

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

(21) **PI0613724-5 A2**

(22) Data de Depósito: 04/07/2006
(43) Data da Publicação: 08/02/2011
(RPI 2092)



(51) Int.Cl.:
A61K 45/00
A61K 38/08
A61P 13/10

(54) Título: **USO DE ANTAGONISTAS DE CININAS**

(30) Prioridade Unionista: 05/07/2005 EP 05 014581.2

(73) Titular(es): Jerini AG

(72) Inventor(es): Christoph Gibson, Gerd Hummel, Jochen Knolle,
Thomas Tradler, Ulrich Reineke

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006504 de 04/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/003411 de 11/01/2007

(57) Resumo: USO DE ANTAGONISTAS DE CININAS. A presente invenção refere-se ao uso de um antagonista de receptores de cininas para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de disfunção da bexiga, onde o receptor de cinina é selecionado no grupo que compreende os receptores B1 e B2.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE ANTAGONISTAS DE CININAS**".

A presente invenção refere-se a métodos para usar antagonistas de cininas para tratar e/ou aliviar os padrões de doenças associadas à dis-
5 função da bexiga.

A disfunção da bexiga é causada por uma série de distúrbios, de preferência por distúrbios do trato urinário inferior. A disfunção da bexiga afeta a qualidade de vida de milhões de homens e mulheres. Nos Estados Unidos, estima-se que 14,8 milhões de pacientes sofrem de incontinência
10 urinária devido à disfunção da bexiga. A incidência de incontinência urinária aumenta com a idade dos pacientes. Assim sendo, o estudo de aspectos médicos, epidemiológicos, e sociais do envelhecimento (MESA) relatou cerca de 35% mulheres selecionadas aleatoriamente com > 60 anos de idade como incontinentes (Chaliha & Khullar, *Urology*, 63(3 Suplemento 1):51-7
15 (março de 2004)).

A disfunção da bexiga pode se dever a vários distúrbios que estão descritos na seção que se segue, mas estão limitados a esses distúrbios.

A disfunção de bexiga pode ser causada por distúrbios neoplásicos, de preferência por hiperplasia prostática benigna. Em cerca de 45%
20 dos homens ocorre instabilidade do detrusor BPH e causa freqüência, urgência e urinação durante a noite (Knutson *et al.*, *Neurourol Urodyn.* 20(3):237-47 (2001)). Frequentemente, a glândula prostática fica maior à medida que um homem envelhece. Esta condição é denominada hiperplasia prostática benigna (BPH), ou hipertrofia prostática benigna. À medida que a
25 próstata aumenta, a camada de tecido circundante faz com que ela pare de expandir, fazendo com que a glândula comprima a uretra. A parede da bexiga fica mais espessa e irritável, e a bexiga começa a contrair, mesmo quando ela contém pequenas quantidades de urina, causando urinação mais frequente. Eventualmente, a bexiga enfraquece e perde a capacidade de se
30 esvaziar. A urina permanece na bexiga. Os sintomas irritantes e obstrutivos de BPH, baseados no estreitamento da uretra e esvaziamento parcial da bexiga, causam muitos dos problemas/sintomas associados à BPH, tais

como urgência e frequência urinária, noctúria e incontinência urinária, bem como menor força urinária e velocidade mais baixa do fluxo da urina. A ocorrência de BPH aumenta com a expectativa de vida. Em 2000, aconteceram 4,5 milhões de consultas médicas sobre BPH nos Estados Unidos ("National
 5 Kidney And Urologic Diseases Information Clearinghouse", Publicação NIH-Nº 04-3012, fevereiro de 2004).

A disfunção da bexiga pode se dever também à instabilidade do detrusor. A instabilidade do detrusor caracteriza-se por contração espontânea e desinibida do músculo detrusor durante o enchimento da bexiga, o que
 10 significa que a pressão dentro da bexiga sobe subitamente. Os sintomas típicos da instabilidade do detrusor são frequência, noctúria, urgência, incontinência descontrolada, e enurese noturna. A razão da instabilidade do detrusor pode ser neurogênica, atualmente não conhecida (hiperatividade idiopática do detrusor), miogênica ou associada à obstrução da saída da bexiga
 15 (Bulmer & Abrams, *Urol. Int.* 72(1):1-12 (2004)). Uma lesão ou disfunção do sistema nervoso central, tal como um acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla e lesões do cordão espinhal, podem levar à disfunção da bexiga associada com hiper-reflexia da bexiga (hiperatividade neurogênica do detrusor, instabilidade neurogênica do detrusor Moore &
 20 Gray, *Nurs. Res.* 2004 53(Suplemento 6):S36-41 (novembro-dezembro de 2004)). O termo "hiperatividade idiopática do detrusor" é aqui utilizado quando o paciente não tem qualquer anormalidade neurológica manifesta que distingue este fenômeno da hiperatividade neurogênica do detrusor (Bulmer & Abrams, *Urol. Int.* 72(1):1-12 (2004)). Frequentemente, a explicação possível para a instabilidade do detrusor nos pacientes é multifatorial e não um
 25 processo patológico subjacente.

Além disso, a disfunção da bexiga pode ser causada por obstrução da bexiga devido a uma lesão, cirurgia e anormalidades anatômicas, lesões neurológicas, desregulação hormonal, diabetes ou doenças metabólicas
 30 (Moore & Gray, *Nurs. Res.*, 53(Suplemento 6):S36-41 (novembro-dezembro de 2004); Moghaddas *et al.*, *Menopause* 12(3):318-24 (maio-junho de 2005)).

Além das patologias referidas acima, são observadas também disfunções da bexiga sem patologia comprovada, que são referidas também como distúrbios idiopáticos do trato urinário inferior (Abrams, P., *Urology* 62(Suplemento 2):28-37 (novembro de 2003); discussão 40-2). Independentemente das várias patologias, a ocorrência de muitas dessas causas aumenta com o envelhecimento (Yoshida et al., *Urology* 63(3 Suplemento 1):17-23 (março de 2004)).

Atualmente, a disfunção da bexiga é tratada por estimulação elétrica, treinamento do plexo da bexiga ou pélvico, cirurgia, tal como esfinterotomia externa ou remoção da obstrução do detrusor, regulação dietética, e medicação. As medicações, especialmente no campo da bexiga hiperativa, que são comercializadas ou estão em desenvolvimento, são antagonistas colinérgicos, antagonistas ou agonistas adrenérgicos, agonistas de vasopressina, antagonistas de neurocininas, ativadores dos canais de cálcio, analgésicos, doadores de NO, moduladores de Ca^{2+} , espasmolíticos, moduladores do músculo liso, de preferência toxina botulínica, inibidores da reabsorção de 5HT, antagonistas de receptores purinérgicos, inibidores de PDE, e/ou moduladores de VR1. As medicações principais atuais são anticolinérgicos. Entretanto, uma porcentagem significativa de pacientes não responde a estas medicações ou descrevem apenas alívio parcial dos sintomas. Por exemplo, 36% das mulheres com incontinência urinária, tratadas com Yentreve® (Duloxetine, Eli Lilly and Boehringer Ingelheim) não respondem ao tratamento.

Além disso, efeitos colaterais graves são relatados por muitos pacientes. São amplamente relatados os efeitos colaterais de boca seca, olhos secos, vagina seca, palpitações, sonolência, constipação, visão embaçada, e retenção urinária ou maior volume residual pós-esvaziamento depois de tratamento crônico. Um subgrupo dos anticolinérgicos, que tem um padrão reduzido de efeitos colaterais, consiste em compostos antimuscarínicos, alguns deles sendo específicos para os subtipos de receptores M_2 e M_3 ou seletivos contra M_2 e/ou M_5 . Entretanto, muitos dos efeitos colaterais, especialmente boca seca, ainda são relatados por muitos pacientes.

Tendo em vista estas limitações dos meios das técnicas anteriores para o tratamento de disfunção da bexiga, há uma necessidade de se conseguir meios para o tratamento de disfunção da bexiga, que sejam altamente eficientes. Além disso, há uma necessidade de se obter meios de tratamento de disfunção da bexiga, que têm baixos efeitos colaterais. Existe também a necessidade de se obter meios de tratamento de disfunção da bexiga, com alta adesão ao tratamento pelos pacientes. Estas várias necessidades são resumidamente aqui referidas como o problema subjacente à presente invenção.

