



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 007 225 T2 2008.03.06**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 539 181 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 007 225.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/010088**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 758 741.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/089288**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.04.2004**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **21.10.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **27.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.03.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/551 (2006.01)**

**A61K 31/5513 (2006.01)**

**A61P 13/02 (2006.01)**

**A61P 13/08 (2006.01)**

**A61P 13/10 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**461022 P 04.04.2003 US**

**496502 P 20.08.2003 US**

**536341 P 13.01.2004 US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR**

(73) Patentinhaber:

**Dynogen Pharmaceuticals Inc., Waltham, Mass.,  
US**

(72) Erfinder:

**LANDAU, Steven B., Wellesley, MA 02481, US;  
MILLER, Cheryl L., Natick, MA 01760, US;  
FRASER, Matthew O., Apex, NC 27502, US**

(74) Vertreter:

**Henkel, Feiler & Hänzel, 80333 München**

(54) Bezeichnung: **METHODE ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DER UNTEREN HARNWEGE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****VERWANDTE ANMELDUNGEN**

**[0001]** Diese Anmeldung beansprucht die Nutzung der US Provisional Application No. 60/536341, eingereicht am 13. Januar 2004, US Provisional Application No. 60/496502, eingereicht am 20. August 2003, und US Provisional Application No. 60/461022, eingereicht am 4. April 2003.

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Störungen der ableitenden Harnwege beeinflussen die Lebensqualität von Millionen von Männern und Frauen in den Vereinigten Staaten in jedem Jahr. Während die Nieren Blut filtern und Harn produzieren, besitzen die ableitenden Harnwege die Funktion der Speicherung und periodischen Abgabe von Harn und sie umfassen alle anderen Teile des Harntrakts mit Ausnahme der Nieren. Allgemein umfassen die ableitenden Harnwege die Harnleiter, die Harnblase, den Sphinkter und die Harnröhre. Störungen der ableitenden Harnwege umfassen hyperaktive Blase, interstitielle Zystitis, Prostatitis, Prostatadynie und benigne Prostatahyperplasie.

**[0003]** Eine hyperaktive Blase ist ein behandelbarer medizinischer Zustand, der wohl 17 bis 20 Millionen Personen in den Vereinigten Staaten betrifft. Symptome einer hyperaktiven Blase können häufiges Harnlassen, Harndrang, Harndranginkontinenz (versehentlicher Harnabgang) aufgrund des plötzlichen und nicht aufhaltbaren Drangs zu urinieren, Nykturie (Störung des nächtlichen Schlafs wegen des Drangs zu urinieren) oder Enuresis infolge einer Überaktivität des Detrusors (der glatte Blasenmuskel, der diese kontrahiert und ein Entleeren verursacht) umfassen.

**[0004]** Eine neurogene hyperaktive Blase (oder neurogene Blase) ist ein Typ einer hyperaktiven Blase, der infolge von Detrusorüberaktivität, die als Detrusorhyperreflexie bezeichnet wird, infolge bekannter neurologischer Störungen auftritt. Patienten mit neurologischen Störungen, wie Schlaganfall, Parkinson-Krankheit, Diabetes, Multiple Sklerose, periphere Neuropathie oder Rückenmarkläsionen leiden häufig an einer neurogenen hyperaktiven Blase. Im Gegensatz dazu tritt eine nicht-neurogene hyperaktive Blase infolge einer Detrusorüberaktivität, die als Detrusorinstabilität bezeichnet wird, auf. Detrusorinstabilität kann aufgrund nicht-neurologischer Anomalitäten, wie Blasensteine, eine Muskelerkrankung, eine Harnwegsinfektion oder Arzneistoffnebenwirkungen, auftreten oder sie kann idiopathisch sein.

**[0005]** Aufgrund der enormen Komplexität der Miktions (des Aktes des Urinierens) ist kein exakter Mechanismus, der eine hyperaktive Blase verursacht, bekannt. Eine hyperaktive Blase kann das Ergebnis einer Überempfindlichkeit sensorischer Neuronen der Harnblase sein, die durch verschiedene Faktoren, die entzündliche Zustände, hormonelle Ungleichgewichte und Prostatahypertrophie umfassen, entsteht. Die Zerstörung sensorischer Nervenfasern entweder aufgrund einer Quetschung im Sakralbereich des Rückenmarks oder aufgrund einer Erkrankung, die eine Schädigung der Hinterwurzelfasern, wenn sie in das Rückenmark eintreten, verursacht, kann ebenfalls zu einer hyperaktiven Blase führen. Ferner kann eine Schädigung des Rückenmarks oder Hirnstamms, die eine Unterbrechung übermittelter Signale verursacht, zu Anomalitäten bei der Miktions führen. Daher können sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen an der Vermittlung der geänderten Aktivität bei hyperaktiver Blase beteiligt sein.

**[0006]** Trotz der Ungewissheit im Hinblick darauf, ob zentrale oder periphere Mechanismen oder beide an einer hyperaktiven Blase beteiligt sind, implizieren viele vorgeschlagene Mechanismen Neuronen und Bahnen, die eine nicht-schmerzende Eingeweideempfindung vermitteln. Somatosensorische Informationen von der Blase beruhen auf nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern, die in das Rückenmark über das Hinterwurzelganglion (DRG) eintreten und in den Hirnstamm und Thalamus über Neuronen zweiter oder dritter Ordnung vorstoßen (Andersson (2002) Urology 59: 18–24; Andersson (2002) Urology 59: 43–50; J. Morrison, W. D. Steers, A. Brading, B. Blok, C. Fry, W. C. de Groat, H. Kakizaki, R. Levin und K. B. Thor, "Basic Urological Sciences" in: Incontinence (Band 2), P. Abrams, S. Khoury und A. Wein (Hrsg.) Health Publications, Ltd., Plymouthbridge Distributors, Ltd., Plymouth, UK (2002). Eine Zahl verschiedener Subtypen sensorischer afferenter Neuronen kann an der Neurotransmission von den unteren Harnwegen beteiligt sein. Diese können, ohne hierauf beschränkt zu sein, in Neuronen kleinen Durchmessers, mittleren Durchmessers, großen Durchmessers, myelinisierte, unmyelinisierte, sakrale, lumbale, peptiderge, nicht-peptiderge, IB4-positive, IB4-negative, C-Faser-, A $\delta$ -Faser-Neuronen, Neuronen eines hohen Schwellenwerts oder Neuronen eines niedrigen Schwellenwerts eingeteilt werden. Es wird angenommen, dass ein nozizeptives Signal an das DRG in das Hirn längs mehrerer aufsteigender Bahnen transportiert wird, die den Tractus spinothalamicus, spinoretikularis, spinomesencephalonis, spinozer-vicalis und in einigen Fällen dorsale Säulen/mediale Lemniskustrakte umfassen (A. I. Basbaum und T. M. Jes-

sell (2000) The perception of pain. In Principles of Neural Science, 4. Auflage).

**[0007]** Derzeit gibt es keine klinisch zugelassenen Anwendungen von auf das zentrale Nervensystem ausgerichteten Pharmakotherapien zur Behandlung von Störungen der ableitenden Harnwege, wie hyperaktive Blase. Jedoch legten vor kurzen durchgeführte Tieruntersuchungen potentielle Ziele im Zentralnervensystem zur Modulation von Harntraktfunktionen nahe. Beispielsweise senden im Nucleus raphae des kaudalen Hirnstamms 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, 5-HT) enthaltende Neuronen Projektionen zum Hinterhorn sowie den autonomen und sphinktermotorischen Nuclei im lumbosakralen Rückenmark. Die sympathischen und parasympathischen autonomen Nuclei sowie die sphinktermotorischen Nuclei erhalten starke serotonerge Signale von den Nuclei raphae im kaudalen Hirnstamm. Aktivität in der serotonergen Bahn verstärkt allgemein die Urinspeicherung durch Erleichtern der vesikalen sympathischen Reflexbahn und Hemmen der parasympathischen Vermeidungsbahn (A. Sharma et al. (2000) Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. J. Clin. Pharmacol. 40: 161, und K. B. Thor et al. (1995) Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 1016).

**[0008]** Von den verschiedenen Subtypen von 5-HT-Rezeptoren vermitteln 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren exzitatorische Wirkungen auf sympathische und somatische Reflexe unter Erhöhen des Auslasswiderstands. Darüber hinaus wurde auch für 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren gezeigt, dass sie an der Hemmung des Miktionsreflexes beteiligt sind (J. W. Downie (1999) Pharmacological manipulation of central micturition circuitry. Curr. Opin. SPNS Inves. Drugs 1: 23). Tatsächlich wurde gezeigt, dass eine Hemmung des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors 5-HT-vermittelte Kontraktionen im Kaninchendetrusor verringert (M. A. Khan et al. (2000) Doxazosin modifies serotonin-mediated rabbit urinary bladder contraction. Potential clinical relevance. Urol. Res. 28: 116).

**[0009]** Derzeitige Behandlungen für eine hyperaktive Blase umfassen Medikation, Ernährungsmodifikation, Programme in Bezug auf Blasentraining, elektrische Stimulation und chirurgische Eingriffe. Derzeit sind Antimuskarinika (die Mitglieder der allgemeinen Klasse der Anticholinergika sind) die primäre Medikation, die zur Behandlung von hyperaktiver Blase verwendet wird. Das Antimuskarinikum Oxybutynin ist die Hauptstütze einer Behandlung von hyperaktiver Blase. Jedoch krankt einer Behandlung mit Antimuskarinika an begrenzter Wirksamkeit und Nebenwirkungen, wie trockenem Mund, trockenen Augen, trockener Vagina, verschwommener Sicht, Herznebenwirkungen, wie Palpitationen und Arrhythmie, Benommenheit, Harnretention, Gewichtszunahme, Hypertonie und Verstopfung, wobei es für einige Individuen schwierig ist, diese zu tolerieren.

**[0010]** Interstitielle Zystitis ist eine weitere Störung der ableitenden Harnwege unbekannter Ätiologie, die vorwiegend junge Frauen und Frauen mittleren Alters betrifft, obwohl Männer und Kinder ebenfalls betroffen sein können. Systeme einer interstitiellen Zystitis können Reizentleerungssymptome, häufiges Harnlassen, Harnrang, Nykturie oder suprapubaler oder Beckenschmerz, die mit Entleerung in Verbindung stehen und dadurch erleichtert werden, umfassen. Viele Patienten mit interstitieller Zystitis zeigen auch Kopfschmerzen sowie gastrointestinale und Hautprobleme. In einigen Fällen kann interstitielle Zystitis auch mit Ulzera oder Narben der Blase in Verbindung stehen (J. F. Metts (2001) Interstitial Cystitis: Urgency and Frequency Syndrome. American Family Physician 64 (7): 1199–1206).

**[0011]** Derzeit ist die einzige, von der FDA zugelassene orale Medikation zur Verwendung bei interstitieller Zystitis ELMIRON® (Pentosanpolysulfatnatrium). ELMIRON® wurde 1996 zugelassen und es wird angenommen, dass es durch Wiederherstellen einer geschädigten, dünnen oder leckenden Blasenoberfläche wirkt. Jedoch muss ELMIRON® kontinuierlich über mehrere Monate genommen werden, bevor Verbesserungen erwartet werden können. Daher führt fehlende Patientencompliance häufig zu einer nichterfolgreichen Behandlung. Ferner ist eine Behandlung mit ELMIRON® bei einem großen Prozentsatz von Patienten nicht wirksam.

**[0012]** Andere Medikationen, die "off-label" zur Behandlung von interstitieller Zystitis verwendet werden, umfassen beispielsweise Antidepressive, Antihistaminika und Antikonvulsive (siehe T. C. Theoharides (2001) New agents for the medical treatment of interstitial cystitis. Exp. Opin. Invest. Drugs 10 (3): 521–46). Jedoch ergaben im Hinblick auf die unbekannte Ursache von interstitieller Zystitis und die Annahme, dass die Störung von multifaktorieller Herkunft ist, diese Zusatztherapien keine adäquate Linderung der damit verbundenen Symptome.

**[0013]** Prostatitis und Prostatadynie sind andere Störungen der unteren Harnwege, für die angenommen wird, dass sie etwa 2–9% der erwachsenen männlichen Bevölkerung betreffen (M. M. Collins et al. (1998) "How common is prostatitis? A national survey of physician visits", Journal of Urology, 159: 1224–1228). Prostatitis ist eine Entzündung der Prostata und sie umfasst bakterielle Prostatitis (akute und chronische) und nichtbak-

terielle Prostatitis. Akute und chronische bakterielle Prostatitis sind durch eine Entzündung der Prostata und eine bakterielle Infektion der Prostata-drüse, die üblicherweise mit den Symptomen Schmerz, häufiges Harnlassen und/oder Harndrang verbunden sind, gekennzeichnet. Eine chronische bakterielle Prostatitis unterscheidet sich von einer akuten bakteriellen Prostatitis auf der Basis der wiederkehrenden Natur der Störung.

**[0014]** Eine chronische nichtbakterielle Prostatitis ist durch eine Entzündung der Prostata, die unbekannter Ätiologie ist, die vom Vorhandensein einer übermäßigen Menge von Entzündungszellen in Prostatasekreten, die derzeit mit einer bakteriellen Infektion der Prostata-drüse nicht in Verbindung gebracht werden, begleitet ist und üblicherweise mit den Symptomen Schmerz, häufiges Harnlassen und/oder Harndrang verbunden ist, gekennzeichnet. Prostatadynie ist eine Störung, die die Symptome einer Prostataentzündung bei fehlender Prostatitis, einer bakteriellen Infektion der Prostata und erhöhter Spiegel von Entzündungszellen in Prostatasekreten nachahmt. Prostatadynie kann mit den Symptomen Schmerz, häufiges Harnlassen und/oder Harndrang in Verbindung stehen.

**[0015]** Derzeit gibt es keine bekannten Behandlungen für Prostatitis und Prostatadynie. Antibiotika werden häufig verschrieben, jedoch mit geringem Zeichen von Wirksamkeit. COX-2-selektive Inhibitoren und  $\alpha$ -adrenerge Blocker wurden als Behandlungen vorgeschlagen, doch wurde deren Wirksamkeit nicht festgestellt. Heiße Sitzbäder und anticholinerge Arzneistoffe wurden ebenfalls verwendet, um eine gewisse symptomatische Linderung bereitzustellen.

**[0016]** Benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist eine nicht-bösartige Vergrößerung der Prostata, die bei Männern eines Alters über 40 Jahren sehr häufig ist. Es wird angenommen, dass BPH auf übermäßigem Zellwachstum von sowohl glandulären als auch stromalen Elementen der Prostata beruht. Symptome von BPH können häufiges Harnlassen, Harndrang, Dranginkontinenz, Nykturie oder verringerte Harnkraft und Fließgeschwindigkeit umfassen.

**[0017]** Invasive Behandlungen von BPH umfassen transurethrale Resektion der Prostata, transurethrale Inzision der Prostata, Ballondilatation der Prostata, Prostatastents, Mikrowellentherapie, Laserprostatektomie, transrektale fokussierte Ultraschalltherapie mit hoher Intensität und transurethrale Nadelablation der Prostata. Jedoch können durch die Verwendung von einigen dieser Behandlungen Komplikationen auftreten, die retrograde Ejakulation, Impotenz, postoperative Harnwegeinfektion und eine gewisse Harninkontinenz umfassen. Nichtinvasive Behandlungen von BPH umfassen eine Androgendeprivationstherapie und die Verwendung von  $5\alpha$ -Reduktaseinhibitoren und  $\alpha$ -Adrenorezeptorblockern. Jedoch erwiesen sich diese Behandlungen für einige Patienten nur minimal bis mäßig wirksam.

**[0018]** Im Hinblick auf die Beschränkungen in Verbindung mit bestehenden Therapien und Behandlungen für Störungen der ableitenden Harnwege sind neue Therapien und Behandlungen hochoerwünscht.

**[0019]** Die WO 03/063873, veröffentlicht am 7. August 2003, beansprucht die Verwendung von 4-(2-Fluorphenyl)-6-methyl-2-(1-piperazinyl)thieno[2,3-d]pyrimidin oder eines Salzes desselben zur Behandlung von Harninkontinenz (beispielsweise Stressharninkontinenz).

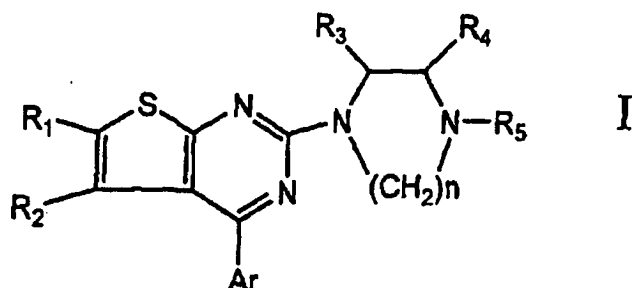
**[0020]** Die WO 99/59593 offenbart Kombinationen von  $5\text{-HT}_3$ -Rezeptorantagonisten und Serotoninwiederaufnahmehemmern. Zu den pathologischen Zuständen, die als durch derartige Kombinationen behandelbar genannt werden, gehört Harninkontinenz. Die US 6 342 496 offenbart Metabolite von Bupropion und Verfahren für deren Verwendung.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0021]** Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung, die  $5\text{-HT}_3$ -Rezeptorantagonistaktivität und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer(NARI)aktivität aufweist, wobei die Verbindung die im folgenden definierte Formel I aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mindestens einem Symptom von Störungen der ableitenden Harnwege bei einem eine Behandlung benötigenden Subjekt, wobei das Symptom aus der Gruppe von häufigem Harnlassen, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist. Eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung, die  $5\text{-HT}_3$ -Rezeptorantagonistaktivität und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer(NARI)aktivität aufweist, ist einem eine Behandlung benötigenden Subjekt zu verabreichen.

**[0022]** Die Verbindungen mit  $5\text{-HT}_3$ -Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität sind Thieno[2,3-d]pyrimidinderivate. Derartige Verbindungen sind in US-Patent 4 695 568 beschrieben.

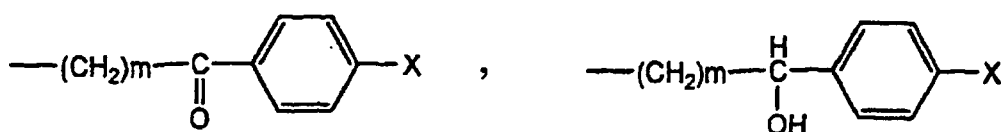
**[0023]** Die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität werden durch die Strukturformel I:



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe stehen oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Cycloalkylengruppe mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe stehen;

R<sub>5</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,



oder -C(O)-NH-R<sub>6</sub> steht,

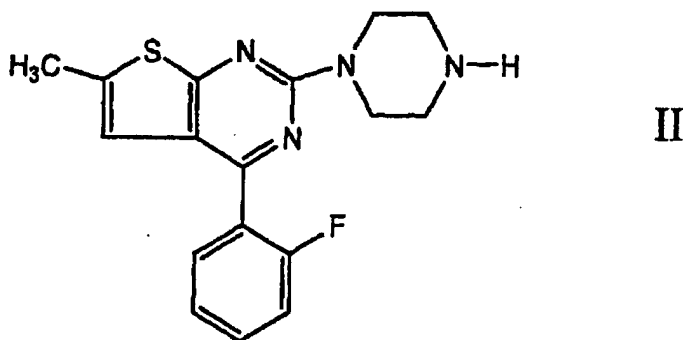
worin m für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, X für Halogen steht und R<sub>6</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht;

Ar für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe steht und

n für 2 oder 3 steht;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben dargestellt.

**[0024]** In einer speziellen Ausführungsform wird die Verbindung mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität durch die Formel



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben dargestellt. Diese Verbindung wird häufig als MCI-225 bezeichnet, auch als DDP-225 bezeichnet. Der chemische Name der in der Formel angegebenen Struktur ist 4-(2-Fluorphenyl)-6-methyl-2-(1-piperazinyl)thieno[2,3-d]pyrimidin.

**[0025]** In einer Ausführungsform kann die Störung der ableitenden Harnwege aus der Gruppe von hyperaktiver Blase, interstitieller Zystitis, Prostatitis, Prostatadynie und benigner Prostatahyperplasie ausgewählt sein.

**[0026]** In einer weiteren Ausführungsform ist die Störung der ableitenden Harnwege eine überaktive Blase.

**[0027]** In einer noch weiteren Ausführungsform ist die Störung der ableitenden Harnwege interstitielle Zystitis.

**[0028]** Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Verbindung der Formel I, die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mindestens einem Symptom einer Störung der ableitenden Harnwege bei einem eine Behandlung benötigenden Subjekt, wobei das Symptom aus der Gruppe von häufigem Harmlassen, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist.

**[0029]** Die im vorhergehenden genannten und weitere Aufgaben, Merkmale und Vorteile der Erfindung wer-

den aus der folgenden spezielleren Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung deutlich.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

**[0030]** **Fig. 1** ist ein Diagramm der Blasenkapazität (angegeben als % Blasenkapazität, die auf die letzte Vehikelbehandlungsmessung der AA/Veh 3-Behandlungsgruppe normiert ist) für das angegebene Behandlungsprotokoll bei weiblichen Ratten, die dem hierin beschriebenen Modell mit verdünnter Essigsäure unterzogen wurden (Sal = Kochsalzlösung).

**[0031]** **Fig. 2** ist ein Diagramm der Blasenkapazität (angegeben als % Blasenkapazität, die auf die letzte Vehikelbehandlungsmessung der AA-Behandlungsgruppe normiert ist) für das angegebene Behandlungsprotokoll bei Katzen, die dem hierin beschriebenen Modell mit verdünnter Essigsäure unterzogen wurden.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0032]** Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mindestens einem Symptom einer Störung der ableitenden Harnwege bei einem eine Behandlung benötigenden Subjekt, wobei das Symptom aus der Gruppe von häufigem Harnlassen, Harnrang und Nykturie ausgewählt ist. In einer Ausführungsform kann die Störung der ableitenden Harnwege aus der Gruppe von hyperaktiver Blase, interstitieller Zystitis, Prostatitis, Prostatadynie und benigner Prostatahyperplasie ausgewählt sein. In einer weiteren Ausführungsform ist die Störung der ableitenden Harnwege eine hyperaktive Blase. In einer noch weiteren Ausführungsform ist die Störung der ableitenden Harnwege interstitielle Zystitis.

#### MONOAMIN-NEUROTRANSMITTER

**[0033]** Monoamin-Neurotransmitter wie Noradrenalin (auch als Norepinephrin bezeichnet), Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und Dopamin sind bekannt und Störungen in Bezug auf diese Neurotransmitter sind bei vielen Arten von Störungen, beispielsweise Depression, indiziert. Diese Neurotransmitter bewegen sich vom Ende eines Neurons über einen kleinen Zwischenraum, der als der synaptische Spalt bezeichnet wird, und binden an Rezeptormoleküle auf der Oberfläche eines zweiten Neurons. Dieses Binden löst intrazelluläre Veränderungen aus, die eine Reaktion oder Änderung im postsynaptischen Neuron initiieren oder aktivieren. Die Inaktivierung erfolgt primär durch Rücktransport des Neurotransmitters in das präsynaptische Neuron, was als Wiederaufnahme bezeichnet wird. Diese Neuronen oder neuroendokrinen Zellen finden sich sowohl im Zentralnervensystem (ZNS) als auch im peripheren Nervensystem (PNS).

#### NORADRENALIN UND NORADRENALIN-WIEDERAUFNAHMEINHIBITOREN

**[0034]** Der Ausdruck Noradrenalinwiederaufnahmeinhibitor (NARI) bezeichnet ein Mittel (beispielsweise ein Molekül, eine Verbindung), das die Noradrenalintransporterfunktion hemmen kann. Beispielsweise kann ein NARI die Bindung eines Liganden eines Noradrenalintransporters an den Transporter hemmen und/oder den Transport (beispielsweise die Aufnahme oder Wiederaufnahme von Noradrenalin) hemmen. So kann die Hemmung der Noradrenalintransportfunktion in einem Subjekt zu einer Erhöhung der Konzentration von physiologisch aktivem Noradrenalin führen. Selbstverständlich sind noradrenerger Wiederaufnahmeinhibitor und Norepinephrinwiederaufnahmeinhibitor (NERI) synonym mit Noradrenalinwiederaufnahmeinhibitor (NARI).

**[0035]** Der hier verwendete Noradrenalintransporter bezeichnet natürlich vorkommende Noradrenalintransporter (beispielsweise Noradrenalintransporter von Säugern (beispielsweise humane (Homo sapiens) Noradrenalintransporter, murine (beispielsweise Ratte, Maus) Noradrenalintransporter)) und Proteine mit einer Aminosäuresequenz, die gleich der eines entsprechenden natürlich vorkommenden Noradrenalintransporters ist (beispielsweise rekombinante Proteine). Der Ausdruck umfasst natürlich vorkommende Varianten, wie Polymorph- oder Allelvarianten und Spleißvarianten.

**[0036]** Der NARI kann die Bindung eines Liganden (beispielsweise eines natürlichen Liganden, wie Noradrenalin, oder eines anderen Liganden, wie Nisoxetin) an einen Noradrenalintransporter hemmen. Der NARI kann alternativ an einen Noradrenalintransporter binden. Beispielsweise kann der NARI an einen Noradrenalintransporter binden, wodurch die Bindung eines Liganden an den Transporter gehemmt wird und der Transport des Liganden gehemmt wird. Der NARI kann auch an einen Noradrenalintransporter binden und dadurch den Transport hemmen.

