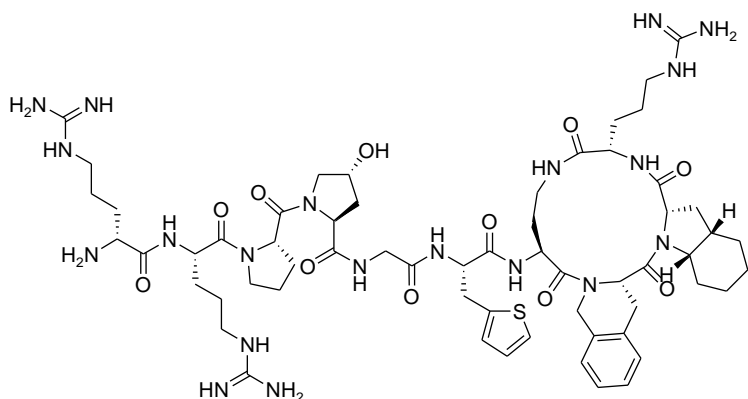


N-[6-(трет-Бутиламінометил)-1,2,3,4-тетрагідронафтаген-1-іл]-2-[1-(3-трифторметилбензолсульфоніл)піперидин-2-іл]ацетамід,

як описано в Fotsch, C.; Biddlecome, G.; Biswas, K.; Chen, J.J.; D'Amico, D.C.; Groneberg, R.D.; Han, N.B.; Hsieh, F.Y.; Kamassah, A.; Kumar, G.; Lester-Zeiner, D.; Liu, Q.; Mareska, D.A.; Riahi, B.B.; Wang, Y.J.; Yang, K.; Zhan, J.; Zhu, J.; Johnson, E.; Ng, G.; Askew, B. C. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2071-5.

Як буде визнано фахівцем у даній галузі, що хоча деякі з вищенаведених сполук класифіковані як антагоніст рецептора B1 і як антагоніст рецептора B2, антагоніст рецептора B1 може діяти як антагоніст рецептора B2, і антагоніст рецептора B2, може діяти як антагоніст рецептора B1, Переважно, B2 антагоністична активність антагоніста рецептора B1 значно менша, ніж його B1 антагоністична активність.

стична активність. Також переважно B1 антагоністична активність B2 антагоніста рецептора значно менша, ніж його B2 антагоністична активність. Навіть переважніше, різниця в активності є коефіцієнтом від 50 до 500 або більше, переважно коефіцієнтом, більше, ніж 500.



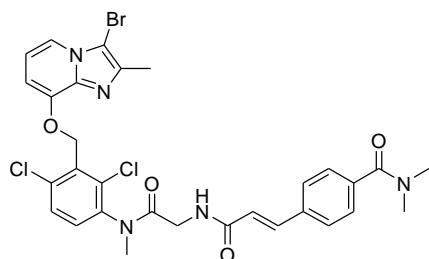
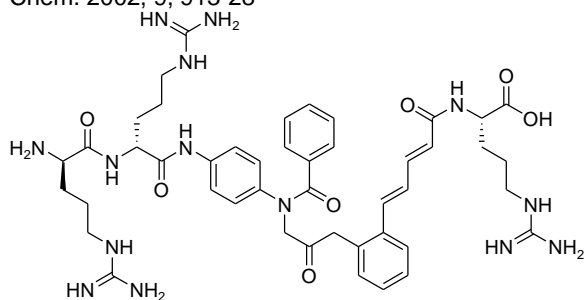
MEN 11270

як описано в Meini, S.; Quartara, L.; Rizzi, A.; Patacchini, R.; Cucchi, P.; Giolitti, A.; Calo, G.; Regoli, D.; Criscuoli, M.; Maggi, C.. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 289, 1250-6;

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B-10056), і

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B-9430), як описано в Stewart, J.M.; Gera, L.; York, E.J.; Chan, D.C.; Bunn, P. Immunopharmacology 1999, 43, 155-61;

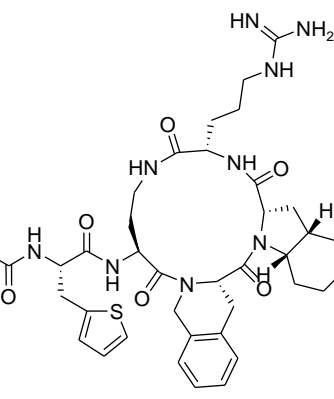
[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-OH]₂BSH, з BSH=бісукцинімідогексан (CP-0127 Брадикор), як описано Heitsch, H. Curr. Med. Chem. 2002, 9, 913-28



FR 167344; який є 4-{2-[(3-(3-Бром-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-ілоксиметил)-2,4-дихлорфе-

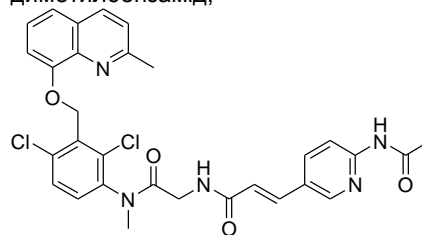
Особливо переважною групою антагоністів кінину, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є антагоністи рецептора B2.

Більша перевага надається наступним антагоністам рецептора B2

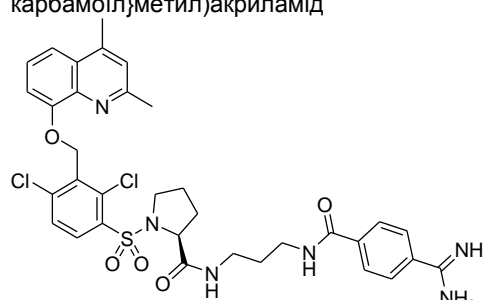


MEN 11270

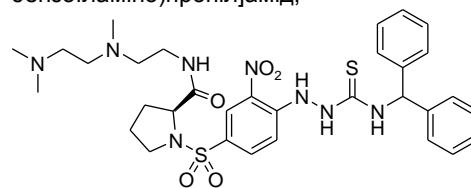
ніл]метилкарбамоїл}метил)карбамоїл]вініл}-N, N-диметилбензамід,

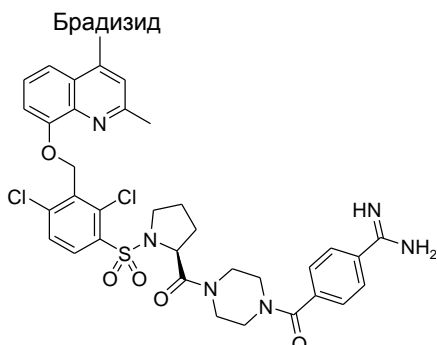


FR 173657 або FK3657, який є 3-(6-Ацетиламінопіридин-3-іл)-N-([2,4-дихлор-3-(2-метилхінолін-8-ілоксиметил)феніл]метилкарбамоїл}метил)акриламід

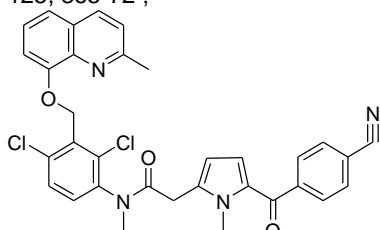


LF-160687 або Анатибант, який є 1-[2,4-Дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніл]піролідин-2-карбонової кислоти [3-(4-карбамімідоїл-бензоїламіно)пропіл]амід,

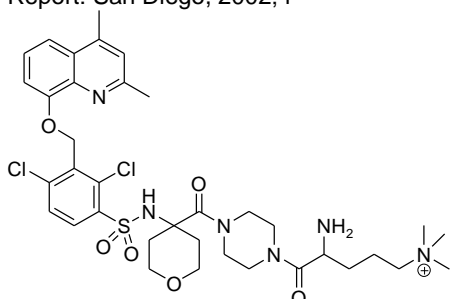




LF-160335; який є 4-(4-{1-[2,4-Дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніл]піролідин-2-карбоніл}піперазин-1-карбоніл)бензамідин, як описано Pruneau, D.; Luccarini, J.M.; Fouchet, C.; Defrene, E.; Franck, R.M.; Loillier, B.; Duclos, H.; Robert, C.; Cremers, B.; Belichard, P.; Paquet, J.L. Br. J. Pharmacol. 1998, 125, 365-72 ;



2-[5-(4-Ціанобензоїл)-1-метил-1H-пірол-2-іл]-N-[2,4-дихлор-3-(2-метилхінолін-8-ілоксиметил)феніл]-N-метилацетамід, як описано R., C. In Medicinal Chemistry-28th National Symposium (Part II) - Overnight Report; IDdb meeting Report: San Diego, 2002; i



[4-Аміно-5-(4-{4-[2,4-дихлор-3-(2,4-диметилхінолін-8-ілоксиметил)бензолсульфоніламіно]-тетрагідропіран-4-карбоніл}піперазин-1-іл)-5-оксопентил]триметиламоній, як описано в Cucchi, P.; Meini, S.; Bressan, A.; Catalani, C.; Bellucci, F.; Santicoli, P.; Lecci, A.; Faiella, A.; Rotondaro, L.; Giuliani, S.; Giolitti, A.; Quartara, L.; Maggi, C.A. Eur. J. Pharmacol. 2005, 528, 7-16.

Антагоністом рецептора B2, якому надається особлива перевага, є Ікатибант і його фармацевтично активні похідні. Ікатибант і згадувані похідні, серед інших, також описані в US 0564833A.

У багатьох наукових публікаціях було показано, що Ікатибант (який також відноситься до Hoe140 або JE049, Lembeck і інші., Br J Pharmacol. 1991 Feb.; 102(2): 297-304), є надзвичайно ефективним антагоністом кінінових рецепторів субтипу B2. Ікатибант інгібує зв'язування брадикініну з IC₅₀ 1,07 nM на препаратах тонкої кишки морської свинки (Hock і інші, Br J Pharmacol. 1991 Mar; 102(3):

769-73). У ізольованих препаратах щурячої матки Ікатибант інгібував брадикінін-індуковане скорочення з IC₅₀ величинами 4,9 nM (Hock і інші, Br J Pharmacol. 1991 Mar; 102(3): 769-73) і з pK_B величинами 8,4 на людській пупковій вені (Quartara і інші, Eur J Med Chem. 2000 Nov; 35(11): 1001-10). Також, Ікатибант ефективно інгібував ВК-опосередковану генерацію інозитолфосфату в людських клітинах INT407, ініційовану B2 рецепторами морської свинки (Robert і інші, Br J Pharmacol. 2002 Jan; 135(2): 462-8).

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, що застосування антагоністів кініну згідно з даним винаходом, може також включати введення іншого фармацевтично-активного агента або сполуки. Такий інший фармацевтично-активний агент переважно вибраний із групи, що включає холінергічні антагоністи, адренергічні антагоністи, адренергічні агоністи, агоністи вазопресину, антагоністи нейрокініну, активатори калієвих каналів, болезаспокійливі засоби, донори NO, модулятори Ca²⁺, спазмолітики, міорелаксанти, переважно ботулінічний токсин, 5HT інгібітори зворотного захвату, антагоністи пуринергічних рецепторів, інгібітори PDE і модулятори VR₁.

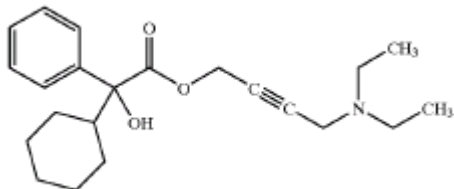
Термін "холінергічний антагоніст", як переважно використано тут, відноситься до будь-якого антагоніста рецептора ацетілхоліну, включаючи антагоністи нікотинових та/або мускаринових ацетилхолінових рецепторів. Під терміном "антагоніст нікотинових ацетилхолінових рецепторів", як використовується тут, розуміють будь-який антагоніст нікотинового ацетилхолінового рецептора. Під терміном "антагоніст мускаринових рецепторів", як використовується тут розуміють будь-який антагоніст мускаринового ацетилхолінового рецептора. За винятком інакше вказаного терміни "холінергічний антагоніст", "антагоніст нікотинових ацетилхолінових рецепторів" і "антагоніст мускаринових рецепторів" включають холінергічні антагоністи, антагоністи нікотинових рецепторів і антагоністи мускаринових рецепторів, як розкрито далі тут, також як і кислоти, солі, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти або інші їх похідні є фармацевтично прийнятними, також як і фармакологічно-активними.

Ацетилхолін - хімічний нейротрансмітер в нервовій системі всіх тварин. "Холінергічна нейротрансмісія" відноситься до нейротрансмісії, що залучає ацетилхолін, включена в контроль функцій, таких різноманітних як пересування, травлення, серцевий ритм, відповідь "fight or flight", навчання і пам'ять (Salvatera (February 2000) Acetylcholine. In Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Рецептори ацетилхоліну класифіковані в двох загальних категоріях, заснованих на рослинних алкалоїдах, що переважно взаємодіють з ними: 1) нікотинові (зв'язують нікотин); або 2) мускаринові (зв'язують мускарин) (Див., наприклад, Salvatera, Ацетилхолін, вище).