Os meios e seu uso aqui descritos são apropriados para atender a pelo menos uma dessas necessidades. Até esse ponto, os problemas subjacentes à presente invenção são solucionados em um primeiro aspecto.

O problema subjacente à presente invenção é solucionado pelo uso de um antagonista de receptores de cininas para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção da disfunção da bexiga, onde o receptor de cinina é selecionado no grupo que compreende os receptores B1 e B2.

Em uma modalidade, o receptor de cinina é o receptor B1.

Em uma modalidade preferida, o antagonista de receptor de cinina é, de preferência, um antagonista do receptor B1, e é selecionado no grupo que compreende

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID Nº: 1),
Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ. ID Nº: 2),

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

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

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

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

2-[1-(3,4-Dicloro-benzenossulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-
quinoxalin-2-il]-N-{2-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-etil}-acetamida,

N-{2-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-etil}-2-[1-(naftalina-2-
sulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-acetamida,

5 3-(3,4-Diclorofenil)-N-{1-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-benzil]-2-
oxo-2-pirrolidin-1-il-etil}-3-(naftalina-2-sulfonilamino)-propionamida,

Metil éster do ácido 4'-(1-{3-[(2,2-difluór-ciclopropanocarbonil)-
amino]-4-metil-piridina-2-ilamino}-etil)-5-metil-bifenil-2-carboxílico,

10 N-(4-Cloro-2-{1-[3'-flúor-2'-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-bifenil-
4-il]-etilamino}-piridina-3-il)-3,3,3-trifluór-propionamida,

3-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-N-[2-[4-(2,6-dimetil-piridina-1-ilmetil)-
fenil]-1-(isopropil-metil-carbamoil)-etil]-3-(6-metóxi-naftalina-2-sulfonilamino)-
propionamida,

15 {2-(2,2-Difenil-etilamino)-5-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-
piperidina-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

{2-(2,2-Difenil-etilamino)-5-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-
piperidina-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

Metil éster do ácido 4'-[({1-[(pirimidina-5-carbonil)-amino]-
ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-bifenil-2-carboxílico,

20 Metil éster do ácido 4'-[({1-[(5-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-
amino]-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-bifenil-2-carboxílico,

N-[4-(4,5-Diidro-1H-imidazol-2-il)-benzil]-2-{2-[4-metóxi-2,6-
dimetil-benzenossulfonil)-metilamino]-etóxi}-N-metil-acetamida,

25 Metil éster do ácido 3,3'-difluór-4'-[[5-(4-piridina-4-il-piperazina-1-
carbonil)-piridina-2-ilamino]metil]-bifenil-2-carboxílico,

Metil éster do ácido 3,3'-difluór-4'-[[5-(4-alquila inferior-metil-
piperazina-1-carbonil)-piridina-2-ilamino]-metil]-bifenil-2-carboxílico, e

N-[6-(t-butilaminometil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-2-[1-(3-
trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidin-2-il]-acetamida.

30 Em uma modalidade, o receptor de cinina é o receptor B2.

Em uma modalidade preferida, o antagonista de receptor de ci-
nina é, de preferência, um antagonista do receptor B2, e é selecionado no

grupo que compreende

MEN 11270,

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

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

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

10 4-{2-[[[3-(3-Bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]-piridina-8-iloximetil)-2,4-diclorofenil]-metil-carbamoil]-metil)-carbamoil]-vinil}-N,N-dimetil-benzamida,

3-(6-Acetilamino-piridina-3-il)-N-([2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolina-8-iloximetil)-fenil]-metil-carbamoil)-metil)-acrilamida,

15 [3-(4-carbamimidoil-benzoil-amino)-propil]-amida do ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico,

Bradizida,

4-(4-{1-[2,4-Dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carbonil}-piperazina-1-carbonil)-benzamidina,
20 2-[5-(4-Ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-iloximetil)-fenil]-N-metil-acetamida, e

[4-Amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossulfonilamino]-tetraidro-pirano-4-carbonil}-piperazina-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amônio.

25 Em uma modalidade, o antagonista de receptor de cinina é, de preferência, um antagonista do receptor B2, e é um peptídeo da fórmula (I)



onde:

Z é (a₁) hidrogênio, alquila de C₁-C₈, alcanoíla de C₁-C₈, alcóxi(C₁-C₈)-carbonila, cicloalquila de C₃-C₈, cicloalcanoíla de C₄-C₉ ou al-

quil(C₁-C₈)-sulfonila,

onde 1, 2 ou 3 átomos de hidrogênio em cada caso são de forma opcional, individual, e independente substituídos por 1, 2 ou 3 radicais idênticos ou diferentes selecionados no grupo que consiste em carboxila,

- 5 NHR(1), [(alquil(C₁-C₄)]NR(1) ou [(aril(C₆-C₁₀)-alquil(C₁-C₄)]NR(1), onde R(1) é hidrogênio ou um grupo protetor de uretano, alquila de C₁-C₄, alquil(C₁-C₈)-amino, aril(C₆-C₁₀)-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxila, alcóxi de C₁-C₄, halogênio, dialquil(C₁-C₈)-amino, di[aril(C₆-C₁₀)-alquil(C₁-C₄)]-amino, carbamoíla, ftalimido, 1,8-naftalimido, sulfamoíla, alcóxi(C₁-C₄)-carbonila, arila de C₆-C₁₄ e
- 10 aril(C₆-C₁₀)-alquila de (C₁-C₅),

ou onde 1 átomo de hidrogênio em cada caso é opcionalmente substituído por um radical selecionado no grupo que consiste em cicloalquila de C₃-C₈, alquil(C₁-C₆)-sulfonila, alquil(C₁-C₆)-sulfinila, aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₄)-sulfonila, aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₄)-sulfinila, arila de C₆-C₁₄, arilóxi de C₆-C₁₄, heteroarila de C₃-C₁₃, e heteroarilóxi de C₃-C₁₃,

15

e 1 ou 2 átomos de hidrogênio são substituídos por 1 ou 2 radicais idênticos ou diferentes selecionados no grupo que consiste em carboxila, amino, alquil(C₁-C₈)-amino, hidroxila, alcóxi de C₁-C₈, halogênio, dialquil(C₁-C₈)-amino, carbamoíla, alcóxi(C₁-C₄)-carbonila, arila de C₆-C₁₄ e aril(C₆-C₁₄)-alquila de (C₁-C₅);

20

(a₂) arila de C₆-C₁₄, aroíla de C₇-C₁₅, aril(C₆-C₁₄)-sulfonila, heteroarila de C₃-C₁₃ ou heteroaroiíla de C₃-C₁₃; ou

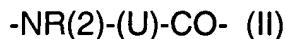
(a₃) carbamoíla que pode ser opcionalmente substituída no nitrogênio com alquila de C₁-C₈, arila de C₆-C₁₄, ou aril(C₆-C₁₄)-alquila de C₁-C₅;

25

onde nos radicais dos itens (a₁), (a₂) e (a₃) os grupos arila, heteroarila, aroíla, arilsulfonila e heteroaroiíla são opcionalmente substituídos com 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados individual e independentemente no grupo que consiste em carboxila, amino, nitro, alquil(C₁-C₈)-amino, hidroxila, alquila de C₁-C₆, alcóxi de C₁-C₆, arila de C₆-C₁₄, aroíla de C₇-C₁₅, halogênio, ciano, dialquil(C₁-C₈)-amino, carbamoíla, sulfamoíla e alcóxi(C₁-C₆)-carbonila;