**[0037]** Die NARI-Aktivität einer Verbindung kann unter Verwendung geeigneter Assays bestimmt werden. Insbesondere kann zur Bestimmung der Hemmungskonstante ( $K_i$ ) für die Noradrenalinwiederaufnahme ein Test verwendet werden, der die Hemmung der Noradrenalin(NA)wiederaufnahme überwacht. Beispielsweise können radioaktiv markiertes Noradrenalin, wie  $[^3\text{H}]\text{NA}$ , und die interessierende Testverbindung unter zur Aufnahme geeigneten Bedingungen mit Hirngewebe oder einer geeigneten Fraktion desselben, beispielsweise einer synaptosomalen Fraktion von Rattenhirngewebe (das entsprechend allgemein akzeptierten Techniken geerntet und isoliert wurde), inkubiert werden und die Aufnahmemenge von  $[^3\text{H}]\text{NA}$  in dem Gewebe oder der Fraktion (beispielsweise durch Flüssigszintillationsspektrometrie) bestimmt werden.  $\text{IC}_{50}$ -Werte können durch nichtlineare Regressionsanalyse berechnet werden. Die Hemmungskonstanten,  $K_i$ -Werte, können dann aus den  $\text{IC}_{50}$ -Werten unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung:

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + ([\text{L}]/K_d)}$$

worin  $[\text{L}]$  die in dem Assay verwendete Konzentration des freien Radioliganden ist und  $K_d$  die Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Radioliganden ist, berechnet werden. Um die nichtspezifische Aufnahme zu bestimmen, können Inkubationen nach dem gleichen Assay, jedoch in Abwesenheit einer Testverbindung bei  $4^\circ\text{C}$  (d.h. unter zur Aufnahme nicht geeigneten Bedingungen) durchgeführt werden.

**[0038]** Die NARI-Aktivität kann unter Verwendung des oben beschriebenen Radioligandaufnahmeassays gemäß dem Verfahren, das detailliert in Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997) angegeben ist, bestimmt werden.

**[0039]** Speziell werden die Ratten dekapitiert und die Kortex-, Hypothalamus-, Hippocampus- und Striatumgewebe rasch herausseziert. Die Gewebe werden in 10 Volumina eiskalter 0,32 mol/l Saccharose homogenisiert (Potter-Homogenisator mit Teflonpistill). Die  $\text{P}_2$ -Fraktion wird durch Zentrifugation mit  $1000 \times g$  während 10 min und  $11500 \times g$  während 20 min erhalten und in Krebs-Ringer-Phosphatpuffer, pH 7,4 (124 mmol/l NaCl, 5 mmol/l KCl, 20 mmol/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1,2 mmol/l  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1,3 mmol/l  $\text{MgSO}_4$ , 0,75 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ , 10 mmol/l Glucose) suspendiert. Die  $[^3\text{H}]\text{NA}$ -Aufnahmeassays werden an den Kortex- und Hypothalamussynaptosomen durchgeführt.

**[0040]** Die Assayröhrchen enthalten radioaktiv markiertes Noradrenalin,  $[^3\text{H}]\text{NA}$ , in einem Volumen von 0,2 ml, Verbindungen mit 5 oder mehr Konzentrationen in einem Volumen von 0,1 ml und den oben beschriebenen oxygenierten Puffer in einem Volumen von 0,5 ml. Nach 5 min Vorinkubation bei  $37^\circ\text{C}$  wird die Aufnahme durch Zugabe der Synaptosomenfraktion in einem Volumen von 0,2 ml initiiert. Die Endkonzentration von  $[^3\text{H}]\text{NA}$  in den Inkubationsgemischen beträgt 0,25  $\mu\text{mol/l}$ . Die Reaktion wird nach 5 min durch Filtration durch ein Whatman GF/B-Glasfaserfilter unter Vakuum mit einem Cell Harvester gestoppt. Das Filter wird dreimal mit 4 ml Kochsalzlösung gespült und in eine Szintillationsampulle gegeben, die 10 ml Atomlight (Du Pont/NEN Research Products) enthält. Die Radioaktivität wird durch Flüssigszintillationsspektrometrie ermittelt. Zur Bestimmung der nichtspezifischen Aufnahme werden Inkubationen bei  $4^\circ\text{C}$  ohne die Zugabe von Testverbindungen durchgeführt.  $\text{IC}_{50}$ -Werte werden durch nichtlineare Regressionsanalyse berechnet. Hemmkonstanten,  $K_i$ -Werte, werden aus den  $\text{IC}_{50}$ -Werten unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.

**[0041]** NARI-Verbindungen, die genannt werden können, weisen einen  $K_i$ -Wert für NARI-Aktivität von etwa 500 nmol/l oder weniger, beispielsweise etwa 250 nmol/l oder weniger, beispielsweise etwa 100 nmol/l oder weniger auf. Der  $K_i$ -Wert für NARI-Aktivität kann etwa 100 nmol/l oder weniger betragen. Selbstverständlich kann der exakte Wert von  $K_i$  für eine spezielle Verbindung in Abhängigkeit von den zur Bestimmung verwendeten Assaybedingungen (beispielsweise Radioligand und Gewebequelle) variieren. So kann die NARI-Aktivität im wesentlichen gemäß dem Radioligandbindungsassay, der in Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997), beschrieben und oben detailliert diskutiert ist, festgestellt werden.

**[0042]** Zusätzlich dazu, dass die NARI-Verbindungen, die genannt werden können, ausreichende NARI-Aktivität besitzen, besitzen sie eine oder mehrere Eigenschaften, die aus der Gruppe von:

- a) im wesentlichen Fehlen von anticholinergen Wirkungen,
- b) selektiver Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und
- c) selektiver Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Dopaminwiederaufnahme

ausgewählt sind.

**[0043]** Die selektive Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Serotonin- oder Dopaminwiederaufnahme kann durch Vergleichen der  $K_i$ -Werte für die jeweiligen Wiederaufnahmehemmungen bestimmt werden. Die Hemmungskonstanten für die Serotonin- und Dopaminwiederaufnahme können wie oben für Noradrenalin beschrieben, jedoch unter Verwendung des für die festzustellende Aktivität geeigneten Radioliganden und Gewebes (beispielsweise [ $^3$ H]5-HT für Serotonin unter Verwendung von beispielsweise Hypothalamus- oder Kortexgewebe und [ $^3$ H]DA für Dopamin (DA) unter Verwendung von beispielsweise Striatumgewebe) bestimmt werden.

**[0044]** Ein bevorzugtes Verfahren zur Bestimmung der Serotoninwiederaufnahmehemmung und dopaminergen Wiederaufnahmehemmung ist in Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997), beschrieben. Speziell werden Ratten dekapitiert und die Kortex-, Hypothalamus-, Hippocampus- und Striatumgewebe rasch herausseziert. Die Gewebe werden in 10 Volumina eiskalter 0,32 mol/l Saccharose homogenisiert (Potter-Homogenisator mit Teflonpistill). Die  $P_2$ -Fraktion wird durch Zentrifugation mit  $1000 \times g$  während 10 min und  $11500 \times g$  während 20 min erhalten und in Krebs-Ringer-Phosphatpuffer, pH 7,4 (124 mmol/l NaCl, 5 mmol/l KCl, 20 mmol/l  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 1,2 mmol/l  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1,3 mmol/l  $\text{MgSO}_4$ , 0,75 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ , 10 mmol/l Glucose) suspendiert. Die [ $^3$ H]5-HT-Wiederaufnahmeassays werden an den Kortex- und Hypothalamus- und Hippocampus-synaptosomen durchgeführt und die [ $^3$ H]DA-Wiederaufnahmeassays werden an Striatum-synaptosomen durchgeführt.

**[0045]** Die Assayröhrchen enthalten den entsprechenden radioaktiv markierten Liganden (d.h. [ $^3$ H]5-HT oder [ $^3$ H]DA) in einem Volumen von 0,2 ml, Verbindungen mit 5 oder mehr Konzentrationen in einem Volumen von 0,1 ml und den oben beschriebenen oxygenierten Puffer in einem Volumen von 0,5 ml. Nach 5 min Vorinkubation bei 37°C wird die Aufnahme durch Zugabe der Synaptosomenfraktion in einem Volumen von 0,2 ml initiiert. Die Endkonzentration von [ $^3$ H]DA in den Striatuminkubationsgemischen beträgt 0,4  $\mu\text{mol/l}$ . Die Endkonzentrationen von [ $^3$ H]5-HT in den Kortex-, Hypothalamus- und Hippocampus-synaptosomeninkubationsgemischen betragen 0,02  $\mu\text{mol/l}$ , 0,04  $\mu\text{mol/l}$  und 0,08  $\mu\text{mol/l}$ . Die Reaktion wird nach 5 min ([ $^3$ H]5-HT) oder 3 min ([ $^3$ H]DA) durch Filtration durch ein Whatman GF/B-Glasfaserfilter unter Vakuum mit einem Cell Harvester gestoppt. Das Filter wird dreimal mit 4 ml Kochsalzlösung gespült und in eine Szintillationsampulle gegeben, die 10 ml Atomlight (Du Pont/NEN Research Products) enthält. Die Radioaktivität wird durch Flüssigszintillationsspektrometrie ermittelt. Zur Bestimmung der nichtspezifischen Aufnahme werden Inkubationen bei 4°C ohne die Zugabe von Testverbindungen durchgeführt.  $\text{IC}_{50}$ -Werte werden durch nichtlineare Regressionsanalyse berechnet. Hemmkonstanten,  $K_i$ -Werte, werden aus den  $\text{IC}_{50}$ -Werten unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.

**[0046]** Nach der Bestimmung der  $K_i$ -Werte für die Hemmung der Noradrenalin-, Serotonin- und/oder Dopaminaufnahme kann das Verhältnis der Aktivitäten bestimmt werden. Eine selektive Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und/oder dopaminergen Wiederaufnahme bezeichnet eine Verbindung mit einem  $K_i$ -Wert für die Hemmung der Serotonin(wieder)aufnahme und/oder Dopamin(wieder)aufnahme, der das etwa 10-fache oder mehr des  $K_i$ -Werts zur Hemmung der Noradrenalin(wieder)aufnahme beträgt. Das heißt, das Verhältnis  $K_i$  der Hemmung der Serotonin(wieder)aufnahme/ $K_i$  der Hemmung der Noradrenalin(wieder)aufnahme beträgt etwa 10 oder mehr, beispielsweise etwa 15 oder mehr, etwa 20 oder mehr, beispielsweise etwa 30, 40, 50 oder mehr. In ähnlicher Weise beträgt das Verhältnis  $K_i$  der Hemmung der Dopamin(wieder)aufnahme/ $K_i$  der Hemmung der Noradrenalin(wieder)aufnahme etwa 10 oder mehr, beispielsweise etwa 15 oder mehr, etwa 20 oder mehr, beispielsweise etwa 30, 40, 50 oder mehr.

**[0047]** Vorzugsweise werden die  $K_i$ -Werte zum Vergleich gemäß dem Verfahren von Eguchi et al., das oben detailliert diskutiert ist, bestimmt. Noch günstiger werden die  $K_i$ -Werte für NARI-Aktivität und Hemmung der Serotoninwiederaufnahmeaktivität, die zur Bestimmung einer selektiven Hemmung verglichen werden, nach dem Verfahren von Eguchi et al. unter Verwendung eines Synaptosomenpräparats aus Rattenhypothalamusgewebe bestimmt. Ferner ist es noch besser, wenn die  $K_i$ -Werte für NARI-Aktivität und Hemmung der Dopaminwiederaufnahmeaktivität, die zur Bestimmung der selektiven Hemmung verglichen werden, gemäß dem Verfahren von Eguchi et al. unter Verwendung eines Synaptosomenpräparats aus Rattenhypothalamusgewebe zur Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme und aus Rattenstriatumgewebe zur Hemmung der Dopaminaufnahme bestimmt werden.

**[0048]** NARI kann alternativ durch im wesentlichen Fehlen anticholinergischer Wirkungen charakterisiert werden. Das hierin verwendete im wesentlichen Fehlen anticholinergischer Wirkungen bezeichnet eine Verbindung, die einen  $\text{IC}_{50}$ -Wert zur Bindung an Muskarinrezeptoren von etwa 1  $\mu\text{mol/l}$  oder mehr aufweist. Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert zur Bindung an Muskarinrezeptoren kann unter Verwendung eines geeigneten Assays, beispielsweise eines As-

says, der die Fähigkeit einer Verbindung zur Hemmung der Bindung eines geeigneten Radioliganden an Muskarinrezeptoren bestimmt, bestimmt werden. Ein bevorzugter Assay zur Bestimmung des  $IC_{50}$ -Werts zur Bindung einer Verbindung an Muskarinrezeptoren ist in Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997), beschrieben.

**[0049]** Speziell können die Bindungsassays zur Bestimmung der Bindung an Muskarinrezeptoren an Gewebe, das aus der Hirnrinde von Ratten isoliert wurde, durchgeführt werden. Der Puffer ist jeder geeignete Puffer, beispielsweise 50 mmol/l Tris-HCl, pH = 7,4. Der bevorzugte radioaktiv markierte Ligand ist [ $^3H$ ]QNB (3-Chinuclidinylbenzilat), das in einer Endkonzentration von 0,2 nmol/l vorhanden ist. Die Testverbindung wird in verschiedenen Konzentrationen zugegeben und die erhaltenen Gemische werden 60 min bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wird durch rasche Vakuumfiltration auf Glasfaserfilter beendet. Die auf dem Filter eingefangene Radioaktivität wird durch Szintillationsspektrometrie ermittelt. Die nichtspezifische Bindung wird unter Verwendung von 100  $\mu$ mol/l Atropin bestimmt.  $IC_{50}$ -Werte können durch nichtlineare Regressionsanalyse berechnet werden.

**[0050]** Insbesondere kann die NARI-Verbindung aus Venlafaxin, Duloxetine, Bupropion, Milnacipran, Reboxetin, Lefepamin, Desipramin, Nortriptylin, Tomoxetin, Maprotilin, Oxaprotilin, Levoprotin, Viloxazin und Atomoxetin ausgewählt werden.

**[0051]** Noch besser kann die NARI-Verbindung aus Reboxetin, Lefepamin, Desipramin, Nortriptylin, Tomoxetin, Maprotilin, Oxaprotilin, Levoprotin, Viloxazin und Atomoxetin ausgewählt werden.

### SEROTONIN UND 5-HT<sub>3</sub>-REZEPTORANTAGONISTEN

**[0052]** Der Neurotransmitter Serotonin wurde zum ersten Mal 1948 entdeckt und er war anschließend Gegenstand wesentlicher wissenschaftlicher Forschungen. Serotonin, das auch als 5-Hydroxytryptamin (5-HT) bezeichnet wird, wirkt sowohl zentral als auch peripher auf diskrete 5-HT-Rezeptoren. Derzeit sind vierzehn Subtypen von Serotoninrezeptoren bekannt und sie werden in sieben Familien, 5-HT<sub>1</sub> bis 5-HT<sub>7</sub>, eingeteilt. Diesen Subtypen ist Sequenzhomologie gemeinsam und sie zeigen Ähnlichkeiten in Bezug auf deren Spezifität für spezielle Liganden. Eine Übersicht der Nomenklatur und Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren findet sich in *Neuropharm.*, 33: 261–273 (1994), und *Pharm. Rev.*, 46: 157–203 (1994).

**[0053]** Jüngere Tieruntersuchungen legen nahe, dass die Zielausrichtung auf spezifische Subtypen von 5-HT-Rezeptoren zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten für Dysfunktionen der ableitenden Harnwege bieten könnten. Beispielsweise vermitteln von den verschiedenen Subtypen von 5-HT-Rezeptoren die 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren exzitatorische Wirkungen auf sympathische und somatische Reflexe unter Erhöhen des Auslasswiderstands. Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren an der Hemmung des Miktionsreflexes beteiligt sind (J. W. Downie (1999) *Pharmacological manipulation of central micturition circuitry. Curr. Opin. SPNS Inves. Drugs* 1: 23). Tatsächlich wurde gezeigt, dass eine Hemmung des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors 5-HT-vermittelte Kontraktionen im Kaninchendetrusor verringert (M. A. Khan et al. (2000) *Doxazosin modifies serotonin-mediated rabbit urinary bladder contraction. Potential clinical relevance. Urol. Res.* 28: 116).

**[0054]** Der hierin verwendete 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor bezeichnet natürlich vorkommende 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren (beispielsweise Säuger-5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren (beispielsweise humane (Homo sapiens) 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, murine (beispielsweise Ratte, Maus) 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren)) und Proteine mit einer Aminosäuresequenz, die gleich der eines natürlich vorkommenden 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors ist (beispielsweise rekombinante Proteine). Der Ausdruck umfasst natürlich vorkommende Varianten, wie Polymorph- oder Allelvarianten und Spleißvarianten.

**[0055]** Der Ausdruck 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist bezeichnet ein Mittel (beispielsweise ein Molekül, eine Verbindung), das die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorfunktion hemmen kann. Beispielsweise kann ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist die Bindung eines Liganden eines 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors an den Rezeptor hemmen und/oder eine durch den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor vermittelte Antwort hemmen (beispielsweise die Fähigkeit von 5-HT<sub>3</sub>, den von Bezold-Jarisch-Reflex hervorzurufen, verringern).

**[0056]** Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist kann die Bindung eines Liganden (beispielsweise eines natürlichen Liganden, wie Serotonin (5-HT<sub>3</sub>) oder eines anderen Liganden, wie GR65630) an einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor hemmen. Alternativ kann der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist an einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor binden. Beispielsweise kann der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist an einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor binden, wodurch die Bindung eines Liganden an den Rezeptor gehemmt wird und eine durch den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor vermittelte Antwort auf die Ligandbindung gehemmt

wird. Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist kann auch an einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor binden und dadurch eine durch den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor vermittelte Antwort hemmen.

**[0057]** 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten können durch ein beliebiges geeignetes Verfahren, beispielsweise ein Verfahren, das die Fähigkeit einer Verbindung zur Hemmung der Bindung eines Radioliganden an einen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor feststellt, (siehe beispielsweise Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997), und G. Kilpatrick et al., *Nature*, 330: 746–748 (1987)) und/oder deren Wirkung auf den 5-HT<sub>3</sub>-induzierten von Bezold-Jarisch (B-J)-Reflex in der Katze oder Ratte (nach den allgemeinen Verfahren gemäß der Beschreibung von Butler et al., *Br. J. Pharmacol.*, 94: 397–412 (1988), bzw. Ito et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280 (1): 67–72 (1997)) identifiziert und deren Aktivität festgestellt werden.

**[0058]** Die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität einer Verbindung kann nach dem Verfahren gemäß der Beschreibung in Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997), bestimmt werden. Insbesondere können die Bindungsassays zur Bestimmung der Bindung an den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor an N1E-115-Mausneuroblastomzellen (American Type Culture Collection (ATCC)-Hinterlegungsnummer CRL-2263) in 20 mmol/l HEPES-Puffer (pH = 7,4), der 150 mmol/l NaCl, 0,35 mmol/l radioaktiv markierten Liganden ([<sup>3</sup>H]GR65630) und die Testverbindung mit 6 oder mehr Konzentrationen enthält, bei 25°C 60 min durchgeführt werden. Die Reaktion wird durch rasche Vakuumfiltration auf Glasfaserfilter beendet. Auf dem Filter eingefangene Radioaktivität wird durch Szintillationsspektrometrie ermittelt. Die nichtspezifische Bindung wird unter Verwendung von 1 µmol/l MDL-7222 (endo-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-3, 5-dichlorbenzoat) bestimmt. IC<sub>50</sub>-Werte werden durch nichtlineare Regressionsanalyse berechnet. Die Affinitätskonstanten, Ki-Werte, werden aus den IC<sub>50</sub>-Werten unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung berechnet.

**[0059]** Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität, die genannt werden können, weisen eine Affinität für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor (Ki) des nicht mehr als etwa 250-fachen des Ki-Werts von Ondansetron für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor auf. Diese relative Aktivität gegenüber Ondansetron (Ki des Testmittels für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor/Ki von Ondansetron für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor) kann durch Testen der interessierenden Verbindung und von Ondansetron unter Verwendung eines geeigneten Assays unter kontrollierten Bedingungen, beispielsweise Bedingungen, die sich primär in Bezug auf das zu testende Mittel unterscheiden, bestimmt werden. Die relative Aktivität der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität kann nicht mehr als das etwa 200-fache der von Ondansetron, beispielsweise nicht mehr als das etwa 150-fache der von Ondansetron, beispielsweise nicht mehr als das etwa 100-fache der von Ondansetron, beispielsweise nicht mehr als das etwa 50-fache der von Ondansetron betragen. Die Verbindung mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität kann insbesondere eine relative Aktivität gegenüber Ondansetron von nicht mehr als etwa 10 aufweisen.

**[0060]** Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist kann aus Indisetron, YM-114 ((R)-2,3-Dihydro-1-[(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-1H-indol), Granisetron, Talipexol, Azasetron, Bemisetron, Tropisetron, Ramosetron, Ondansetron, Palonosetron, Lerisetron, Alosetron, N-3389, Zacoprid, Cilansetron, E-3620 ([3(S)-endo]-4-Amino-5-chlor-N-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-2[(1-methyl-2-butinyl)oxy]benzamid), Lintoprid, KAE-393, Itasetron, Zatosetron, Dolasetron, (±)-Zacoprid, (±)-Renzaprid, (–)-YM-060, DAU-6236, BI-MU-8 und GK-128 ([2-[2-Methylimidazol-1-yl)methyl]benzo[f]thiochromen-1-on-monohydrochloridhemihydrat]) ausgewählt sein.

**[0061]** Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist kann alternativ aus Indisetron, Granisetron, Azasetron, Bemisetron, Tropisetron, Ramosetron, Ondansetron, Palonosetron, Lerisetron, Alosetron, Cilansetron, Itasetron, Zatosetron und Dolasetron ausgewählt sein.

**[0062]** Die hierin verwendeten ableitenden Harnwege bezeichnen alle Teile des Harntrakts mit Ausnahme der Nieren.

**[0063]** Die hierin verwendete Störung der ableitenden Harnwege bezeichnet jede Störung, die die ableitenden Harnwege umfasst, wobei diese, ohne hierauf beschränkt zu sein, hyperaktive Blase, interstitielle Zystitis, Prostatitis, Prostatadynie und benigne Prostatahyperplasie umfasst.

**[0064]** Die hierin verwendete Blasenstörung bezeichnet jeden Zustand, der die Harnblase umfasst.

**[0065]** Der hier verwendete Ausdruck hyperaktive Blase bezeichnet eine chronische Störung infolge einer Überaktivität des Detrusors, wobei die Blase, während sie sich mit Harn füllt, zu frühzeitig eine Kontraktion initiiert, was durch ein oder mehrere Symptome von häufigem Harnlassen, Harndrang, Harndranginkontinenz, Nykturie oder Enuresis manifestiert wird. Eine hyperaktive Blase kann neurogen oder nichtneurogen sein.

**[0066]** Eine neurogene hyperaktive Blase (oder neurogene Blase) ist eine Art einer hyperaktiven Blase, die infolge einer Detrusorüberaktivität, die als Detrusorhyperreflexie bezeichnet wird, infolge neurologischer Störungen auftritt.

**[0067]** Eine nichtneurogene hyperaktive Blase tritt infolge einer Detrusorüberreaktivität, die als Detrusorinstabilität bezeichnet wird, auf. Eine Detrusorinstabilität kann durch nichtneurologische Anomalitäten, wie Blasensteine, eine Muskelerkrankung, eine Infektion der Harnwege oder Arzneistoffnebenwirkungen auftreten oder idiopathisch sein.

**[0068]** Interstitielle Zystitis wird hierin im herkömmlichen Sinn so verwendet, dass sie eine Störung bezeichnet, die mit Symptomen verbunden ist, die Reizentleerungssymptome, häufiges Harnlassen, Harndrang, Nykturie, suprapubale Schmerzen und/oder Beckenschmerzen, die mit Entleerung im Zusammenhang stehen und dadurch gelindert werden, umfassen können.

**[0069]** Das hierin verwendete häufige Harnlassen bezeichnet ein häufigeres Urinieren als es der Patient wünscht. Da eine beträchtliche Variation zwischen Personen in Bezug auf die Zahl der Male pro Tag, die ein Individuum wohl normalerweise uriniert, existiert, ist "häufiger als es der Patient wünscht" ferner als eine größere Zahl von Malen pro Tag als die historische Grundlinie des Patienten definiert. "Historische Grundlinie" ist ferner als die mittlere Zahl von Malen, die der Patient pro Tag während eines normalen oder gewünschten Zeitraums urinierte, definiert.

**[0070]** Der hier verwendete Harndrang bezeichnet einen plötzlichen starken Drang zu urinieren mit einer geringen oder keiner Chance, das Urinieren aufzuschieben.

**[0071]** Die hierin verwendete Harndranginkontinenz (auch als Dranginkontinenz bezeichnet) bezeichnet unfreiwilligen Harnabgang in Verbindung mit Harndrang.

**[0072]** Die hierin verwendete Nykturie bezeichnet das Aufwachen aus dem Schlaf und Urinieren mit größerer Häufigkeit als es der Patient wünscht.

**[0073]** Die hierin verwendete Enuresis bezeichnet die unfreiwillige Harnausscheidung, die vollständig oder unvollständig sein kann. Nächtliche Enuresis bezeichnet Enuresis, die während des Schlafs auftritt. Diurnale Enuresis bezeichnet Enuresis, die im wachen Zustand auftritt.

**[0074]** Die hierin verwendete Stressinkontinenz oder Stressharninkontinenz bezeichnet einen medizinischen Zustand, wobei Urin abgeht, wenn eine Person hustet, niest, lacht, trainiert, schwere Objekte hebt oder etwas tut, das Druck auf die Blase ausübt.

**[0075]** Die hierin verwendete Prostatitis bezeichnet jede Art einer Störung, die mit einer Entzündung der Prostata in Verbindung steht, wobei diese chronische und akute bakterielle Prostatitis und chronische nichtbakterielle Prostatitis umfasst und die üblicherweise mit Symptomen von häufigem Harnlassen und/oder Harndrang in Verbindung steht.