Дві загальні категорії рецепторів ацетилхоліну, можуть бути додатково розділені на підкласи, за-

сировані на відмінностях їх фармакологічних і електрофізіологічних властивостей. Наприклад, нікотинні рецептори складаються з ряду субодиниць, які використовуються, щоб ідентифікувати наступні підкласи: 1) м'язові нікотинні ацетилхолінові рецептори; 2) нейрональні нікотинні ацетилхолінові рецептори, які не зв'язують отруту змії α -бунгаротоксин; і 3) нейрональні нікотинні ацетилхолінові рецептори, які зв'язують отруту змії α -бунгаротоксин (Dani і інші, (July 1999) Nicotinic Acetylcholine Receptors in Neurons. In Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>; Lindstrom (October 2001) Nicotinic Acetylcholine Receptors. In Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Напротивагу, мускаринові рецептори, можуть бути розділені на п'ять підкласів, позначених M1-M5, і переважно зв'язуються із специфічними G-протеїнами (M1, M3, і M5 з Gq; M2 і M4 з Gi/Go) (Nathanson (July 1999) Muscarinic Acetylcholine Receptors. In Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Взагалі, мускаринові рецептори залучені у функціонування сечового міхура (Див., наприклад, Appell (2002) Cleve. Clin. J. Med. 69: 761-9; Diouf і інші, (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 2535-9; Crandall (2001) J. Womens Health Gend. Based Med. 10: 735-43; Chapple (2000) Urology 55: 33-46).

Зважаючи на це, агенти, корисні в даному винаході, включають будь-який антихолінергічний агент, особливо, будь-який антимускариновий агент. Особливо корисним в способах даного винаходу є оксibuтинін, також відомий як 4-діетиламініо-2-бутинілфенілциклогексигліколят. Він має наступну структуру:



Ditropan® (оксibuтинін хлорид) є d, і рацемічною сумішшю сполуки, яка, як відомо, виявляє антиспазматичний ефект на гладку мускулатуру і інгібує мускаринову активність ацетилхоліну на гладку мускулатуру. Метаболіти і ізомери оксibuтиніну також показали активність, корисну відповідно даному винаходу. Приклади включають, але не обмежуються ними, N-дезетил-оксibuтинін і S-оксibuтинін (Див., наприклад, патенти США № 5,736,577 і 5,532,278).

Додаткові сполуки, які були ідентифіковані як антимускаринові агенти, і які корисні в даному винаході включають, але не обмежуються ними:

а. Дарифенацин (Daryon®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

б. Соліфенацин або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

с. YM-905 (Соліфенацин сукцинат) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

д. Соліфенацину моногідрат або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

е. Толтеродин (Detrol®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

ф. Пропіверин (Detronorm®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

г. Пропантеліну бромід (Pro-Banthine®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

h. Гіосціаміну сульфат (Levsin® Cystospaz®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

і. Дицикломіну гідрохлорид (Bentyl®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

j. Флавоксату гідрохлорид (Urispas®) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

k. d,l (рацемічний) 4-діетиламіно-2-бутиніл фенілциклогексигліколят або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

l. (R)-N,N-диізопропіл-3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3-фенілпропанамін L-гідроген тартрат або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

m. (+)-(1S, 3'R)-хінуклідин-3'-іл-1-феніл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-карбоксилат моносукцинат або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

n. альфа(+)-4-(Диметиламіно)-3-метил-1,2-дифеніл-2-бутанол пропіонат або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

o. 1-метил-4-піперидил дифенілпропoxиацетат або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

p. 3 α -гідроксиспіро[1 α H, 5 α H]-нортопан-8,1'-піролідиній бензилат або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

q. 4-амінопіперидин-місткі сполуки, як розкрито в Diouf і інші. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 2535-9;

г. Пірензепін або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

s. Метокрамін або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

t. 4-Дифенілацетокси-N-метил піперидин метидид;

u. Трокамід або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

v. (2R)-N-[1-(6-амінопіридин-2-ілметил) піперидин-4-іл]-2-[(1R)-3,3-дифторциклопентил]-2-гідрокси-2-фенілацетамід або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амід, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

w. PNU-200577 ((R)-N, N-диізопропіл-3-(2-гідрокси-5-гідроксиметилфеніл)-3-фенілпропанамін) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

x. KRP-197 (4-(2-метилімідазоліл)-2,2-дифенілбутирамід) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

y. Фезотеродин або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні; і

z. SPM 7605 (активний метаболіт Фезотеродину) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні.

Подальші сполуки, які мають антимускаринову активність, і які тому були б корисні в даному винаході, можуть бути ідентифіковані або визначені, виконуючи дослідження специфічного зв'язування мускаринових рецепторів, як описано Nilvebrant (2002) Pharmacol. Toxicol. 90: 260-7 або шляхом цистометричного дослідження, як описано Modiri і інші, (2002) Urology 59: 963-8.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є адренергічні антагоністи або агоністи. Термін "адренергічний антагоніст або агоніст", як переважно використовується тут, використовується в його загальноприйнятому змісті, щодо сполуки, яка зв'язується і блокує або збуджує адренергічні рецептори. За винятком інакше вказаного, термін "адренергічний антагоніст або агоніст" включає адренергічні антагоністи або агоністи, як розкрито надалі тут, а також кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти й інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Адренергічні рецептори це клітинно-поверхневі рецептори для двох головних катехоламінових гормонів і нейротрансмітерів: норадреналіну і адреналіну. (Malbon і інші, (February 2000) Adrenergic Receptors. In Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Адренергічні рецептори залучаються в критичні фізіологічні процеси, включаючи контроль кров'яного тиску, контрактильність міокардіальної і гладкої мускулатури, легеневу функцію, метаболізм і активність центральної нервової системи (Див., наприклад, Malbon і інші., Адренергічні Рецептори, вище). Були ідентифіковані два класи адренергічних рецепторів, α і β , що, можуть, крім того підрозділятися на три головні сімейства (α_1 , α_2 , і β), кожне принаймні з трьома субтипами (α_1A , B і D; α_2A , B і C; і β_1 , β_2 і β_3), на основі їх характеристик зв'язування з різними агоністами і способів молекулярного клонування. (Див., наприклад, Malbon і інші., Адренергічні Рецептори, вище). Показано, що β_3 -адренергічні рецептори експресуються в детрузорі, і що детрузор розслаблюється з β_3 -агоністом (Takeda, M... і інші. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1367-1373), і взагалі, β_3 -адренергічні рецептори були залучені у

функціонування сечового міхура (Див., наприклад, Takeda і інші. (2002) Neuourol. Urodyn. 21: 558-65; Takeda і інші. (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 293: 939-45).

Інші агенти, корисні в даному винаході, включають будь-який β_3 адренергічний агоніст. Сполуки, які були ідентифіковані як β_3 адренергічні агоністи, і які корисні в даному винаході, включають, але не обмежуються ними:

a. TT-138 і сполуки фенілпропаноламіну, як розкрито в патенті США № 6,069,176, PCT публікації WO 97/15549 і доступні від Mitsubishi Pharma Corporation, або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

b. FR-149174 і похідні пропаноламіну, як розкрито в патентах США № 6,495,546 і 6,391,915 і доступні від Fujisawa Pharmaceutical Co., або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

c. KUC-7483, доступний від Kissei Pharmaceutical Co., або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

d. похідні 4'-гідроксинорепедрину, як наприклад 2-2-хлор-4-(2-((1S,2R)-2-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-метилетиламіно)етил)феноксисоцтова кислота, як розкрито в Tanaka і інші. (2003) J. Med. Chem. 46: 105-12 або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

e. сполуки 2-аміно-1-фенілетанолу, як наприклад BRL35135 ((R*R*)-(\pm)-[4-[2-[2-(3-хлорфеніл)-2-ідроксиетиламіно]пропіл]феноксисоцтової кислоти метиловий естер, гідробромідна сіль, як розкрито в патенті Японії № 1988 26744 і Європейському патенті № 23385, і SR58611A ((RS)-N-(7-етоксикарбонілметокси-1,2,3,4-тетрагідронафт-2-іл)-2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксиетанаміну гідрохлорид, як розкрито в Японській викладеній заявці на патент № 1989 66152 і Європейській викладеній заявці на патент № 255415 або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти і інші їх похідні;

f. GS 332 (Натрій (2R)-[3-[3-[2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксиетиламіно]циклогексил]феноксисоцтат), як розкрито в Iizuka і інші. (1998) J. Smooth Muscle Res. 34: 139-49 або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

g. BRL-37,344 (4-[2-(2-гідрокси-(3-хлорфеніл)етил)-аміно]пропіл]феноксисоцтат), як розкрито в Tsujii і інші. (1998) Physiol. Behav. 63: 723-8 і доступний від GlaxoSmithKline або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

h. BRL-26830A, як розкрито в Takahashi і інші. (1992) Jpn Circ. J. 56: 936-42 і доступний від GlaxoSmithKline або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні; і

CGP 12177 (4-[3-трет-бутиламіно-2-гідроксипропокси]бензімідазол-2-он) (β_1/β_2 -адренергічний антагоніст, відомий як агоніст β_3 -адренергічного рецептора) як описано в Tavernier і інші. (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 1083-90 і доступний від Ciba-Geigy або кислоти,

солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

j. CL 316243 (R,R-5-[2-[[2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]пропіл]-1,3-бензодіоксол-2,2-дикарбоксилат), як розкрито в Berlan і інші. (1994) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 1444-51 або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

k. Сполуки, що мають β -адренергічну агоністичну активність, як розкрито в заявці на патент США 20030018061 або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні;

l. ICI 215,001 HCl ((S)-4-[2-Гідрокси-3-феноксипропіламіноетокси]феноксистої кислоти гідрохлорид), як розкрито в Howe (1993) *Drugs Future* 18: 529 і доступний від AstraZeneca/ICI Labs або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

m. ZD 7114 HCl (ICI D7114; (S)-4-[2-Гідрокси-3-феноксипропіламіноетокси]-N-(2-метоксиетил)феноксисацетамід HCl), як розкрито в Howe (1993) *Drugs Future* 18: 529 і доступний від AstraZeneca/ICI Labs або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

n. Піндолол (1-(1H-Індо-4-ілокси)-3-[(1-метилетил)аміно]-2-пропанол), як розкрито в Blin і інші. (1994) *Mol. Pharmacol.* 44: 1094 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

o. (S)-(-)-Піндолол ((S)-1-(1H-індо-4-ілокси)-3-[(1-метилетил)аміно]-2-пропанол), як розкрито в Walter і інші. (1984) *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 327: 159 і Kalkman (1989) *Eur. J. Pharmacol.* 173: 121 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

p. BP 59230A HCl (1-(2-Етилфенокси)-3-[[[(1S)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталеніл]аміно]-(2S)-2-пропанолу гідрохлорид], як розкрито в Manara і інші. (1995) *Pharmacol. Comm.* 6: 253 і Manara і інші. (1996) *Br. J. Pharmacol.* 117: 435 і доступний від Sanofi-Midy або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

q. BP 58611 (N[2s]₇-карб-етоксиметокси-1,2,3,4-тетра-гідронафт]-2-гідрокси-2(3-хлорфеніл)етаміну гідрохлорид), як розкрито в Gauthier і інші. (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290: 687-693 і доступний від Sanofi Research; і

r. YM178, доступний від Yamapouchi Pharmaceutical Co., або кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні.

Ідентифікація подальших сполук, які мають β -адренергічну агоністичну активність і тому були б корисні в даному винаході, може бути визначена, виконуючи радіолігандно-з'язувальне дослідження, та/або дослідження контрактильності як описано Zilberfarb і інші. (1997) *J. Cell Sci.* 110: 801-807; Takeda і інші. (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288: 1367-1373; and Gauthier і інші. (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290: 687-693.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є агоністи "вазопресину". Термін "агоністи вазопресину" переважно використовується в його загальноприйнятому змісті щодо сполуки, яка зв'язує і активізує рецептори вазопресину. За винятком інакше вказаного, термін "агоніст вазопресину" має намір включати агоністи рецептора вазопресину, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, також як і фармакологічно-активними.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є антагоністи нейрокініну. Термін "антагоніст нейрокініну" переважно використовується в його загальноприйнятому змісті щодо с, яка зв'язує і блокує рецептори нейрокініну. За винятком інакше вказаного, термін "антагоніст нейрокініну" має намір включати антагоністи рецептора нейрокініну, як розкрито далі тут, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, також як і фармакологічно-активними.

Тахікініни (TKs) це сімейство структурно пов'язаних пептидів, які включають субстанцію Р, нейрокінін А (NKA) і нейрокінін В (NKB). Нейрони - головне джерело TKs - стимулювання нейронів, але інші ефекти включають ендотелій-залежну вазодилатацію, екстравазацію плазменних протеїнів, поповнення тучних клітин, і дегрануляцію і стимуляцію запальних клітин (Див. Maggi, C. (1991) *Gen. Pharmacol.*, 22: 1-24). Взагалі, тахікінінові рецептори були залучені у функціонування сечового міхура (Див., наприклад, Камо і інші. (2000) *Eur. J. Pharmacol.* 401: 235-40 і Omhura і інші. (1997) *Urol. Int.* 59: 221-5).

Субстанція Р активізує субтип нейрокінінових рецепторів вказаних як, NK₁. Субстанція Р - ундекапептид, який присутній в кінцях чуттєвих нервів. Субстанція Р має мультиактивності, які проводять до запалення і болю на периферії після активування С-волокна, включаючи вазодилатацію, екстравазацію плазми і дегрануляцію тучних клітин (Levine, J. D. і інші. (1993) *J. Neurosci.* 13: 2273).