30

P é uma ligação covalente ou um radical de fórmula II



onde

R(2) é hidrogênio, metila ou um grupo protetor de uretano,

U é cicloalquilideno de C₃-C₈, arilideno de C₆-C₁₄, heteroarilideno de C₃-C₁₃, aril(C₆-C₁₄)-alquilideno de C₁-C₆, que podem ser de forma opcional, individual e independente substituídos, ou [CHR(3)]_n,

onde n é qualquer número inteiro entre 1 e 8, de preferência qualquer número inteiro entre 1 e 6,

qualquer R(3) é selecionado independente e individualmente no grupo que compreende hidrogênio, alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, heteroarila de C₃-C₁₃, e, desde que R(3) seja diferente de hidrogênio, a alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, e a heteroarila de C₃-C₁₃ são opcionalmente monossustituídas com amino, amino substituído, amidino, amidino substituído, hidroxila, carboxila, guanidino, guanidino substituído, ureído, mercapto, metil-mercapto, fenila, 4-clorofenila, 4-fluorofenila, 4-nitrofenila, 4-metoxifenila, 4-hidroxifenila, ftalimido, 1,8-naftalimido, 4-imidazolila, 3-indolila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila ou ciclohexila,

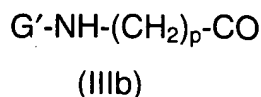
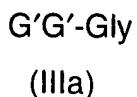
ou

onde R(2) e R(3), em conjunto com os átomos que os portam, formam um sistema anelar mono-, bi- ou tricíclico que tem 2 a 15 átomos de carbono;

A é definido como P;

B é um aminoácido básico na configuração L ou D, que pode ser substituído na cadeia lateral;

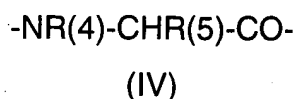
C é um composto da fórmula IIIa ou IIIb



onde

P é qualquer número inteiro entre 2 e 8, e

qualquer G' é independentemente um radical da fórmula IV



onde

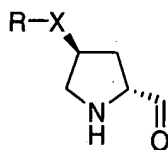
- 5 R(4) e R(5), em conjunto com os átomos que os portam, formam um sistema anelar mono-, bi- ou tricíclico que tem 2 a 15 átomos de carbono;

E é um radical de um aminoácido alifático ou alicíclico-alifático neutro, ácido ou básico;

- 10 F é independentemente um do outro um radical de um aminoácido alifático ou aromático neutro, ácido ou básico que pode ser substituído na cadeia lateral, ou uma ligação covalente;

(D)Q é D-Tic, D-Phe, D-Oic, D-Thi ou D-Nal, sendo qualquer um deles opcionalmente substituído com halogênio, metila ou metóxi, ou é um

- 15 radical da fórmula (V) abaixo



onde

X é oxigênio, enxofre ou uma ligação covalente;

- 20 R é hidrogênio, alquila de C₁-C₈, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, aril(C₆-C₁₄)-alquila de C₁-C₄, onde o sistema alicíclico pode ser opcionalmente substituído com halogênio, metila ou metóxi;

G é definido como G' acima ou é uma ligação covalente;

F' é definido como F, é um radical -NH-(CH₂)_q-, onde q = 2 a 8, ou, se G não é uma ligação direta, é uma ligação direta;

I é -OH, -NH₂ ou NHC₂H₅;

K é o radical -NH-(CH₂)_x-CO-, onde x = 1 a 4, ou é uma ligação covalente; e

M é definido como F,

5 ou um seu sal fisiologicamente tolerável.

Em uma modalidade ainda mais preferida, o peptídeo é

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 10),

10 para-guanidobenzoil-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 11),

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(transpropil)-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 12),

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH (SEQ. ID N°: 13),

15 H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 14),

H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 15),

20 H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 16),

H-D-Arg -Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 17),

Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 18),

25 Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 19),

Fmoc-ε-aminocaproil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 20),

30 benzoil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 21),

ciclohexil-carbonil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID N°: 22),

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

Fmoc-Aeg(Fmoc)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID Nº: 24),

5 indol-3-yl-acetyl-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID Nº: 25),

dibenzil-acetil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID Nº: 26),

ou um seu sal fisiologicamente tolerável.

10 Em uma modalidade particularmente preferida, o peptídeo é H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID Nº: 10) ou

para-guanidobenzoil-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID Nº: 11); de preferência

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

ou um seu sal fisiologicamente tolerado.

Em uma modalidade, a disfunção da bexiga está associada a um ou mais padrões doentios selecionados no grupo que compreende frequência urinária, disúria, incontinência urinária, enurese, perda de função da bexiga, e nictúria.

Em uma modalidade preferida, a disfunção da bexiga está associada à frequência urinária.

25 Em outra modalidade preferida, a disfunção da bexiga está associada à urgência urinária.

Em ainda outra modalidade preferida, a disfunção da bexiga está associada à incontinência urinária.

30 Em uma modalidade, a disfunção da bexiga está correlacionada com e/ou é causada por um ou mais distúrbios selecionados no grupo que compreende distúrbios neurogênicos, miogênicos, neoplásicos, de preferência hiperplasia prostática benigna, distúrbios inflamatórios, metabólicos e idiopáticos, hipertrofia da próstata, desregulação hormonal, obstrução da

bexiga devido a cirurgia ou lesão, mudanças, anatômicas do trato urogenital, esclerose múltipla, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, diabetes e envelhecimento.

5 Em uma modalidade preferida, a disfunção da bexiga está correlacionada e/ou é causada por distúrbios neurogênicos.

Em outra modalidade preferida, a disfunção da bexiga está correlacionada e/ou é causada por distúrbios miogênicos e/ou inflamatórios.

Em ainda outra modalidade preferida, a disfunção da bexiga está correlacionada e/ou é causada por distúrbios idiopáticos.

10 Em outra modalidade preferida, a disfunção da bexiga está correlacionada e/ou é causada por distúrbios neoplásicos e/ou metabólicos e/ou está associada com diabetes ou envelhecimento.

15 Em ainda outra modalidade preferida, a disfunção da bexiga está correlacionada com ativação e/ou sensibilização de fibras C, de preferência ativação e/ou sensibilização de fibras C patológicas.

20 Em uma modalidade, a disfunção da bexiga e os padrões de doenças correlacionadas e/ou causadoras não podem ser tratados ou prevenidos por um composto selecionado no grupo que compreende antagonistas colinérgicos, antagonistas adrenérgicos, agonistas adrenérgicos, agonistas de vasopressina, antagonistas de neurocininas, ativadores de canais de potássio, analgésicos, doadores de NO, moduladores de Ca^{2+} , espasmolíticos, relaxantes musculares, de preferência a toxina botulina, inibidores da reabsorção de 5HT, antagonistas de receptores purinérgicos, inibidores de PDE, e moduladores de VR1.

25 Em uma modalidade, o medicamento deve ser administrado a um paciente que dele necessita em uma quantidade terapeuticamente eficaz.

30 Em uma modalidade, o medicamento está presente em uma forma de dosagem oral, onde a forma de dosagem oral é selecionada no grupo que compreende um pó, de preferência um pó dispersável, cápsula, comprimido, solução, e suspensão líquida.

Em uma modalidade, o medicamento é para administração parenteral.

Em uma modalidade, o medicamento é para administração local e/ou sistêmica.

Em uma modalidade, o medicamento é para administração ao paciente por uma via selecionada no grupo que compreende administração intravenosa, subcutânea, intravesical, intramuscular, intratecal, nasal, retal, sublingual, transuretral, intravaginal perivaginal, intraperitoneal, transmuco-
5 sa, transdérmica, e inalação.

Em uma modalidade, o medicamento compreende pelo menos um outro componente farmacologicamente ativo.

10 Em uma modalidade preferida, o outro composto farmacologicamente ativo é selecionado no grupo que compreende antagonistas colinérgicos, antagonistas ou agonistas adrenérgicos, agonistas de vasopressina, antagonistas de neurocininas, ativadores de canais de potássio, analgésicos, doadores de NO, moduladores de Ca^{2+} , espasmolíticos, relaxantes muscula-
15 res, de preferência a toxina botulínica, inibidores da reabsorção de 5HT, antagonistas de receptores purinérgicos, inibidores de PDE, e moduladores de VR1.

Em uma modalidade, o antagonista de cininas e/ou o pelo menos outro composto farmacologicamente ativo está ou estão presentes como um sal, éster, amida, pró-fármaco, ou um solvato farmacologicamente aceitá-
20 vel.

Em uma modalidade, o antagonista de cinina é metabolizado para uma ou mais moléculas farmacologicamente ativas.