**[0076]** Akute und chronische bakterielle Prostatitis werden hierin im herkömmlichen Sinn derart verwendet, dass sie eine Störung bezeichnen, die durch eine Entzündung der Prostata und Bakterieninfektion der Prostata, die üblicherweise mit Symptomen von Schmerz, häufigem Harnlassen und/oder Harndrang verbunden sind, gekennzeichnet ist. Eine chronische bakterielle Prostatitis unterscheidet sich von einer akuten bakteriellen Prostatitis auf der Basis der wiederkehrenden Natur der Störung. Chronische nichtbakterielle Prostatitis wird hierin im herkömmlichen Sinn derart verwendet, dass sie eine Störung bezeichnet, die durch eine Entzündung der Prostata, die unbekannter Ätiologie ist, die vom Vorhandensein einer übermäßigen Menge von Entzündungszellen in Prostatasekretoren begleitet ist, was üblicherweise nicht häufig mit einer Bakterieninfektion der Prostata in Verbindung gebracht wird, und üblicherweise mit den Symptomen Schmerz, häufiges Harnlassen und/oder Harndrang verbunden ist, gekennzeichnet ist.

**[0077]** Prostatadynie ist eine Störung, die die Symptome einer Prostatitis mit fehlender Entzündung der Prostata, Bakterieninfektion der Prostata und fehlenden erhöhten Spiegeln von Entzündungszellen in Prostatasekretoren nachahmt. Prostatadynie kann mit den Symptomen Schmerz, häufiges Harnlassen und/oder Harndrang verbunden sein.

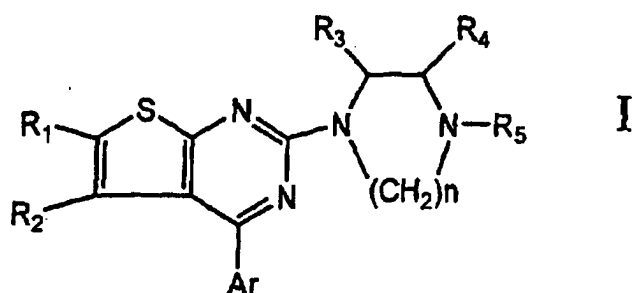
**[0078]** Benigne Prostatahyperplasie wird hierin im herkömmlichen Sinn derart verwendet, dass sie eine Stö-

zung bezeichnet, die mit einer gutartigen Vergrößerung der Prostata drüse verbunden ist, die mit häufigem Harnlassen, Harndrang, Harninkontinenz, Nykturie und/oder verringerter Harnkraft und Fließgeschwindigkeit verbunden sein kann.

**[0079]** Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung, die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer(NARI)aktivität aufweist, wobei die Verbindung die im folgenden definierte Formel I aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mindestens einem Symptom einer Störung der ableitenden Harnwege in einem eine Behandlung benötigenden Subjekt, wobei das Symptom aus der Gruppe von häufigem Harnlassen, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist. Das Verfahren umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I, die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer(NARI)aktivität aufweist, an ein eine Behandlung benötigendes Subjekt.

**[0080]** Die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität sind Thieno[2,3-d]pyrimidinderivate. Derartige Verbindungen sind in US-Patent 4 695 568 beschrieben.

**[0081]** Die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität werden durch die Formel I:



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe stehen oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, eine Cycloalkylengruppe mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe stehen;

R<sub>5</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,



oder -C(O)-NH-R<sub>6</sub> steht,

worin m für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, X für Halogen steht und R<sub>6</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht;

Ar für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe steht und

n für 2 oder 3 steht;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben dargestellt.

**[0082]** Eine substituierte Phenyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe bezeichnet eine Phenyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe, in der mindestens eines der zur Substitution verfügbaren Wasserstoffatome durch eine andere Gruppe als Wasserstoff (d.h. eine Substituentengruppe) ersetzt ist. Mehrere Substituentengruppen können an dem Phenyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylring vorhanden sein. Wenn mehrere Substituenten vorhanden sind, können die Substituenten gleich oder verschieden sein und die Substitution kann an einer der substituierbaren Positionen am Ring sein. Substituentengruppen können beispielsweise ein Halogenatom (Fluor, Chlor, Brom oder Iod); eine Alkylgruppe, beispielsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, wie eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- oder Hexylgruppe; eine Alkoxygruppe, beispielsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy; eine Hydroxygruppe; eine Nitrogruppe; eine Aminogruppe; eine Cyanogruppe; oder eine alkylsubstituierte Aminogruppe, wie eine Methylamino-, Ethylamino-, Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe, sein.

**[0083]** Eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bezeichnet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen. Beispielsweise kann die C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ein geradkettiges Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl und dgl., sein. Alternativ kann die Alkylgruppe verzweigt, beispielsweise eine Isopropyl- oder tert-Butylgruppe, sein.

**[0084]** Halogen bezeichnet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

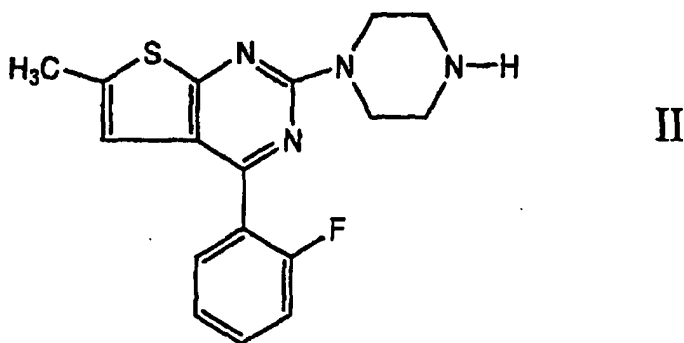
**[0085]** In einer speziellen Ausführungsform werden die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität durch die Formel I, worin R<sub>1</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht und Ar für ein substituiertes Phenyl steht, dargestellt. In dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, wenn die Phenylgruppe mit einem Halogen substituiert ist.

**[0086]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität durch die Formel I, worin n 2 ist, R<sub>1</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht und Ar für ein substituiertes Phenyl steht, dargestellt. Vorzugsweise ist die Phenylgruppe mit einem Halogen substituiert und die Alkylgruppe von R<sub>1</sub> eine Methylgruppe.

**[0087]** In einer noch weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität durch die Formel I, worin R<sub>1</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe oder ein Halogen steht und Ar für ein unsubstituiertes Phenyl steht, dargestellt. Ferner kann, wenn R<sub>1</sub> für eine Alkylgruppe steht und Ar für ein unsubstituiertes Phenyl steht, R<sub>2</sub> auch ein Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe sein.

**[0088]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität durch die Formel I, worin n 2 ist, R<sub>1</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht und Ar für ein unsubstituiertes Phenyl steht, dargestellt. In einer speziellen Ausführungsform, worin n 2 ist, R<sub>1</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht und Ar für ein unsubstituiertes Phenyl steht, kann R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe sein.

**[0089]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität durch die Strukturformel II:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben dargestellt. Diese Verbindung wird häufig als MCI-225 bezeichnet, auch als DDP-225 bezeichnet. Der chemische Name der in der Formel angegebenen Struktur ist 4-(2-Fluorphenyl)-6-methyl-2-(1-piperazinyl)thieno[2,3-d]pyrimidin.

**[0090]** In einer Ausführungsform kann die Störung der ableitenden Harnwege aus der Gruppe von überaktiver Blase, interstitieller Zystitis, Prostatitis, Prostatadynie und benigner Prostatahyperplasie ausgewählt sein.

**[0091]** In einer weiteren Ausführungsform ist die Störung der ableitenden Harnwege eine hyperaktive Blase.

**[0092]** In einer noch weiteren Ausführungsform ist die Störung der ableitenden Harnwege interstitielle Zystitis.

**[0093]** In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Verfahren ferner das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge von einem (d.h. einem oder mehreren) zusätzlichen therapeutischen Mitteln.

**[0094]** Die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität der Strukturformeln I und II sind zur Behandlung von mindestens einem Symptom einer Störung der ableitenden Harnwege, das aus der Gruppe von häufigem Harnlassen, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist, aufgrund der zweifachen therapeutischen Wirkungsweisen, die sie zeigen können, verwendbar. Das heißt, die einzigartige Fähigkeit zur Modulation der Funktion von sowohl dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor als auch dem Noradrenalinwiederaufnahmemechanismus kann ein verstärktes Behandlungsprotokoll für das einer Behandlung unterzogene Subjekt ergeben. Beispielsweise kann die Fähigkeit zur Behandlung von mindestens einem Symptom einer Störung der ableitenden Harnwege durch Modulation von sowohl peripheren als auch zentralen Effekten eine verstärkte Behandlung ergeben.

**[0095]** In einer bevorzugten Ausführungsform besitzen die Verbindungen mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität der Formel I und II eine oder mehrere Eigenschaften, die aus der Gruppe von

- a) einem im wesentlichen Fehlen anticholinerger Wirkungen,
- b) selektiver Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und
- c) selektiver Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme im Vergleich zur Hemmung der Dopaminwiederaufnahme

ausgewählt sind.

**[0096]** Beispielsweise wurde gezeigt, dass die spezielle Verbindung MCI-225 ein selektiver NARI- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist mit im wesentlichen keiner anticholinerger Aktivität ist.

**[0097]** Eguchi et al., *Arzneim.-Forschung/Drug Res.*, 47 (12): 1337–47 (1997), berichteten Hemmkonstanten für MCI-225 für die Aufnahme der [<sup>3</sup>H]Monoaminneurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin in verschiedenen Rattenhirngewebe. Insbesondere hemmte MCI-225 die Aufnahme von [<sup>3</sup>H]NA und [<sup>3</sup>H]5-HT durch Synaptosome von Rattenhypothalamusgewebe mit Hemmkonstanten von Ki = 35,0 nmol/l bzw. Ki = 491 nmol/l. Ferner hemmte MCI-225 die Aufnahme von [<sup>3</sup>H]NA und [<sup>3</sup>H]5-HT durch Synaptosome von Rattenkortexgewebe mit Hemmkonstanten von Ki = 0,696 nmol/l bzw. Ki = 1070 nmol/l. Es wurde auch berichtet, dass MCI-225 die Aufnahme von Serotonin durch Synaptosome von Rattenhippocampusgewebe mit einer Hemmkonstante von Ki = 244 nmol/l hemmt. Ferner wurde eine MCI-225-Hemmkonstante für die Aufnahme von [<sup>3</sup>H]DA durch Synaptosome aus Rattenstriatumgewebe von Ki = 14800 berichtet. MCI-225 hemmte Monoaminoxidase-A(MAO-A)- und Monoaminoxidase-B(MAO-B)-Aktivitäten nicht.

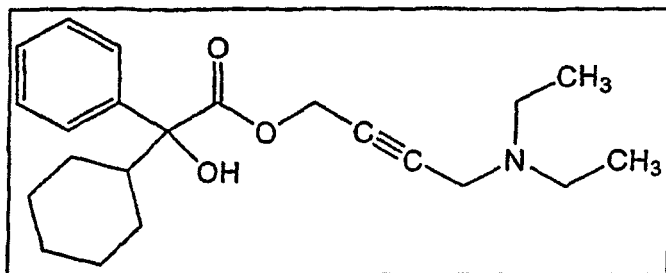
**[0098]** Im Hinblick auf 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität berichteten Eguchi et al., dass MCI-225 hohe Aktivität für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor (Ki von weniger als 100 nmol/l) im Vergleich zu den anderen getesteten Rezeptoren zeigte. Ferner zeigte MCI-225 Affinität für den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor ähnlich dem für Ondansetron in dem gleichen Ligandenbindungsassay berichteten. Kurz gesagt wurde die Hemmung der Bindung eines radioaktiv markierten Liganden durch MCI-225 unter Verwendung einer geeigneten Kombination von Radioligand und Gewebe für den interessierenden Rezeptor bestimmt. Die getesteten Rezeptoren umfassten α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1C</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>4</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>-, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, Muskarin-, M<sub>1</sub>-, M<sub>2</sub>-, M<sub>3</sub>-, Nicotin-, H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, GABA-A-, GABA-B-, BZP-, nichtselektiven Opiat-, Opiat-K-, Opiat-μ-, Opiat-δ-, CRF (Corticotropin Releasing Factor)- und Glucocorticoidrezeptor. Die IC<sub>50</sub>-Werte, die für MCI-225 für diese zusätzlichen Rezeptoren bestimmt wurden, waren alle größer als 1 μmol/l.

**[0099]** Zusätzliche therapeutische Mittel, die zur Verwendung bei den hierin beschriebenen Verwendungszwecken geeignet sind, können beispielsweise ein Antimuskarinikum (beispielsweise Oxybutynin, DITROPAN®, Tolterodin, Flavoxat, Propiverin, Tospium); ein Mukosaoberflächenschutzmittel (beispielsweise ELMI-ROTON®); ein Antihistaminikum (beispielsweise Hydroxyzinhydrochlorid oder Pamoat); ein Antikonvulsivum (beispielsweise NEURONTIN® und KLONOPIN®); ein Muskelrelaxantium (beispielsweise VALIUM®); ein Blasen-Antispasmodikum (beispielsweise URIMAX®); ein tricyclisches Antidepressivum (beispielsweise Imipramin); ein Stickoxid-donor (beispielsweise Nitroprussid), ein β<sub>3</sub>-Adrenorezeptoragonist, ein Bradykininrezeptorantagonist, ein Neurokininrezeptorantagonist, ein Natriumkanalmodulator, beispielsweise TTX-R-Natriumkanalmodulator und/oder aktivitätsabhängiger Natriumkanalmodulator, und ein Cav2.2-Untereinheit-Calciumkanalmodulator sein. Allgemein ist das zusätzliche therapeutische Mittel eines, das zur Behandlung der interessierenden Störung verwendbar ist. Vorzugsweise bewirkt das zusätzliche therapeutische Mittel keine Verringerung der Wirkungen des primären Mittels bzw. der primären Mittel und/oder eine Verstärkung der Wirkung des primären Mittels bzw. der primären Mittel.

**[0100]** Die Verwendung eines zusätzlichen therapeutischen Mittels in Kombination mit dem primären Mittel (d.h. einer Verbindung der Formel I mit 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität) kann dazu führen, dass weniger von einem der primären Mittel und/oder weniger von dem zusätzlichen Mittel zum Erreichen der therapeutischen Wirksamkeit benötigt wird. In einigen Fällen kann die Verwendung von weniger an einem Mittel insofern vorteilhaft sein, als sie eine Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen ergibt.

**[0101]** Der hier verwendete Ausdruck "Antimuskarinmittel" soll jeden Muskarinacetylcholinrezeptorantagonist bedeuten. Falls nicht anders angegeben, sollen die Ausdrücke "Anticholinergikum", "Antinikotinikum" und "Antimuskarinikum" Anticholinergika, Antinikotinka und Antimuskarinika gemäß der späteren Offenbarung hierin sowie Säuren, Salze, Ester und Amide derselben bedeuten. Ferner ist klar, dass beliebige Salze, Ester oder Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv sind.

**[0102]** Insbesondere ist Oxybutynin, das auch als 4-Diethylamino-2-butynylphenylcyclohexylglykolat bekannt ist, ein bevorzugtes Antimuskarinikum. Es weist die folgende Struktur auf:



Ditropan® (Oxybutyninchlorid) ist das d,l-racemische Gemisch der obigen Verbindung, von der bekannt ist, dass sie spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur ausübt und die muskarinische Wirkung von Acetylcholin auf die glatte Muskulatur hemmt. Es wurde auch gezeigt, dass Metabolite und Isomere von Oxybutynin eine gemäß der vorliegenden Erfindung verwendbare Aktivität aufweisen. Beispiele umfassen N-Desethyl-oxybutynin und S-Oxybutynin (siehe beispielsweise US-Patent 5 736 577 und 5 532 278).

**[0103]** Weitere Verbindungen, die als Antimuskarinika identifiziert wurden und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, umfassen:

- a. Darifenacin (Daryon®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- b. Solifenacin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- c. YM-905 (Solifenacinsuccinat) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- d. Solifenacinmonohydrochlorid oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- e. Tolterodin (Detrol®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- f. Propiverin (Detrunorm®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- g. Propanthelinbromid (Pro-Banthine®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- h. Hyoscyaminsulfat (Levsin®, Cystospaz®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- i. Dicyclominhydrochlorid (Bentyl®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- j. Flavoxathydrochlorid (Urispas®) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- k. d,l(racemisches)-4-Diethylamino-2-butynylphenylcyclohexylglykolat oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- l. (R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropanamin-L-hydrogentartrat oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- m. (+)-(1S,3'R)-Chinuclidin-3'-yl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-carboxylatmonosuccinat oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- n. alpha(+)-4-(Dimethylamino)-3-methyl-1,2-diphenyl-2-butanolpropionat oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- o. 1-Methyl-4-piperidyl-diphenylpropoxyacetat oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- p. 3-Hydroxyspiro[1H,5H-nortropan-8,1'-pyrrolidiniumbenzilat oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- q. 4-Amino-piperidin enthaltende Verbindungen gemäß der Offenbarung in Diouf et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 2535-9;
- r. Pirenzipin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- s. Methoctramin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- t. 4-Diphenylacetoxy-N-methylpiperidinmethiodid;
- u. Tropicamid oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- v. (2R)-N-[1-(6-Aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2-[(1R)-3,3-difluorocyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamid oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- w. PNU-200577 ((R)-N,N-Diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-hydroxymethylphenyl)-3-phenylpropanamin) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- x. KRP-197 (4-(2-Methylimidazolyl)-2,2-diphenylbutyramid) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- y. Fesoterodin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben; und
- z. SPM 7605 (der aktive Metabolit von Fesoterodin) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben.

**[0104]** Die Identifizierung weiterer Verbindungen, die antimuskarinische Aktivität aufweisen und daher in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Durchführen von Muskarinrezeptorbindungsspezifitäts-

untersuchungen gemäß der Beschreibung bei Nilvebrant (2002) Pharmacol. Toxicol. 90: 260–7 oder Zystometrieuntersuchungen gemäß der Beschreibung bei Modiri et al. (2002) Urology 59: 963–8 bestimmt werden.

**[0105]** Der Ausdruck " $\beta_3$ -Adrenorezeptoragonist" wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Verbindung bezeichnet, die an  $\beta_3$ -Adrenorezeptoren bindet und agonistisch auf diese wirkt. Falls nicht anders angegeben, soll der Ausdruck " $\beta_3$ -adrenerger Agonist"  $\beta_3$ -adrenerge Agonistenmittel gemäß der weiteren Offenbarung hierin sowie Säuren, Salze, Ester und Amide derselben umfassen. Ferner ist selbstverständlich, dass alle Salze, Ester oder Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv sind.

**[0106]** Verbindungen, die als  $\beta_3$ -adrenerge Agonistenmittel identifiziert wurden und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, umfassen:

- a. TT-138 und Phenylethanolaminverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 069 176, PCT-Veröffentlichung WO 97/15549 und erhältlich von Mitsubishi Pharma Corp. oder Säuren, Salze, Ester und Amide derselben;
- b. FR-148174 und Propanolaminderivate gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 495 546 und 6 391 915 und erhältlich von Fujisawa Pharmaceutical Co. oder Säuren, Salze, Ester und Amide derselben;
- c. KUC-7483, erhältlich von Kissei Pharmaceutical Co., oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- d. 4'-Hydroxynorephedrinderivate, wie 2-2-Chlor-4-(2-((1S,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-ethylamino)ethyl)phenoxyessigsäure, gemäß der Offenbarung in Tanaka et al. (2003) J. Med. Chem. 46: 105–12 oder Säuren, Salze, Ester und Amide derselben;
- e. 2-Amino-1-phenylethanolverbindungen, wie BRL35135 ((R\*R\*)-(±)-[4-[2-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl]phenoxy]essigsäuremethylesterhydrobromidsalz gemäß der Offenbarung in der japanischen Patentveröffentlichung Nr. 26744 von 1988 und der europäischen Patentveröffentlichung Nr. 23385) und SR58611A ((RS)-N-(7-Ethoxycarbonylmethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethanaminhydrochlorid gemäß der Offenbarung in der offengelegten japanischen Patentveröffentlichung Nr. 66152 von 1989 und der offengelegten europäischen Patentveröffentlichung Nr. 255415), oder Säuren, Salze, Ester und Amide derselben;
- f. GS 332 (Natrium-(2R)-[3-[3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]acetat) gemäß der Offenbarung in Iizuka et al. (1998) J. Smooth Muscle Res. 34: 139–49 oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- g. BRL-37344 (4-[2-(2-Hydroxy-(3-chlorphenyl)ethyl)amino]propyl]phenoxyacetat) gemäß der Offenbarung in Tsujii et al. (1998) Physiol. Behav. 63: 723–8 und erhältlich von GlaxoSmithKline oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- h. BRL-26830A gemäß der Offenbarung in Takahashi et al. (1992) Jpn Circ. J. 56: 936–42 und erhältlich von GlaxoSmithKline oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- i. CGP 12177 (4-[3-tert-Butylamino-2-hydroxypropoxy]benzimidazol-2-on) (ein 1/2-adrenerger Antagonist, für den berichtet wurde, dass er als Agonist für den 3-Adrenorezeptor wirkt) gemäß der Beschreibung in Tavernier et al. (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 263: 1083–90 und erhältlich von Ciba-Geigy oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- j. CL 316243 (R,R-5-[2-[[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]propyl]-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxylat) gemäß der Offenbarung in Berlan et al. (1994) J. Pharmacol. Exp. Ther. 268: 1444–51 oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- k. Verbindungen mit 3-adrenerger Agonistenaktivität gemäß der Offenbarung in der US-Patentanmeldung 20030018061 oder Säuren, Salze, Ester und Amide derselben;
- l. ICI 215001 HCl ((S)-4-[2-Hydroxy-3-phenoxypropylaminoethoxy]phenoxyessigsäurehydrochlorid) gemäß der Offenbarung in Howe (1993) Drugs Future 18: 529 und erhältlich von AstraZeneca/ICI Labs oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- m. ZD 7114 HCl (ICI D7114; (S)-4-[2-Hydroxy-3-phenoxypropylaminoethoxy]-N-(2-methoxyethyl)phenoxyacetamid-HCl) gemäß der Offenbarung in Howe (1993) Drugs Future 18: 529 und erhältlich von AstraZeneca/ICI Labs oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- n. Pindolol (1-(1H-Indol-4-yloxy)-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol) gemäß der Offenbarung in Blin et al. (1994) Mol. Pharmacol. 44: 1094 oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- o. (S)-(-)-Pindolol ((S)-1-(1H-Indol-4-yloxy)-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol) gemäß der Offenbarung in Walter et al. (1984) Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 327: 159 und Kalkman (1989) Eur. J. Pharmacol. 173: 121 oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- p. SR 59230A HCl (1-(2-Ethylphenoxy)-3-[[[(1S)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl]amino]-(2S)-2-propanolhydrochlorid) gemäß der Offenbarung in Manara et al. (1995) Pharmacol. Comm. 6: 253 und Manara et al. (1996) Br. J. Pharmacol. 117: 435 und erhältlich von Sanofi-Midy oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben;
- q. SR 58611 (N[2s]7-Carb-ethoxymethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth)-(2r)-2-hydroxy-2-(3-chlorphenyl)etha-

minhydrochlorid) gemäß der Offenbarung in Gauthier et al. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290: 687–693 und erhältlich von Sanofi Research; und  
r. YM178, erhältlich von Yamanouchi Pharmaceutical Co., oder Säuren, Salze, Ester und Amide desselben.

**[0107]** Die Identifizierung weiterer Verbindungen, die  $\beta_3$ -adrenerge Agonistaktivität aufweisen und daher in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Durchführen von Radioligandbindungsassays und/oder Kontraktilitätsuntersuchungen gemäß der Beschreibung bei Zilberfarb et al. (1997) J. Cell Sci. 110: 801–807; Takeda et al. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1367–1373; und Gauthier et al. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290: 687–693, festgestellt werden.

**[0108]** Ferner umfassen Mittel zur Verwendung als zusätzliche therapeutische Mittel Natriumkanalmodulatoren, beispielsweise TTX-R-Natriumkanalmodulatoren und/oder aktivitätsabhängige Natriumkanalmodulatoren. TTX-R-Natriumkanalmodulatoren zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung umfassen Verbindungen, die Nav1.8- und/oder Nav1.9-Kanäle modulieren oder mit diesen Wechselwirken.

**[0109]** Natriumkanalmodulatoren, die zur Verwendung bei der praktischen Durchführung der Erfindung geeignet sind, umfassen Propionamide, wie Ralfinamid (NW-1029) (gemäß der Offenbarung in US 5 236 957 und US 5 391 577), das auch als (+)-2(S)-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propionamid bekannt ist, und Salfinamid (gemäß der Offenbarung in US 5 236 957 und US 5 391 577), das auch als 2(S)-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propionamidmethansulfonat bekannt ist.