Нейрокінін це пептид, який локалізований в сенсорних нейронах з субстанцією Р, і який також підтримує запалення і біль. Нейрокінін А активізує специфічний нейрокініновий рецептор, вказаний як NK₂ (Edmonds-Alt, S., і інші. (1992) *Life Sci.* 50: PL101). У сечовому тракті, TKs - потужні спазмогени, що діють тільки через NK₂ рецептор в міхурі людини, також як і уретрі і сечоводі (Maggi, C. (1991) *Gen. Pharmacol.*, 22: 1-24).

Агенти, корисні в даному винаході таким чином включають будь-який антагоніст нейрокінінових рецепторів. Прийнятні антагоністи нейрокінінових рецепторів для застосування в даному винаході, що діють переважно на рецептор NK₁, включають, але не обмежуються ними: 1-іміно-2-

(2-метоксифеніл)етил)-7,7-дифеніл-4-пергідроізоіндолон (3aR, 7aR) ("RP 67580"); 2S, 3S-цис-3-(2-метоксибензиламіно)-2-бензгідрілхінуклідин ("CP 96,345"); і (aR, 9R)-7-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагідро-9-метил-5-(4-метилфеніл)-7Н-[1,4]діазоцин[2,1-*g*][1,7]нафтиридин-6,13-діон ("ТАК-637"). Прийнятні антагоністи нейрокінінових рецепторів для застосування в даному винаході, що переважно діють на рецептор NK₂, включають але не обмежуються ними: (S)-N-метил-N-4-(4-ацетиламіно-4-фенілпіперидино)-2-(3,4-дихлорфеніл)бутилбензамід ("SR 48968"); Met-Asp-Trp-Phe-dap-leu-Met ("MEN 10,627"); і сус(Gln-Trp-Phe-Gly-leu-Met) ("L 659,877"). Прийнятні антагоністи нейрокінінових рецепторів для застосування в даному винаході також включають кислоти, солі, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти і інші похідні будь-якого з агентів, згаданих вище. Ідентифікація подальших сполук, які мають активність антагоніста нейрокінінових рецепторів і тому були б корисні в даному винаході, може бути визначена, виконуючи тест зв'язування, як описано в Hopkins і інші. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 180: 1110-1117; і Aharony і інші. (1994) *Mol. Pharmacol.* 45: 9-19.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є активатори калієвих каналів. Термін "активатор калієвого каналу" переважно використовується в його загальноприйнятому змісті, з посиланням на сполуку, яка зв'язує і збуджує калієві канали. За винятком іншого вказаного, термін "активатор калієвого каналу" включає активатор калієвих каналів, також як і кислоти, солі, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, також як і фармакологічно-активними.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є донори NO. Термін "донор NO" переважно використовується в його загальноприйнятому змісті, з посиланням на сполуку, яка вивільняє вільний оксид азоту, коли введена пацієнту. За винятком іншого вказаного, термін "донор NO" включає донори оксиду азоту, як розкрито далі тут, також як і кислоти, солі, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Донори оксиду азоту можуть бути включені в даний винахід, особливо завдяки їх антиспастичній активності. Оксид азоту (NO) грає критичну роль як молекулярний медіатор багатьох фізіологічних процесів, зокрема вазодилатації і регулювання нормального тону судин. Дія NO залучається до внутрішніх механізмів локальної вазодилатації. NO є найменшою біологічно активною молекулою і медіатором екстраординарного ряду фізіологічних процесів (Nathan (1994) *Cell* 78: 915-918; Thomas (1997) *Neurosurg. Focus* 3: Article 3). NO є також відомим фізіологічним антагоністом ендотеліну-1,

який є найпотужнішим відомим вазоконстриктором у ссавців, що має принаймні десятикратну вазоконстрикторну потенцію ангіотензину II (Yanagisawa і інші, (1988) *Nature* 332: 411-415; Kasuya і інші, (1993) *J. Neurosurg.* 79: 892-898; Kobayashi і інші, (1991) *Neurosurgery* 28: 673-679). Біологічний період напівжиття NO надзвичайно короткий (Morris і інші, (1994) *Am. J. Physiol.* 266: E829-E839; Nathan (1994) *Cell* 78: 915-918). Загальна важливість NO - біологічні ефекти ендотелій-похідного релаксатора (EDRF), що є надзвичайно потужним вазодилатором, який, як вважається, працює через дію cGMP-залежних протеїн-кіназ, щоб досягти вазодилатації Henry і інші, (1993) *FASEB J.* 7: 1124-1134; Nathan (1992) *FASEB J.* 6: 3051-3064; Palmer і інші, (1987) *Nature* 327: 524-526; Snyder і інші, (1992) *Scientific American* 266: 68-77).

В межах ендотеліальних клітин, ензим, відомий, відомий як NO-синтаза (NOS), каталізує конверсію L-аргініну до NO, який діє як другий дифузійний месенджер і опосередковує відповіді в суміжних клітинах гладкої мускулатури. NO безперервно утворюється і вивільняється ендотелієм судин за основних умов, які інгібують контракцію і контролюють базальний коронарний тонус і продукуються в ендотелії у відповідь на різні агоністи (як, наприклад, ацетілхолін) і інші ендотелій-залежні вазодилатори. Тому, регулювання активності NOS і одержані рівні NO - ключові молекулярні мішені, що управляють судинним тонусом (Muramatsu і інші, (1994) *Coron. Artery Dis.* 5: 815-820).

На сьогоднішній день, агенти, корисні в даному винаході, включають будь-який донор оксиду азоту. Прийнятні донори оксиду азоту для застосування у даному винаході включають, але не обмежуються ними:

a) Нітрогліцерин або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

b. Нітропрусид натрію або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

c. FK 409 (NOR-3) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

d. FR 144420 (NOR-4) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

e. 3-Морфолінсиднонімін або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

f. Лінзидоміну хлорідрат ("SIN-1") або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

g. S-нітрозо-N-ацетилпеніциламін ("SNAP") або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

h. AZD3582 (CINOD сполука свинцю, доступна від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

i. NCX 4016 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміди, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

j. NCX 701 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

k. NCX 1022 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

l. NCT 1026 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

m. NCX 1015 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

n. NCX 950 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

o. NCX 1000 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

p. NCX 1020 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

q. AZD 4717 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

r. NCX 1510/NCX 1512 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

s. NCX 2216 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

t. NCX 4040 (доступний від NicOx S.A.) або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

u. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,155,137 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

v. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,366,997 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

w. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,405,919 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

x. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,650,442 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

y. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,700,830 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

z. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,632,981 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

aa. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 6,290,981 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

bb. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,691,423 або кислоти, солі, енантіомери,

аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

cc. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,721,365 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

dd. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,714,511 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

ee. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 6,511,911 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні; і

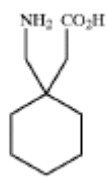
ff. Донори оксиду азоту, як розкрито в патенті США № 5,814,666.

Ідентифікація подальших сполук, які мають активність донора оксиду азоту, і які тому були б корисні в даному винаході, може бути визначений профілем вивільнення та/або дослідженням індукованого вазоспазму, як описано в патенті США № 6,451,337 і 6,358,536, також як і Moon (2002) IBJU Int. 89: 942-9 і Fathian-Sabet і інші. (2001) J. Urology. 165: 1724-9.

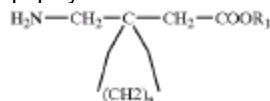
Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є модулятори кальцію. Термін "модулятор кальцію" або "модулятор Ca^{2+} ", як переважно використовується тут, відноситься до агента, який здатний до взаємодії з каналом кальцію, зокрема зв'язування, включаючи субтипи субодиниць кальцієвих каналів, як розкрито в Klugbauer і інші. (1999) J. Neurosci. 19: 684-691, щоб одержати фізіологічний ефект, як, наприклад відкривання, закривання, блокування, підвищувальне-регулювання функціональної експресії, понижувальне-регулювання функціональної експресії або десенситизація каналу. За винятком інакше вказаного, термін "модулятор кальцію" має намір включати, але не обмежуватися, аналоги ГАМК(GABA) (наприклад габапентин і прегабалін), з'єднані біциклічні або трициклічні амінокислотні аналоги габапентину, сполуки амінокислот і інші сполуки, що взаємодіють з кальцієвими каналами, як далі розкрито тут, також як і кислоти, солі, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, амідни, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Аналоги гама-аміномасляної кислоти (ГАМК, GABA) - сполуки, що є похідними або на основі ГАМК(GABA). Аналоги ГАМК(GABA) є або доступними або синтезованими, використовуючи способи, відомі фахівцям у даній галузі. Приклади аналогів ГАМК(GABA) включають габапентин і прегабалін.

Габапентин (Neurontin, або 1-(амінометил)циклогексаноцтова кислота) є протисудомним засобом з високою зв'язувальною афінністю для деяких субодиниць кальцієвих каналів і представлений наступною структурною формулою:



Габапентин – один із ряду сполук наступної формули:



де R_1 - водень або радикал нижчого алкілу і n-4, 5 або 6. Хоча габапентин був спочатку розроблений як ГАМК(GABA)-міметична сполука для лікування спастичності, габапентин не має ніякої прямої ГАМК-ергічної дії і не блокує захоплення ГАМК(GABA) або метаболізм (For review, див. Rose і інші, (2002) Analgesia 57:451-462) Габапентин виявляє, проте, ефективність у профілактиці часткових нападів у пацієнтів, які рефрактерні до інших протисудомних агентів (Chadwick (1991) Gabapentin, In Pedley T A, Meldrum B S (eds.), Recent Advances in Epilepsy, Churchill Livingstone, New York, pp. 211-222). Габапентин і споріднений засіб прегабалін, може взаємодіяти з $\alpha_2\delta$ субодиницею кальцієвого каналу (Gee і інші. (1996) J. Biol. Chem. 271: 5768-5776).

На додаток до його відомих протисудомних ефектів, габапентин показує блокування тонічної фази ноцицепції, індукованої формаліном і карагеном, і виявляє інгібувальний ефект в моделях нейропатичного болю механічної гіпералгезії і механічної/теплової алодинії (Rose і інші, (2002) Analgesia 57: 451-462) Подвійно-сліпі, плацебо-контрольовані дослідження вказали, що габапентин є ефективним у лікуванні болісних симптомів, пов'язаних з діабетичною периферичною нейропатією, пост-герпетичною невралгією, і нейропатичним болем (see, e.g., Backonja і інші, (1998) JAMA 280:1831-1836; Mellegers і інші, (2001) Clin. J. Pain 17:284-95).

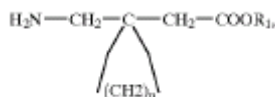
Прегабалін, (S)-(3-амінометил)-5-метилгексанова кислота або (S)-ізобутил ГАМК(GABA), - інший аналог ГАМК(GABA), який використовується, як протисудомний засіб, був досліджений (Bryans і інші. (1998) J. Med. Chem. 41:1838-1845).

Приклади аналогів ГАМК(GABA) і з'єднаних біциклічних або трициклічних амінокислотних аналогів габапентину, які корисні в даному винаході, включають:

1. Габапентин або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;

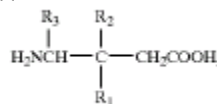
2. Прегабалін або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;

3. Аналоги ГАМК(GABA) згідно наступній структурній формулі, як описано в патенті США № 4,024,175, або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;



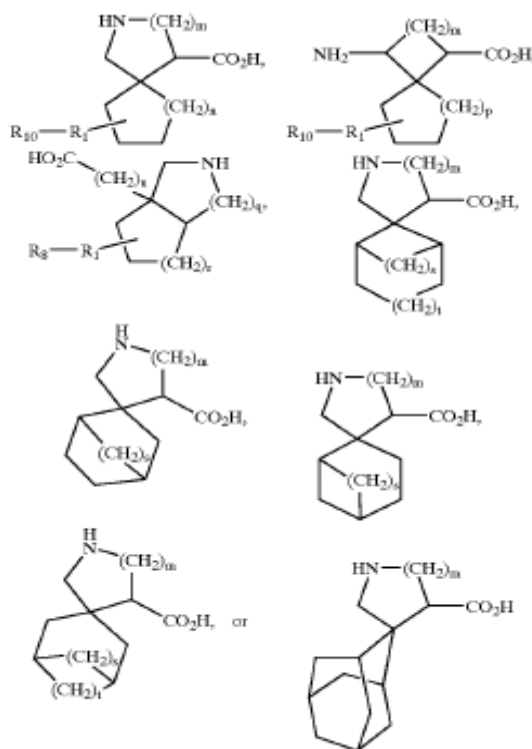
де R_1 водень або радикал нижчого алкілу і n-4, 5 або 6;

4. Аналоги ГАМК(GABA) згідно наступній структурній формулі, як описано в патенті США № 5,563,175 або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або їх похідні



де R_1 - лінійна або розгалужена алкільна група, що має 1-6 атомів вуглецю, феніл або циклоалкіл, що має 3-6 атомів вуглецю; R_2 - водень або метил; і R_3 - водень, метил або карбоксил;

5. Заміщені амінокислоти згідно наступним структурним формулам, як описано в патенті США № 6,316,638, або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні



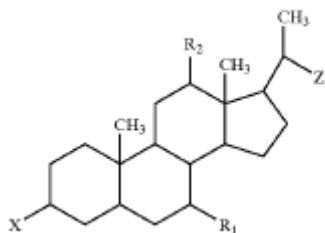
де R_1 - R_{10} - кожен незалежно вибраний із водню або лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, бензилу або фенілу; m - ціле число від 0 до 3; n - ціле число від 1 до 2; o - ціле число від 0 до 3; p - ціле число від 1 до 2; q - ціле число від 0 до 2; r - ціле число від 1 до 2; s - ціле число від 1 до 3; t - ціле число від 0 до 2; i u - ціле число від 0 до 1;

6. Аналоги ГАМК(GABA), як розкрито в РСТ № WO 93/23383 або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;

7. Аналоги ГАМК (GABA), як розкрито в Bryans і інші (1998) J. Med. Chem. 41:1838-1845 або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;

8. Аналоги ГАМК(GABA), як розкрито в Bryans і інші. (1999) Med. Res. Rev. 19:149-177 або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;

9. Сполуки амінокислот згідно з наступною структурною формулою, як описано в Заявці США 20020111338, або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;



де R_1 і R_2 є незалежно водень або гідрокси; X вибраний із групи, що складається з гідрокси і Q2-G-, де:

G є —O—, —C(O)O— або —NH—;

Q^X означає групу, похідну від лінійного олігопептиду, що включає перший фрагмент D і додатково включає від 1 до 3 амінокислот, і де згадувана група відщеплюється від амінокислоти при фізіологічних умовах;

D - фрагмент аналогу ГАМК (GABA);

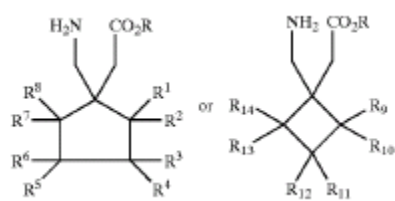
Z - вибраний із групи, що складається з:

(i) заміщеної алкільної групи, що містить фрагмент, який негативно заряджений при фізіологічному pH, причому, фрагмент вибраний із групи, що складається з —COOH, —SO₃H, —SO₂H, —P(O)(OR¹⁶)(OH), —OP(O)(OR¹⁶)(OH), —OSO₃H і подібних, і, де R¹⁶ вибраний із групи, що складається з наступних: алкіл, заміщений алкіл, арил і заміщений арил; і

(ii) групи формули —M-Q^X, де M. вибраний із групи, що складається з —CH₂OC(O)— і —CH₂CH₂C(O)—, і де Q^X — група, похідна від лінійного олігопептиду, що включає перший фрагмент D' і додатково включає від 1 до 3 амінокислот, і де згадувана група відщеплюється при фізіологічних умовах; D' - фрагмент аналогу ГАМК (GABA); або його фармацевтично прийнятна сіль; за умови, що, коли X - гідрокси, тоді Z - група формули —M-Q^X;

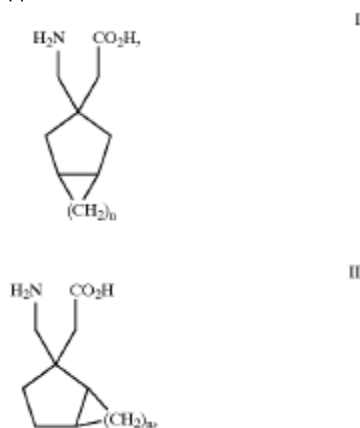
10. Сполуки циклічних амінокислот, як розкрито в PCT № WO 99/08670 або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні;

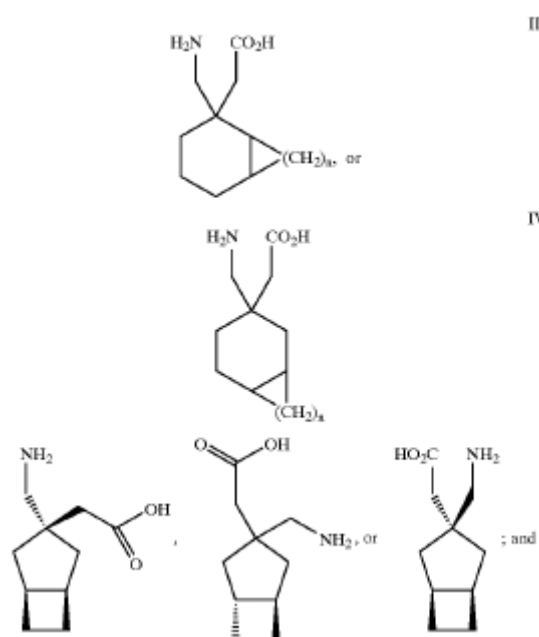
11. Циклічні амінокислоти згідно з наступними структурним формулам, як розкрито в PCT публікації WO 99/21824, або солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, або їх похідні



де R - водень або нижчий алкіл; R₁-R₁₄ - кожен незалежно вибраний із водню, лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, фенілу, бензилу, фтору, хлору, бром, гідрокси, гідроксиметилу, аміно, амінометилу, трифторметилу, —CO₂H, —CO₂R₁₅, —CH₂CO₂H, —CHCO₂R₁₅, —OR₁₅, де R₁₅ - лінійний або розгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, феніл або бензил і R₁-R₈ не є одночасно воднем;

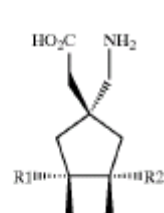
12. Біциклічні амінокислоти згідно наступним структурним формулам, як розкрито в опублікованій заявці на патент США № 60/160,725, зокрема ті, що описані, як такі, що мають високу активність, як визначено дослідженням зв'язування радіоліганду, використовуючи [3H]габапентин, і α₂δсубодиницю, похідну від мозкової тканини свині, або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні



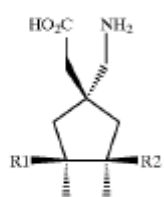


де n - будь-яке ціле число від 2 до 6.

13. Аналоги біциклічної амінокислоти згідно наступним структурним формулам, як розкрито в Британській заявці на патент GB 2 374 595 і кислоти, солі, енантиомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні.



(I)



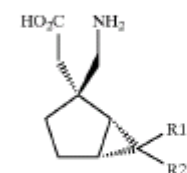
(II)



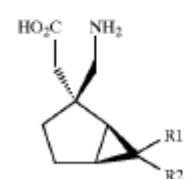
(III)



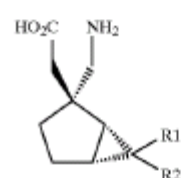
(IV)



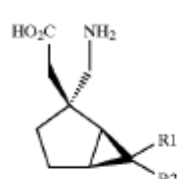
(V)



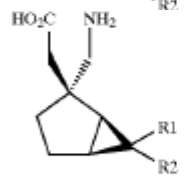
(VI)



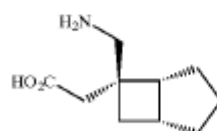
(VII)



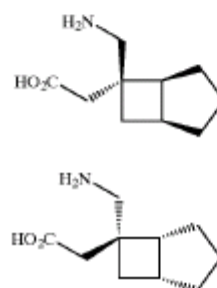
(VIII)



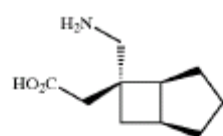
(IX)



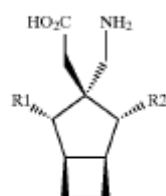
(X)



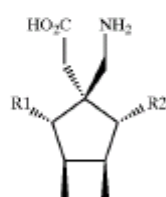
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)



(XV)



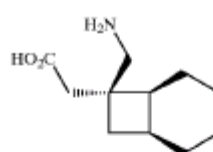
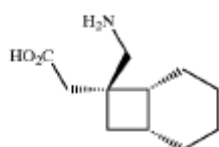
(XVI)



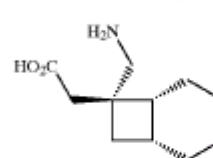
(XVII)



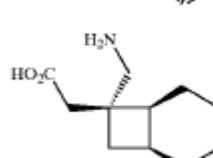
(XVIII)



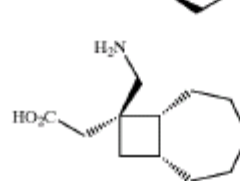
(XIX)



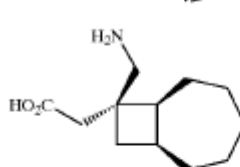
(XX)



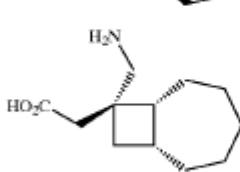
(XXI)



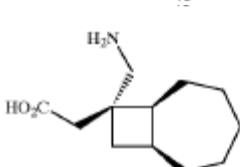
(XXII)



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)

де, R_1 і R_2 - кожен і незалежно вибраний із водню, лінійного або розгалуженого алкілу з 1-6 атомами вуглецю, фенілу, бензила, фтору, хлору, бром, гідрокси, гідроксиметилу, аміно, амінометилу, трифторметилу, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHCO}_2\text{R}_{15}$, $-\text{OR}_{15}$, де R_{15} -лінійний або розгалужений алкіл з 1-6 атомами вуглецю, феніл, або бензил, і R_1 - R_8 не є одночасно воднем;

Інші агенти, корисні в даному винаході, включають будь-яку сполуку, яка в'язується з $\alpha_2\delta$ субодиницею кальцієвого каналу. Аналоги ГАМК, що демонструють афінність зв'язування з $\alpha_2\delta$ субодиницею кальцієвого каналу і тому корисні в даному винаході включають, без обмеження: цис-(1S,3R)-(1-(амінометил)-3-метилциклогексан)оцтову кислоту, цис-(1R,3S)-(1-(амінометил)-3-метилциклогексан)оцтову кислоту, 1 α ,3 α ,5 α -(1-амінометил)-(3,5-диметилциклогексан)оцтову кислоту, (9-(амінометил)біцикло[3,3,1]нон-9-іл)оцтову кислоту, і (7-(амінометил)біцикло[2,2,1]гептил-7-іл)оцтову кислоту (Bryans і інші. (1998) J. Med. Chem. 41:1838-

1845; Bryaris і інші. (1999) *Med. Res. Rev.* 19:149-177). Інші сполуки, які були ідентифіковані, як модулятори каналів кальцію включають, але не обмежуються тими, що описані в патенті США № 6,316,638, патенті США № 6,492,375, патенті США № 6,294,533, патенті США № 6,011,035, патенті США № 6,387,897, патенті США № 6,310,059, патенті США № 6,294,533, патенті США № 6,267,945, РСТ публікації WO 01/49670, РСТ публікації WO 01/46166, і РСТ публікації WO 01/45709. Ідентифікація кожної з цих сполук, що мають афінність зв'язування з $\alpha_2\delta$ субодиницею кальцієвого каналу, може визначатися виконанням дослідження афінності зв'язування $\alpha_2\delta$, як описано Gee і інші. (Gee і інші. (1996) *J. Biol. Chem.* 271:5768-5776). Ідентифікація все ще додаткових сполук, включаючи інші аналоги ГАМК(GABA), що демонструють афінність зв'язування з $\alpha_2\delta$ субодиницею кальцієвого каналу, може також визначатися виконанням $\alpha_2\delta$ дослідження афінності зв'язування, як описано Gee і інші. (Gee і інші. (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 5768-5776).

До того ж, композиції, що включають аналоги ГАМК (GABA) і циклічні амінокислотні аналоги габепентину, і які були б корисні в даному винаході, включають композиції, розкриті в РСТ публікації 99/08670, Патенті США № 6,342,529, композиції контрольованого вивільнення, як розкрито в Заявці США 20020119197 і Патенті США № 5,955,103, і сполуки і композиції уповільненого вивільнення, як розкрито в РСТ № WO 02/28411, РСТ публікації WO 02/28881, РСТ публікації WO 02/28883, РСТ публікації WO 02/32376, РСТ публікації WO 02/42414, заявці США № 20020107208, заявці США № 20020151529, і заявці США № 20020098999.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є спазмолітики. Термін "спазмолітик" (також відомий, як "антиспазматичний") переважно використовується в його загальноприйнятному змісті, з посиланням на сполуку, яка полегшує або запобігає м'язовим спазмам, особливо гладких м'язів. За винятком інакше вказаного, термін "спазмолітик" включає спазмолітичні агенти, як розкрито далі тут, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Спазмолітики - це сполуки, які полегшують або запобігають м'язовим спазмам, особливо гладких м'язів. Взагалі, спазмолітики були залучені, як такі, що мають ефективність в лікуванні розладів сечового міхура (Див. наприклад, Takeda і інші. (2000) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293: 939-45).