Em uma modalidade, o medicamento compreende um carreador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.
25

Em uma modalidade, o medicamento compreende uma multiplicidade de dosagens e/ou formas de administração individualizadas.

Em uma modalidade, o medicamento é usado para o tratamento e/ou prevenção de disfunção da bexiga em animais.

30 Os presentes inventores descobriram surpreendentemente que os antagonistas de receptores de cininas podem ser usados para o tratamento de disfunção da bexiga. Esta descoberta surpreendente pode ser ex-

plicada pelo fato de que os receptores de cininas são expressados constitutivamente em fibras C (Steranka *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85(9):3245-9 (maio de 1988)), as quais, por sua vez, estão envolvidas em vários mecanismos relacionados ou associados à disfunção da bexiga.

- 5 Existem basicamente dois receptores de cininas que estão envolvidos no sentido mais amplo na disfunção da bexiga, a saber, o receptor de inina B1 e o receptor de cinina B2. Em virtude do envolvimento de ambos receptores, os antagonistas de ambos receptores podem ser usados para o tratamento da disfunção da bexiga. O receptor de cinina B1 receptor está
- 10 descrito, dentre outras publicações, em Leeb-Lundberg *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 57(1):27-77 (março de 2005). O receptor de cininas B2 receptor está descrito, dentre outras publicações, em Leeb-Lundberg *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 57(1):27-77 (março de 2005).

- O termo "antagonista de cininas" é utilizado, de preferência, em
- 15 seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga a e antagoniza receptores de cininas. A menos que diferentemente indicado, o termo "antagonista de cininas" pretende incluir os antagonistas do receptor B1 e os antagonistas do receptor B1, como aqui descrito adicionalmente em particular, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, me-
- 20 tabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer seus sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

- Um antagonista de cinina pode ser caracterizado como tal em
- 25 um ensaio apropriado. Esse ensaio é conhecido pelos versados nessas técnicas, e dentre outros, está descrito em Wieczorek *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 15;54(2):283-91 (julho de 1997).

- Por exemplo, no ensaio de fluxo de cálcio funcional, como aqui descrito, a ativação do receptor B2 dispara a ativação de fosfolipase C e a
- 30 subsequente liberação de fosfato de inositol. Isto inicia a liberação do segundo cálcio mensageiro dos estoques no retículo endoplasmático para dentro do citosol da célula. Os íons de cálcio citosólicos se ligam a corantes do

cálcio citosólico (por exemplo, Fura-2) e alteram suas propriedades fluorescentes. Desta maneira, as propriedades de fluorescência das células correspondem diretamente à concentração de cálcio citosólico. Portanto, depois da pré-incubação e carregamento das células com o corante de cálcio, as mudanças na concentração de cálcio intracelular, disparadas pela ativação do receptor de cinina B2, podem ser monitoradas resolvidas no tempo com dispositivos apropriados, como por exemplo, espectrofotômetro e leitoras de fluorescência. Neste tipo de ensaio, a inibição da ativação do receptor, induzida pelo agonista, por co-incubação com agonistas do receptor de cinina, evitará ou baixará o aumento, induzido pelo agonista, na concentração de cálcio citosólico.

Com relação à presente invenção, os termos que se seguem têm, de preferência, os significados que se seguem, caso não diferentemente indicado.

O termo "trato urinário inferior" significa todas partes do sistema urinário exceto os rins.

O termo "disfunção da bexiga" significa qualquer condição patológica que envolve a bexiga urinária.

O termo "padrão doentio", como aqui utilizado, é definido como um sintoma ou situação patológica associada à disfunção da bexiga. Os padrões doentios compreendem sintomas individuais ou situações patológicas, bem como combinações de diferentes sintomas ou situações patológicas. Os padrões doentios associados à disfunção da bexiga podem incluir, porém sem limitações, frequência urinária, urgência urinária, disúria, incontinência urinária, enurese, perda de função, e nictúria, alguns deles resumidos como "bexiga hiperativa".

O termo "urgência urinária" é a ânsia aguda para urinar com nenhum ou apenas um pequeno sucesso para retardar a urinação. Os pacientes parcialmente independentemente do volume real de urina na bexiga sentem a ânsia aguda para urinar.

Caso correlacionado com apenas um pequeno sucesso para retardar a urinação, os pacientes sofrem do padrão doentio referido como "fre-

qüência urinária”, o que significa que a freqüência é mais alta do que aquela desejada pelos pacientes. Como há considerável variação interpessoal no número de vezes em um dia que um indivíduo esperaria normalmente urinar, o termo “urinação mais alta do que aquela desejada pelos pacientes” é definido ainda como um número maior de vezes por dia do que o referencial histórico do paciente. O termo “linha de base histórica” é definido ainda como o número médio de que o paciente urinou por dia durante um período de tempo normal ou desejável.

Caso a urgência urinária esteja correlacionada com nenhum sucesso para retardar a urinação, os pacientes sofrem de “incontinência urinária”.

O termo “incontinência ansiada” ou “incontinência urinária ansiada” significa a perda involuntária de urina associada com um desejo abrupto e intenso para esvaziar a bexiga. O termo “incontinência de tensão” ou “incontinência urinária de tensão” significa uma condição médica na qual a urina pinga quando uma pessoa tosse, espirra, ri, se exercita, levanta objetos pesados, ou faz qualquer coisa que faz pressão sobre a bexiga.

Na “disúria”, os pacientes sentem um desejo penoso para esvaziar a bexiga junto com micção agravada. Incontinência urinária significa um estado no qual a perda indesejada de urina se transforma em um problema socialmente e higienicamente relevante (definição da International Continence Society).

O termo “enurese” designa micção indesejada devido à falta de controle da micção por crianças com mais de 4 anos de idade.

O termo “perda de função” é a perda completa do controle da bexiga pelo paciente, causada freqüentemente por lesões ou doenças neurológicas graves.

O termo “nictúria” descreve a maior produção de urina durante a noite, levando a mais fases de despertar para urinar do que o desejado pelo paciente.

O termo “bexiga hiperativa”, como definido na padronização da International Continence Society de 2002, como padrão doentio compreende

vários sintomas, usualmente com ou sem incontinência ansiada, e na maioria dos casos, associada com frequência e nictúria. Um ponto importante para diagnóstico de exclusão da bexiga hiperativa é a ausência de infecção ou outra patologia comprovada (Abrams *et al.*, Relatório do subcomitê de padronização da Intl. Continence Soc., *Urology*, 61:37 (2003)).

Os versados nessas técnicas devem entender que, em princípio, qualquer forma de disfunção da bexiga pode ser tratada usando os antagonistas de cininas aqui descritos. Além das várias formas de disfunção da bexiga aqui descritas, uma forma específica de disfunção da bexiga é a prosta-

tite, prostatidina, e cistite, de preferência cistite intersticial.

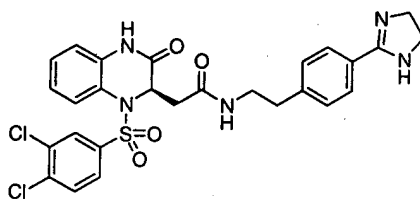
Um grupo particularmente preferido de antagonistas de cininas, que pode ser usado de acordo com a presente invenção, são os antagonistas do receptor B1.