**[0110]** Weitere Natriumkanalmodulatoren umfassen beispielsweise N-Phenylalkyl-substituierte  $\alpha$ -Aminocarboxamidderivate zusätzlich zu Ralfinamid und Salfinamid gemäß der Offenbarung in US 5 236 957; weitere N-Phenylalkyl-substituierte  $\alpha$ -Aminocarboxamidderivate zusätzlich zu Ralfinamid und Salfinamid gemäß der Offenbarung in US 5 391 577; substituierte 2-Benzylamino-2-phenyl-acetamidverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 303 819; Aryldiazine und Aryltriazine wie Sipatrigin (BW-619C, gemäß der Offenbarung in US 5 684 005), das auch als 4-Amino-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-(2,3,5-trichlorphenyl)pyrimidin bekannt ist; 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-5-(2,3,5-trichlorphenyl)pyrimidin-4-amin; Lamotrigin (gemäß der Offenbarung in US 4 602 017), das auch als 6-(2,3-Dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-3,5-diamin bekannt ist; GW-273293 (gemäß der Offenbarung in US 6 599 905), das auch als 3-(2,3,5-Trichlorphenyl)pyrazin-2,6-diamin bekannt ist; 4030W92 (gemäß der Offenbarung in US 6 124 308), das auch als 5-(2,3-Dichlorphenyl)-5-(fluormethyl)pyrimidin-2,4-diamin bekannt ist; Carbamazepin (gemäß der Offenbarung in US 2 948 718), das auch als 5H-Dibenz[d,f]azepin-5-carboxamid bekannt ist; Oxcarbazepin (gemäß der Offenbarung in US 3 642 775), das auch als 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid bekannt ist; Licarbazepin (gemäß der Offenbarung in DE 2 011 045), das auch als ( $\pm$ )-10-Hydroxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid bekannt ist; BIA-2-093 (gemäß der Offenbarung in US 5 753 646), das auch als Essigsäure-5-carbamoyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-10(S)-yl-ester bekannt ist; ADCI (gemäß der Offenbarung in US 5 196 415), das auch als ( $\pm$ )-5,10-Imino-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-carboxamid bekannt ist; Phenytoinnatrium (gemäß der Offenbarung in US 2 409 754) und OROS®-Phenytoin (gemäß der Offenbarung in US 4 260 769), die auch als 5,5-Diphenylhydantoinnatriumsalz und 5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidindionsalz bekannt sind; Fosphenytoinnatrium (gemäß der Offenbarung in US 4 260 769) und Phosphenytoinnatrium, die auch als 3-(Hydroxymethyl)-5,5-diphenylhydantoinphosphatesterdinatriumsalz und 5,5-Diphenyl-3-[(phosphonoxy)methyl]-2,4-imidazolidindiondinatriumsalz bekannt sind; Pilsicainidhydrochlorid und Analoga desselben (gemäß der Offenbarung in US 4 564 624), das auch als N-(2,6-Dimethylphenyl)-8-pyrrolizidinacetamidhydrochlorid bekannt ist; N-(2,6-Dimethylphenyl)-1-azabicyclo[3.3.0]octan-5-acetamidhydrochlorid; Tocainid (gemäß der Offenbarung in DE 2 235 745), das auch als 2-Amino-N-(2,6-dimethylphenyl)propanamidhydrochlorid bekannt ist; Flecainid (gemäß der Offenbarung in US 3 900 481), das auch als N-(2-Piperidylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzamidmonoacetat bekannt ist; Mexiletinhydrochlorid (gemäß der Offenbarung in US 3 954 872), das auch als 1-(2,6-Dimethylphenoxy)-2-propanaminhydrochlorid bekannt ist; Ropivacainhydrochlorid (gemäß der Offenbarung in der PCT-Veröffentlichung WO 85/00599), das auch als (–)-(S)-N-(n-Propyl)piperidin-2-carbonsäure-2,6-xylididhydrochloridmonohydrat bekannt ist; (–)-(S)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-1-propylpiperidin-2-carboxamidhydrochloridmonohydrat; (–)-(S)-1-Propyl-2',6'-pipecoloxylididhydrochloridmonohydrat; Lidocain (gemäß der Offenbarung in US 2 441 498), das auch als 2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid bekannt ist; Mepivacain (gemäß der Offenbarung in US 2 799 679), das auch als N-(2,6-Dimethylphenyl)-1-methyl-2-piperidincarboxamid bekannt ist; Bupivacain (gemäß der Offenbarung in US 2 955 111), das auch als 1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidincarboxamid bekannt ist; Prilocain (gemäß der Offenbarung in US 3 160 662), das auch als N-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)propanamid bekannt ist; Etidocain (gemäß der Offenbarung in US 3 812 147), das auch als N-(2,6-Dimethylphenyl)-1-methyl-2-piperidincarboxamid bekannt ist; Tetracain (gemäß der Offenbarung in US 1 889 645), das auch als 4-(Butylamino)benzoesäure-2-(diethylamino)ethylester bekannt ist; Dibucain (gemäß der Offenba-

rung in US 1 825 623), das auch als 2-Butoxy-N-[2-(diethylamino)-ethyl]-4-chinolincarboxamid bekannt ist; Soretolid, das auch als 2,6-Dimethyl-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzamid bekannt ist; RS-132943 (gemäß der Offenbarung in US 6 110 937, das auch als 3(S)-(4-Brom-2,6-dimethylphenoxy-methyl)-1-methylpiperidinhydrochlorid bekannt ist.

**[0111]** Die Identifizierung weiterer Mittel, die Affinität für TTX-R-Natriumkanäle oder mit TTX-R-Natriumkanälen in Verbindung stehende Proteine aufweisen und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Verfahren, die die funktionale TTX-R-Kanalaktivität, beispielsweise den Natriumfluss, gemäß der Offenbarung in Stallcup, WB (1979) J. Physiol. 286: 525–40, ermitteln, oder elektrophysiologische Ansätze gemäß der Offenbarung in Weiser und Wilson (2002) Mol. Pharmacol. 62: 433–438, festgestellt werden. Die Identifizierung anderer Mittel, die eine aktivitätsabhängige Modulation von Natriumkanälen zeigen und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Verfahren gemäß der Offenbarung in Li et al. (1999) Molecular Pharmacology 55: 134–141 festgestellt werden.

**[0112]** Ferner umfassen Mittel zur Verwendung als zusätzliche therapeutische Mittel "Cav2.2-Untereinheit-Calciumkanalmodulatoren", die zur Bindung an die Cav2.2-Untereinheit eines Calciumkanals unter Hervorrufen einer physiologischen Wirkung, wie Öffnen, Schließen, Blockierung, Hochregulation der Expression oder Herabregulation der Expression des Kanals, fähig sind. Falls nicht anders angegeben, soll der Ausdruck "Cav2.2-Untereinheit-Calciumkanalmodulator" Aminosäureverbindungen, Peptid-, Nichtpeptid-, peptidomimetische, organische Verbindungen eines geringen Molekulargewichts und andere Verbindungen, die die Cav2.2-Untereinheit eines Calciumkanals (beispielsweise ein Bindungsereignis) oder mit der Cav2.2-Untereinheit eines Calciumkanals in Verbindung stehende Proteine (beispielsweise ein Bindungsereignis) wie Ankerproteine, modulieren oder mit diesen Wechselwirken, sowie Salze, Ester und Amide derselben umfassen. Ferner sind selbstverständlich alle Salze, Ester und Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv.

**[0113]** Cav2.2-Untereinheit-Calciumkanalmodulatoren, die als zusätzliches therapeutisches Mittel bei der praktischen Durchführung der Erfindung verwendbar sind, umfassen:

- a. w-Conotoxin GVIA oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- b. w-Conotoxin MVIIA oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- c. w-Conotoxin CNVIIA oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- d. w-Conotoxin CVID oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- e. w-Conotoxin AM336 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- f. Cilnidipin oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- g. Amlodipin oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- h. L-Cysteinderivat 2A oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- i. w-Agatoxin IVA oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- j. N,N-Dialkyl-dipeptidylamine oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- k. Levetiracetam oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben; und
- l. Ziconotid (SNX-111) oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- m. (S)-alpha-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid (das im folgenden angegeben ist) und gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 943 639, 4 837 223 und 4 696 943 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- n. substituierte Peptidylamine gemäß der Offenbarung in der PCT-Veröffentlichung WO 98/54123 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- o. PD-173212 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- p. Reduzierte Dipeptidanaloga gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 316 440 und PCT-Veröffentlichung WO 00/06559 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- q. Aminosäurederivate gemäß der Offenbarung in der PCT-Veröffentlichung WO 99/02146 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- r. Benzazepinderivate gemäß der Offenbarung in der japanischen Veröffentlichung JP 2002363163 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- s. Verbindungen gemäß der Offenbarung in der PCT-Veröffentlichung WO 02/36567 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- t. Verbindungen gemäß der Offenbarung in der PCT-Veröffentlichung WO 03/018561 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben; u. Verbindungen gemäß der Offenbarung in der US-Patentveröffentlichung Nr. 2004009991 und PCT-Veröffentlichung WO 02/22588 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid desselben;
- v. Dihydropyridinderivate gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 610 717, der US-Patentveröffentlichung 2002193605 und PCT-Veröffentlichung WO 00/78720 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid derselben;

ben;

w. Diarylalken- und Diarylalkanderivate gemäß der Offenbarung in der PCT-Veröffentlichung WO 03/018538 oder ein Salz, Enantiomer, Ester oder Amid derselben.

**[0114]** Zusätzliche Cav2.2-Untereinheit-Calciumkanalmodulatoren, die als zusätzliches therapeutisches Mittel in der praktischen Durchführung der Erfindung verwendbar sind, umfassen Nichtpeptid- und peptidomimetische arzneistoffähnliche Moleküle, die an Cav2.2 enthaltende Calciumkanäle binden, gemäß der Offenbarung in Lewis et al. (2000) J. Biol. Chem. 10: 35335–44; Smith et al. (2002) Pain 96: 119–27; Takahara et al. (2002) Eur. J. Pharmacol 434: 43–7; Favreau et al. (2001) Biochemistry, 40: 14567–575; Seko et al. (2001) Bioorg. Med. Chem. Lett. 11: 2067–70; Hu et al. (2000) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 1203–12; Lew et al. (1997) J. Biol. Chem. 272: 12014–23. Selbstverständlich umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung beliebiger pharmazeutisch akzeptabler, pharmakologisch aktiver Salze, Enantiomere, Ester und Amide der im vorhergehenden genannten Verbindungen.

**[0115]** Die Identifizierung anderer Mittel, die Affinität für die Cav2.2-Untereinheit eines Calciumkanals aufweisen und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch die Durchführung von Cav2.2-Untereinheit-Bindungsaffinitäts-, elektrophysiologischen und/oder anderen Screeningverfahren gemäß der Beschreibung in Feng et al. (J. Biol. Chem., 278: 20171–20178, 2003), Feng et al. (J. Biol. Chem., 276: 15728–15735, 2001), Favreau et al. (Biochemistry, 40: 14567–575, 2001) und/oder US-Patent 6 387 897, das NeuroMed Technologies Inc. zugeschrieben ist, bestimmt werden.

**[0116]** Der Ausdruck "Spasmolytikum" (auch als "Antispasmodikum" bekannt) wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Verbindung bezeichnet, die Muskelspasmen, insbesondere der glatten Muskulatur, mildert oder verhindert. Falls nicht anders angegeben, soll der Ausdruck "Spasmolytikum" Spasmolytika, die des weiteren hierin offenbart sind, sowie Säuren, Salze, Ester und Amide derselben umfassen. Ferner ist selbstverständlich, dass alle Salze, Ester oder Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv sind. Allgemein wird impliziert, dass Spasmolytika Wirksamkeit bei der Behandlung von Blasenstörungen aufweisen (siehe beispielsweise Takeda et al. (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 293: 939–45).

**[0117]** Verbindungen, die als Spasmolytika identifiziert wurden und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, umfassen:

- a.  $\alpha,\alpha$ -Diphenylessigsäure-4-(N-methyl-piperidyl)ester gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 897 875 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- b. humane und porcine spasmolytische Polypeptide in glykosylierter Form und Varianten derselben gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 783 416 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- c. Dioxazocinderivate gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 965 259 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- d. quaternäre 6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkylnorscopinether gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 608 377 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- e. quaternäre Salze von Dibenzo[1,4]diazepinonen, Pyrido[1,4]benzodiazepinonen, Pyrido[1,5]benzodiazepinonen gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 594 190 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- f. Endo-8,8-Dialkyl-8-azoniabicyclo(3.2.1)octan-6,7-exoepoxy-3-alkyl-carboxylatsalze gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 558 054 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- g. pankreatische spasmolytische Polypeptide gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 370 317 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- h. Triazinone gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 203 983 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- i. 2-(4-Biphenyl)-N-(2-diethylaminoalkyl)propionamid gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 185 124 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- k. Aralkylaminocarbonsäuren gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 163 060 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- l. Aralkylaminosulfone gemäß der Offenbarung in US-Patent 4 034 103 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- m. Gegenüber glatter Muskulatur spasmolytische Mittel gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 207 852 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben; und
- n. Papaverin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben.

**[0118]** Die Identifizierung weiterer Verbindungen, die spasmolytische Aktivität aufweisen und daher in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Durchführen von Blasenstreifenkontraktilitätsuntersuchun-

gen gemäß der Beschreibung in US-Patent 6 207 852; Noronha-Blob et al. (1991) J. Pharmacol. Exp. Ther. 256: 562–567; und/oder Kachur et al. (1988) J. Pharmacol. Exp. Ther. 247: 867–872, bestimmt werden.

**[0119]** Der Ausdruck "Neurokininrezeptorantagonist" wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Verbindung bezeichnet, die an Neurokininrezeptoren bindet und antagonistisch auf diese wirkt. Falls nicht anders angegeben, soll der Ausdruck "Neurokininrezeptorantagonist" die im weiteren hierin offenbarten Neurokininrezeptorantagonistenmittel sowie Säuren, Salze, Ester und Amide derselben umfassen. Selbstverständlich sind alle Salze, Ester oder Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv.

**[0120]** Geeignete Neurokininrezeptorantagonisten zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, die auf den NK1-Rezeptor wirken, umfassen:

(3aR,7aR)-1-Imino-2-(2-methoxy-phenyl)ethyl)-7,7-diphenyl-4-perhydroisoindolon ("RB 67580"); 2S,3S-cis-3-(2-Methoxy-benzylamino)-2-benzhydrylchinucidin ("CP 96345") und (aR,9R)-7-[3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthyridin-6,13-dion ("TAK-637"). Geeignete Neurokininrezeptorantagonisten zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, die auf den NK2-Rezeptor wirken, umfassen ((S)-N-Methyl-N-4-(4-acetylamino-4-phenylpiperidino)-2-(3,4-dichlorphenyl)butylbenzamid ("SR 48968"); Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu ("MEN 10627") und cyc(Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met) ("L 659877"). Geeignete Neurokininrezeptorantagonisten zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung umfassen ferner Säuren, Salze, Ester und Amide von beliebigen der oben genannten Mittel. Die Identifizierung weiterer Verbindungen, die Neurokininrezeptorantagonistaktivität aufweisen und daher in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Durchführen von Bindungsassayuntersuchungen gemäß der Beschreibung in Hopkins et al. (1991) Biochem. Biophys. Res. Comm. 180: 1110–1117, und Aharony et al. (1994) Mol. Pharmacol. 45: 9–19, bestimmt werden.

**[0121]** Der Ausdruck "Bradykininrezeptorantagonist" wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Verbindung bezeichnet, die an Bradykininrezeptoren bindet und antagonistisch auf diese wirkt. Falls nicht anders angegeben, soll der Ausdruck "Bradykininrezeptorantagonist" Bradykininrezeptorantagonistenmittel gemäß der hierin im weiteren angegebenen Offenbarung sowie Säuren, Salze, Ester und Amide derselben umfassen. Ferner sind selbstverständlich alle Salze, Ester oder Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv.

**[0122]** Geeignete Bradykininrezeptorantagonisten zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, die auf den B1-Rezeptor wirken, umfassen des-arg10HOE 140 (erhältlich von Hoechst Pharmaceuticals) und des-Arg9bradykinin (DABK). Geeignete Bradykininrezeptorantagonisten zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, die auf den B2-Rezeptor wirken, umfassen D-Phe7-Bk; D-Arg-(Hyp3-Thi5,8-D-Phe7)-BK ("NPC 349"); D-Arg-(Hyp3-D-Phe7)-BK ("NPC 567"); D-Arg-(Hyp3-Thi5-D-Tic7-Oic8)-BK ("HOE 140"); H-DArg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-c(Dab-DTic-Oic-Arg)c(7gamma-10alpha) ("MEN11270"); H-DArg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-DTic-Oic-Arg-OH ("Icatibant"); (E)-3-(6-Acetamido-3-pyridyl)-N-[N-[2,4-dichlor-3-[(2-methyl-8-chinolinyloxy)methyl]phenyl]-N-methylaminocarbonylmethyl]acrylamid ("FR173567"); und WIN 64338. Diese Verbindungen sind in M. N. Perkins et al., Pain, aaO; A. Dray et al., Trends Neurosci., aaO; und Meini et al. (2000) Eur. J. Pharmacol. 388: 177–82, vollständiger beschrieben. Geeignete Neurokininrezeptorantagonisten zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung umfassen ferner Säuren, Salze, Ester und Amide von beliebigen der oben genannten Mittel. Die Identifizierung weiterer Verbindungen, die Bradykininrezeptorantagonistaktivität aufweisen und daher in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Durchführen von Bindungsassayuntersuchungen gemäß der Beschreibung in Manning et al. (1986) J. Pharmacol. Exp. Ther. 237: 504 und US-Patent 5 686 565 bestimmt werden.

**[0123]** Der Ausdruck "Stickoxiddonor" wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Verbindung bezeichnet, die bei Verabreichung an einen Patienten freies Stickoxid freisetzt. Falls nicht anders angegeben, soll der Ausdruck "Stickoxiddonor" Stickoxiddonormittel gemäß der hierin im weiteren angegebenen Offenbarung sowie Säuren, Salze, Ester und Amide derselben umfassen. Selbstverständlich sind ferner alle Salze, Ester oder Amide pharmazeutisch akzeptabel sowie pharmakologisch aktiv.

**[0124]** Geeignete Stickoxiddonoren zur praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein:

- a. Nitroglycerin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- b. Natriumnitroprussid oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- c. FK 409 (NOR-3) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- d. FR 144420 (NOR-4) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- e. 3-Morpholinonyldimethylamin oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;

- f. Linsidominchlorhydrat ("SIN-1") oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- g. S-Nitroso-N-acetylpenicillamin ("SNAP") oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- h. AZD3582 (CINOD-Bleiverbindung, erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- i. NCX 4016 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- j. NCX 701 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- k. NCX 1022 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- l. HCT 1026 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- m. NCX 1015 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- n. NCX 950 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- o. NCX 1000 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- p. NCX 1020 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- q. AZD 4717 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- r. NCX 1510/NCX 1512 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- s. NCX 2216 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- t. NCX 4040 (erhältlich von NicOx S.A.) oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide desselben;
- u. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 155 137 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- v. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 366 997 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- w. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 405 919 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- x. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 650 442 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- y. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 700 830 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- z. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 632 981 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- aa. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 290 981 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- bb. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 691 423 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- cc. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 721 365 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- dd. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 714 511 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben;
- ee. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 6 511 911 oder Säuren, Salze, Enantiomere, Ester und Amide derselben; und
- ff. Stickoxiddonorverbindungen gemäß der Offenbarung in US-Patent 5 814 666.

**[0125]** Die Identifizierung weiterer Verbindungen, die Stickoxiddonoraktivität aufweisen und daher in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, kann durch Untersuchungen des Freisetzungsprofils und/oder des induzierten Vasospasmus gemäß der Beschreibung in US-Patent 6 451 337 und 6 358 536 sowie Moon (2002) IBJU Int. 89: 942–9, und Fathian-Sabet et al. (2001) J. Urol. 165: 1724–9, bestimmt werden.

**[0126]** Ein Subjekt, das hierin verwendet wird, bezeichnet tierische Lebewesen, wie Säuger, die Primaten (beispielsweise Menschen), Kühe, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Hunde, Katzen, Kaninchen, Meer-schweinchen, Ratten, Mäuse oder andere bovine, ovine, equine, canine, feline, Nagetier- oder murine Arten umfassen.

**[0127]** Die hierin verwendeten Ausdrücke Behandeln und Behandlung bezeichnen eine Verringerung im Hinblick auf mindestens ein Symptom, das aus häufigem Harnlassen, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist, das mit einer Störung der ableitenden Harnwege in Verbindung steht.

**[0128]** Die hierin verwendete therapeutisch wirksame Menge bezeichnet eine zum Auslösen der gewünschten biologischen Antwort ausreichende Menge. In der vorliegenden Erfindung ist die gewünschte biologische Antwort eine (vollständige oder partielle) Verringerung von mindestens einem Symptom, das mit der zu behandelnden Störung der ableitenden Harnwege in Verbindung steht, wobei das Symptom aus häufigem Harnlassen, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist. Wie bei jeder Behandlung, insbesondere der Behandlung einer

Störung mit mehreren Symptomen, beispielsweise einer hyperaktiven Blase, ist es vorteilhaft, möglichst viele störungsbezogene Symptome, die das Subjekt zeigt, zu behandeln.

**[0129]** Ein pharmazeutisch akzeptabler Träger umfasst pharmazeutische Verdünnungsmittel, Streckmittel oder Träger, die in geeigneter Weise unter Bezug auf die geplante Verabreichungsform und konsistent mit der herkömmlichen pharmazeutischen Praxis gewählt werden. Beispielsweise umfassen feste Träger/Verdünnungsmittel einen Gummi, eine Stärke (beispielsweise Maisstärke, vorgelatinisierte Stärke), einen Zucker (beispielsweise Lactose, Mannit, Saccharose, Dextrose), ein Cellulosematerial (beispielsweise mikrokristalline Cellulose), ein Acrylat (beispielsweise Polymethylacrylat), Calciumcarbonat, Magnesiumoxid, Talkum oder Gemische derselben.

**[0130]** Pharmazeutisch akzeptable Träger können wässrige oder nichtwässrige Lösemittel sein. Beispiele für nichtwässrige Lösemittel sind Propylenglykol, Polyethylenglykol und injizierbare organische Ester, wie Ethyloleat. Wässrige Träger umfassen Wasser, Alkohol/wässrige Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, die Kochsalzlösung und gepufferte Medien umfassen.

## VERABREICHUNGSWEISEN

**[0131]** Die bei der Verwendung der Erfindung verwendeten Verbindungen können zur Verabreichung auf jedem geeigneten Weg, beispielsweise zur oralen oder parenteralen, beispielsweise transdermalen, transmukosalen (beispielsweise sublingualen, lingualen, (trans)bukkalen, (trans)urethralen, vaginalen (beispielsweise trans- und perivaginalen), (intra)nasalen und (trans)rektalen), intravesikalen, intraduodenalen, intrathekalen, subkutanen, intramuskulären, intradermalen, intraarteriellen, intravenösen, Inhalations- und topischen Verabreichung, formuliert werden.

**[0132]** Geeignete Zusammensetzungen und Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, Caplets, Pillen, Gelcaps, Lutschtabletten, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Sirupe, Granulate, Kügelchen, transdermale Pflaster, Gele, Pulver, Pellets, Magmas, Pastillen, Cremes, Pasten, Pflaster, Lotionen, Plättchen, Suppositorien, flüssige Sprays zur nasalen oder oralen Verabreichung, trockene Pulver oder Aerosolformulierungen zur Inhalation, Zusammensetzungen und Formulierungen zur intravesikalen Verabreichung und dgl. Ferner kann der Fachmann ohne weiteres die geeigneten Formulierungen, die diese Zusammensetzungen und Dosierungsformen umfassen, die die an anderer Stelle herein beschriebenen Formulierungen umfassen, ableiten.

**[0133]** Der Ausdruck intravesikale Verabreichung wird herein in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er die Abgabe eines Arzneistoffs direkt in die Blase bedeutet.

**[0134]** Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen die Form von Tabletten oder Kapseln aufweisen, die durch herkömmliche Mittel mit pharmazeutisch akzeptablen Streckmitteln, wie Bindemitteln (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffen (beispielsweise Maisstärke, Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumphosphat); Gleitmitteln (beispielsweise Magnesiumstearat, Talkum oder Siliciumdioxid); Desintegrationsmitteln (beispielsweise Natriumstärkeglykollat); oder Benetzungsmitteln (beispielsweise Natriumlaurylsulfat) hergestellt werden. Falls gewünscht, können die Tabletten unter Verwendung geeigneter Verfahren und Beschichtungsmaterialien, wie OPADRY®-Filmbeschichtungssysteme, erhältlich von Colorcon, West Point, PA (beispielsweise OPADRY® OY-Typ, OY-C-Typ, organischer enterischer OY-P-Typ, wässriger enterischer OY-A-Typ, OY-PM-Typ und OPADRY® White, 32K18400), beschichtet werden. Eine flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung kann in der Form von Lösungen, Sirupen oder Suspensionen sein. Die flüssigen Zubereitungen können durch herkömmliche Mittel mit pharmazeutisch akzeptablen Additiven, wie Suspendiermitteln (beispielsweise Sorbitsirup, Methylcellulose oder hydrierte essbare Fette); Emulgatoren (beispielsweise Lecithin oder Akaziengummi); nichtwässrigen Vehikeln (beispielsweise Mandelöl, Ölester oder Ethylalkohol) und Konservierungsmitteln (beispielsweise Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure), hergestellt werden.

**[0135]** Tabletten können unter Verwendung von Standardtablettenherstellungsverfahren und -anlagen hergestellt werden. Ein Verfahren zur Bildung von Tabletten erfolgt durch direkte Kompression einer pulverförmigen, kristallinen oder körnigen Zusammensetzung, die das aktive Mittel bzw. die aktiven Mittel allein oder in Kombination mit einem oder mehreren Trägern, Additiven oder dgl. enthält. Als Alternative zur direkten Kompression können Tabletten unter Verwendung von Nassgranulations- oder Trockengranulationsverfahren hergestellt werden. Tabletten können auch, statt komprimiert zu werden, geformt werden, wobei von einem feuchten oder in anderer Weise ziehbaren Material ausgegangen wird; jedoch sind Kompressions- und Granulati-

onstechniken bevorzugt.