Інші агенти, корисні в даному винаході, включають будь-який спазмолітичний агент. Сполуки, які були ідентифіковані як спазмолітичні агенти, і корисні в даному винаході включають, але не обмежуються ними:

а. 4-(N-Метилпіперидильні) естери α -а-дифенілоцтової кислоти, як розкрито в патенті США № 5,897,875 або кислоти, солі, енантіомери,

аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти і їх похідні;

б. Людські і свинячі спазмолітичні поліпептиди в глікозильованій формі і їх варіанти, як розкрито в патенті США № 5,783,416 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

с. Похідні Діоксазоцину, як розкрито в патенті США № 4,965,259 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

д. Четвертинні етери 6,11-дигідро-добензо-[b,e]-тієпін-11-N-алкілнорскопіну, як розкрито в патенті США № 4,608,377 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

е. Четвертинні солі добензо[1,4]діазепінонів, піридо[1,4]бензодіазепінонів, піридо[1,5]бензодіазепінонів, як розкрито в патенті США № 4,594,190 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

ф. Солі ендо-8,8-діалкіл-8-азоніабіцикло(3,2,1)октан-6,7-екзо-епокси-3-алкіл-карбоксилату, як розкрито в патенті США № 4,558,054 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

г. Панкреатичні спазмолітичні поліпептиди, як розкрито в патенті США № 4,370,317 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

h. Триазинони, як розкрито в патенті США № 4,203,983 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

і. 2-(4-Біфеніліл)-N-(2-діетиламіноалкіл)пропіонамід, як розкрито в патенті США № 4,185,124 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

j. Піперазино-піримідини, як розкрито в патенті США № 4,166,852 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

к. Аралкіламінокарбонів кислоти, як розкрито в патенті США № 4,163,060 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

l. Аралкіламіносульфони, як розкрито в патенті США № 4,034,103 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

m. Спазмолітичні агенти гладкої мускулатури, як розкрито в патенті США № 6,207,852 або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні;

n. Папаверин або кислоти, солі, енантіомери, аналоги, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і їх похідні.

Ідентифікація подальших сполук, які мають спазмолітичну активність і тому були б корисні в даному винаході, може бути визначена, виконуючи дослідження контрактильності міхура, як описано в патенті США № 6,207,852; Noronha-blob і інші.

(1991) J. Pharmacol. Exp. Ther. 256: 562-567; та/або Kachur і інші. (1988) J. Pharmacol. Exp. Ther. 247: 867-872.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є модулятори гладкої мускулатури. Термін "модулятор гладкої мускулатури", як переважно використовується тут, відноситься до будь-якої сполуки, що інгібує або блокує скорочення гладких м'язів, включаючи, але не обмежуючись наступними: антимускаринові, β_3 адренергічні агоністи, спазмолітики, антагоністи нейрокінінових рецепторів, антагоністи брадікінінових рецепторів і донори оксиду азоту. Модулятори гладкої мускулатури можуть бути "прямими" (також відомі як "мускулотропні") або "непрямими" (також відомі як "нейротропні"). "Прямі модулятори гладкої мускулатури" - модулятори гладкої мускулатури, які діють за інгібувальними або блокувальними котрактильними механізмами в межах гладких м'язів, включаючи, але не обмежуючись модифікацією взаємодії між актином і міозином. "Непрямі модулятори гладкої мускулатури" - модулятори гладкої мускулатури, які діють інгібуючи або блокуючи нейротрансмісію, що приводить до скорочення гладких м'язів, включаючи, але не обмежуючись блокадою вивільнення пресинаптичного ацетилхоліну в терміналі аксона моторних нейронів, що завершуються в гладкій мускулатурі.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є 5HT інгібітори зворотного захвату. Термін "5HT інгібітор зворотного захвату", як переважно використовується тут, відноситься до будь-якої сполуки, яка може інгібувати функцію рецептора 5-HT (5-гідрокситриптамін, Серотонін), переважними мішенями є 5-HT_{2C} і 5-HT₃ субтипи рецепторів. За винятком інакше вказаного, термін "5HT інгібітори зворотного захвату" включає 5HT інгібітори зворотного захвату, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є антагоністи пуринаергічних рецепторів. Термін "антагоніст пуринаергічного рецептора" переважно використовується в його загальноприйнятному змісті, з посиленням на сполуку, яка зв'язує і протидіє пуринаергічним рецепторам. За винятком інакше вказаного, термін "антагоніст пуринаергічного рецептора" має намір включати антагоністи пуринаергічних рецепторів, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є інгібітори PDE. Термін "PDE інгібітор" переважно використовується в його загальноприйнятному змісті, з посиленням на сполуку, яка зв'язує і протидіє фос-

фодієстерази (PDE). За винятком інакше вказаного, термін "PDE інгібітор" має намір включати PDE інгібітори, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є VR₁ модулятори. Термін "VR₁ модулятор" переважно використовується тут в його загальноприйнятному змісті, з посиленням на сполуку, яка зв'язує і модулює активність ванілоїдного рецептора 1 (VR₁, транзитний потенціал рецептора ванілоїд-1, TRPV-1). Приклади модуляторів VR₁ є VR₁ агоністи (капсаїцин і резиніфератоксин [RTXLopez-Rodriguez і інші, Mini Rev Med Chem. 2003 Nov; 3(7): 729-48]). Після початкової фази нервового збудження, VR₁ агоністи можуть індукувати десенсибілізаційний стан у нервах (наприклад, сенсорні C-волокна), в якому нервові закінчення є нечутливі до подразників, і нейротрансмітери не вивільняються, таким чином приводячи до тривалого знеболення. Антагоністи VR₁ (наприклад, Капсацепін (Valenzano & Sun, Curr Med Chem. 2004; 11.12.(24): 3185-202)) блокують активування VR₁ рецептора. За винятком інакше вказаного, термін "VR₁ модулятор" має намір включати VR₁ модулятори, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Подальшим класом сполук, які можуть використовуватися згідно з даним винаходом, є беззаспокійливі засоби (аналгетики). Термін "аналгетик", як переважно використовується тут, відноситься до будь-якої сполуки або медикамента, чия основна мета - полегшення болю. Приклади первинних класів беззаспокійливих засобів - нестероїдні протизапальні засоби (NSAIDs), включаючи інгібітори COX-2, опіоїди, антидепресанти і антиконвульсанти. За винятком інакше вказаного, термін "аналгетик" має намір включати беззаспокійливі агенти, також як і кислоти, солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти, і інші їх похідні. Крім того, зрозуміло, що будь-які солі, естери, аміді, прекурсори, активні метаболіти або інші похідні є фармацевтично прийнятними, а також фармакологічно-активними.

Як використовується тут, кожен з наступних термінів, використовуваний самостійно або або поєднанні з іншими термінами, переважно визначені, як вказано нижче (за винятком вказаного інакше)

Термін "алкіл" відноситься до насиченого аліфатичного радикалу, що містить від одного до чотирнадцяти атомів вуглецю або моно- або полінасиченого аліфатичного вуглеводневого радикалу, що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю, що містять принаймні один подвійний і потрібний зв'язок, відповідно. "Алкіл" відноситься до розгалужених і нерозгалужених алкільних груп. Переважні алкільні групи - лінійно-ланцюгові алкі-

льні групи, що містять від одного до восьми атомів вуглецю. Більш переважні алкільні групи - лінійно-ланцюгові алкільні групи, що містять від одного до шести атомів вуглецю і розгалужені алкільні групи, що містять від трьох до шести атомів вуглецю. Зрозуміло, що будь-який комбінований термін, що використовує префікс "алк" або "алкіл", відноситься до аналогів вищезазначеного "алкіл". Наприклад, терміни, як наприклад, "алкокси", "алкілтіо" відносяться до алкільної групи, зв'язаної з другою групою через атом кисню або сірки. "Алканол" відноситься до алкільної групи, зв'язаної з карбонільною групою (C=O). "Заміщений алкіл" відноситься до алкільної групи, лінійної або розгалуженої, з одним або більше замісників. Один замісник також означає монозаміщений, а більша кількість замісників - полізаміщений. Зрозуміло, що будь-який комбінований термін, що використовує префікс "заміщений алкіл" відноситься до аналогів вищезазначеного "заміщеного алкілу". Наприклад, термін "заміщений алкіларил" відноситься до заміщеної алкільної групи, зв'язаної з арильною групою.

Термін "нижчий алкіл", як використовується тут, переважно означає будь-який алкіл, як розкрито тут, відповідно, алкіл містить від одного до шести, переважно один - п'ять, і переважніше один або чотири C-атомів.

Термін "циклоалкіл" відноситься до циклічного аналогу алкільної групи, як визначено вище, довільно ненасиченої та/або заміщеної. Переважні циклоалкільні групи - насичені циклоалкільні групи, особливо переважні, ті, що містять від трьох до восьми атомів вуглецю, і навіть переважніше три - шість атомів вуглецю. "Заміщений циклоалкіл" відноситься до циклоалкільної групи з одним або більше замісників. "Мононенасичений циклоалкіл" відноситься до циклоалкілу, що містить один подвійний або один потрібний зв'язок. "Поліненасичений циклоалкіл" відноситься до циклоалкілу, що містить принаймні два подвійних або два потрібних зв'язка або комбінацію принаймні одного подвійного зв'язка і одного потрібного зв'язка.

Термін "алкеніль" відноситься до ненасиченої вуглеводневої групи, що містить принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, зокрема лінійно-ланцюгові, розгалужено-ланцюгові і циклічні групи. Переважні алкенільні групи мають від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Алкенільні групи, що є більш переважними, мають від одного до шести атомів вуглецю. "Заміщений алкеніль" відноситься до алкенільної групи з одним або більше замісників.

Термін "циклоалкеніль" відноситься до циклічного аналогу алкенільної групи, як визначено вище, довільно заміщеної. Циклоалкенільні групи, що переважні, містять від чотирьох до восьми атомів вуглецю. "Заміщений циклоалкеніль" відноситься до циклоалкенільної групи з одним або більше замісників. "Мононенасичений циклоалкеніль" відноситься до циклоалкенілу, що містить один подвійний зв'язок. "Поліненасичений циклоалкеніль" відноситься до циклоалкенілу, що містить принаймні два подвійних зв'язка.

Термін "алкініл" відноситься до ненасиченої вуглеводневої групи, що містить принаймні один вуглець-вуглець потрібний зв'язок, зокрема лінійно-ланцюгові, розгалужено-ланцюгові і циклічні групи. Алкінільні групи, що переважні, мають від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Алкінільні групи, що більш переважні, мають від одного до шести атомів вуглецю. "Заміщений алкініл" відноситься до алкінільної групи з одним або більше замісників.

Термін "арил" відноситься до ароматичних груп, що мають 6-14 атомів вуглецю і "заміщений арил" відноситься до арильної групи з одним або більше замісників. Зрозуміло, що будь-який комбінований термін, що використовує префікс "ар" або "арил", відноситься до аналогів вищезазначеного "арил". Наприклад, термін "арилокси" відноситься до арильної групи, зв'язаної з іншою групою через кисень.

Зрозуміло, що кожен з вищезазначених "алкіл", "циклоалкіл" і "арил" включає їх галогеновані аналоги, відповідно, галогеновані аналоги можуть включати один або декілька атомів галогену. Галогеновані аналоги тому включають будь-який галогеновий радикал, як визначено далі.

Термін "гало" відноситься до галогенового радикалу, вибраного із групи, що включає фтор, хлор, бром і йод. Галогеновими групи, яким надається перевага, є фтор, хлор і бром.

Термін "гетероарил" відноситься до стабільних від 5- до 8-членних, переважно 5- або 6- членних, моноциклічних або 8-11- членних біциклічних ароматичних гетероциклічних радикалів. Кожен гетероцикл складається з атомів вуглецю і від 1-4 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню, і сірки. Гетероцикл може приєднуватися до будь-якого атому циклу, що приводить до створення стабільної структури. Гетероарильні радикали, що переважні, як використовується тут, включають, наприклад, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тріазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індолизиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, бензотієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, пуриніл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалиніл, нафтиридиніл, птеридиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл і феноксазиніл. "Заміщений гетероарил" відноситься до гетероарильних груп з один або більше замісників.

Термін "гетероцикліл" відноситься до стабільних 5-8-членних, переважно 5- або 6-членних, моноциклічних або 8-11-членних біциклічних гетероциклічних радикалів, кожен з яких може бути насиченим або ненасиченим, і неароматичним. Кожен гетероцикл складається з вуглецевого атома(ів) і з 1-4 гетероатомів, вибраних із групи, що складається з азоту, кисню і сірки. Гетероцикл може приєднуватися до будь-якого атому циклу, що переважно приводить до створення стабільної структури. Гетероциклічні радикали, що переважні, як використовується тут, включають, наприклад, піролініл, піролідиніл, піразолініл, піразолідиніл,

піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, тіопіраніл, піперазиніл, індолініл, азетидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іламін, дигідрооксазоліл, 1,2-тіазинаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазинаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид і імідазолідиніл-2,4-діон. "Моно-ненасичений гетероцикліл" відноситься до гетероциклілу, що містить один подвійний або один потрійний зв'язок. "Полі-ненасичений гетероцикліл" відноситься до гетероциклілу, що містить принаймні два подвійних або два потрійних зв'язка або комбінацію принаймні одного подвійного зв'язка і одного потрійного зв'язка.

"Заміщений гетероцикліл" відноситься до гетероциклільної групи з одним або більше замісників.

Терміни "гетероцикліл", "гетероарил" і "арил", коли зв'язаний з іншим фрагментом, якщо інакше не визначено, повинен мати те ж значення, як надано вище. Наприклад, "ароїл" відноситься до фенілу або нафтілу, зв'язаного з карбонільною групою (C=O).

Кожний арил або гетероарил, якщо інакше не вказано, включає їх частково або повністю гідрогеновані похідні. Наприклад, хінолініл може включати декагідрохінолініл і тетрагідрохінолініл, нафтил може включати свої гідрогеновані похідні, як наприклад, тетрагідронафтил.