Os antagonistas do receptor B1 mais preferidos são os seguintes:

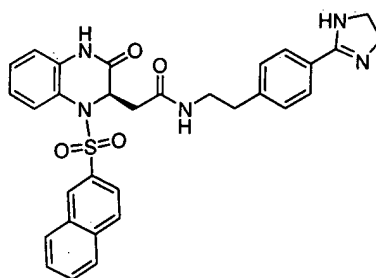
H-Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D- Nal-Ile-OH (R715),
Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (R892), e
AcLys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (R914),
como descrito em Gobeil, F., Jr.; Charland, S.; Filteau, C.; Perron, S. I.; Neugebauer, W.; Regoli, D. *Hypertension* 33:823-9 (1999);

AcOrn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (R954),
como descrito em Gabra, B. H.; Sirois, P. *Peptides* 24:1131-9 (2003);

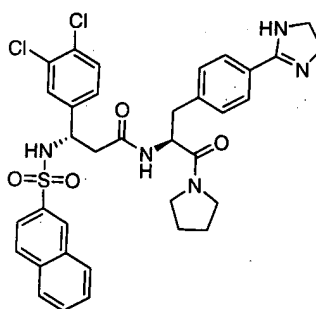
H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (B9858) e
H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH (B9958),
como descrito em Stewart, J. M.; Gera, L.; Hanson, W.; Zuzack, J. S.; Burkard, M.; McCullough, R.; Whalley, E. T. *Immunopharmacology* 33:51-60 (1996);



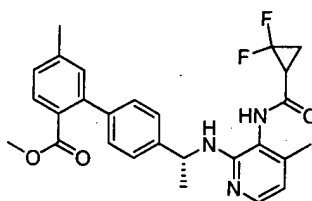
2-[1-(3,4-Dicloro-benzenossulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-{2-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-etil}acetamida,



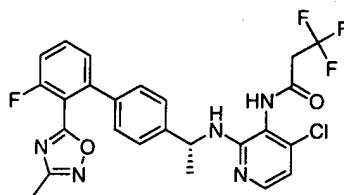
N-{2-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-etil}-2-[1-(naftaleno-2-sulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-acetamida,



3-(3,4-Diclorofenil)-N-{1-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-benzil]-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil}-3-(naftaleno-2-sulfonilamino)-propionamida,

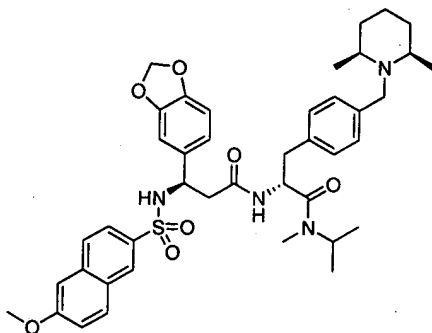


5 Metil éster do ácido 4'-(1-{3-[(2,2-difluór-ciclopropanocarbonil)-amino]-4-metil-piridina-2-ilamino}-etil)-5-metil-bifenil-2-carboxílico,

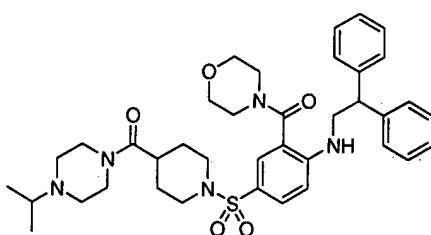


N-(4-cloro-2-{1-[3'-flúor-2'-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-bifenil-4-il]-etilamino}-piridina-3-il)-3,3,3-trifluór-propionamida,
como descrito em Hess, J. F.; Ransom, R. W.; Zeng, Z.; Chang,

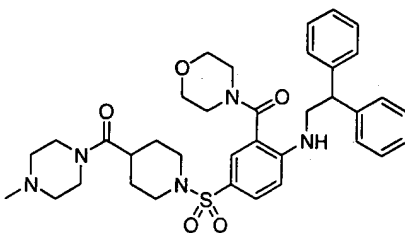
R. S.; Hey, P. J.; Warren, L.; Harrell, C. M.; Murphy, K. L.; Chen, T. B.; Miller, P. J.; Lis, E.; Reiss, D.; Gibson, R. E.; Markowitz, M. K.; DiPardo, R. M.; Su, D. S.; Bock, M. G.; Gould, R. J.; Pettibone, D. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310:488-97 (2004);



- 5 3-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-N-[2-[4-(2,6-dimetil-piridina-1-ilmetil)-fe-
nil]-1-(isopropil-metil-carbamoil)-etil]-3-(6-metóxi-naftaleno-2-sulfonilamino)-
propionamida, como descrito por Gougat, J.; Ferrari, B.; Sarran, L.; Planche-
nault, C.; Poncelet, M.; Maruani, J.; Alonso, R.; Cudennec, A.; Croci, T.;
Guagnini, F.; Urban-Szabo, K.; Martinolle, J. P.; Soubrie, P.; Finance, O.; Le
10 Fur, G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309:661-9 (2004); e

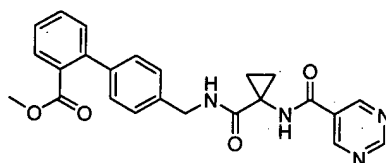


{2-(2,2-Difenil-etilamino)-5-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-
piperidina-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

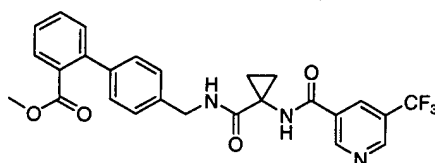


{2-(2,2-Difenil-etilamino)-5-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

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

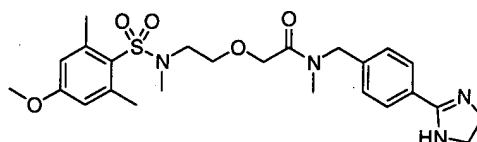


Metil éster do ácido 4'-[({1-[(pirimidina-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarbonil}-amino)-metil]-bifenil-2-carboxílico,



Metil éster do ácido 4'-[({1-[(5-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarbonil}-amino)-metil]-bifenil-2-carboxílico,

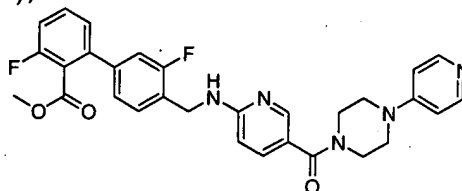
como descrito em Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, J. J.; Wan, B. L.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Chang, R. S.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Detwiler, T. J.; Hettrick, L. A.; Landis, E. R.; Leonard, Y. M.; Krueger, J. A.; Lewis, S. D.; Pettibone, D. J.; Freidinger, R. M.; Bock, M. G. *J. Med. Chem.*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



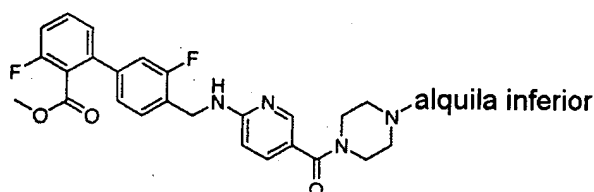
N-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-benzil]-2-{2-[4-metóxi-2,6-dimetil-benzenossulfonil]-metilamino}-etóxi-N-metil-acetamida,

como descrito em Porreca, F.; Vanderah, T. W.; Guo, W.; Barth,

M.; Dodey, P.; Peyrou, V.; Luccarini, J. M.; Junien, J. L.; Pruneau, D. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* (2006);



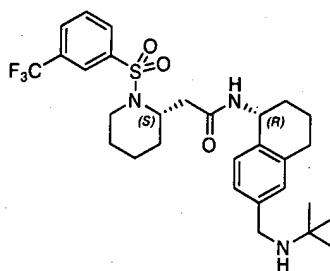
Metil éster do ácido 3,3'-difluór-4'-[[5-(4-piridina-4-il-piperazina-1-carbonil)-piridina-2-ilamino]metil]-bifenil-2-carboxílico,



5 Metil éster do ácido 3,3'-difluór-4'-[[5-(4-alquila inferior-metil-piperazina-1-carbonil)-piridina-2-ilamino]-metil]-bifenil-2-carboxílico,

como descrito em Kuduk, S. D.; Di Marco, C. N.; Chang, R. K.; Wood, M. R.; Kim, J. J.; Schirripa, K. M.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Tang, C.; Torrent, M.; Ha, S.; Prueksaritanont, T.; Pettibone, D. J.; Bock, M.

10 G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16:2791-2795 (2006); e



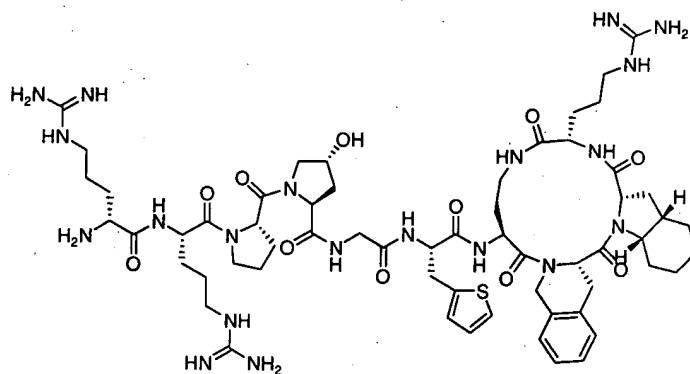
N-[6-(t-butilaminometil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-2-[1-(3-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidin-2-il]-acetamida.