**[0136]** Die Dosierungsform kann ebenfalls eine Kapsel sein, wobei in diesem Fall die das aktive Mittel enthaltende Zusammensetzung in der Form einer Flüssigkeit oder eines Feststoffs (der Teilchenformen wie Granulat, Körnchen, Kügelchen, Pulver oder Pellets umfasst) verkapselt sein kann. Geeignete Kapseln können hart oder weich sein und sie bestehen allgemein aus Gelatine, Stärke oder einem Cellulosematerial, wobei Gelatinekapseln bevorzugt sind. Zweiteilige harte Gelatinekapseln sind beispielsweise mit Gelatinebändern oder dgl. vorzugsweise versiegelt. Siehe beispielsweise Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO, das Materialien und Verfahren zur Herstellung von verkapselten Pharmazeutika beschreibt. Wenn die das aktive Mittel enthaltende Zusammensetzung innerhalb der Kapsel in flüssiger Form vorhanden ist, kann ein flüssiger Träger zum Lösen des aktiven Mittels bzw. der aktiven Mittel verwendet werden. Der Träger sollte mit dem Kapselmateriale und allen Komponenten der pharmazeutischen Zusammensetzung kompatibel sein und zur Einnahme geeignet sein.

**[0137]** Eine transmukosale Verabreichung wird unter Verwendung einer Formulierungsart oder Dosierungseinheit, die zur Applikation auf Mukosagewebe geeignet ist, durchgeführt. Beispielsweise kann das gewählte aktive Mittel der Mundschleimhaut in einer Klebetablette oder einem Pflaster verabreicht werden, durch Platzieren einer festen Dosierungsform unter der Zunge sublingual verabreicht werden, durch Platzieren einer festen Dosierungsform auf der Zunge lingual verabreicht werden, als Tröpfchen oder Nasenspray nasal verabreicht werden, durch Inhalation einer Aerosolformulierung, einer flüssigen Nichtaerosolformulierung oder als ein trockenes Pulver, das im oder nahe dem Rektum platziert ist, ("transrektale" Formulierungen) verabreicht werden oder der Harnröhre als Suppositorium, Einreibemittel oder dgl. verabreicht werden.

**[0138]** Bevorzugte bukkale Dosierungsformen umfassen typischerweise eine therapeutisch wirksame Menge eines aktiven Mittels und einen biologisch erodierbaren (hydrolysierbaren) Polymerträger, der auch zum Haften der Dosierungsform an der Mundschleimhaut dienen kann. Die bukkale Dosierungseinheit kann so hergestellt werden, dass sie über einen vorgegebenen Zeitraum erodiert, wobei die Arzneimittelfreisetzung im wesentlichen über den Zeitraum erfolgt. Der Zeitraum liegt typischerweise im Bereich von etwa 1 h bis etwa 72 h. Eine bevorzugte bukkale Abgabe erfolgt vorzugsweise über einen Zeitraum von etwa 2 h bis etwa 24 h. Die bukkale Arzneistoffabgabe zur Kurzzeitverwendung sollte vorzugsweise über einen Zeitraum von etwa 2 h bis etwa 8 h, noch besser über einen Zeitraum von etwa 3 h bis etwa 4 h erfolgen. Nach Bedarf erfolgt eine bukkale Arzneistoffabgabe vorzugsweise über einen Zeitraum von etwa 1 h bis etwa 12 h, noch günstiger etwa 2 h bis etwa 8 h, noch besser etwa 3 h bis etwa 6 h. Eine nachhaltige bukkale Arzneistoffabgabe erfolgt vorzugsweise über einen Zeitraum von etwa 6 h bis etwa 72 h, noch günstiger etwa 12 h bis etwa 48 h, noch besser etwa 24 h bis etwa 48 h. Eine bukkale Arzneistoffabgabe vermeidet, was dem Fachmann klar ist, die mit einer oralen Arzneistoffverabreichung verbundenen Nachteile, beispielsweise eine langsame Absorption, Abbau des aktiven Mittels durch im Gastrointestinaltrakt vorhandene Fluide und/oder First-Pass-Inaktivierung in der Leber.

**[0139]** Die Menge eines aktiven Mittels in der bukkalen Dosierungseinheit hängt natürlich von der Wirksamkeit des Mittels und der geplanten Dosierung, die wiederum von dem einer Behandlung unterzogenen speziellen Individuum, der speziellen Indikation und dgl. abhängt, ab. Die bukkale Dosierungseinheit enthält allgemein 1,0 Gew.-% bis 60 Gew.-% an aktivem Mittel, vorzugsweise in der Größenordnung von 1 Gew.-% bis 30 Gew.-% aktivem Mittel. Im Hinblick auf den biologisch erodierbaren (hydrolysierbaren) Polymerträger ist klar, dass tatsächlich jeder beliebige derartige Träger verwendet werden kann, sofern das gewünschte Arzneistofffreisetzungsprofil nicht beeinträchtigt wird und der Träger mit dem zu verabreichenden aktiven Mittel und beliebigen anderen Komponenten der bukkalen Dosierungseinheit kompatibel ist. Allgemein umfasst der Polymerträger ein hydrophiles (wasserlösliches und wasserquellbares) Polymer, das an der feuchten Oberfläche der Mundschleimhaut haftet. Beispiele für hierin verwendbare Polymerträger umfassen Acrylsäurepolymere und Co, beispielsweise die als "Carbomere" (Carbopol<sup>®</sup>, das von B. F. Goodrich erhalten werden kann, ist ein derartiges Polymer) bekannt sind. Andere geeignete Polymere umfassen hydrolysierten Polyvinylalkohol; Polyethylenoxide (beispielsweise die wasserlöslichen Harze SENTRY Polyox<sup>®</sup>, erhältlich von Union Carbide); Polyacrylate (beispielsweise Gantrez<sup>®</sup>, das von GAF erhalten werden kann); Vinylpolymere und -copolymere; Polyvinylpyrrolidon; Dextran; Guar gummi; Pektine; Stärkearten; und Cellulosepolymere, wie Hydroxypropylmethylcellulose (beispielsweise Methocel<sup>®</sup>, das von Dow Chemical Company erhalten werden kann), Hydroxypropylcellulose (beispielsweise Klucel<sup>®</sup>, das ebenfalls von Dow erhalten werden kann), Hydroxypropylcelluloseether (siehe beispielsweise US-Patent 4 704 285 von Alderman), Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat und Celluloseacetatbutyrat.

**[0140]** Andere Komponenten können ebenfalls in die hierin beschriebenen bukkalen Dosierungsformen ein-

gearbeitet werden. Die zusätzlichen Komponenten umfassen Desintegrationsmittel, Verdünnungsmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Aromatisierungsmittel, Farbmittel, Konservierungsmittel und dgl. Beispiele für Desintegrationsmittel, die verwendet werden können, umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, vernetzte Polyvinylpyrrolidone, wie Crospovidon (beispielsweise Polyplasdone® XL, das von GAF erhalten werden kann), vernetzte Carboxymethylcellulosen, wie Croscarmellose (beispielsweise Ac-di-sol®, das von FMC erhalten werden kann), Alginsäure und Natriumcarboxymethylstärkearten (beispielsweise Explotab®, das von Edward Medell Co., Inc. erhalten werden kann), Methylcellulose, Agarbentonit und Alginsäure. Geeignete Verdünnungsmittel umfassen diejenigen, die allgemein in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden können, die unter Verwendung von Kompressionstechniken hergestellt werden, beispielsweise Dicalciumphosphatdihydrat (beispielsweise Di-Tab®, das von Stauffer erhalten werden kann), Zucker, die durch Co-Kristallisation mit Dextrin verarbeitet wurden (beispielsweise co-kristallisierte Saccharose und Dextrin, wie Di-Pak®, das von Amstar erhalten werden kann), Calciumphosphat, Cellulose, Kaolin, Mannit, Natriumchlorid, trockene Stärke und Staubzucker. Bindemittel umfassen, wenn diese verwendet werden, diejenigen, die die Adhäsion verstärken. Beispiele für derartige Bindemittel umfassen Stärke, Gelatine und Zucker, wie Saccharose, Dextrose, Molassearten und Lactose. Besonders bevorzugte Gleitmittel sind Stearate und Stearinsäure und ein optimales Gleitmittel ist Magnesiumstearat.

**[0141]** Sublinguale und linguale Dosierungsformen umfassen Tabletten, Cremes, Einreibemittel, Pastillen, Pasten und alle anderen geeigneten Dosierungsformen, in denen der Wirkstoff in eine desintegrierbare Matrix eingemischt ist. Die Tablette, Creme, das Einreibemittel oder die Paste zur sublingualen oder lingualen Abgabe umfasst eine therapeutisch wirksame Menge des gewählten aktiven Mittels und einen oder mehrere herkömmliche nichttoxische Träger, die zur sublingualen oder lingualen Arzneistoffverabreichung geeignet sind. Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten sublingualen und lingualen Dosierungsformen können unter Verwendung herkömmlicher Verfahren hergestellt werden. Die sublingualen und lingualen Dosierungsformen können derart hergestellt werden, dass sie rasch zerfallen. Der Zeitraum zur vollständigen Desintegration bzw. zum vollständigen Zerfall der Dosierungseinheit liegt typischerweise im Bereich von 10 s bis 30 min und er beträgt optimal weniger als 5 min.

**[0142]** Andere Komponenten können ebenfalls in die hierin beschriebenen sublingualen und lingualen Dosierungsformen eingearbeitet werden. Die zusätzlichen Komponenten umfassen Bindemittel, Desintegrationsmittel, Benetzungsmittel und Gleitmittel. Beispiele für Bindemittel, die verwendet werden können, umfassen Wasser, Ethanol, Polyvinylpyrrolidon und eine Stärkelösung, Gelatinelösung. Geeignete Desintegrationsmittel umfassen trockene Stärke, Calciumcarbonat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Natriumlaurylsulfat, Stearimonoglycerid und Lactose und dgl. Benetzungsmittel, wenn diese verwendet werden, umfassen Glycerin, Stärkearten und dgl. Besonders bevorzugte Gleitmittel sind Stearate und Polyethylenglykol. Zusätzliche Komponenten, die in sublinguale und linguale Dosierungsformen eingearbeitet werden können, sind dem Fachmann bekannt oder offensichtlich (siehe beispielsweise Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO).

**[0143]** Im Hinblick auf eine transurethrale Verabreichung kann die Formulierung eine urethrale Dosierungsform, die das aktive Mittel und einen oder mehrere ausgewählte Träger oder Streckmittel, wie Wasser, Silicon, Wachse, Petroleumgelee, Polyethylenglykol ("PEG"), Propylenglykol ("PG"), Liposome, Zucker, wie Mannit und Lactose, und/oder eine Vielzahl anderer Materialien, wobei Polyethylenglykol und Derivate desselben besonders bevorzugt sind, enthält, umfassen. Ein Verstärker der transurethralen Permeation kann in die Dosierungsform eingearbeitet werden. Beispiele für geeignete Permeationsverstärker umfassen Dimethylsulfoxid ("DMSO"), Dimethylformamid ("DMF"), N,N-Dimethylacetamid ("DMA"), Decylmethylsulfoxid ("C10 MSO"), Polyethylenglykolmonolaurat ("PEGML"), Glycerinmonolaurat, Lecithin, die 1-substituierten Azacycloheptan-2-one, insbesondere 1-n-Dodecylcyclazacycloheptan-2-on (erhältlich unter der Marke Azone® von Nelson Research & Development Co., Irvine, Kalifornien), SEPA® (erhältlich von Macrochem Co., Lexington, Mass.), grenzflächenaktive Mittel gemäß der obigen Diskussion, die beispielsweise Tergitol®, Nonoxynol-9® und TWEEN-80® umfassen, und Niederalkanole, wie Ethanol.

**[0144]** Eine transurethrale Arzneistoffverabreichung, die in US-Patent 5 242 391, 5 474 535, 5 686 093 und 5 773 020 erklärt ist, kann auf eine Zahl unterschiedlicher Wege unter Verwendung einer Vielzahl urethraler Dosierungsformen durchgeführt werden. Beispielsweise kann der Arzneistoff in die Harnröhre ausgehend von einem flexiblen Röhrchen, einer Druckflasche, Pumpe oder einem Aerosolspray eingeführt werden. Der Arzneistoff kann auch in Überzügen, Pellets oder Suppositorien, die in der Harnröhre absorbiert, geschmolzen oder biologisch erodiert werden, enthalten sein. In bestimmten Ausführungsformen ist der Arzneistoff in einem Überzug auf der äußeren Oberfläche eines Peniseinführungsteils enthalten. Vorzugsweise wird, obwohl dies nicht wesentlich ist, der Arzneistoff mindestens 3 cm in die Harnröhre und vorzugsweise mindestens 7 cm in

die Harnröhre eingeführt. Allgemein ergibt die Einführung von mindestens 3 cm bis 8 cm in die Harnröhre wirksame Ergebnisse in Verbindung mit dem vorliegenden Verfahren.

**[0145]** Urethrale Suppositoriumformulierungen, die PEG oder ein PEG-Derivat enthalten, können in passender Weise unter Verwendung herkömmlicher Techniken, beispielsweise Pressformen oder Heißformen, die dem Fachmann bekannt sind und in der gängigen Literatur und pharmazeutischen Texten beschrieben sind, formuliert werden. (Siehe beispielsweise Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO, das typische Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen in der Form von urethralen Suppositorien offenbart.) Das PEG oder PEG-Derivat weist vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von 200 bis 2500 g/mol, noch besser im Bereich von 1000 bis 2000 g/mol auf. Geeignete Polyethylenglykolderivate umfassen Polyethylenglykolfettsäureester, beispielsweise Polyethylenglykolmonostearat, Polyethylenglykolsorbitanester, beispielsweise Polysorbate. In Abhängigkeit von dem speziellen aktiven Mittel können urethrale Suppositorien ein oder mehrere Solubilisierungsmittel, die zum Erhöhen der Löslichkeit des aktiven Mittels in dem PEG oder einem anderen transurethralen Vehikel wirksam sind, enthalten.

**[0146]** Es kann günstig sein, das aktive Mittel in einer urethralen Dosierungsform, die für eine gesteuerte oder nachhaltige Freisetzung des Mittels sorgt, zuzuführen. In diesem Fall kann die Dosierungsform ein biologisch kompatibles, biologisch abbaubares Material, typischerweise ein biologisch abbaubares Polymer, umfassen. Beispiele für derartige Polymere umfassen Polyester, Polyalkylcyanoacrylate, Polyorthoester, Polyanhydride, Albumin, Gelatine und Stärke. Wie beispielsweise in der PCT-Veröffentlichung WO 96/40054 erklärt ist, können diese und andere Polymere zur Bereitstellung von biologisch abbaubaren Mikroteilchen, die eine gesteuerte und nachhaltige Arzneistofffreisetzung ermöglichen, verwendet werden, wodurch wiederum die erforderliche Dosierungshäufigkeit minimiert wird.

**[0147]** Die urethrale Dosierungsform umfasst vorzugsweise ein Suppositorium, das eine Länge von 2 bis 20 mm, vorzugsweise eine Länge von 5 bis 10 mm und eine Breite von weniger als 5 mm, vorzugsweise eine Breite von weniger als 2 mm aufweist. Das Gewicht des Suppositoriums liegt typischerweise im Bereich von 1 mg bis 100 mg, vorzugsweise im Bereich von 1 mg bis 50 mg. Jedoch ist dem Fachmann klar, dass die Größe des Suppositoriums in Abhängigkeit von der Wirksamkeit des Arzneistoffs, der Natur der Formulierung und anderen Faktoren variieren kann und wird.

**[0148]** Eine transurethrale Arzneistoffzufuhr kann einen "aktiven" Zugabemechanismus, wie Iontophorese, Elektroporation oder Phonophorese, umfassen. Vorrichtungen und Verfahren zur Zufuhr von Arzneimittel auf diese Weise sind einschlägig bekannt. Eine iontophoretisch unterstützte Arzneistoffzufuhr ist beispielsweise in der oben angegebenen PCT-Veröffentlichung WO 96/40054 beschrieben. Kurz gesagt wird das aktive Mittel durch die Harnröhrenwand mittels eines elektrischen Stroms, der von einer äußeren Elektrode zu einer zweiten Elektrode, die in der urethralen Sonde enthalten ist oder an dieser befestigt ist, läuft, getrieben.

**[0149]** Bevorzugte transrektale Dosierungsformen können rektale Suppositorien, Cremes, Salben und flüssige Formulierungen (Klistiere) umfassen. Das Suppositorium, die Creme, Salbe oder flüssige Formulierung zur transrektalen Zufuhr umfasst eine therapeutisch wirksame Menge des gewählten Phosphodiesteraseinhibitors und einen oder mehrere herkömmliche nichttoxische Träger, die zur transrektalen Arzneistoffverabreichung geeignet sind. Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten transrektalen Dosierungsformen können unter Verwendung herkömmlicher Verfahren hergestellt werden. Die transrektale Dosierungseinheit kann derart hergestellt werden, dass sie rasch oder über einen Zeitraum von mehreren Stunden zerfällt. Der Zeitraum zur vollständigen Desintegration liegt vorzugsweise im Bereich von 10 min bis 6 h und optimal beträgt er weniger als 3 h.

**[0150]** Andere Komponenten können ebenfalls in die hierin beschriebenen transrektalen Dosierungsformen eingearbeitet werden. Die zusätzlichen Komponenten umfassen Steifungsmittel, Antioxidationsmittel und Konservierungsmittel. Beispiele für Steifungsmittel, die verwendet werden können, umfassen Paraffin, weißes Wachs und gelbes Wachs. Bevorzugte Antioxidationsmittel umfassen, wenn sie verwendet werden, Natriumbisulfit und Natriummetabisulfit.

**[0151]** Bevorzugte vaginale oder perivaginale Dosierungsformen umfassen vaginale Suppositorien, Cremes, Salben, flüssige Formulierungen, Zäpfchen, Tampons, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays. Das Suppositorium, die Creme, Salbe, flüssige Formulierung, das Zäpfchen, Tampon, Gel, die Paste, der Schaum oder das Spray zur vaginalen oder perivaginalen Zufuhr umfasst eine therapeutisch wirksame Menge des gewählten aktiven Mittels und einen oder mehrere herkömmliche nichttoxische Träger, die zur vaginalen oder perivaginalen Arzneistoffverabreichung geeignet sind. Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten vaginalen oder peri-

vaginalen Formen können unter Verwendung herkömmlicher Verfahren gemäß der Offenbarung in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO (siehe auch Arzneistoffformulierungen, die in US-Patent 6 515 198, 6 500 822, 6 417 186, 6 416 779, 6 376 500, 6 355 641, 6 258 819, 6 172 062 und 6 086 909 verwendet werden) hergestellt werden. Die vaginale oder perivaginale Dosierungseinheit kann derart hergestellt werden, dass sie rasch oder über einen Zeitraum von mehreren Stunden zerfällt. Der Zeitraum zur vollständigen Desintegration liegt vorzugsweise im Bereich von 10 min bis 6 h und er beträgt optimal weniger als 3 h.

**[0152]** Andere Komponenten können ebenfalls in die hierin beschriebenen vaginalen oder perivaginalen Dosierungsformen eingearbeitet werden. Die zusätzlichen Komponenten umfassen Steifungsmittel, Antioxidationsmittel und Konservierungsmittel. Beispiele für Steifungsmittel, die verwendet werden können, umfassen beispielsweise Paraffin, weißes Wachs und gelbes Wachs. Bevorzugte Antioxidationsmittel umfassen, wenn sie verwendet werden, Natriumbisulfit und Natriummetabisulfit.

**[0153]** Die aktiven Mittel können auch intranasal oder durch Inhalation verabreicht werden. Zusammensetzungen zur intranasalen Verabreichung sind allgemein flüssige Formulierungen zur Verabreichung als Spray oder in der Form von Tropfen, obwohl Pulverformulierungen zur intranasalen Verabreichung, beispielsweise Insufflationen, Nasengels, Cremes, Pasten oder Salben oder andere geeignete Formulierungen verwendet werden können. Für flüssige Formulierungen kann das aktive Mittel zu einer Lösung, beispielsweise von Wasser oder eine isotonische Kochsalzlösung, gepuffert oder ungepuffert oder als Suspension formuliert werden. Vorzugsweise sind derartige Lösungen oder Suspensionen isotonisch in Bezug auf Nasensekrete und von etwa dem gleichen pH-Wert im Bereich von beispielsweise pH 4,0 bis pH 7,4 oder pH 6,0 bis pH 7,0. Puffer sollten physiologisch kompatibel sein und sie umfassen beispielsweise Phosphatpuffer. Ferner sind verschiedene Vorrichtungen einschlägig zur Erzeugung von Tropfen, Tröpfchen und Sprays verfügbar, die Tropfvorrichtungen, Druckflaschen und manuell und elektrisch betriebene intranasale Pumpdispensiervorrichtungen umfassen. Aktives Mittel enthaltende intranasale Träger können auch Nasengels, Cremes, Pasten oder Salben mit einer Viskosität von beispielsweise 10 bis 6500 cP oder mehr in Abhängigkeit von dem gewünschten nachhaltigen Kontakt mit den Nasenschleimhautoberflächen umfassen. Derartige viskose Trägerformulierungen können auf beispielsweise Alkylcellulosen und/oder anderen biologisch kompatiblen Trägern hoher Viskosität, die einschlägig bekannt sind (siehe beispielsweise Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO), basieren. Andere Bestandteile, wie Konservierungsmittel, Farbmittel, Gleitmittel oder viskose Mineral- oder pflanzliche Öle, Duftstoffe, natürliche oder synthetische Pflanzenextrakte, wie ätherische Öle, und Feuchthaltemittel und Viskositätserhöhungsmittel, wie beispielsweise Glycerin, können ebenfalls eingearbeitet werden, um zusätzliche Viskosität, Feuchtigkeitsretention und eine angenehme Struktur und einen angenehmen Geruch für die Formulierung bereitzustellen. Formulierungen zur Inhalation können als Aerosol, entweder Lösungsaerosol, in dem das aktive Mittel in einem Träger (beispielsweise Treibmittel) solubilisiert ist, oder Dispersionsaerosol, in dem das aktive Mittel in einem Träger und einem optionalen Lösemittel suspendiert oder dispergiert ist, hergestellt werden. Nichtaerosolformulierungen zur Inhalation können die Form einer Flüssigkeit, typischerweise einer wässrigen Suspension erhalten, obwohl wässrige Lösungen ebenso verwendet werden können. In diesem Fall ist der Träger typischerweise eine Natriumchloridlösung mit einer derartigen Konzentration, dass die Formulierung isotonisch gegenüber einem normalen Körperfluidum ist. Zusätzlich zu dem Träger können die flüssigen Formulierungen Wasser und/oder Streckmittel, die ein antimikrobielles Konservierungsmittel (beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Chlorbutanol, Phenylethylalkohol, Thimerosal und Kombinationen derselben), ein Puffermittel (beispielsweise Citronensäure, Kaliummetaphosphat, Kaliumphosphat, Natriumacetat, Natriumcitrat und Kombinationen derselben), ein grenzflächenaktives Mittel (beispielsweise Polysorbate 80, Natriumlaurylsulfat, Sorbitanmonopalmitat und Kombinationen derselben) und/oder ein Suspendiermittel (beispielsweise Agaragar, Bentonit, mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Tragant, Veegum und Kombinationen derselben) umfassen, enthalten. Nichtaerosolformulierungen zur Inhalation können auch Formulierungen eines trockenen Pulvers, insbesondere Insufflationen, in denen das Pulver eine mittlere Teilchengröße von 0,1 µm bis 50 µm, vorzugsweise 1 µm bis 25 µm aufweist, umfassen.

**[0154]** Ein zur intrathekalen Verabreichung verwendetes übliches System ist das von Medtronic, Inc., erhältliche APT Intrathecal-Behandlungssystem. APT Intrathecal verwendet eine kleine Pumpe, die chirurgisch unter der Bauchhaut zur direkten Zufuhr einer Medikation in den intrathekalen Raum platziert ist. Die Medikation wird über ein als Katheter bezeichnetes kleines Röhrchen, das ebenfalls chirurgisch platziert wird, zugeführt. Die Medikation kann dann direkt Zellen im Rückenmark, die an der Übertragung sensorischer und motorischer Signale, die mit Störungen der ableitenden Harnwege in Verbindung stehen, beteiligt sind, verabreicht werden.

**[0155]** Ein weiteres, von Medtronic erhältliches System, das häufig zur intrathekalen Verabreichung verwendet wird, ist das vollständig implantierbare, programmierbare SynchroMed® Infusion System. Das Synchro-

Med® Infusion System weist zwei Teile auf, die beide im Körper während eines chirurgischen Verfahrens platziert werden: den Katheter und die Pumpe. Der Katheter ist ein kleines weiches Röhrchen. Ein Ende wird mit dem Kathetereingang der Pumpe verbunden und das andere Ende wird im intrathekalen Raum platziert. Die Pumpe ist eine runde Metallvorrichtung einer Dicke von etwa einem Inch (2,5 cm), eines Durchmessers von drei Inch (8,5 cm) und sie wiegt sechs Unzen (205 g) und dadurch werden vorgeschriebene Mengen einer Medikation direkt im intrathekalen Raum gespeichert. Sie kann aus Titan, einem Metall leichten Gewichts, medizinischer Qualität bestehen. Das Reservoir ist der Raum im Inneren der Pumpe, das die Medikation hält. Der Füllanschluss ist ein erhöhter Zentralteil der Pumpe, durch den die Pumpe nachgefüllt wird. Der Arzt oder eine Krankenschwester führt eine Nadel durch die Haut des Patienten und durch den Füllanschluss zum Füllen der Pumpe ein. Einige Pumpen besitzen einen Seitenkatheterzugangsanschluss, der eine direkte Injektion anderer Medikationen oder steriler Lösungen in den Katheter unter Umgehen der Pumpe durch den Arzt gestattet.