Як використовується тут вище і всюди в цій заявці "азот" або "N" і "сірка" або "S" включають будь-яку окислену форму азоту як наприклад нітрон, N-оксид і сірки, як наприклад, сульфоксид, сульфон і кватернізована форма будь-якого основного азоту, як наприклад, HCl або TFA солі.

Як використовується тут формулювання, що визначає межі діапазону довжини, такі як, наприклад, "1 до 5", означає будь-яке ціле число від 1 до 5, тобто 1, 2, 3, 4 і 5. Іншими словами, будь-який ряд, визначений двома цілими, явно згаданими числами, означає будь-яке ціле число, що визначає згадувані межі і будь-яке ціле число, включене в згаданому ряду.

Як використовується тут термін "заміщений" повинен означати, що один або більше H атомів групи або сполуки, який заміщений, заміщується відмінним атомом, групою атомів, молекулою або половиною молекули. Такий атом, група атомів, молекула або фрагмент молекули відносяться також до замісника.

Як використовується тут термін "ковалентний зв'язок" означає простий, подвійний або потрійний зв'язок, переважно простий зв'язок.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що антагоніст кініну, використовуваний згідно з даним винаходом в його різних втіленнях і зокрема, коли комбінується з другим фармацевтично-активним агентом, переважно присутній у фармацевтичній композиції або фармацевтичному препараті. В зв'язку з цим визнано, що у випадку комбінації двох або більше таких фармацевтично активних агентів, вони можуть бути присутніми в єдиній фармацевтичній композиції або в різних фармацевтичних композиціях. У останньому випадку, є пе-

реважною анотація або інструкція, вложена в упаковку, що композиція, яка містить перший фармацевтично-активний агент має переважно комбінуватися із композицією, що містить другий або будь-який додатковий фармацевтично-активний агент. Будь-яка з таких композицій може також присутня або утворена в медикамент. Окрім фармацевтично-активних агентів, така композиція або медикамент переважно містить принаймні один фармацевтично прийнятний носій, ексціпієнт або розріджувач.

У подальшому аспекті, даний винахід пов'язаний із способом лікування пацієнта, що страждає від дисфункції сечового міхура, як визначено і описується тут. Такий спосіб, також як і фармацевтична композиція або склад включає введення ефективної або терапевтично ефективної кількості будь-якого антагоніст кінінового рецептора або будь-якої комбінації, що включає такий антагоніст рецептора кініну, як описано тут. Переважно, пацієнт це організм, що страждає на будь-яку із хвороб, описаних тут, або який має ризик розвитку, або страждати від такої хвороби пізніше.

Під "ефективною" кількістю або "терапевтично ефективною кількістю" медикамента або фармакологічно активного агента переважно мається на увазі нетоксична, але достатня кількість медикамента або агента, щоб забезпечити бажаний ефект, тобто, полегшення симптомів, пов'язаних з дисфункцією міхура, як пояснено вище. Визнано, що ефективна кількість медикамента або фармакологічно активного агента зміниться залежно від шляху введення, вибраної сполуки і біологічного виду, якому медикамент або фармакологічно активний агент призначається, також як від віку, ваги, статі індивідуума, якому медикамент або фармакологічно активний агент призначається. Також визнано, що фахівець в даній галузі визначить відповідні ефективні кількості, зважаючи на такі чинники як метаболізм, біодоступність, і інші чинники, які впливають на плазмові рівні медикамента або фармакологічно активного агента, після введення в межах діапазону одиничної дози, розкритих далі тут для різних шляхів введення.

Слід зазначити, що лікар-ординатор буде знати як і коли завершити, відмінити або регулювати введення, зважаючи на токсичність, дисфункції органу і подібні. З іншого боку, лікар-ординатор також буде знати коригування лікування до вищих рівнів, якщо клінічна відповідь не була адекватною (перешкоджаючи токсичності). Величина призначеної дози в лікуванні розладу зміниться в залежності від серйозності стану, який лікують, шляху введення і подібних. Серйозність стану може, наприклад, бути оцінена, зокрема, стандартними прогностичними способами оцінки. Далі, доза і, можливо частота дози також зміниться згідно віку, ваги тіла і відповіді окремого пацієнта. Зазвичай, доза буде між приблизно 1-1000 мг/кг ваги тіла. Переважно приблизно від 1 мг до приблизно 50 мг буде призначатися дитині, і переважно між 25 мг і приблизно 1000 мг буде призначатися дорослому.

Наприклад, в шурячій моделі індукованого окислою кислотою подразнення міхура, доза 1 мг/кг (ікатибант, в/в) могла реверсувати індуковану оц-

товою кислотою нестабільність детрузора. Зважаючи на це, відповідне дозування і призначення для застосування у людей - в межах даного винаходу. Окрім цього специфічного режиму, в межах навиків фахівця буде визначення на основі результатів дослідження на тваринах і, зокрема розкритого тут, прийнятих режимів дозування і введення для різних дисфункцій міхура, описаних тут для застосування у людей.

Також зрозуміло, що антагоніст кінінового рецептора або будь-яка комбінація, що включає такий антагоніст кінінового рецептора, як описано тут і використовується згідно з даним винаходом, переважно присутні або використовуються в фармацевтично прийнятній або фармакологічно активній формі, хоча це є також в межах даного винаходу, що антагоніст кінінового рецептора та/або будь-який фармацевтично-активний агент, використовуваний в зв'язку з цим, присутній як прекурсор.

Під "фармацевтично прийнятний", як наприклад в переліку "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна кислотна адитивна сіль", мається на увазі матеріал, що не є біологічно або інакше небажаним, тобто, матеріал, може бути введений у фармацевтичну композицію, що призначається пацієнту без будь-яких небажаних біологічних ефектів або взаємодії в шкідливій формі з будь-яким з інших компонентів композиції, в якій вони містяться. "Фармакологічно активний" (або просто "активний"), як в "фармакологічно активному" похідному або метаболіті, відноситься до похідного або метаболіту, що має той же вид фармакологічної активності, як первинна сполука. Коли термін "фармацевтично прийнятний" використовується, щоб послатися на похідне (наприклад, сіль або аналог) активного агента, це має розумітися, що сполука фармакологічно активна також, тобто, терапевтично ефективна для лікування та/або полегшення дисфункції міхура.

Термін "фізіологічно прийнятна сіль" переважно має намір означати, що фармацевтично прийнятна сіль, яка в основному не токсична в дозуванні, призначеному, щоб досягти бажаного ефекту і самостійно не володіє значною фармакологічною активністю. Солі, включені в межах діапазону цього терміну – наступні: гідробромід, гідрохлорид, сульфат, фосфат, нітрат, формиат, ацетат, пропіонат, сукцинат, гліколят, лактат, малеат, тартрат, цитрат, аскорбат, α -кетоглутарат, глутамат, малеїнат, гідроксималеїнат, піруват, фенілацетат, бензоат, р-амінобензоат, антранілат, р-гідроксибензоат, саліцилат, гідроксипантосульфат, етиленсульфонат, галобензосульфат, толуолсульфонат, нафталенсульфонат, метансульфонат, сульфанілат і подібні.

Залежно від специфічних станів, які підлягають лікуванню, такі агенти можуть бути утворені і введені системно або місцево. Способи утворення і введення можуть бути знайдені в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 1990, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA. Введення сполуки згідно даному винаходу може бути здійснено чисельними шляхами, включаючи, але не обмежуючись, наступні: пероральний, інтравезикальний, парентеральний, підшкірний, внутрішньом'язовий, інтра-

дермальний, внутрішньовенний, інтраартеріальний, трансдермальний, інтратекальний, трансмукозальний, букальний, лінгвальний, сублінгвальний, інтраназальний, ректальний, уретральний, вагінальний, або інгаляційний, тільки, щоб назвати декілька.

Термін "пероральний" переважно використовується в його загальноприйнятному змісті, щоб мати на увазі постачання медикамента через рот і через шлунок і травний тракт. Термін "інтравезикальний" переважно використовується в його загальноприйнятному змісті, щоб мати на увазі постачання медикамента безпосередньо в міхур. Під терміном "парентеральний" переважно мається на увазі доставка медикамента в кровоток без першого проходження через аліментарний тракт, або травний тракт. Парентеральне введення може бути переважно "підшкірним", відноситься до постачання медикамента введенням під шкіру. Інша форма парентерального медикаментозного постачання - "внутрішньом'язова", переважно відноситься до постачання медикамента введенням в м'язові тканини. Інша форма парентерального медикаментозного постачання - "інтрадермальна", переважно відноситься до постачання медикамента введенням в шкіру. Додаткова форма парентерального медикаментозного постачання - "внутрішньовенна", переважно відноситься до постачання медикамента введенням у вену. Додаткова форма парентерального медикаментозного постачання - "інтраартеріальна", переважно відноситься до постачання медикамента введенням в артерії. Інша форма парентерального медикаментозного постачання - "трансдермальна", переважно відноситься до постачання медикамента проходженням медикамента через шкіру в кровоток. Інша форма парентерального медикаментозного постачання - "інтратекальна", переважно відноситься до постачання медикамента безпосередньо всередину інтратекального простору (де рідкі потоки навколо спинного мозку). Ще інша форма парентерального медикаментозного постачання - "трансмукозальна", переважно відноситься до введення медикамента до слизоваті поверхні індивідуума таким чином, що медикамент проходить через слизову тканину в кровоток індивідуума. Трансмукозальне постачання медикамента можливе "буккально" або "трансбуккально", переважно відноситься до постачання медикамента проходженням через буккальну слизову індивідуума в кровоток. Інша форма трансмукозального постачання медикамента - "лінгвальне" постачання медикамента, яке переважно відноситься до постачання медикамента проходженням через слизову язика індивідуума в кровоток. Інша форма трансмукозального постачання медикамента тут - "сублінгвальне" постачання медикамента, яке переважно відноситься до постачання медикамента проходженням медикамента через сублінгвальну слизову індивідуума в кровоток. Інша форма трансмукозального постачання медикамента - "назальне" або "інтраназальне" постачання медикамента, відноситься до постачання медикамента через носову слизову індивідуума в кровоток. Додаткова форма трансмукозального постачання медикамен-

та тут - "ректальна" або "трансректальна", переважно відноситься до постачання медикамента проходженням медикамента через ректальну слизову індивідуума в кровоток. Інша форма трансмукозального постачання медикамента "уретральна" або "трансуретральна", переважно відноситься до постачання медикамента в уретру так, що медикамент контактує і проходить через стінку уретри. Додаткова форма трансмукозального постачання медикамента - "вагінальна" або "трансвагінальна", переважно відноситься до постачання медикамента проходженням медикамента через вагінальну слизову індивідуума в кровоток. Додаткова форма трансмукозального постачання медикамента - "перивагінальна", переважно відноситься до постачання медикамента через вагіно-лабіальну тканину в кровоток.

Термін "інгаляція" переважно використовується в його загальноприйнятному змісті, щоб мати на увазі постачання аерозольної форми медикамента проходженням через ніс або рот протягом інгаляції і проходження медикамента через стінки легенів.

Особливо переважне введення антагоністів кінину, описаних тут, є місцеве або системне введення. Серед різних форм системного введення, внутрішньовенна ін'єкція особливо корисна.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі даний винахід може також використовуватися у ветеринарній медицині. Точна доза залежатиме від розладів, що підлягають лікуванню, і буде визначатися фахівцем, використовуючи відомі способи. "Пацієнт" для цілей даного винаходу, тобто, той, кому призначається сполука або фармацевтична композиція, як визначено тут, згідно з даним винаходом, тому включає також тварин. Тому сполуки, фармацевтичні композиції і способи також застосовні або у зв'язку з ветеринарними застосуваннями, включаючи діагностику, діагностичні процедури і способи, також як і організовуючі процедури і способи. Наприклад, ветеринарні застосування включають, але не обмежуються наступними тваринами: собаки, бики, коти, свин, кози, коні і вівці, також як і інші одомашнені тварини, включаючи рептилії, як наприклад ігуани, морські черепахи і змії, птахи, як наприклад зяблики і члени сімейства папуг, лагоморфи, як наприклад кролики, гризуни, як наприклад щури, миші, морські свинки, мавпи, хом'яки, амфібії, риби і артроподові. Цінні неодомашнені тварини, як наприклад, зоопаркові тварини, можуть також бути оброблені. У переважному варіанті реалізації, пацієнт - ссавець і у найбільш переважному варіанті реалізації, пацієнт - людина.

Повинно бути відмічено, що, як використовується в цій описі і доданих втіленнях, посилання на "агоніст" або "фармакологічно активний агент" включає єдиний активний агент, а також два або більше різних активних агентів в комбінації.

Даний винахід крім того ілюструватимуть наступні фігури, приклади і перелік послідовностей, від яких подальші особливості, втілення і переваги можуть бути взятими, відповідно.