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

Os versados nessas técnicas devem entender que, embora alguns dos compostos supramencionados sejam classificados como antagonistas do receptor B1 e como antagonistas do receptor B2, um antagonista do receptor B1 pode ser eficaz também como antagonista do receptor B2, e um antagonista do receptor B2 pode ser eficaz também como um antagonista do receptor B1. De preferência, a atividade antagonista do receptor B2 de um antagonista do receptor B1 é significativamente menos acentuada do que sua atividade antagonista do receptor B1. Além disso, de preferência, a atividade antagonista do receptor B1 de um antagonista do receptor B2 é significativamente menos acentuada do que sua atividade antagonista do receptor B2. Ainda mais preferivelmente, a diferença na atividade é em um fator entre 50 e 500 ou mais, de preferência em um fator maior do que 500.

Um grupo particularmente preferido de antagonistas de cininas, que pode ser usado de acordo com a presente invenção, são os antagonistas do receptor B2.

Os antagonistas do receptor B2 mais preferidos são os que se seguem.



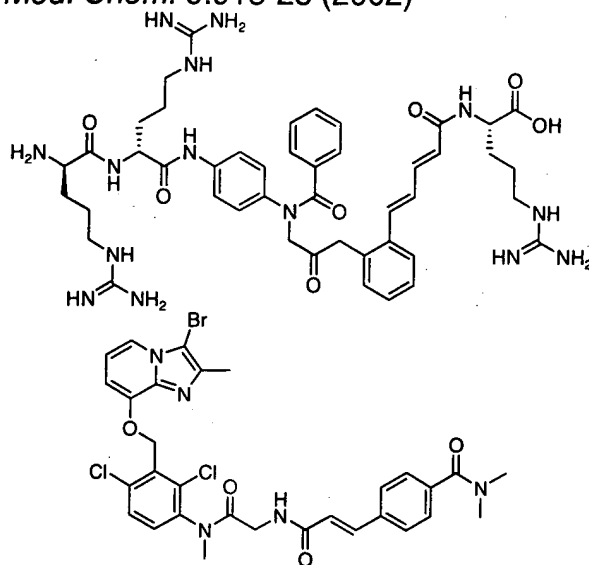
MEN 11270

como descrito em Meini, S.; Quartara, L.; Rizzi, A.; Patacchini, R.; Cucchi, P.; Giolitti, A.; Calo, G.; Regoli, D.; Criscuoli, M.; Maggi, C. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289:1250-6 (1999);

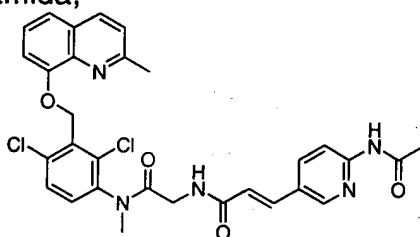
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B-10056), e H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B-9430), como descrito em Stewart, J. M.; Gera, L.; York, E. J.; Chan, D. C.; Bunn, P. *Immunopharmacology* 43:155-61 (1999);

[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-OH]₂BSH, com BSH=bissuccinimido-hexano (CP-0127Bradycor), como descrito por

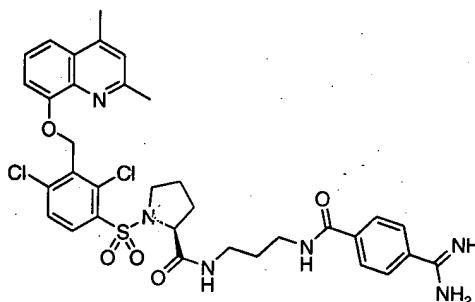
Heitsch, H. *Curr. Med. Chem.* 9:913-28 (2002)



FR 167344; que é 4-{2-[[[3-(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-8-iloximetil)-2,4-diclorofenil]-metil-carbamoil]-metil)-carbamoil]-vinil}-N,N-dimetil-benzamida,

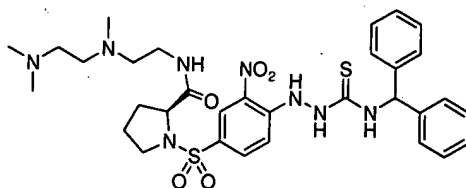


5 FR 173657 ou FK3657 que é 3-(6-acetilamino-piridina-3-il)-N-([2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-iloximetil)-fenil]-metil-carbamoil)-metil-acrilamida

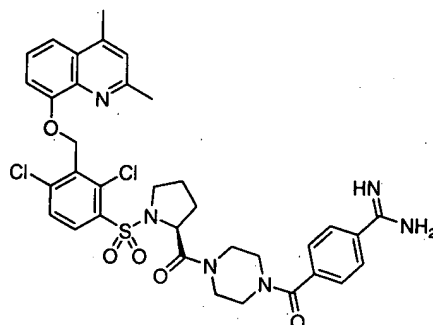


LF-160687 ou Anitab que é [3-(4-carbamimidoil-benzoil-amino)-propil]-amida do ácido

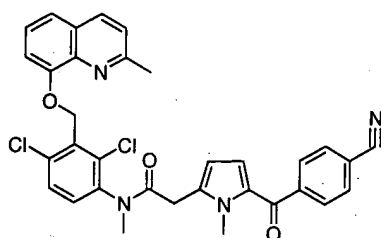
10 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico,



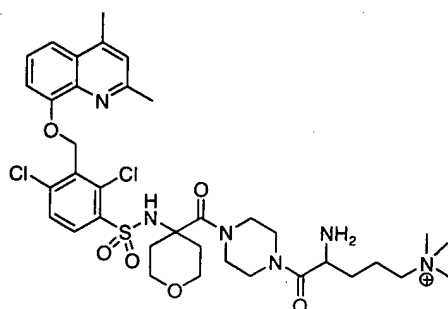
Bradizida,



LF-160335; que é 4-(4-{1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-
 iloximetil)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carbonil}-piperazina-1-carbonil)-
 benzamidina, como descrito por Pruneau, D.; Luccarini, J. M.; Fouchet, C.;
 5 Defrene, E.; Franck, R. M.; Loillier, B.; Duclos, H.; Robert, C.; Cremers, B.;
 Belichard, P.; Paquet, J. L. *Br. J. Pharmacol.* 125 :365-72 (1998);



2-[5-(4-Ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-
 metil-quinolin-8-iloximetil)-fenil]-N-metil-acetamida, como descrito por R., C.
 In *Medicinal Chemistry - 28th National Symposium (Part II) - Overnight Re-*
 10 *port*, IDdb meeting Report: San Diego, 2002; e



[4-Amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossulfonilamino]-tetraidro-pirano-4-carbonil}-piperazina-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amônio,

como descrito em Cucchi, P.; Meini, S.; Bressan, A.; Catalani, C.; Bellucci, F.; Santicioli, P.; Lecci, A.; Faiella, A.; Rotondaro, L.; Giuliani, S.; Giolitti, A.; Quartara, L.; Maggi, C. A. *Eur. J. Pharmacol.* 528:7-16 (2005).

Um antagonista do receptor B2 particularmente preferido é Icatibant e seus derivados farmacologicamente ativos. Icatibant e os ditos derivados estão descritos, dentre outros, descritos também no documento nº US 0564833A.