**[0156]** Die SynchroMed®-Pumpe führt automatisch eine gesteuerte Menge einer Medikation durch den Katheter in den intrathekalen Raum um das Rückenmark ein, wo sie am wirksamsten ist. Die exakte Dosierung, Rate und Timing, die vom Arzt vorgeschrieben werden, werden in die Pumpe unter Verwendung einer Programmiervorrichtung, einer äußeren computerähnlichen Vorrichtung, die den Speicher der Pumpe steuert, eingegeben. Die Information über die Vorschriften für einen Patienten kann im Speicher der Pumpe gespeichert werden. Der Arzt kann ohne weiteres diese Information durch Verwendung der Programmiervorrichtung im Überblick betrachten. Die Programmiervorrichtung kommuniziert mit der Pumpe durch Funksignale, die dem Arzt sagen, wie die Pumpe zu einem gegebenen Zeitpunkt arbeitet. Der Arzt kann auch die Programmiervorrichtung zu Änderung der Medikationsdosierung verwenden.

**[0157]** Mittel einer intrathekalen Verabreichung können die oben beschriebenen, die von Medtronic erhältlich sind, sowie andere Mittel, die dem Fachmann bekannt sind, umfassen.

**[0158]** Geeignete Wege einer intravesikalen Verabreichung finden sich beispielsweise in US-Patent 6 207 180 und 6 039 967.

**[0159]** Für eine andere parenterale Verabreichung können die bei der Verwendung der Erfindung verwendeten Verbindungen zur Injektion oder Infusion, beispielsweise intravenösen, intraarteriellen, intramuskulären oder subkutanen Injektion oder Infusion oder zur Verabreichung in einer Bolusdosis und/oder kontinuierlichen Infusion formuliert werden. Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in einem öligen oder wässrigen Vehikel, die optional andere Formulierungsmittel, wie Suspendiermittel, Stabilisierungsmittel und/oder Dispergiertmittel, enthalten, können verwendet werden.

#### ZUSÄTZLICHE DOSIERUNGSFORMULIERUNGEN UND ARZNEISTOFFABGABESYSTEME

**[0160]** Im Vergleich mit herkömmlichen Arzneimittelabgabeansätzen beruhen einige Technologien mit gesteuerter Freisetzung auf der Modifikation von sowohl Makromolekülen als auch synthetischen kleinen Molekülen, damit diese im Körper aktiv statt passiv absorbiert werden. Beispielsweise verwendet XenoPort Inc. eine Technologie, die existierende Moleküle verwendet und sie technisch derart verändert, dass neue chemische Einheiten (singuläre Moleküle) erzeugt werden, die verbesserte pharmakologische Eigenschaften aufweisen, um entweder 1) die kurze Halbwertszeit eines Arzneistoffs zu verlängern, 2) eine schlechte Absorption zu beseitigen und/oder 3) mit einer schlechten Arzneistoffverteilung auf Zielgewebe umzugehen. Techniken zur Verlängerung der kurzen Halbwertszeit eines Arzneistoffs umfassen die Verwendung von Prodrugs mit langsamen Spaltungsraten zur Freisetzung von Arzneistoffen über die Zeit oder solchen, die Transporter im Dünndarm und Dickdarm, um die Verwendung von oralen Systemen mit nachhaltiger Abgabe ermöglichen, einbeziehen, sowie Arzneistoffe, die aktive Transportsysteme einbeziehen. Beispiele für derartige Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, Tabletten, Dosierungsformen und Arzneimittelabgabesysteme sind in den folgenden veröffentlichten US- und PCT-Patentanmeldungen, die Xenoport Inc. zugeschrieben sind, beschrieben: US20030150254, US20030158089, US20030017964, US2003130246, WO02100172, WO02100392, WO02100347, WO 02100344, WO0242414, WO0228881, WO0228882, WO0244324, WO0232376, WO0228883 und WO0228411. Insbesondere ist X213512 von Xenoport eine transportierte Prodrug von Gabapentin, die technisch derart verändert wurde, dass sie Transportmechanismen hoher Kapazität, die in sowohl dem Dünndarm als auch dem Dickdarm lokalisiert sind, verwendet und sobald sie im Körper ist, rasch in Gabapentin umgewandelt wird. Im Gegensatz zu Gabapentin selbst wurde in präklinischen und klinischen Studien gezeigt, dass X213512 dosisproportionale Blutspiegel von Gabapentin über einen breiten Bereich oraler Dosen ergibt und vom Dickdarm effizient absorbiert wird.

**[0161]** Einige andere Technologien mit gesteuerter Freisetzung beruhen auf Verfahren, die die Magenreten-

tion fördern oder verstärken, beispielsweise die von Depomed Inc. entwickelten. Da viele Arzneistoffe am besten im Magen und in oberen Teilen des Dünndarms absorbiert werden, entwickelte Depomed Tabletten, die im Magen im postprandialen Zustand oder nach der Nahrungsaufnahme quellen, so dass sie wie unverdaute Nahrung behandelt werden. Diese Tabletten befinden sich daher über 6, 8 oder mehr Stunden sicher und neutral im Magen und sie geben Arzneistoff mit einer gewünschten Rate und Dauer an obere gastrointestinale Stellen ab. Spezielle Technologien in diesem Bereich umfassen: 1) Tabletten, die langsam in Magenflüssigkeit unter Abgabe von Arzneistoffen mit einer nahezu konstanten Rate erodieren (besonders günstig für stark unlösliche Arzneistoffe); 2) Doppelschichttabletten, die Arzneistoffe mit verschiedenen Eigenschaften in einer einzigen Tablette kombinieren, (beispielsweise ein hoch unlöslicher Arzneistoff in einer Erosionsschicht und ein löslicher Arzneistoff in einer Diffusionsschicht zur nachhaltigen Freisetzung beider) und 3) Kombinations-tabletten, die entweder Arzneistoffe gleichzeitig oder aufeinanderfolgend über einen gewünschten Zeitraum abgeben (was einen ersten Schwall eines schnell wirkenden Arzneistoffs und eine anschließende langsame nachhaltige Abgabe eines anderen Arzneimittels umfasst). Beispiele für derartige Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind und auf der Magenretention während des postprandialen Zustands oder nach der Nahrungsaufnahme beruhen, umfassen Tabletten, Dosierungsformen und Arzneistoffabgabesysteme in den folgenden US-Patenten, die Depomed Inc. zugeschrieben sind: US 6 488 962, US 6 451 808, US 6 340 475, US 5 972 389, US 5 582 837 und US 5 005 790. Beispiele für derartige Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind und auf der Magenretention während des postprandialen Zustands oder nach der Nahrungsaufnahme beruhen, umfassen Tabletten, Dosierungsformen und Arzneistoffabgabesystem in den folgenden veröffentlichten US- und PCT-Patentanmeldungen, die Depomed Inc. zugeschrieben sind: US20030147952, US20030104062, US20030104053, US20030104052, US20030091630, US20030044466, US20030039688, US30020051820, WO0335040, WO0335039, WO0156544, WO0132217, WO9855107, WO9747285 und WO9318755.

**[0162]** Weitere Systeme mit gesteuerter Freisetzung umfassen die von ALZA Corporation entwickelten auf der Basis von: 1) Osmosetechnologie zur oralen Zufuhr; 2) transdermaler Zufuhr über Pflaster; 3) liposomaler Zufuhr durch intravenöse Injektion; 4) Osmosetechnologie zur Langzeitabgabe über Implantate und 5) Depot-technologie, die zur Abgabe von Mitteln über Zeiträume von Tagen bis zu einem Monat gestaltet sind. Orale Abgabesysteme von ALZA umfassen diejenigen, die Osmose zur Bereitstellung einer präzisen gesteuerten Arzneistoffabgabe während bis zu 24 h für sowohl schlecht löslich als auch hoch lösliche Arzneistoffe verwenden, sowie diejenigen, die hohe Arzneistoffdosen, die die Anforderungen einer hohen Arzneistoffbelastung erfüllen, abgeben. Gesteuerte transdermale Abgabesysteme von ALZA ergeben eine Arzneistoffabgabe durch intakte Haut über eine Länge von einer Woche mit einer einzigen Applikation zur Verbesserung von Arzneistoffabsorption und Abgabe konstanter Mengen eines Arzneistoffs in den Blutstrom über die Zeit. Liposomale Abgabesysteme von ALZA umfassen Lipidnanopartikel, die wegen ihres einzigartigen Polyethylenglykol(PEG)überzugs der Erkennung durch das Immunsystem entgehen, was eine präzise Abgabe von Arzneistoffen an krankheitsspezifische Bereiche des Körpers ermöglicht. ALZA entwickelte ferner osmotisch getriebene Systeme, um die kontinuierliche Zufuhr kleiner Arzneistoffe, Peptide, Proteine, von DNA und anderen biologisch aktiven Makromolekülen über bis zu ein Jahr für eine systemische oder gewebespezifische Therapie zu ermöglichen. Schließlich ist eine ALZA-Depotinjektionstherapie zur Abgabe von Biopharmazeutika und kleinen Molekülen über Zeiträume von Tagen bis zu einem Monat unter Verwendung einer nichtwässrigen Polymerlösung zur Stabilisierung von Makromolekülen und eines einzigartigen Zufuhrprofils gestaltet.

**[0163]** Beispiele für Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, Tabletten, Dosierungsformen und Arzneistoffabgabesysteme, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind in den folgenden US-Patenten, die ALZA Corporation zugeschrieben sind, beschrieben: US 4 367 741; US 4 402 695; US 4 418 038; US 4 434 153; US 4 439 199; US 4 450 198; US 4 455 142; US 4 455 144; US 4 484 923; US 4 486 193; US 4 489 197; US 4 511 353; US 4 519 801; US 4 526 578; US 4 526 933; US 4 534 757; US 4 553 973; US 4 559 222; US 4 564 364; US 4 578 075; US 4 588 580; US 4 610 686; US 4 612 008; US 4 618 487; US 4 627 851; US 4 629 449; US 4 642 233; US 4 649 043; US 4 650 484; US 4 659 558; US 4 661 105; US 4 662 880; US 4 675 174; US 4 681 583; US 4 684 524; US 4 692 336; US 4 693 895; US 4 704 119; US 4 705 515; US 4 717 566; US 4 721 613; US 4 723 957; US 4 725 272; US 4 728 498; US 4 743 248; US 4 747 847; US 4 751 071; US 4 753 802; US 4 755 180; US 4 756 314; US 4 764 380; US 4 773 907; US 4 777 049; US 4 781 924; US 4 783 337; US 4 786 503; US 4 788 062; US 4 810 502; US 4 812 313; US 4 816 258; US 4 824 675; US 4 834 979; US 4 837 027; US 4 842 867; US 4 846 826; US 4 847 093; US 4 849 226; US 4 851 229; US 4 851 231; US 4 851 232; US 4 853 229; US 4 857 330; US 4 859 470; US 4 863 456; US 4 863 744; US 4 865 598; US 4 867 969; US 4 871 548; US 4 872 873; US 4 874 388; US 4 876 093; US 4 892 778; US 4 902 514; US 4 904 474; US 4 913 903; US 4 915 949; US 4 915 952; US 4 917 895; US 4 931 285; US 4 946 685; US 4 948 592; US 4 954 344; US 4 957 494; US 4 960 416; US 4 961 931; US 4 961 932; US 4 963 141;

US 4 966 769; US 4 971 790; US 4 976 966; US 4 986 987; US 5 006 346; US 5 017 381; US 5 019 397; US 5 023 076; US 5 023 088; US 5 024 842; US 5 028 434; US 5 030 454; US 5 071 656; US 5 077 054; US 5 082 668; US 5 104 390; US 5 110 597; US 5 122 128; US 5 125 894; US 5 141 750; US 5 141 752; US 5 156 850; US 5 160 743; US 5 160 744; US 5 169 382; US 5 171 576; US 5 176 665; US 5 185 158; US 5 190 765; US 5 198 223; US 5 198 229; US 5 200 195; US 5 200 196; US 5 204 116; US 5 208 037; US 5 209 746; US 5 221 254; US 5 221 278; US 5 229 133; US 5 232 438; US 5 232 705; US 5 236 689; US 5 236 714; US 5 240 713; US 5 246 710; US 5 246 711; US 5 252 338; US 5 254 349; US 5 266 332; US 5 273 752; US 5 284 660; US 5 286 491; US 5 308 348; US 5 318 558; US 5 320 850; US 5 322 502; US 5 326 571; US 5 330 762; US 5 338 550; US 5 340 590; US 5 342 623; US 5 344 656; US 5 348 746; US 5 358 721; US 5 364 630; US 5 376 377; US 5 391 381; US 5 402 777; US 5 403 275; US 5 411 740; US 5 417 675; US 5 417 676; US 5 417 682; US 5 423 739; US 5 424 289; US 5 431 919; US 5 443 442; US 5 443 459; US 5 443 461; US 5 456 679; US 5 460 826; US 5 462 741; US 5 462 745; US 5 489 281; US 5 499 979; US 5 500 222; US 5 512 293; US 5 512 299; US 5 529 787; US 5 531 736; US 5 532 003; US 5 533 971; US 5 534 263; US 5 540 912; US 5 543 156; US 5 571 525; US 5 573 503; US 5 591 124; US 5 593 695; US 5 595 759; US 5 603 954; US 5 607 696; US 5 609 885; US 5 614 211; US 5 614 578; US 5 620 705; US 5 620 708; US 5 622 530; US 5 622 944; US 5 633 011; US 5 639 477; US 5 660 861; US 5 667 804; US 5 667 805; US 5 674 895; US 5 688 518; US 5 698 224; US 5 702 725; US 5 702 727; US 5 707 663; US 5 713 852; US 5 718 700; US 5 736 580; US 5 770 227; US 5 780 058; US 5 783 213; US 5 785 994; US 5 795 591; US 5 811 465; US 5 817 624; US 5 824 340; US 5 830 501; US 5 830 502; US 5 840 754; US 5 858 407; US 5 861 439; US 5 863 558; US 5 876 750; US 5 883 135; US 5 840 754; US 5 897 878; US 5 904 934; US 5 904 935; US 5 906 832; US 5 912 268; US 5 914 131; US 5 916 582; US 5 932 547; US 5 938 654; US 5 941 844; US 5 955 103; US 5 972 369; US 5 972 370; US 5 972 379; US 5 980 943; US 5 981 489; US 5 983 130; US 5 989 590; US 5 995 869; US 5 997 902; US 6 001 390; US 6 004 309; US 6 004 578; US 6 008 187; US 6 020 000; US 6 034 101; US 6 036 973; US 6 039 977; US 6 057 374; US 6 066 619; US 6 068 850; US 6 077 538; US 6 083 190; US 6 096 339; US 6 106 845; US 6 110 499; US 6 120 798; US 6 120 803; US 6 124 261; US 6 124 355; US 6 130 200; US 6 146 662; US 6 153 678; US 6 174 547; US 6 183 466; US 6 203 817; US 6 210 712; US 6 210 713; US 6 224 907; US 6 235 712; US 6 245 357; US 6 262 115; US 6 264 990; US 6 267 984; US 6 287 598; US 6 289 241; US 6 331 311; US 6 333 050; US 6 342 249; US 6 346 270; US 6 365 183; US 6 368 626; US 6 387 403; US 6 419 952; US 6 440 457; US 6 468 961; US 6 491 683; US 6 512 010; US 6 514 530; US 6 534 089; US 6 544 252; US 6 548 083; US 6 551 613; US 6 572 879 und US 6 596 314.

**[0164]** Weitere Beispiele für Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, Tabletten, Dosierungsformen und Arzneistoffabgabesysteme, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind in den folgenden veröffentlichten US-Patentanmeldungen und PCT-Anmeldungen, die ALZA Corporation zugeschrieben sind, beschrieben: US20010051183; WO0004886; WO0013663; WO0013674; WO0025753; WO0025790; WO0035419; WO0038650; WO0040218; WO0045790; WO0066126; WO0074650; WO0119337; WO0119352; WO0121211; WO0137815; WO0141742; WO0143721; WO0156543; WO3041684; WO3041685; WO3041757; WO3045352; WO3051341; WO3053400; WO3053401; WO9000416; WO9004965; WO9113613; WO9116884; WO9204011; WO9211843; WO9212692; WO9213521; WO9217239; WO9218102; WO9300071; WO9305843; WO9306819; WO9314813; WO9319739; WO9320127; WO9320134; WO9407562; WO9408572; WO9416699; WO9421262; WO9427587; WO9427589; WO9503823; WO9519174; WO9529665; WO9600065; WO9613248; WO9625922; WO9637202; WO9640049; WO9640050; WO9640139; WO9640364; WO9640365; WO9703634; WO9800158; WO9802169; WO9814168; WO9816250; WO9817315; WO9827962; WO9827963; WO9843611; WO9907342; WO9912526; WO9912527; WO9918159; WO9929297; WO9929348; WO9932096; WO9932153; WO9948494; WO9956730; WO9958115 und WO9962496.

**[0165]** Eine weitere Arzneistoffzufuhrtechnologie, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet ist, ist die von DepoMed, Inc., in US-Patent 6 682 759 offenbarte, wobei dieses ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Tablette zur oralen Verabreichung offenbart, die sowohl einen Arzneistoffzufuhrmodus mit unmittelbarer Freisetzung als auch einen Arzneistoffzufuhrmodus mit längerer Freisetzung kombiniert. Die Tablette gemäß dem Verfahren umfasst einen Arzneistoffkern mit längerer Freisetzung und eine Arzneistoffbeschichtung oder -schicht mit unmittelbarer Freisetzung, die in Wasser unlöslich oder schwer löslich sein kann. Das Verfahren beschränkt den Arzneistoffteilchendurchmesser in der Beschichtung oder Schicht mit unmittelbarer Freisetzung auf 10 µm oder weniger. Die Beschichtung oder Schicht sind entweder die Teilchen selbst, die als wässrige Suspension appliziert werden, oder eine feste Zusammensetzung, die die Arzneistoffteilchen in einem festen Material, das im Magensaft rasch zerfällt, eingearbeitet enthält.

**[0166]** Andrx Corporation entwickelte ebenfalls eine zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Arzneistoffzufuhrtechnologie, die umfasst: 1) ein pelletisiertes gepulstes Zufuhrsystem ("PPDS"), 2) ein osmo-

tisches Tablettensystem einer einzigen Zusammensetzung ("SCOT"), 3) ein löslichkeitsmodulierendes Hydrogelsystem ("SMHS"), 4) ein verzögertes gepulstes Hydrogelsystem ("DPHS"), 5) ein stabilisiertes Pelletzufuhrsystem ("SPDS"), 6) ein körniges modulierendes Hydrogelsystem ("GMHS"), 7) ein pelletisiertes Tablettensystem ("PELTAB"), 8) ein poröses Tablettensystem ("PORTAB") und 9) ein stabilisiertes Tablettenzufuhrsystem ("STDS"). PPDS verwendet Pellets, die mit speziellen Polymeren und Mitteln zur Steuerung der Freisetzungsrates des mikroverkapselten Arzneistoffs überzogen sind, und es ist zur Verwendung mit Arzneistoffen, die eine gepulste Freisetzung erfordern, gestaltet. SCOT verwendet verschiedene osmotische modulierende Mittel sowie Polymerüberzüge zur Bereitstellung einer Arzneistofffreisetzung nullter Ordnung. SMHS verwendet ein Dosierungssystem auf Hydrogelbasis, das den "initial burst effect", der häufig bei anderen Hydrogelformulierungen mit nachhaltiger Freisetzung beobachtet wird, vermeidet und eine nachhaltige Freisetzung ohne die Notwendigkeit der Verwendung spezieller Überzüge oder Strukturen, die Herstellungskosten erhöhen, ergibt. DPHS ist zur Verwendung mit Hydrogelmatrixprodukten, die durch eine erste Arzneistofffreisetzung nullter Ordnung und eine anschließende rasche Freisetzung, die durch das Einmischen ausgewählter Hydrogelpolymere zum Erreichen eines verzögerten Pulses erreicht wird, gekennzeichnet sind, gestaltet. SPDS enthält einen Pelletkern eines Arzneistoffs und eine Schutzpolymeraußenschicht und es ist speziell für instabile Arzneistoffe gestaltet, während GMHS ein Hydrogel und mit dem Arzneistoff bindende Polymere enthält und Granulatkörner bildet, die zu Tablettenform gepresst werden. PELTAB ergibt eine gesteuerte Freisetzung durch Verwendung eines wasserunlöslichen Polymers zur Beschichtung von diskreten Arzneistoffkristallen oder -pellets, um zu ermöglichen, dass diese der Wirkung von Fluida im Gastrointestinaltrakt widerstehen, und diese beschichteten Pellets werden dann zu Tabletten gepresst. PORTAB ergibt eine gesteuerte Freisetzung durch Einarbeiten eines osmotischen Kerns mit einem kontinuierlichen Polymerüberzug und einer wasserlöslichen Komponente, die den Kern ausdehnt und Mikroporenkanäle erzeugt, durch die Arzneistoff freigesetzt wird. Schließlich umfasst STDS eine Doppelschichtüberzugstechnik, die die Notwendigkeit der Verwendung einer Überzugsschicht zur Abtrennung der enterischen Überzugsschicht von dem Omeprazol Kern vermeidet.

**[0167]** Beispiele für Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, Tabletten, Dosierungsformen und Arzneistoffabgabesysteme, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind in den folgenden US-Patenten, die Andrx Corporation zugeschrieben sind, beschrieben: US 5 397 574; US 5 419 917; US 5 458 887; US 5 458 888; US 5 472 708; US 5 508 040; US 5 558 879; US 5 567 441; US 5 654 005; US 5 728 402; US 5 736 159; US 5 830 503; US 5 834 023; US 5 837 379; US 5 916 595; US 5 922 352; US 6 099 859; US 6 099 862; US 6 103 263; US 6 106 862; US 6 156 342; US 6 177 102; US 6 197 347; US 6 210 716; US 6 238 703; US 6 270 805; US 6 284 275; US 6 485 748; US 6 495 162; US 6 524 620; US 6 544 556; US 6 589 553; US 6 602 522 und US 6 610 326.

**[0168]** Beispiele für Formulierungen mit gesteuerter Freisetzung, Tabletten, Dosierungsformen und Arzneistoffabgabesysteme, die zur Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind in den folgenden veröffentlichten US- und PCT-Patentanmeldungen, die Andrx Corporation zugeschrieben sind, beschrieben: US20010024659; US20020115718; US20020156066; WO0004883; WO0009091; WO0012097; WO0027370; WO0050010; WO0132161; WO0134123; WO0236077; WO0236100; WO02062299; WO02062824; WO02065991; WO02069888; WO02074285; WO03000177; WO9521607; WO9629992; WO9633700; WO9640080; WO9748386; WO9833488; WO9833489; WO9930692; WO9947125 und WO9961005.

**[0169]** Einige andere Beispiele für Arzneimittelabgabeansätze konzentrieren sich auf eine nichtorale Arzneimittelzufuhr, wobei die parenterale, trans mukosale und topische Zufuhr von Proteinen, Peptiden und kleinen Molekülen bereitgestellt wird. Beispielsweise umfasst das Atrigel®-Arzneistoffzufuhrsystem, das von Atrix Laboratories Inc. vertrieben wird, biologisch abbaubare Polymere ähnlich den in biologisch abbaubarem Nahtmaterial verwendeten, die in biologisch kompatiblen Trägern gelöst sind. Diese Pharmazeutika können in ein flüssiges Zufuhrsystem zum Zeitpunkt der Herstellung eingemischt werden oder in Abhängigkeit von dem Produkt später durch einen Arzt zum Zeitpunkt der Verwendung zugesetzt werden. Die Injektion des flüssigen Produkts subkutan oder intramuskulär durch eine Nadel einer kleinen Abmessung oder die Platzierung in zugängliche Gewebestellen durch eine Kanüle bewirkt ein Ersetzen des Trägers durch Wasser in den Gewebefluida und eine anschließende Ausfällung unter Ausbildung eines festen Films oder Implantats aus dem Polymer. Der in dem Implantat verkapselte Arzneistoff wird dann in gesteuerter Weise freigesetzt, wenn die Polymermatrix über einen Zeitraum im Bereich von Tagen bis Monaten biologisch abgebaut wird. Beispiele für derartige Arzneistoffzufuhrsysteme umfassen Atrix's Eligard®, Atridox®/Doxirobe®, Atrisorb® FreeFlow™/Atrisorb®-D FreeFlow, Knochenwachstumsprodukte und andere gemäß der Beschreibung in den im folgenden veröffentlichten US- und PCT-Patentanmeldungen, die Atrix Laboratories Inc. zugeschrieben sind: US RE37950; US 6 630 155; US 6 566 144; US 6 610 252; US 6 565 874; US 6 528 080; US 6 461 631; US 6 395 293; US 6 261 583; US 6 143 314; US 6 120 789; US 6 071 530; US 5 990 194; US 5 945 115; US 5 888 533; US 5 792 469; US 5 780 044; US 5 759 563; US 5 744 153; US 5 739 176; US 5 736 152; US 5 733 950; US 5 702 716; US 5

681 873; US 5 660 849; US 5 599 552; US 5 487 897; US 5 368 859; US 5 340 849; US 5 324 519; US 5 278 202; US 5 278 201; US20020114737, US20030195489; US20030133964; US20010042317; US20020090398; US20020001608 und US2001042317.