Фіг. 1 демонструє діаграму, що вказує дозозалежний ефект Ікатибанту на інтервал інтерконтракції (ICI) в різний час після початку інфузії оцто-

вої кислоти в порівнянні з носієм і позитивним контролем (Аспірин), відповідно, в кожній з груп (основна, попередня обробка, 0-5 хв., 6-20 хв., 21-40 хв. і 41-60 хв.) в порядку, що представляє різні тестові сполуки, як вказано нижче (зліва направо): носій (0,9 % 5 мл/кг NaCl), Аспірин 10 мг/кг, Оксibuтинін 1мг/кг, Ікатибант 0,2 мг/кг, Ікатибант 1 мг/кг, Ікатибант 5 мг/кг, Ікатибант^a 1 мг/кг, R715 1 мг/кг, носій^b, Ікатибант^b 1 мг/кг;

Фіг. 2 демонструє діаграму, що вказує дозозалежний ефект Ікатибанту на місткість міхура в різний час після початку інфузії оцтової кислоти в порівнянні з носієм і позитивним контролем (Аспірин), відповідно в кожній з груп (основна, попередня обробка, 0-5 хв., 6-20 хв., 21-40 хв. і 41-60 хв.) в порядку, що представляє різні тестові сполуки, є як вказано нижче (зліва направо): носій (0,9 % 5 мл/кг NaCl), Аспірин 10 мг/кг, Оксibuтинін 1мг/кг, Ікатибант 0,2 мг/кг, Ікатибант 1 мг/кг, Ікатибант 5 мг/кг, Ікатибант 1 мг/кг, R715 1мг/кг, носій^b, Ікатибант^b 1 мг/кг; і

Фіг. 3 показує діаграму, що вказує на ефект Ікатибанту на тиск сечовипускання в різний час, після початку інфузії оцтової кислоти в порівнянні з носієм і позитивним контролем (Аспірин), відповідно в кожній з груп (Основна, попередня обробка, 0-5 хв., 6-20 хв., 21-40 хв. і 41-60 хв.) в порядку, що представляє різні тестові сполуки, є як вказано нижче (зліва направо): носій (0,9 % 5 мл/кг NaCl), Аспірин 10 мг/кг, Оксibuтинін 1мг/кг, Ікатибант 0,2 мг/кг, Ікатибант 1 мг/кг, Ікатибант 5 мг/кг, Ікатибант 1 мг/кг, R715 1мг/кг, носій^b, Ікатибант^b 1 мг/кг.

Абревіатура, використовувана тут для амінокислот, відповідає трілітерному коду, звичайному в хімії пептиду, як описано в Eur. J. Biochem 138, 9 (1984). Інша абревіатура наведена нижче:

| | |
|-----------------------|---|
| Aeg | N-(2-Аміноетил)гліцин |
| Cpg | Циклопентилгліцил |
| Fmoc | 9-Флуоренілметилоксикарбоніл |
| Nal | 2-Нафтилаланіл |
| Oic | цис, ендо-Октагідроіндол-2-карбоніл |
| Thi | 2-Тієнілаланіл |
| Tic | 1,2,3,4-Тетрагідроізохінолін-3-ілкарбоніл |
| Hyp | транс-4-Гідрокси-L-пролін |
| D-HypE (транс-пропіл) | транс-4-пропілокси-D-пролін |
| Arg(Tos) | 2-аміно-5-(N-тозил) гуанідин-пентанова кислота |
| Tos або тозил | 4-толуолсульфон |
| Aoc | цис, ендо-2-азабіцикло[3,3,0]октан-3-S-карбоніл |
| Aeg(Fmoc) | N-(2-(Fmoc)аміноетил)гліцин |
| Ac | ацетил |
| Orn | орнітин |
| Igl | альфа-(2-інданіл)гліцин |
| F5F | пентафтораланін |
| Ala | аланін |
| Cys | цистеїн |
| Asp | аспартамова кислота |
| Glu | глутамінова кислота |
| Phe | фенілаланін |
| Gly | гліцин |

| | |
|-----|-----------|
| His | гістидин |
| Ile | ізолейцин |
| Lys | лізин |
| Leu | лейцин |
| Met | метіонін |
| Asn | аспарагін |
| Pro | пролін |
| Gln | глутамін |
| Arg | аргінін |
| Ser | серин |
| Thr | треонін |
| Val | валін |
| Trp | триптофан |
| Tyr | тирозин |

Приклад 1: Ефект Ікатибанту на щурячій моделі подразнення міхура оцтовою кислотою

Ціль і обґрунтування

Ціль цього дослідження - визначити здатність Ікатибанту поліпшувати функціонування сечового міхура в щурячій моделі індукованого подразнення міхура оцтовою кислотою, зазвичай використовується модель Надактивного Міхура (OAB, Shinozaki і інші, *Biomed Res.* 2005 Feb; 26(1): 29-33; Mitsui і інші, *J Neurophysiol.* 2001 Nov; 86(5): 2276-84; Yu & de Groat, *Brain Res.* 1998 Oct 5; 807(1-2): 11-8; Oki і інші, *Journal of Urology.* 173(4): 1395-1399, April 2005, Atala, A., *Journal of Urology.* 170(5): 1701-1702, November 2003). Зокрема, поточне дослідження використовувало Ікатибант як зразковий B2 антагоніст кінінового рецептора і охарактеризувало його ефекти щодо місткості міхура, інтервалу інтерконтракції (частота спорожнювання) і тиску сечовипускання.

Матеріали і способи

Використовувалися групи з 5 самок Wistar, вагою 250-300 г, анестезовані уретаном 1,2 г/кг і.р. в 5 мл/кг. Поліетиленовий катетер (PE50) був імплантований в міхур для інфузії сольового розчину або оцтової кислоти через 3 крани, до яких приєднаний датчик тиску для вимірювань тиску міхура (мм Hg). Сольовий розчин при 37 °C вливали в міхур при постійній швидкості до стабілізації цистометрографії. З того часу, розпочинали інстиляцію по краплям 0,2 % оцтової кислоти в сечовий міхур. Ікатибант (1 мг/кг), носій (1 мл/кг), також як і позитивний контроль (Аспірин, 10 мг/кг) вводили внутрішньовенно (IV) через катетер PE-10 в стегнову вену через 5 хвилин після першого циклу сечовипускання, наступного за початком інфузії оцтової кислоти. Наступні параметри були виміряні безперервно протягом 1 години після початку лікування: інтервал інтерконтракції (ICI, хвилини, визначені як час між циклами спорожнення), пороговий тиск (мм Hg), місткість міхура (мл), об'єм сечовипускання і тиск сечовипускання (мм Hg). Об'єм сечовипускання є похідним від ваги виділеної сечі, визначеної терезами, розміщеними нижче щура.

Аналіз даних

Парний тест Стюдента застосовували для порівняння часу до і після обробки тестовою субстанцією або носієм. Щоб виразити відмінності між тестовою субстанцією і контрольною групою носія,

використовували тест Dunnett's. Відмінності вважають значимими при $P < 0,05$.

Результати і Висновки

Ефект Ікатибанту на інтервал інтерконтракції (ICI) в різних пунктах часу після початку інфузії оцтової кислоти в порівнянні з носієм і позитивним контролем (Аспірин) зображений на Фіг. 1. Інтервал інтерконтракції в Ікатибантом обробленій групі доза-залежно зростає в порівнянні з групою носія.

Ефект Ікатибанту на місткість міхура в різних пунктах часу після початку інфузії оцтової кислоти в порівнянні з носієм і позитивним контролем (Аспірин) зображений на Фіг. 2. Місткість міхура доза-залежно зростає в групі, обробленій Ікатибантом порівняно щодо групи носія.

Ефект Ікатибанту на тиск сечовипускання в різних пунктах часу після початку інфузії оцтової кислоти в порівнянні з носієм і позитивним контролем (Аспірин) зображений на Фіг. 3. Не було ніякого зменшення тиску сечовипускання, не показаний ризик розвитку синдрому затримки сечі при лікуванні Ікатибантом в порівнянні з антихолінергічними засобами.

Резюме

Ікатибант майже у відносно низькій дозі 1мг/кг, був здатний до подвоєння інтервалу між двома котракціями сечовипускання і місткістю міхура, без будь-якої зміни тиску сечовипускання. Ці дані настійно вказують на ефективність антагоністів кінінових рецепторів B2 при нестабільності детрузора, пов'язаної з надактивним міхуром (OAB) у людей.

Приклад 2: Ефект B1R і B2R антагоністів кінінових рецепторів, також як і Оксibuтиніну і паралізуючого агента C-волокна - Капсаїцину на щурячій моделі подразнення міхура оцтовою кислотою

Ціль і обґрунтування

Ціль цього дослідження - довести далі наше правильне пояснення ефективності антагоністів кінінових рецепторів при захворюваннях нижчого сечового тракту. Тому, була визначена здатність Ікатибанту і R-715 (антагоніст B1R) поліпшувати функціонування сечового міхура в зазвичай використовуваній щурячій моделі індукованого оцтовою кислотою подразнення міхура (цитати, див. приклад 1). До того ж, при надактивному міхурі (OAB) стандартний терапевтичний Оксibuтинін був перевірений щодо ефективності в цій моделі і Капсаїцин (агент, що паралізує C-волокно) був перевірений для того, щоб довести, що патологічна активація C-волокна в цій моделі дійсно - головний пусковий механізм при дисфункції сечового міхура. До того ж, ефект попереднього лікування Ікатибантом (перед додаванням оцтової кислоти) був перевірений для того, щоб довести, що спосіб дії антагоністів B2R, що недавно виявлено, в цій моделі, не пов'язаний з відомим протизапальним потенціалом цієї молекули. Зокрема, поточне дослідження характеризувало ефекти вище згаданих агентів (зокрема, Ікатибант і R-715 (Allogho і інші., *Can J Physiol Pharmacol.* 1995 грудня; 73(12): 1759-64) як зразкові антагоністи B2R і B1R, відповідно) на місткості міхура і інтервал інтерконтракції.

Матеріали і Способи

Використовували групи 5 самок Wistar, вагою 250-300 g, анестезували уретаном 1,2 г/кг в/в у 5 мл/кг. Поліетиленовий катетер (PE50) був імплантований в міхур для інфузії сольового розчину або оцтової кислоти через 3 крани, до яких приєднують датчик тиску для вимірювань тиску міхура (мм Hg). Сольовий розчин при 37 °C вливали в міхур при постійній швидкості, до стабілізації цистометрографії за 60 хвилин. Згодом, 0,2 % оцтова кислота була влита сечовий міхур. Тестові субстанції або носій (5 мл/кг) були введені внутрішньовенно через катетер PE-10 в стегновій вені через 5 хвилин після першого циклу сечовипускання, наступного за інтравезикальною інстиляцією по краплям

оцтової кислоти; у одній групі обробки, ацетат Ікатибанту вводили внутрішньовенно за 30 хвилин перед оцтовою кислотою; у двох групах обробки, тварини були оброблені Капсаїцином 25 мг/кг підшкірно і друге дозування (через 12 годин після першого дозування) 50 мг/кг підшкірно для абляції аферентного С-волокна за 4 дні до експерименту з носієм або ацетатом Ікатибанту. Наступні параметри вимірювалися постійно протягом основного періоду і аж до 1 години після дозування: місткість (μl) міхура, інтервал інтерконтракції (ICI, хв., час між циклами спорожнення), тиск сечовипускання (мм Hg), об'єм сечовипускання (мл, похідний від ваги виділеної сечі, визначеної терезами, розміщених нижче щура) і тиск крові (мм Hg).

Таблиця 1

Дизайн дослідження і концентрації тестованих субстанцій, використовуваних для дослідження

| Група | Тестовані субстанції | Шлях введення | Концентрація мг/мл | Дозування | | Щури (самки) |
|-------|---------------------------------|---------------|--------------------|-----------|-------|--------------|
| | | | | мл/кг | мг/кг | |
| 1 | Носій (0,9 % NaCl) | в/в | NA | 5 | NA | 5 |
| 2 | Аспірин | в/в | 2 | 5 | 10 | 5 |
| 3 | Оксибутинін HCl | в/в | 0,2 | 5 | 1 | 5 |
| 4 | Ацетат Ікатибанту | в/в | 0,04 | 5 | 0,2 | 5 |
| 5 | Ацетат Ікатибанту | в/в | 0,2 | 5 | 1 | 5 |
| 6 | Ацетат Ікатибанту | в/в | 1 | 5 | 5 | 5 |
| 7 | Ацетат Ікатибанту | в/в | 0,2 | 5 | 1 | 5 |
| 8 | R-715 | в/в | 0,2 | 5 | 1 | 5 |
| 9 | Носій ^b (0,9 % NaCl) | в/в | NA | 5 | NA | 5 |
| 10 | Ікатибанту ацетат ^b | в/в | 0,2 | 5 | 1 | 5 |

^a: Сполука надана в/в за 30 хв. перед початком інтравезикальної інфузії оцтової кислоти.^b: Оброблено Капсаїцином 25 мг/кг і 50 мг/кг підшкірно (5 днів і 4 дні до експерименту, відповідно)

Аналіз Даних

Парний тест Стюдента застосовували для порівняння часу до і після обробки тестовою субстанцією або носієм. Щоб виразити відмінності між тестовою субстанцією і контрольною групою носія, використовували тест Даннетта або непарний тест Стюдента. Відмінності вважають значними при $P < 0,05$.