Em muitas das publicações científicas, demonstrou-se que Icatibant (que é referido também como Hoe140 ou JE049, Lembeck *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 102(2):297-304 (fevereiro de 1991)), é um antagonista altamente eficiente de receptores de cininas do subtipo B2. Icatibant inibe a ligação de bradicinina com uma CI_{50} 1,07 nM em preparações do íleo do porquinho-da-índia (Hock *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 102(3):769-73 (março de 1991)). Em preparações de órgãos isolados do útero do rato, Icatibant inibiu as contrações induzidas por bradicinina com valores de CI_{50} 4,9 nM (Hock *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 102(3):769-73 (março de 1991)) e com valores de pK_B de 8,4 na veia umbilical humana (Quartara *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 35(11):1001-10 (novembro de 2000)). Além disso, Icatibant inibiu eficientemente a geração de fosfato de inositol mediada por BK em células INT407 humanas, disparada por receptores B2 do porquinho-da-índia (Robert *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 135(2):462-8 (janeiro de 2002)).

Os versados nessas técnicas devem reconhecer que o uso de antagonistas de cininas de acordo com a presente invenção podem compreender também a administração de outro agente ou composto farmacologicamente ativo. Tal outro agente farmacologicamente ativo é selecionado, de preferência, no grupo que compreende antagonistas colinérgicos, antagonistas adrenérgicos, agonistas adrenérgicos, agonistas de vasopressina, antagonistas de neurocininas, ativadores de canais de potássio, analgésicos, doadores de NO, moduladores de Ca^{2+} , espasmolíticos, relaxantes muscula-

res, de preferência a toxina botulina, inibidores da reabsorção de 5HT, antagonistas de receptores purinérgicos, inibidores de PDE, e moduladores de VR1.

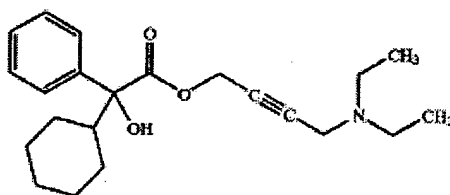
O termo “antagonista colinérgico”, como aqui utilizado, refere-se a qualquer antagonista de receptor de acetilcolina, incluindo antagonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos e/ou muscarínicos. O termo “antagonista de receptores de acetilcolina nicotínicos”, como aqui utilizado, refere-se a qualquer antagonista de receptor de acetilcolina nicotínico. O termo “antagonista de receptores muscarínicos”, como aqui utilizado, refere-se a qualquer antagonista muscarínico de receptor de acetilcolina. A menos que diferentemente indicado, os termos “antagonista colinérgico”, “antagonista de receptores nicotínicos de acetilcolina” e “antagonista de receptores muscarínicos” pretendem incluir antagonistas colinérgicos, antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina e antagonistas de receptores muscarínicos, como aqui descrito adicionalmente, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos ou outros derivados deles são farmacologicamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

A acetilcolina é um neurotransmissor químico nos sistemas nervosas de todos animais. “Neurotransmissão colinérgica” refere-se à neurotransmissão que envolve acetilcolina, e foi implicada no controle de funções tão diversas quanto locomoção, digestão, frequência cardíaca, respostas de “fuga” ou “luta”, e aprendizado e memória (Salvatterra (fevereiro de 2000). “Acetylcholine” em Encyclopedia of Life Sciences. London: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Os receptores para acetilcolina são classificados em duas categorias gerais, baseado nos alcalóides vegetais que, de preferência, interagem com eles: 1) nicotínicos (ligação de nicotina); ou 2) muscarínicos (ligação de muscarina) (vide, por exemplo, Salvatterra, “Acetylcholine”, supra).

As duas categorias gerais de receptores de acetilcolina podem ser divididas ainda em duas subclasses, baseado em diferenças nas suas

propriedades farmacológicas e eletrofisiológicas. Por exemplo, os receptores nicotínicos são constituídos de uma série de subunidades que são usadas para identificar as seguintes subclasses: 1) receptores de acetilcolina nicotínicos musculares; 2) receptores de acetilcolina nicotínicos neuronais que não se ligam ao veneno da serpente α -bungarotoxina; e 3) receptores de acetilcolina nicotínicos neuronais que se ligam ao veneno da serpente α -bungarotoxina (Dani et al. (julho de 1999), "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Neurons", In Encyclopedia of Life Sciences. Londres: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>; Lindstrom (outubro de 2001), "Nicotinic Acetylcholine Receptors", In Encyclopedia of Life Sciences. Londres: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Em contraste, os receptores muscarínicos podem ser divididos em cinco subclasses, denominadas M_1 - M_5 , e de preferência, se acoplam com proteínas G específicas (M_1 , M_3 , e M_5 com G_q ; M_2 e M_4 com G_i/G_o) (Nathanson (julho de 1999), "Muscarinic Acetylcholine Receptors", In Encyclopedia of Life Sciences. Londres: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Em geral, os receptores muscarínicos foram implicados na função da bexiga (vide, por exemplo, Appell, *Cleve. Clin. J. Med.* 69:761-9 (2002); Diouf et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:2535-9 (2002); Crandall, J., *Womens Health Gend. Based Med.* 10:735-43 (2001); Chapple, *Urology* 55:33-46 (2000)).

Em vista disso, os agentes úteis na presente invenção incluem qualquer agente anticolinérgico, especificamente qualquer agente antimuscarínico. É particularmente útil nos métodos da presente invenção a oxibutinina, conhecida também como fenilciclohexilglicolato de 4-dietilamino-2-butinila. Ela tem a seguinte estrutura:



Ditropan[®] (cloreto de oxibutinina) é a mistura racêmica d,l do

composto acima, que reconhecidamente exerce efeito antiespasmódico sobre o músculo liso e inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre o músculo liso. Os metabólitos e isômeros da oxibutinina demonstraram também ter atividade útil de acordo com a presente invenção. Os exemplos incluem, porém sem limitações, N-desetil-oxibutinina e S-oxibutinina (vide, por exemplo, 5 patente US n^{os} 5.736.577 e 5.532.278).

Os compostos dicionais que foram identificados como agentes antimuscarínicos, e que são úteis na presente invenção, incluem, porém sem limitações:

- 10 a. Darifenacina (Daryon[®]) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;
- b. Solifenacina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;
- c. YM-905 (succinato de solifenacina) ou seus ácidos, sais, e-
15 nantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;
- d. Monocloridrato de solifenacina ou seus ácidos, sais, enantiô-
meros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e deri-
vados;
- 20 e. Tolterodina (Detrol[®]) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, aná-
logos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;
- f. Propiverina (Detrunorm[®]) ou seus ácidos, sais, enantiômeros,
análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;
- g. Brometo de propantelina (Pro-Banthine[®]) ou seus ácidos, sais,
25 enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos,
e derivados;
- h. Sulfato de hiosciamina (Levsin[®], Cystospaz[®]) ou seus ácidos,
sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos
ativos, e derivados;
- 30 i. Cloridrato de diciclomina (Bentyl[®]) ou seus ácidos, sais, enanti-
ômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e deri-
vados;

j. Cloridrato de flavoxato (Urispas® ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

5 k. Fenilciclohexil-glicolato de 4-dietilamino-2-butinila racêmico d,1 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

l. L-tartarato ácido de (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-metilfenil)-3-fenil-propanamina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

10 m. Monossuccinato de (+)-(1S,3'R)-quinuclidin-3'-il-1-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolino-2-carboxilato ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

15 n. Propionato de alfa(+)-4-(dimetilamino)-3-metil-1,2-difenil-2-butanol ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

o. Difenilpropoxiacetato de 1-metil-4-piperidila ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

20 p. Benzilato de 3 α -hidróxi-espiro[1 α H,5 α H-nortropano-8,1'-pirrolidínio ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

q. Compostos que contêm 4 amino-piperidina, como descrito em Diouf et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:2535-9 (2002);

25 r. Pirenzipina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

s. Metoctramina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

t. Metiodeto de 4-difenil-acetóxi-N-metil-piperidina;

30 u. Tropicamida ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

v. (2R)-N-[1-(6-amino-piridina-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-2-[(1R)-3,3-

difluor-ciclopentil]-2-hidróxi-2-fenil-acetamida ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

5 w. PNU-200577 ((R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidróxi-5-hidroximetilfenil)-3-fenil-propanamina) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

x. KRP-197 (4-(2-metil-imidazol)-2,2-difenil-butiramida) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

10 y. Fesoterodina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados; e

z. SPM 7605 (o metabólito ativo de fesoterodina), ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

15 Outros compostos que têm atividade antimuscarínica, e que seriam, portanto, úteis na presente invenção, podem ser identificados ou determinados realizando estudos de ligação de receptores muscarínicos, como descrito por Nilvebrant *Pharmacol. Toxicol.* 90:260-7 (2002), ou estudos de citometria, como descrito por Modiri *et al.*, *Urology* 59: 963-8 (2002).