**[0170]** Atrix Laboratories Inc. vertreibt ferner eine Technologie zur nichtoralen transmukosalen Zufuhr von Arzneistoffen über einen Zeitraum von Minuten bis Stunden. Beispielsweise umfasst das Arzneistoffzufuhrsystem BEMA™ (Bioerodible Muco-Adhesive Disc) von Atrix vorgeformte biologisch erodierbare Plättchen zur oralen oder systemischen Zufuhr. Beispiele für derartige Arzneistoffzufuhrsysteme umfassen die gemäß der Beschreibung in US-Patent 6 245 345. Andere Arzneistoffzufuhrsysteme, die von Atrix Laboratories Inc. vertrieben werden, konzentrieren sich auf eine topische Arzneistoffzufuhr. Beispielsweise ermöglicht SMP™ (Solvent Particle System) die topische Zufuhr von hoch wasserlöslichen Arzneistoffen. Dieses Produkt ermöglicht die Permeation einer gesteuerten Menge eines gelösten Arzneistoffs in die Epidermisschicht der Haut durch Kombination des gelösten Arzneistoffs mit einer Mikroteilchensuspension des Arzneistoffs. Das SMP™-System arbeitet in Stufen, wobei: 1) das Produkt auf die Hautoberfläche appliziert wird, 2) das Produkt sich in der Nähe von Follikeln an Hautporen konzentriert, 3) der Arzneistoff sich leicht in Hautöle partitioniert und 4) der Arzneistoff durch den Bereich diffundiert. Im Gegensatz dazu ist MCA® (Mucocutaneous Absorption System) ein wasserbeständiges topisches Gel, das eine nachhaltige Arzneistoffabgabe liefert. MCA® bildet einen haftenden Film entweder nasse oder trockene Oberflächen, wobei: 1) das Produkt auf die Haut oder Schleimhautoberfläche appliziert wird, 2) das Produkt einen haftenden feuchtigkeitsbeständigen Film bildet und 3) der haftende Film eine nachhaltige Freisetzung eines Arzneistoffs über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen ergibt. Ein noch weiteres Produkt BCP™ (Biocompatible Polymer System) ergibt ein nichttoxisches Gel oder eine Flüssigkeit, die als Schutzfilm zur Wundheilung appliziert wird. Beispiele für diese Systeme umfassen Orajel®-Ultra Mouth Sore Medicine sowie diejenigen gemäß der Beschreibung in den folgenden veröffentlichten US-Patenten und -Anmeldungen, die Atrix Laboratories Inc. zugeschrieben sind: US 6 537 565; US 6 432 415; US 6 355 657; US 5 962 006; US 5 725 491; US 5 722 950; US 5 717 030; US 5 707 647; US 5 632 727 und US20010033853.

**[0171]** Weitere Formulierungen und Zusammensetzungen, die von Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Warner-Lambert & Co. und Godecke Aktiengesellschaft erhältlich sind, die Gabapentin umfassen und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, umfassen diejenigen gemäß der Beschreibung in den folgenden US-Patenten und veröffentlichten US- und PCT-Patentanmeldungen: US 6 531 509; US 6 255 526; US 6 054 482; US2003055109; US2002045662; US2002009115; WO 01/97782; WO 01/97612; EP 2001946364; WO 99/59573 und WO 99/59572.

**[0172]** Zusätzliche Formulierungen und Zusammensetzungen, die Oxybutynin umfassen und in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, umfassen diejenigen gemäß der Beschreibung in den folgenden US-Patenten und veröffentlichten US- und PCT-Patentanmeldungen: US 5 834 010, US 5 601 839 und US 5 164 190.

## TOPISCHE FORMULIERUNGEN

**[0173]** Topische Formulierungen können in jeder zur Applikation auf die Körperoberfläche geeigneten Form sein und können beispielsweise eine Salbe, Creme, ein Gel, eine Lotion, Lösung, Paste oder dgl. umfassen und/oder so hergestellt werden, dass sie Liposome, Micellen und/oder Mikrokügelchen umfassen. Hierin bevorzugte topische Formulierungen sind Salben, Cremes und Gele.

**[0174]** Salben sind, wie auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung bekannt ist, halbfeste Zubereitungen, die typischerweise auf Petrolatum oder anderen Erdölderivaten basieren. Die zu verwendende spezielle Salbengrundlage sorgt vorzugsweise für eine optimale Arzneistoffzufuhr und vorzugsweise auch für andere gewünschte Eigenschaften, beispielsweise weichmachende Wirkung. Die Salbengrundlage ist vorzugsweise inert, stabil, nichtreizend und nichtsensibilisierend. Wie in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO, erklärt ist, können Salbengrundlagen in vier Klassen gruppiert werden: öltartige Grundlagen, emulgierbare Grundlagen, Emulsionsgrundlagen und wasserlösliche Grundlagen. Öltartige Salbengrundlagen umfassen beispielsweise pflanzliche Öle, von Tieren erhaltene Fette und aus Erdöl erhaltene halbfeste Kohlenwasserstoffe. Emulgierbare Salbengrundlagen, die auch als absorbierende Salbengrundlagen bekannt sind, enthalten wenig oder kein Wasser und umfassen beispielsweise Hydroxystearinsulfat, wasserfreies Lanolin und hydrophiles Petrolatum. Emulsionssalbengrundlagen sind entweder Wasser-in-Öl(W/O)-Emulsionen oder Öl-in-Wasser(O/W)-Emulsionen und sie umfassen beispielsweise Cetylalkohol, Glycerylmonostearat, Lanolin und Stearinsäure. Bevorzugte wasserlösliche Salbengrundlagen werden aus Polyethylenglykolen variierenden Molekulargewichts hergestellt (siehe beispielsweise Remington: The Science and Practice of Pharmacy, aaO).

**[0175]** Cremes sind, wie ebenfalls einschlägig bekannt ist, viskose Flüssigkeiten oder halbfeste Emulsionen, entweder Öl-in-Wasser oder Wasser-in-Öl. Cremegrundlagen sind wasserwaschbar und sie enthalten eine Ölphase, einen Emulgator und eine wässrige Phase. Die Ölphase, die auch als die "innere" Phase bezeichnet wird, besteht allgemein aus Petrolatum und einem Fettalkohol, wie Cetyl- oder Stearylalkohol. Die wässrige Phase übersteigt üblicherweise, obwohl nicht zwangsläufig, die Ölphase in Bezug auf das Volumen und sie enthält allgemein ein Feuchthaltemittel. Der Emulgator in einer Cremeformulierung ist allgemein ein nichtionisches, anionisches, kationisches oder amphoterer grenzflächenaktives Mittel.

**[0176]** Wie einem auf dem Gebiet der pharmazeutischen Formulierung Arbeitenden klar ist, sind Gele halbfeste Systeme des Suspensionstyps. Einphasige Gele enthalten organische Makromoleküle, die im wesentlichen gleichförmig über die Trägerflüssigkeit verteilt sind, wobei diese typischerweise wässrig ist, jedoch auch vorzugsweise einen Alkohol und optional ein Öl enthalten kann. Bevorzugte "organische Makromoleküle", d.h. Geliermittel, sind vernetzte Acrylsäurepolymere, beispielsweise die "Carbomer"-Polymerfamilie, beispielsweise Carboxypolyalkylene, die kommerziell unter der Marke Carbopol® erhalten werden können. Ebenfalls bevorzugt sind hydrophile Polymere, wie Polyethylenoxide, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere und Polyvinylalkohol; Cellulosepolymere, wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Methylcellulose; Gummiarten, wie Tragant- und Xanthangummi; Natriumalginat und Gelatine. Um ein gleichförmiges Gel herzustellen, können Dispergiermittel, wie ein Alkohol oder Glycerin, zugesetzt werden oder das Geliermittel kann durch Verreiben, mechanisches Mischen und/oder Rühren dispergiert werden.

**[0177]** Verschiedene Additive, die dem Fachmann bekannt sind, können in topische Formulierungen eingearbeitet werden. Beispielsweise können Solubilisierungsmittel zur Solubilisierung bestimmter aktiver Mittel verwendet werden. Für Arzneimittel, die eine ungewöhnlich niedrige Rate der Permeation durch die Haut oder Schleimhautgewebe aufweisen, kann es günstig sein, einen Permeationsverstärker in die Formulierung einzuarbeiten; wobei geeignete Verstärker wie hierin an anderer Stelle beschrieben sind.

#### TRANSDERMALE VERABREICHUNG

**[0178]** Die in der Erfindung verwendeten Verbindungen können auch über die Haut oder Schleimhautgewebe unter Verwendung herkömmlicher transdermalen Arzneistoffzufuhrsysteme verabreicht werden, wobei das Mittel in einer laminierten Struktur (die typischerweise als transdermales "Pflaster" bezeichnet wird), die als an der Haut zu befestigende Arzneistoffzufuhrvorrichtung dient, enthalten ist. Eine transdermale Arzneistoffzufuhr kann eine passive Diffusion umfassen oder sie kann unter Verwendung von Elektrotransport, beispielsweise Iontophorese, erleichtert werden. In einem typischen transdermalen "Pflaster" ist die Arzneistoffzusammensetzung in einer Schicht oder in einem "Reservoir", das unter einer oberen Rückenschicht liegt, enthalten. Die laminierte Struktur kann ein einziges Reservoir enthalten oder sie kann mehrere Reservoirs enthalten. In einer Art eines Pflasters, die als "monolithisches" System bezeichnet wird, besteht das Reservoir aus einer Polymermatrix eines pharmazeutisch akzeptablen Kontakthaftmaterials, das zum Fixieren des Systems an der Haut während der Arzneistoffzufuhr dient. Beispiele für geeignete Hautkontakthaftmaterialien umfassen Polyethylen, Polysiloxane, Polyisobutylene, Polyacrylate und Polyurethane. Alternativ sind das Arzneistoff enthaltende Reservoir und der Hautkontaktklebstoff getrennte und unterschiedliche Schichten, wobei der Klebstoff unter dem Reservoir liegt, das in diesem Fall entweder eine wie oben beschriebene Polymermatrix sein kann oder ein flüssiges oder Hydrogelreservoir sein kann oder eine andere Form einnehmen kann.

**[0179]** Die Rückenschicht in diesen Laminaten, die als die obere Oberfläche der Vorrichtung dient, fungiert als das Hauptstrukturelement der laminierten Struktur und sie verleiht der Vorrichtung einen großen Teil von deren Flexibilität. Das für das Rückenmaterial ausgewählte Material sollte derart gewählt werden, dass es im wesentlichen undurchlässig für das aktive Mittel und etwaige andere Materialien, die vorhanden sind, ist, wobei der Rücken vorzugsweise aus einer Lage oder einem Film eines flexiblen elastomeren Materials besteht. Beispiele für Polymere, die für die Rückenschicht geeignet sind, umfassen Polyethylen, Polypropylen und Polyester.

**[0180]** Während der Aufbewahrung und vor der Verwendung umfasst die laminierte Struktur eine Freisetzungsdeckschicht. Unmittelbar vor der Verwendung wird diese Schicht von der Vorrichtung entfernt, um die Basisoberfläche derselben, entweder das Arzneistoffreservoir oder eine getrennte Kontakthaftschicht, freizulegen, so dass das System an der Haut fixiert werden kann. Die Freisetzungsdeckschicht sollte aus einem für Arzneistoff/Vehikel undurchlässigen Material bestehen.

**[0181]** Transdermale Arzneistoffzufuhrsysteme können zusätzlich einen Hautpermeationsverstärker enthal-

ten. Das heißt, da die inhärente Permeabilität der Haut gegenüber einigen Arzneistoffen zu niedrig sein kann, um therapeutische Mengen des Arzneistoffs durch eine Fläche vernünftiger Größe von unzerstörter Haut dringen zu lassen, ist es notwendig, einen Hautpermeationsverstärker mit derartigen Arzneistoffen gemeinsam zu verabreichen. Geeignete Verstärker sind einschlägig bekannt und umfassen beispielsweise die oben in trans-mukosalen Zusammensetzungen aufgelisteten.

**[0182]** Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Formulierungen können kurzzeitige, rasch ausgeglichene, gesteuerte Formulierungen, beispielsweise Formulierungen mit nachhaltiger Freisetzung, verzögerter Freisetzung und gepulster Freisetzung, sein.

**[0183]** Der Ausdruck nachhaltige Freisetzung wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Arzneistoffformulierung bezeichnet, die eine schrittweise Freisetzung eines Arzneistoffs über einen längeren Zeitraum ergibt und die vorzugsweise, obwohl nicht zwangsläufig, zu im wesentlichen konstanten Blutspiegeln eines Arzneistoffs über einen längeren Zeitraum führt. Der Zeitraum kann die Länge von einem Monat oder mehr haben und es sollte eine Freisetzung, die länger als die gleiche Menge des Mittels, die in Bolusform verabreicht wird, ist, sein.

**[0184]** Zur nachhaltigen Freisetzung können die Verbindungen mit einem geeigneten Polymer oder einem hydrophoben Material, das den Verbindungen die Eigenschaften einer nachhaltigen Freisetzung verleiht, formuliert werden. So können die in der Erfindung verwendeten Verbindungen in der Form von Mikroteilchen, beispielsweise durch Injektion, oder in der Form von Wafern oder Plättchen durch Implantation verabreicht werden.

**[0185]** Der Ausdruck verzögerte Freisetzung wird hierin in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Arzneistoffformulierung bezeichnet, die eine erste Freisetzung des Arzneistoffs nach einer gewissen Verzögerung nach der Arzneistoffverabreichung ergibt und vorzugsweise, obwohl nicht zwangsläufig, eine Verzögerung von 10 min bis zu 12 h umfasst.

**[0186]** Der Ausdruck gepulste Freisetzung wird hierin in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Arzneistoffformulierung bezeichnet, die eine Freisetzung des Arzneistoffs derart, dass gepulste Plasmaprofile des Arzneistoffs nach der Arzneistoffverabreichung hervorgerufen werden, ergibt.

**[0187]** Der Ausdruck unmittelbare Freisetzung wird in dessen herkömmlichem Sinn derart verwendet, dass er eine Arzneistoffformulierung bezeichnet, die eine Freisetzung des Arzneistoffs unmittelbar nach einer Arzneistoffverabreichung ergibt.

**[0188]** Der hier verwendete Ausdruck kurzzeitig bezeichnet einen Zeitraum von bis zu und einschließlich 8 h, 7 h, 6 h, 5 h, 4 h, 3 h, 2 h, 1 h, 40 min, 20 min oder 10 min nach der Arzneistoffverabreichung.

**[0189]** Der hier verwendete Ausdruck rasch ausgeglichen bezeichnet einen Zeitraum von bis zu und einschließlich 8 h, 7 h, 6 h, 5 h, 4 h, 3 h, 2 h, 1 h, 40 min, 20 min oder 10 min nach der Arzneistoffverabreichung.

## DOSIERUNG

**[0190]** Die therapeutisch wirksame Menge oder Dosis einer Verbindung der Formel I mit zweifacher therapeutischer Wirkungsart (d.h. 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität und NARI-Aktivität) hängt von dem Alter, Geschlecht und Gewicht des Patienten, dem derzeitigen medizinischen Zustand des Patienten und der Natur der zu behandelnden Störung der ableitenden Harnwege ab. Der erfahrene Fachmann kann geeignete Dosierungen in Abhängigkeit von diesen und anderen Faktoren bestimmen.

**[0191]** Die hierin verwendete kontinuierliche Dosierung bezeichnet die chronische Verabreichung eines gewählten aktiven Mittels.

**[0192]** Die hierin verwendete Dosierung nach Bedarf, die auch als "pro re nata" "prn"-Dosierung und "on demand"-Dosierung oder -Verabreichung bekannt ist, bedeutet die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis der Verbindung(en) eine gewisse Zeit vor dem Beginn einer Aktivität, bei der die Unterdrückung einer Störung der ableitenden Harnwege günstig ist. Die Verabreichung kann unmittelbar vor einer derartigen Aktivität, was 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 1 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h oder 10 h vor einer derartigen Aktivität umfasst, in Abhängigkeit von der Formulierung erfolgen.

**[0193]** In einer speziellen Ausführungsform erfolgt die Arzneistoffverabreichung oder -dosierung auf einer Basis nach Bedarf und sie umfasst keine chronische Arzneistoffverabreichung. Mit einer Dosierungsform mit unmittelbarer Freisetzung kann eine Verabreichung nach Bedarf eine Arzneistoffverabreichung unmittelbar vor dem Beginn einer Aktivität, bei der die Unterdrückung der Symptome einer hyperaktiven Blase günstig ist, umfassen, doch liegt sie allgemein im Bereich von 0 min bis 10 h vor einer derartigen Aktivität, vorzugsweise im Bereich von 0 min bis 5 h vor einer derartigen Aktivität, noch besser im Bereich von 0 min bis 3 h vor einer derartigen Aktivität.

**[0194]** Eine geeignete Dosis der Verbindung mit sowohl 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist- als auch NARI-Aktivität kann im Bereich von 0,001 mg bis 1000 mg pro Tag, beispielsweise 0,05 mg bis 500 mg, beispielsweise 0,03 mg bis 300 mg, wie 0,02 mg bis 200 mg pro Tag, liegen. In einer speziellen Ausführungsform kann eine geeignete Dosis der Verbindung mit sowohl 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist- als auch NARI-Aktivität kann im Bereich von 0,1 mg bis 50 mg pro Tag, beispielsweise 0,5 bis 10 mg pro Tag, beispielsweise 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 mg pro Tag, liegen. Die Dosis pro Tag kann in einer einzigen Dosierung oder in mehreren Dosierungen, beispielsweise 1- bis 4-mal oder öfter pro Tag verabreicht werden. Wenn mehrere Dosierungen verwendet werden, kann jede Dosierung gleich oder verschieden sein. Beispielsweise kann eine Dosis von 1 mg pro Tag als zwei 0,5-mg-Dosen mit einem Intervall von 12 h zwischen Dosen verabreicht werden.

**[0195]** Selbstverständlich kann die pro Tag dosierte Menge einer Verbindung jeden Tag, jeden zweiten Tag, alle 2 Tage, alle 3 Tage, alle 4 Tage, alle 5 Tage und dgl. verabreicht werden. Beispielsweise kann bei einer Verabreichung an jedem zweiten Tag eine Dosis von 5 mg pro Tag am Montag begonnen werden, wobei die erste folgende Dosis von 5 mg pro Tag am Mittwoch verabreicht wird, eine zweite folgende Dosis von 5 mg pro Tag am Freitag verabreicht wird und dgl.

**[0196]** Die bei der Verwendung der Erfindung verwendeten Verbindungen können in Dosierungseinheitsform formuliert werden. Der Ausdruck "Dosierungseinheitsform" bezeichnet physikalisch diskrete Einheiten, die als einheitliche Dosierung für einer Behandlung unterzogene Subjekte geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorgegebene Menge eines aktiven Materials, für die berechnet wurde, dass sie die gewünschte therapeutische Wirkung hervorruft, optional in Verbindung mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger enthält. Die Dosierungseinheitsform kann für eine einzige Tagesdosis oder eine von mehreren Tagesdosen (beispielsweise 1 bis 4 oder mehrere Male pro Tag) sein. Wenn mehrere Tagesdosen verwendet werden, kann die Dosierungseinheitsform die gleiche oder eine unterschiedliche für jede Dosis sein.

**[0197]** Für die Verbindungen der Formel I mit sowohl NARI- als auch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonistaktivität kann jede Dosierung typischerweise 0,001 mg bis 1000 mg, beispielsweise 0,05 mg bis 500 mg, beispielsweise 0,03 mg bis 300 mg, beispielsweise 0,02 mg bis 200 mg des Wirkstoffs enthalten.

**[0198]** Selbstverständlich umfasst bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung die Verabreichung eine Verabreichung durch verschiedene Individuen (beispielsweise das Subjekt, Ärzte oder anderes medizinisches Personal), die die gleichen oder verschiedene Verbindungen verabreichen.

**[0199]** Der hier verwendete Ausdruck pharmazeutisch akzeptables Salz bezeichnet ein Salz der verabreichten Verbindungen, das aus pharmazeutisch akzeptablen nichttoxischen Säuren, die anorganische Säuren, organische Säuren umfassen, Soldaten, Hydraten oder Clathraten derselben hergestellt wurden. Beispiele für derartige anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren können beispielsweise aus aliphatischen, aromatischen, Carbonsäure- und Sulfonsäureklassen organischer Säuren gewählt werden, wofür Beispiele Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Camphersulfonsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Glucuronsäure, Isethionsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Schleimsäure, Weinsäure, para-Toluolsulfonsäure, Glykolsäure, Glucuronsäure, Maleinsäure, Brenzschleimsäure, Glutaminsäure, Benzoessäure, Anthranilsäure, Salicylsäure, Phenylelessigsäure, Mandelsäure, Embonsäure (Pamoasäure), Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Pantothenensäure, Benzolsulfonsäure (Besylat), Stearinsäure, Sulfanilsäure, Alginsäure und Galacturonsäure sind.

**[0200]** Selbstverständlich können einzelne Verbindungen mit sowohl NARI- als auch 5-HT<sub>3</sub>-Antagonistaktivitäten beispielsweise durch Screening von Bibliotheken oder Sammlungen von Molekülen unter Verwendung geeigneter Verfahren identifiziert werden. Eine weitere Quelle für die interessierenden Verbindungen sind kombinatorische Bibliotheken, die viele strukturell unterschiedliche Molekülspezies umfassen können. Kombinatorische Bibliotheken können zur Identifizierung von Leitverbindungen oder zur Optimierung einer zuvor identifizierten Leitstruktur verwendet werden. Derartige Bibliotheken können durch bekannte Verfahren der kombina-

torischen Chemie hergestellt und durch geeignete Verfahren gescreent werden.

## PHARMAKOLOGISCHE VERFAHREN

AKUTMODELLE: Modell mit verdünnter Essigsäure und Modell mit Protaminsulfat/physiologischer Harn-Kalium

**[0201]** Die im folgenden beschriebenen Akutmodelle liefern Verfahren zur Beurteilung aktiver Mittel bei der Behandlung von hyperaktiver Blase. Kurz gesagt stellen die Modelle ein Verfahren zur Verringerung der Blasenkapazität von Testtieren durch entweder Infusion von entweder Protaminsulfat und Kaliumchlorid (siehe Y. C. Chuang et al., Urology 61 (3): 664–670 (2003)) oder verdünnter Essigsäure (siehe K. Sasaki et al., J. Urol. 168 (3): 1259–1264 (2002)) in die Blase bereit. Die Infusate bewirken eine Reizung der Blase und eine Verringerung der Blasenkapazität durch selektive Aktivierung von afferenten Fasern der Blase, wie afferenten C-Fasern. Nach Reizung der Blase kann ein aktives Mittel (Arzneistoff) verabreicht werden und die Fähigkeit des aktiven Mittels zur (partiellen oder vollständigen) Aufhebung der Verringerung der Blasenkapazität infolge der Reizung bestimmt werden. Substanzen, die die Verringerung der Blasenkapazität aufheben, können bei der Behandlung von hyperaktiver Blase verwendet werden.

### Tierpräparation für Akutmodelle

**[0202]** Weibliche Ratten (Körpergewicht von 250–275 g) werden mit Urethan (1,2 g/kg) anästhesiert und ein kochsalzgefüllter Jugularkatheter (PE-50) wird zur intravenösen Arzneistoffverabreichung eingeführt und ein mit heparinisierter (100 Einheiten/ml) Kochsalzlösung gefüllter Carotidkatheter (PE-50) wird zur Blutdrucküberwachung eingeführt. Durch einen Mittellinienbauchschnitt vom Schwertfortsatz zum Nabel wird ein PE-50-Katheter in die Blasenkuppel zur Aufzeichnung von Blasenfüllung und -druck eingeführt. Die Bauchhöhle wird mit Kochsalzlösung befeuchtet und durch Bedecken mit einer dünnen Kunststoffolie geschlossen, um Zugang zur Blase für Leerungszwecke bei Füllungszystometrie aufrechtzuerhalten. Feine Silber- oder Edeldrahtelektroden werden in den äußeren Harnröhrensphinkter (EUS) perkutan zur Elektromyographie (EMG) eingeführt.

### Modell mit verdünnter Essigsäure

**[0203]** Kochsalzlösung und alle folgenden Infusate werden mit einer Rate von etwa 0,055 ml/min über den Blasenfüllungskatheter über 30–60 min kontinuierlich infundiert, um eine Grundlinie der Aktivität der ableitenden Harnwege zu erhalten (kontinuierliche Zystometrie, CMG). Blasendruckkurven fungieren als direkte Messungen der Blasen- und Harnröhrenauslassaktivität, und das phasenweise Füllen und Entleeren von EUS-EMG fungieren als indirekte Messungen der Aktivität der ableitenden Harnwege während einer kontinuierlichen transvesikalen Zystometrie. Nach dem Kontrollzeitraum wird eine 0,25%-ige Essigsäurelösung in Kochsalzlösung (AA) in die Blase zum Induzieren einer Blasenreizung infundiert. 30 min nach der AA-Infusion werden 3 Vehikelinjektionen mit Abständen von 20 min durchgeführt, um ggf. Vehikeleffekte zu bestimmen. Anschließend werden zunehmende Dosen eines gewählten aktiven Mittels intravenös mit Abständen von 30 min verabreicht, um eine kumulative Dosis/Antwort-Beziehung zu konstruieren. Am Ende des Kontroll-Kochsalzzystometriezeitraums, der dritten Vehikelinjektion und 20 min nach jeder Folgebehandlung wird die Infusionspumpe gestoppt, die Blase durch Flüssigkeitsentzug über den Infusionskatheter geleert und ein einziges Füllungszystometrogramm mit der gleichen Durchflussrate durchgeführt, um Änderungen der Blasenkapazität zu bestimmen, die durch das Reizungsprotokoll und anschließende Arzneistoffverabreichung verursacht sind. Bei diesem Akutmodell werden afferente C-Faserbahnen in der Blase selektiv aktiviert.