Результати і Висновки

Ефект лікування різними агентами на інтервал інтерконтракції (ICI) в різних пунктах часу після початку інфузії оцтової кислоти зображений на Фіг. 1. Застосування оцтової кислоти привело до сильного зменшення ICI. На противагу до групи носія, ICI зростає після обробки трьома різними концентраціями (0,2 мг/кг, 1 мг/кг і 5 мг/кг) Ікатибанту і з позитивним контролем Аспірином. Не спостерігали ніякої дозової залежності для Ікатибанту, максимальні ефекти були вже досягнуті в найнижчій використовуваній дозі Ікатибанту 0,2 мг/кг. Оксибутинін - терапевтичний стандарт для надактивного міхура (OAB) показує тільки легкі позитивні ефекти на ICI. Попереднє лікування Ікатибантом (30 хвилин до інтравезикальної інфузії оцтової кислоти) сильно інгібує зменшення ICI негайно після початку інфузії оцтової кислоти. Це доводить, що це його спосіб дії, як недавно виявлено в цій моделі, переважно не внаслідок проти-запальних властивостей антагоністів B2R, тому що ми не очікували протизапальної відповіді безпосередньо після інфузії оцтової кислоти, але Ікатибант все ще ефективний в цей час. B1R антагоніст R-715 проявляє ефективність в час дослідження також, але позитивні ефекти на ICI затримуються в порівнянні з Ікатибантом. Це відповідає індукції експресії B1R активуванням B2R і іншими пусковими механізмами, як описано в літературі (Leeb-Lundberg і інш., Pharmacol Rev... 2005 березня; 57(1): 27-77). Попередня обробка Капсаїцином приводить до функціонального десенсибілізування С-волокон і приводить до інгібування оцтова кислота - тригер ICI - зменшення. Ці дані доводять, що дисфункція сечового міхура в цій моделі пере-

важно запускає патологічну активацію С-волокон. Оскільки попереднє лікування Ікатибантом приводить до надзвичайно подібного поліпшення функції міхура, і лікування Ікатибантом або антагоністом B1R також ефективно, це доводить наш недавно виявлений механізм активності антагоністів кінину при захворюваннях дисфункції сечового міхура.

Ефект лікування різними агентами на місткість міхура в різних пунктах часу після початку інфузії оцтової кислоти зображений на Фіг. 2. Застосування оцтової кислоти приводить до сильного зменшення місткості міхура. Лікування Ікатибантом (0,2 мг/кг, 1 мг/кг і 5 мг/кг), B1R антагоністом R-715 і на фоні позитивного контролю аспірином збільшує місткість міхура при досягненні базових рівнів через 41-60 хвилин після початку лікування. Оксибутинін - стандартний терапевтичний засіб, не показує ніяких значних ефектів. Попереднє лікування Ікатибантом або Капсаїцином (30 хвилин до застосування оцтової кислоти) цілком блокує індуковане оцтовою кислотою зменшення місткості міхура. Знову, це доводить недавно виявлений механізм дії антагоністів кінінових рецепторів (зокрема антагоністів B2R).

Ефект лікування різними агентами на тиск сечовипускання в різні пункти часу після початку інфузії оцтової кислоти зображений на Фіг. 3. Не спостерігали ніякого значного зменшення тиску сечовипускання, не показаний ніякий ризик розвитку синдрому затримки сечі з антагоністами кінину, як обговорюється для деяких антихолінергічних засобів.

Резюме

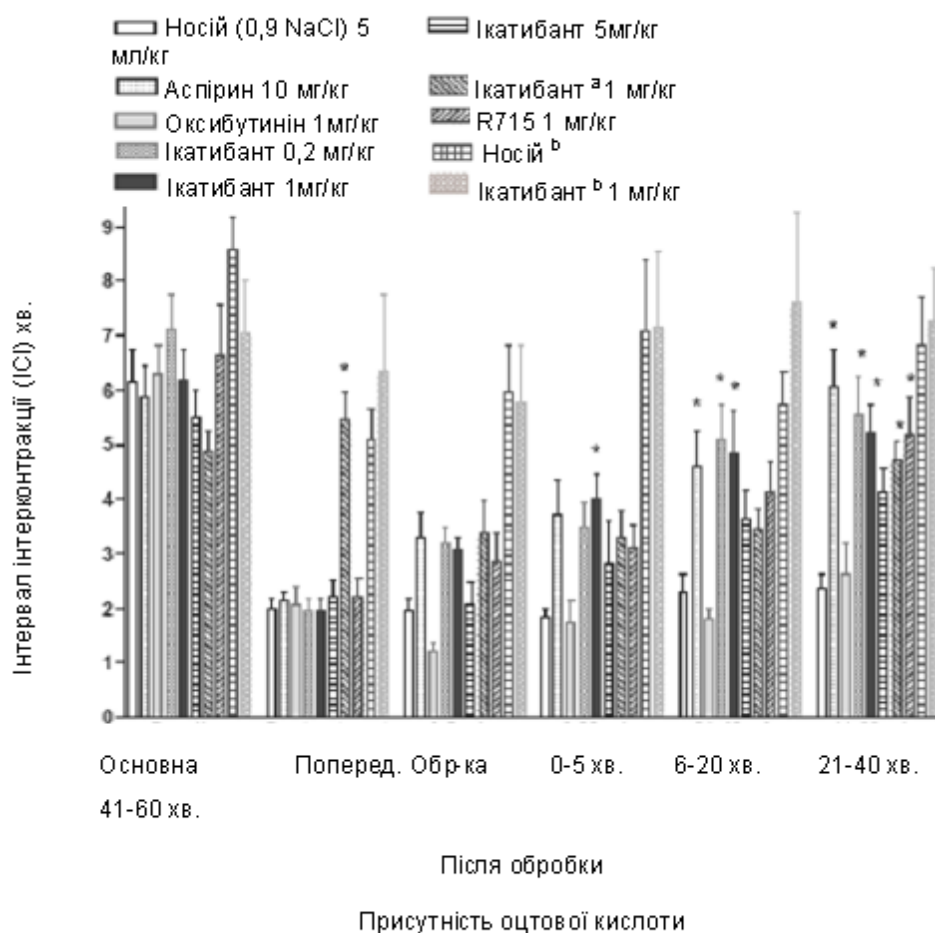
Після індукованої оцтовою кислотою дисфункції сечового міхура, антагоніст кінину Ікатибант (антагоніст B2R) і R-715 (антагоніст B1R) були здатні до подвоєння інтервалу між двома котракціями сечовипускання і були здатні до потроєння місткості міхура без будь-якої зміни тиску сечовипускання. через 41-60 хвилин після лікування антагоністами кінину, основні рівні (перед інфузією оцтової кислоти) досягаються обома антагоністами кінину.

Ікатибант був ефективніший із-за злегка затриманої відповіді на В1R антагоніст R-715, що може пояснити потребу індукування В1R після активування В2R. Попередня обробка Капсаїцином довела, що дисфункція сечового міхура в цій моделі переважно пов'язана з патологічною активацією С-волокна. Попередня обробка Ікатибантом приводить до повного інгібування індукованої оцтовою кислотою дисфункції сечового міхура (разом з ефективністю антагоністів кінінових рецепторів,

якщо застосовуються після інфузії оцтової кислоти) доводить наш недавно виявлений механізм дії антагоністів кінінових рецепторів при дисфункції міхура, зокрема, при нестабільності детрузора, пов'язаній з надактивним міхуром (ОАВ) у людей.

Особливості даного винаходу, розкриті в описі, формулі, переліку послідовностей, та/або фігурах можуть як окремо, так і в будь-якій комбінації бути матеріалом для реалізації винаходу в різних його формах.

Інтервал інтерконтракції (ICI), хв.



Фіг.1

Місткість міхура (μл)

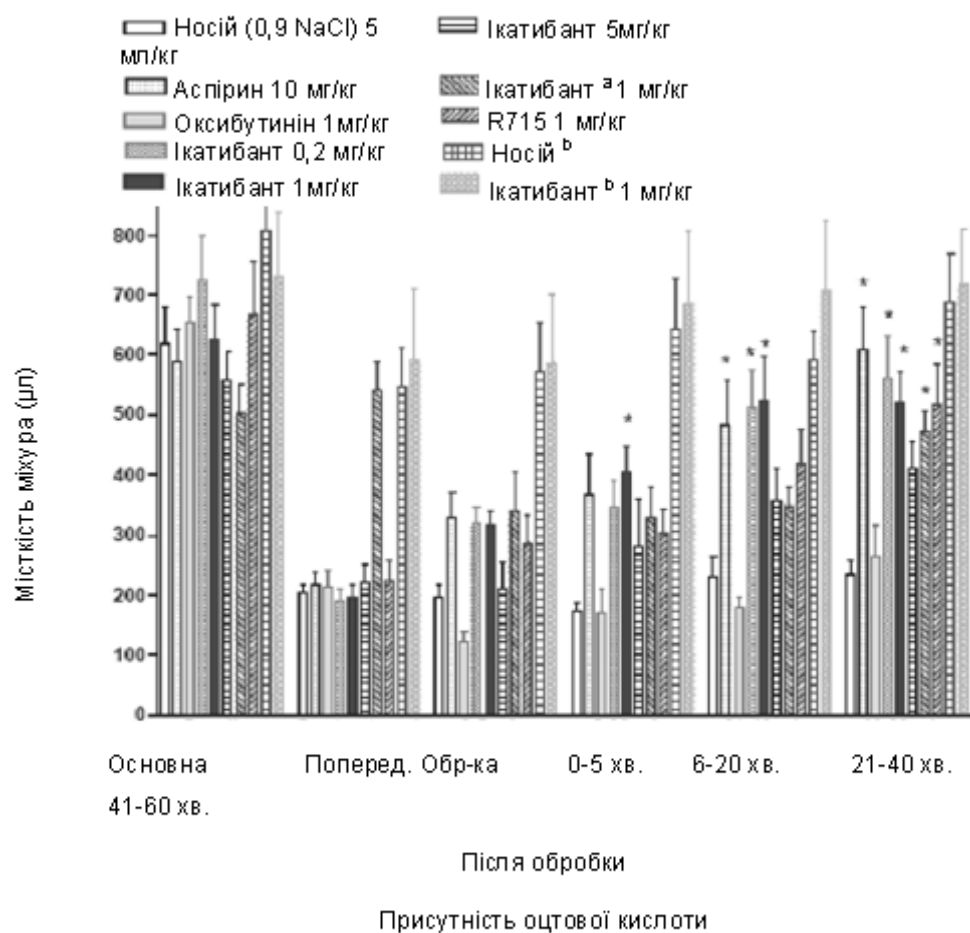


Fig.2

Тиск сечовипускання (mmHg)

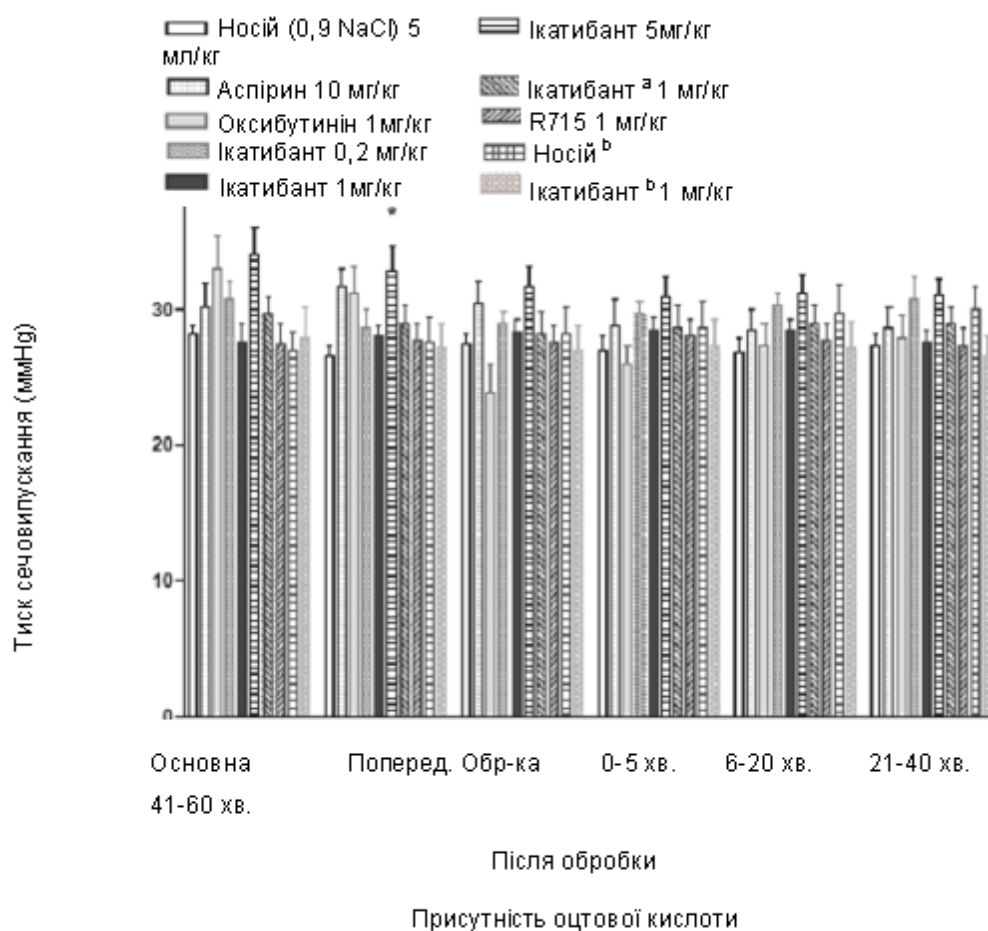


Fig.3