**[0204]** Protaminsulfat/physiologischer Harn-Kalium-Modell Kochsalzlösung und alle folgenden Infusate werden mit einer Rate von etwa 0,055 ml/min über den Blasenfüllungskatheter über 30–60 min kontinuierlich infundiert, um eine Grundlinie der Aktivität der ableitenden Harnwege zu erhalten (kontinuierliche Zystometrie, CMG). Blasendruckkurven fungieren als direkte Messungen der Blasen- und Harnröhrenauslassaktivität, und das phasenweise Füllen und Entleeren von EUS-EMG fungieren als indirekte Messungen der Aktivität der ableitenden Harnwege während einer kontinuierlichen transvesikalen Zystometrie. Nach dem Kontrollzeitraum wird 10 mg/ml Protaminsulfat (PS) in Kochsalzlösung während etwa 30 min infundiert, um die urotheliale Diffusionsbarriere zu permeabilisieren. Nach der PS-Behandlung wird das Infusat auf 300 mM KCl in Kochsalzlösung umgeschaltet, um eine Blasenreizung zu induzieren. Sobald ein stabiler Grad der Hyperaktivität der ableitenden Harnwege etabliert ist (20–30 min), werden 3 Vehikelinjektionen mit Abständen von etwa 30 min zur Feststellung der Wirkungen des Vehikels durchgeführt. Anschließend werden zunehmende Dosen eines gewählten aktiven Mittels intravenös mit Abständen von 30 min verabreicht, um eine kumulative Dosis/Antwort-Beziehung zu konstruieren. Am Ende des Kontroll-Kochsalzzystometriezeitraums, der dritten Vehikelin-

jektion und 20 min nach jeder Folgebehandlung wird die Infusionspumpe gestoppt, die Blase durch Flüssigkeitsentzug über den Infusionskatheter geleert und ein einziges Füllungszystometrogramm mit der gleichen Durchflussrate durchgeführt, um Änderungen der Blasenkapazität zu bestimmen, die durch das Reizungsprotokoll und anschließende Arzneistoffverabreichung verursacht sind. Dieses Modell aktiviert akut afferente Fasern der Blase, die afferente C-Fasern umfassen.

#### CHRONISCHES MODELL: Chronisches Rückenmarkläsionsmodell

**[0205]** Das folgende ist ein Modell einer neurogenen Blase, wobei afferente C-Fasern infolge einer Rückenmarkläsion chronisch aktiviert sind (siehe M. Yoshiyama et al., Urology 54 (5): 929–933 (1999)). Nach der Rückenmarkläsion kann ein aktives Mittel (Arzneistoff) verabreicht werden und die Fähigkeit des aktiven Mittels zur (partiellen oder vollständigen) Aufhebung der Verringerung der Blasenkapazität infolge der Rückenmarkläsion bestimmt werden. Substanzen, die die Verringerung der Blasenkapazität aufheben, können bei der Behandlung einer hyperaktiven Blase, beispielsweise neurogenen Blase, verwendet werden.

#### Tierpräparation für chronisches Modell

**[0206]** Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Charles River, 250–300 g) werden mit Isofluran (4%) anästhesiert und eine Laminektomie wird auf der Höhe der Wirbel T9-10 durchgeführt. Das Rückenmark wird durchtrennt und der dazwischenliegende Raum wird mit Gelfoam gefüllt. Die darüberliegenden Muskelschichten und Haut werden nacheinander mit Nahtmaterial geschlossen und die Tiere werden mit Antibiotikum (100 mg/kg Ampicillin s.c.) behandelt. Restharn wird vor dem Zurückgeben der Tiere in deren Käfige und danach 3-mal täglich bis zum letzten Experiment vier Wochen später herausgepresst. Am Tag des Experiments werden die Tiere mit Isofluran (4%) anästhesiert und ein Jugularkatheter (PE10) wird zum Zugang zum systemischen Kreislauf eingeführt und subkutan bis zum Austreten durch den mittleren Schulterblattbereich geführt. Durch einen Mittellinienbauchschnitt wird ein PE50-Katheter mit einer abgeflamten Spitze in die Kuppel der Blase durch eine kleine Zystotomie eingeführt und durch eine Ligation gesichert zur Aufzeichnung von Blasenfüllung und -druck. Edelstahldrähte eines kleinen Durchmessers (75 µm) werden perkutan in den äußeren Harnröhrensphinkter (EUS) zur Elektromyographie (EMG) eingeführt. Die Bauchwand und die darüberliegende Haut des Nackens und Bauchs werden mit Nahtmaterial geschlossen und das Tier wird in einem Zwangskäfig des Ballman-Typs montiert. Eine Wasserflasche wird für beliebigen Zugang zu Wasser in einer leicht erreichbaren Position des Tiermauls positioniert. Der Blasenkatheter wird an die Perfusionspumpe und den Druckwandler gehängt und die EUS-EMG-Elektroden werden an deren Verstärker gehängt. Nach 30 min Erholung von der Anästhesie und Akklimatisierung wird normale Kochsalzlösung mit einer konstanten Rate (0,100–0,150 ml/min) zur Kontrollzystometrieaufzeichnung infundiert.

#### Chronisches Rückenmarkläsionsmodell

**[0207]** Nach einem Kontrollzeitraum der Infusion von normaler Kochsalzlösung (0,100–0,150 ml/min) von 60–90 min zur Sammlung von Grundliniendaten einer kontinuierlichen offenen Zystometrie wird die Pumpe abgeschaltet, die Blase geleert, die Pumpe wieder angeschaltet und die Blasenkapazität durch ein Füllungszystometrogramm festgestellt. Mit Abständen von  $3 \times 20$ –30 min wird Vehikel intravenös verabreicht, um Vehikelfwirkungen auf die Blasenaktivität festzustellen. Nach der dritten Vehikelkontrolle wird die Blasenkapazität erneut wie oben beschrieben festgestellt. Anschließend wird kumulative Dosis-Ansprechen mit dem Mittel der Wahl durchgeführt. Die Blasenkapazität wird 20 min nach jeder Dosis gemessen. Dies ist ein Modell einer neurogenen Blase, in der afferente C-Fasern chronisch aktiviert sind.

#### BEISPIELE

**[0208]** Die vorliegende Erfindung wird nun durch das folgende Beispiel erläutert.

#### BEHANDLUNG EINER HYPERAKTIVEN BLASE UNTER VERWENDUNG VON MCI-225

**[0209]** Die Wirkung der Verabreichung von MCI-225 wurde unter Verwendung des Modells mit verdünnter Essigsäure festgestellt. Speziell wurde die Fähigkeit von MCI-225 zur Aufhebung der durch Reizung induzierten Verringerung der Blasenkapazität, die durch kontinuierliche intravesikale Infusion von verdünnter Essigsäure verursacht wurde, festgestellt.

**[0210]** Weibliche Ratten (Körpergewicht von 250–275 g,  $n = 8$ ) wurden mit Urethan (1,2 g/kg) anästhesiert und ein kochsalzgefüllter Katheter (PE-50) wurde in den proximalen Duodenum zur intraduodenalen Arzneistoffverabreichung eingeführt. Ein PE-50-Katheter mit abgeflammter Spitze wurde in die Blasenkuppel über einen Mittellinienunterbauchschnitt zur Aufzeichnung von Blasenfüllung und -druck eingeführt und durch eine Ligation gesichert. Die Bauchhöhle wurde mit Kochsalzlösung befeuchtet und durch Bedecken mit einer dünnen Kunststofflage verschlossen, um einen Zugang zur Blase für Leerungszwecke aufrechtzuerhalten. Feine Silber- oder Edelstahldrahtelektroden wurden in den äußeren Harnröhrensphinkter (EUS) perkutan zur Elektromyographie (ENG) eingeführt. Die Tiere wurden auf einem Heizkissen, das die Körpertemperatur bei 37°C hielt, gelagert.

**[0211]** Kochsalz und alle folgenden Infusate wurden kontinuierlich mit einer Rate von etwa 0,055 ml/min über den Blasenfüllungskatheter während etwa 60 min infundiert, um eine Grundlinie der Aktivität der ableitenden Harnwege zu erhalten (kontinuierliche Zystometrie, CMG). Am Ende des Zeitraums der Kontrollkochsalzlösungszystometrie wurde die Infusionspumpe gestoppt, die Blase durch Abziehen von Fluidum über den Infusionskatheter geleert und ein Einzelfüllungszystometrogramm unter Verwendung von Kochsalzlösung mit der gleichen Durchflussrate wie die kontinuierliche Infusion durchgeführt, um die Blasenkapazität zu messen. Die Blasenkapazität (ml) wurde als die Durchflussrate der Blasenfüllungslösung (ml/min) multipliziert mit der zwischen dem Beginn der Blasenfüllung und dem Auftreten einer Blasenkontraktion verstrichenen Zeit (min) berechnet.

**[0212]** Nach dem Kontrollzeitraum wurde eine 0,25%-ige Essigsäurelösung in Kochsalzlösung (AA) in die Blase zum Induzieren einer Blasenreizung infundiert. Nach 30 min AA-Infusion wurden 3 Vehikelinjektionen (10% TWEEN® 80 in Kochsalzlösung, 1-ml/kg-Dosis) intraduodenal mit Abständen von 20 min verabreicht, um Vehikeffekte auf den Abstand zwischen Kontraktionen zu bestimmen und einen stabilen Reizungsgrad mit der verdünnten Essigsäurelösung zu erreichen. Nach der Injektion der dritten Vehikelkontrolle wurde die Blasenkapazität erneut wie oben beschrieben gemessen, wobei jedoch AA zum Füllen der Blase verwendet wurde. Zunehmende Dosen von MCI-225 (3, 10 oder 30 mg/kg als 1-ml/kg-Dosis) wurden dann intraduodenal mit Abständen von 60 min verabreicht, um eine kumulative Dosis/Antwort-Beziehung zu konstruieren. Die Blasenkapazität wurde wie oben beschrieben unter Verwendung von AA zum Füllen der Blase 20 und 50 min nach jeder folgenden Arzneistoffbehandlung gemessen.

#### Datenanalyse

**[0213]** Die Blasenkapazität wurde für jedes Behandlungsprotokoll wie oben beschrieben bestimmt (Durchflussrate der Blasenfüllungslösung (ml/min) multipliziert mit der zwischen dem Beginn der Blasenfüllung und dem Auftreten einer Blasenkontraktion verstrichenen Zeit (min)) und in % Blasenkapazität, normiert auf die letzte Vehikelmessung der AA/Veh 3-Behandlungsgruppe, umgewandelt. Die Daten wurden dann durch nicht-parametrische ANOVA für wiederholte Messungen (Friedman-Test) mit Mehrfachvergleichstest von Dunn analysiert. Alle Vergleiche wurden mit der letzten Vehikelmessung (AA/Veh 3) durchgeführt. Die Messungen 30 und 60 min nach Arzneistoff waren sehr ähnlich, weshalb der Mittelwert dieser zwei Messungen als die Wirkung für jede Dosis verwendet wurde.  $P < 0,050$  wurde als signifikant betrachtet.

#### Ergebnisse

**[0214]** Intraduodenales MCI-225 führte zu einer dosisabhängigen Zunahme der Blasenkapazität in dem Modell mit verdünnter Essigsäure, die durch Füllungszystometrie in Ratten ( $n = 8$ ) während kontinuierlicher Reizung gemessen wurde. Dieser Effekt war statistisch signifikant in einem Dosisbereich von 3–30 mg/kg ( $p = 0,0005$  durch Friedman-Test), wobei die 10-mg/kg- und 30-mg/kg-Antworten signifikant höher als AA/Veh 3 waren ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,001$  durch Mehrfachvergleichstest von Dunn). Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 1](#) angegeben (Sal = Kochsalzlösung).

#### Folgerung

**[0215]** Die Fähigkeit von MCI-225 zur Aufhebung der durch Reizung induzierten Verringerung der Blasenkapazität legt sowohl eine direkte Wirkung dieser Erfindung auf die Aktivität von C-Fasern der Blase durch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonismus als auch eine Verstärkung der Sympathikushemmung der Blasenaktivität durch Noradrenalinwiederaufnahmehemmung nahe. Die Wirksamkeit von MCI-225 in diesem Modell sollte Wirksamkeit bei der Behandlung von Störungen der ableitenden Harnwege bei Menschen vorhersagen.

## Modell mit verdünnter Essigsäure – Katzen

**[0216]** Die Fähigkeit von MCI-225 zur Aufhebung der Verringerung der Blasenkapazität, die nach kontinuierlicher Infusion von verdünnter Essigsäure in einem Katzenmodell, einem häufig verwendeten Modell einer hyperaktiven Blase, beobachtet wird (Thor und Katofiasc, 1995, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 274: 1014–24).

## Materialien und Verfahren

**[0217]** Sechs mit alpha-Chloralose anästhesierte (50–100 mg/kg) normale weibliche Katzen (2,5–3,5 kg, Harlan) wurden in dieser Untersuchung verwendet.

## Arzneistoffe und Präparation

**[0218]** MCI-225 wurde in 5 % Methylcellulose in Wasser mit 3,0, 10,0 oder 30 mg/ml gelöst. Die Tiere erhielten eine Dosis von Injektionsvolumen = Körpergewicht in kg.

## Akutes anästhesiertes In-vivo-Modell

**[0219]** Weiblichen Katzen (2,5–3,5 kg, Harlan) wurde deren Futter in der Nacht vor der Untersuchung entzogen. Am folgenden Morgen wurden die Katzen mit Isofluran anästhesiert und unter Verwendung aseptischer Technik zur Operation vorbereitet. Polyethylenkatheter wurden chirurgisch platziert, um die Messung von Blutdruck, Harnröhrendruck, arteriellem Druck, Atmungsrate sowie die Zufuhr von Arzneistoffen zu ermöglichen. Feine Drahtelektroden wurden längsseits des äußeren Harnröhrenanalsphinkters implantiert. Nach der Operation wurden die Katzen langsam vom Anästhesierungsgas Isofluran (2–3,5%) auf alpha-Chloralose (50–100 mg/kg) umgeschaltet. Während der Kontrollzystometrie wurde Kochsalzlösung langsam in die Blase (0,5–1,0 ml/min) über 1 h infundiert. Auf die Kontrollzystometrie folgte 0,5%-ige Essigsäure in Kochsalzlösung über die Dauer des Experiments. Nach Feststellen der Zystometrievariablen unter diesen Grundlinienbedingungen wurden die Wirkungen von MCI-225 auf die Blasenkapazität über ein Dreipunkt-Dosis-Ansprechen-Protokoll bestimmt.

## Datenanalyse

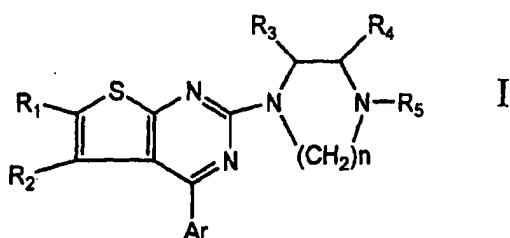
**[0220]** Die Daten wurden unter Verwendung eines nichtparametrischen Einweg-ANOVA (Friedman-Test) mit dem post-hoc-Mehrfachvergleichs-t-Test von Dunn analysiert.  $P < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

## Ergebnisse und Folgerungen

**[0221]** MCI-225 verursachte eine signifikante dosisabhängige Zunahme der Blasenkapazität nach Essigsäurereizung ( $P < 0,0103$ ), wobei eine individuelle Dosisignifikanz mit der 30-mg/kg-Dosis erhalten wurde ( $P < 0,05$ ) ([Fig. 2](#)). Diese Daten stützen die ersten positiven Erkenntnisse bei der Ratte, was belegt, dass MCI-225 zum Erhöhen der Blasenkapazität bei häufig verwendeten Modellen von OAB in zwei Arten wirksam ist. Diese Ergebnisse sollten auch die Wirksamkeit von MCI-225 bei der Behandlung von BPH, beispielsweise den Reizsymptomen von BPH, vorhersagen.

## Patentansprüche

## 1. Verwendung einer Verbindung der Formel I

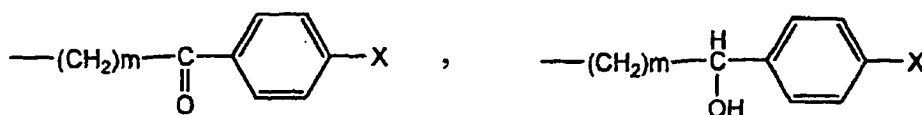


worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe stehen oder  $R_1$  und

$R_2$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Cycloalkylengruppe mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

$R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe stehen;

R<sub>5</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,



oder -C(O)-NH-R<sub>6</sub> steht,

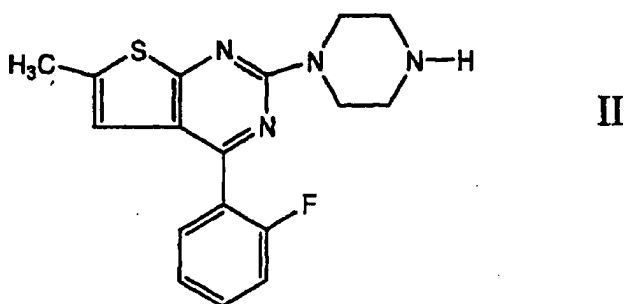
worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, X für Halogen steht und R<sub>6</sub> für eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht; und

Ar für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, 2-Thienyl- oder 3-Thienylgruppe steht; und

n 2 oder 3 ist;

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mindestens einem Symptom einer Störung der ableitenden Harnwege, wobei das Symptom aus der Gruppe von häufigem Harndrang, Harndrang und Nykturie ausgewählt ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel I durch die Formel II:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben dargestellt wird.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei für die Verbindung der Formel I R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist und Ar ein substituiertes Phenyl ist.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die substituierte Phenylgruppe mit einem Halogen substituiert ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei für die Verbindung der Formel I n 2 ist, R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist und Ar eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die substituierte Phenylgruppe mit einem Halogen substituiert ist und R<sub>1</sub> eine Methylgruppe ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei für die Verbindung der Formel I R<sub>1</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe oder ein Halogen ist und Ar ein unsubstituiertes Phenyl ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist.

9. Verwendung nach Anspruch 5, wobei Ar ein unsubstituiertes Phenyl ist und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist.

10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament in einer Dosierungseinheitsform vorliegt.

11. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 10, wobei das Medikament

(a) 0,001 mg bis 1000 mg,

(b) 0,05 mg bis 500 mg,

(c) 0,03 mg bis 300 mg oder

(d) 0,02 mg bis 200 mg

an der Verbindung oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz derselben umfasst.

12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament

(a) 0,1 mg bis 50 mg oder

(b) 0,5 mg bis 10 mg

an der Verbindung oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz derselben umfasst.

13. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Störung der ableitenden Harnwege aus der Gruppe von hyperaktiver Blase, interstitieller Zystitis, Prostatitis, Prostatadynie und benigner Prostatahyperplasie ausgewählt ist.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Störung der ableitenden Harnwege eine hyperaktive Blase ist.

15. Verwendung nach Anspruch 13, wobei die Störung der ableitenden Harnwege interstitielle Zystitis ist.

16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei das Medikament vor dem Beginn einer Aktivität, wobei die Unterdrückung von mindestens einem Symptom einer hyperaktiven Blase gewünscht wird, zu verabreichen ist.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei das Medikament 0 min bis 10 h vor dem Beginn einer Aktivität, wobei die Unterdrückung von mindestens einem Symptom einer hyperaktiven Blase gewünscht wird, zu verabreichen ist.

18. Verwendung nach Anspruch 16 oder Anspruch 17, wobei das Medikament 0 min bis 3 h vor dem Beginn einer Aktivität, wobei die Unterdrückung von mindestens einem Symptom einer hyperaktiven Blase gewünscht wird, zu verabreichen ist.

19. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament

- (a) in der Form einer Einzeltagesdosis,
- (b) in der Form einer mehrmaligen Dosis pro Tag,
- (c) zur Verabreichung durch eine Dosisgabe an jedem zweiten Tag,
- (d) zur Verabreichung durch eine Dosisgabe an jedem zweiten, dritten, vierten oder fünften Tag,
- (e) zur Verabreichung auf kontinuierlicher Basis oder
- (f) zur Verabreichung auf einer Basis nach Bedarf vorliegt.

20. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament ein orales, transmukosales, sublinguales, bukkales, transurethrales, rektales, zu inhalierendes, intravesikales, topisches, transdermales, parenterales Medikament, ein Medikament mit gesteuerter Freisetzung, verzögerter Freisetzung, gepulster Freisetzung oder nachhaltiger Freisetzung ist.

21. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament in der Form einer Tablette, einer Kapsel, eines Caplet, einer Pille, einer Gelkapsel, einer Lutschtablette, einer Pastille, eines Magma, einer Dispersion, einer Lösung, einer Suspension, eines Sirups, eines Granulats, einer Perle, eines Pulvers oder eines Pellets vorliegt.

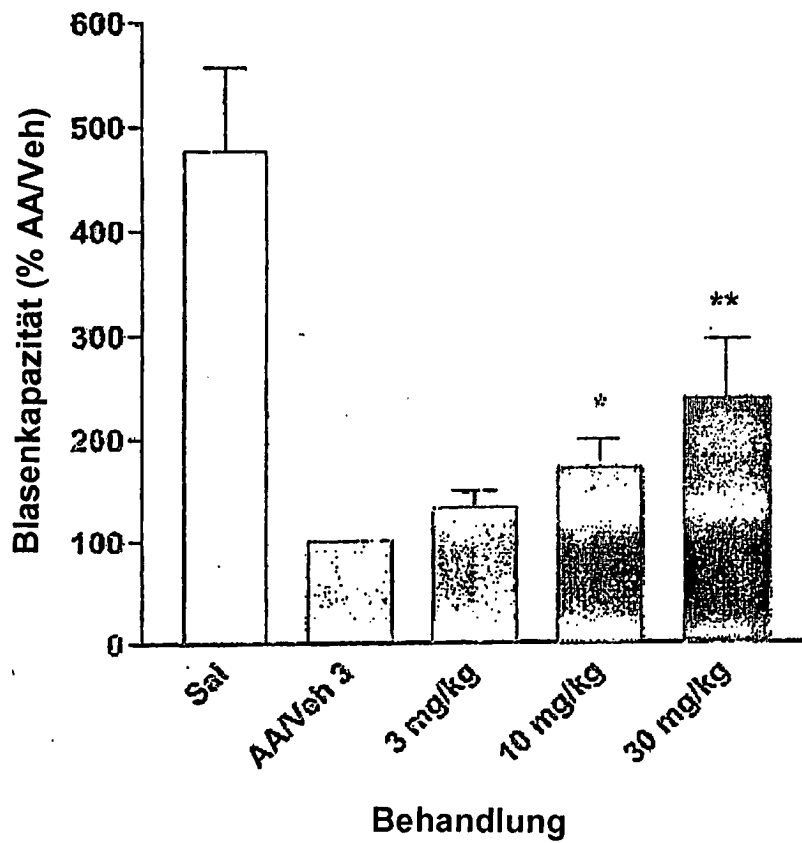
22. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament in Tabletten- oder Kapselform vorliegt.

23. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament zur Verabreichung an Menschen dient.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

**Wirkung von intraduodenalem  
MCI-225 auf die Blasenkapazität  
in durch 0,25%-ige Essigsäure  
gereizten weiblichen Ratten  
(n=8)**



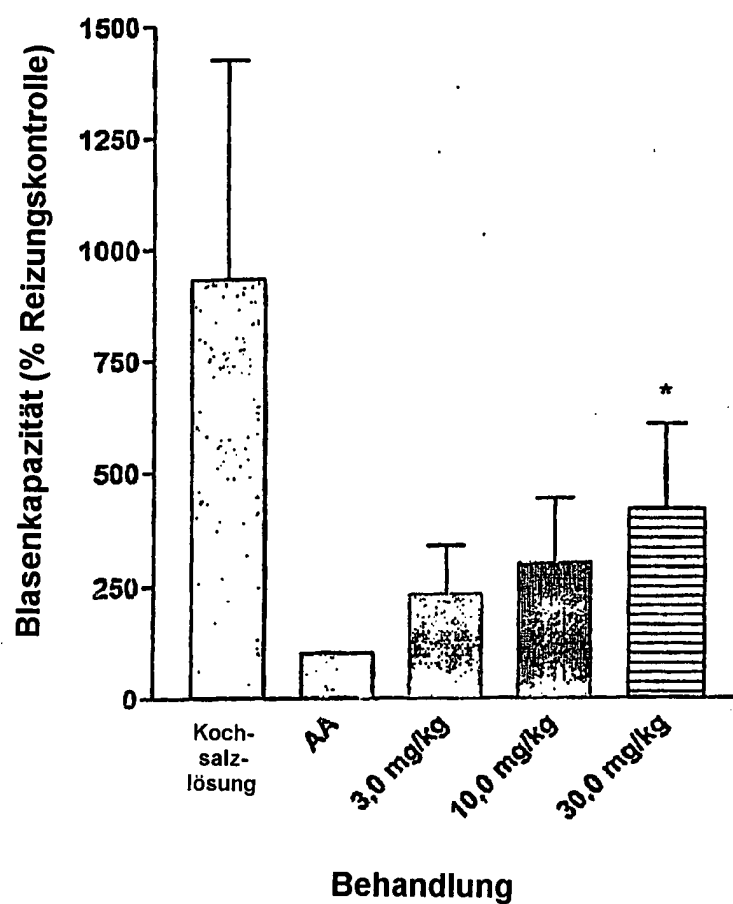
P=0,0005 durch Friedman-Test: AA/Veh 3 durch 30 mg/kg

\*P<0,05 durch MCT von Dunn

\*\*P<0,001 durch MCT von Dunn

**Fig. 1**

**Wirkung von MCI-225 auf die  
Blasenkapazität in durch  
Essigsäure gereizter Katze  
(n=6)**



P<0,05 durch MCT von Dunn  
P=0,0103 durch Friedman-Test ausgehend von AA

**Fig. 2**