20 Uma outra classe de compostos, que podem ser usados de acordo com a presente invenção, são antagonistas ou agonistas adrenérgicos. O termo "antagonista ou agonista adrenérgico", como aqui utilizado de preferência, é utilizado em seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga e antagoniza ou agoniza receptores adrenérgicos. A
25 menos que diferentemente indicado, o termo "antagonista ou agonista adrenérgico" significa antagonistas ou agonistas adrenérgicos, como aqui descritos, bem como ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer ou
30 sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados, são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Os receptores adrenérgicos são receptores da superfície celular para dois hormônios e neurotransmissores importantes de catecolamina:

noradrenalina e adrenalina (Malbon *et al.* (fevereiro de 2000) "Adrenergic Receptores", In Encyclopedia of Life Sciences, Londres: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>). Os receptores adrenérgicos foram implicados em processos fisiológicos críticos, incluindo o controle da pressão sangüínea, 5 contratibilidade do músculo do miocárdio e músculo liso, função pulmonar, metabolismo, e atividade do sistema nervoso central (vide, por exemplo, Malbon *et al.*, "Adrenergic Receptores", supra). Duas classes de receptores adrenérgicos foram identificadas, α e β , que podem ser ainda subdivididas em três famílias principais (α_1 , α_2 , e β), cada uma com pelo menos três sub- 10 tipos (α_1A , B, e, D; α_2A , B, e C; e β_1 , β_2 , e β_3), baseado nas suas características de ligação a diferentes agonistas e em técnicas de clonagem molecular (vide, por exemplo, Malbon *et al.*, "Adrenergic Receptores", supra). Demonstrou-se que os receptores adrenérgicos β_3 são expressados no músculo detrusor, e que o músculo detrusor relaxa com um agonista β_3 (Ta- 15 keda, M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288:1367-1373 (1999)), e em geral, os receptores adrenérgicos β_3 foram implicados na função da bexiga (vide, por exemplo, Takeda et al., *Neurol. Urodyn.* 21: 558-65 (2002); Takeda et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293:939-45 (2000)).

Outros agentes úteis na presente invenção incluem qualquer 20 agente agonista adrenérgico β_3 . Os compostos que foram identificados como agentes agonistas adrenérgicos β_3 e que são úteis na presente invenção incluem, porém sem limitações:

a. TT-138 e compostos de fenil-etanol-amina, como descrito na patente US nº 6.069.176, e na publicação do documento PCT nº WO 25 97/15549, e disponíveis na Mitsubishi Pharma Corp., ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados dos mesmos;

b. FR-149174 e derivados de propanol-amina, como descrito nas patentes US nºs 6.495.546 e 6.391.915, e disponíveis na Fujisawa Pharmaceutical Co., ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, meta- 30 bólitos ativos, e outros derivados;

c. KUC-7483, disponível na Kissei Pharmaceutical Co., ou seus

ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

d. Derivados de 4'-hidroxinorefedrina, tais como ácido 2-2-cloro-4-(2-((1S,2R)-2-hidróxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletilamino)-etil)-fenoxiacético, como descrito em Tanaka *et al.*, *J. Med. Chem.* 46:105-12 (2003) ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

e. Compostos de 2-amino-1-fenil-etanol, tais como BRL35135 (sal bromidrato de metil éster do ácido (R*R*)-(.-.-)-[4-[2-[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietilamino]propil]fenóxi]acético, como descrito na publicação da patente japonesa nº 26744 de 1988 e na publicação da patente europeia nº 23385), e SR58611A (cloridrato de (RS)-N-(7-etoxicarbonilmetóxi-1,2,3,4-tetraidronaft-2-il)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietanamina, como descrito na publicação da patente japonesa aberta ao público nº 66152 de 1989 e na publicação da patente japonesa aberta à inspeção pública nº 255415) ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

f. GS 332 ((2R)-[3-[3-[2-(3 clorofenil)-2-hidroxietilamino]ciclohexil]fenóxi]acetato de sódio), como descrito em Iizuka *et al.*, *J. Smooth Muscle Res.* 34:139-49 (1998) ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

g. BRL-37,344 (4-[-(2-hidróxi-(3-clorofenil)etil)-amino]propil]-fenoxiacetato), como descrito em Tsujii *et al.*, *Physiol. Behav.* 63:723-8 (1998), e disponível na GlaxoSmithKline ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

h. BRL-26830A, como descrito em Takahashi, *Jpn. Circ. J.* 56:936-42 (1992), e disponível na GlaxoSmithKline ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

i. CGP 12177 (4-[3-t-butilamino-2-hidroxipropóxi]-benzimidazol-2-ona) (um antagonista adrenérgico de β_1/β_2 , relatado como atuando como um agonista para o receptor adrenérgico β_3), como relatado em Tavernier *et*

al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263:1083-90 (1992), e disponível na Ciba-Geigy ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivado;

j. CL 316243 (R,R-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-amino]-propil]-1,3-benzodioxol-2,2-dicarboxilato), como descrito em Berlan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268:1444-51 (1994) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

k. Compostos que têm atividade agonista adrenérgico de β_3 , como descrito no pedido de patente nº 20030018061 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

l. ICI 215,001 (cloridrato do ácido ((S)-4-[2-hidróxi-3-fenoxipropilaminoetóxi]-fenoxiacético), como descrito em Howe, *Drugs Future* 18:529 (1993), e disponível na AstraZeneca/ICI Labs ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

m. ZD 7114 HCl (ICI D7114; (S)-4-[2-hidróxi-3-fenoxipropilaminoetóxi]-N-(2-metoxietil)fenoxiacetamida, como descrito em Howe, *Drugs Future* 18:529 (1993), e disponível na AstraZeneca/ICI Labs ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

n. Pindolol (1-(1H-Indol-4-ilóxi)-3-[(1-metiletil)amino]-2-propanol), como descrito em Blin et al. (1994) *Mol. Pharmacol.* 44:1094 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

o. (S)-(-)-Pindolol ((S)-1-(1H-indol-4-ilóxi)-3-[(1-metiletil)-amino]-2-propanol), como descrito em Walter et al., *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 327:159 (1984), e Kalkman, *Eur. J. Pharmacol.* 173: 121 (1989) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

p. SR 59230A HCl (cloridrato de 1-(2-etilfenóxi)-3-[[[(1S)-1,2,3,4-

tetraidro-1-naftalenil]-amino]-(2S)-2-propanol), como descrito em Manara *et al.*, *Pharmacol. Comm.* 6:253 (1995), e Manara *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 117:435 (1996), e disponível na Sanofi-Midy ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

q. SR 58611 (cloridrato de N[(2s)₇-carb-etoximetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftil]-(2r)-2-hidróxi-2(3-clorofenil)-etamina), como descrito em Gauthier *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290:687-693 (1999), e disponível na Sanofi Research; e

r. YM178 disponível na Yamanouchi Pharmaceutical Co. ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados;

A identificação de outros compostos que têm atividade agonista adrenérgica β_3 , e portanto, seriam úteis na presente invenção, pode ser determinada realizando ensaios de ligação de radioligantes e/ou estudos de contratibilidade, como descrito por Zilberfarb *et al.*, *J. Cell Sci.* 110:801-807 (1997); Takeda *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288: 1367-1373 (1999); e Gauthier *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290:687-693 (1999).

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos "agonistas de vasopressina". O termo "agonista de vasopressina" é utilizado, de preferência, no seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga e ativa receptores de vasopressina. A menos que diferentemente indicado, o termo "agonista de vasopressina" pretende incluir agonistas de receptores de vasopressina, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer de seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados são farmacologicamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos antagonistas de neurocininas. O termo "antagonista de neurocininas" é utilizado, de preferência, em seu

sentido convencional para se referir a um composto que se liga e antagoniza receptores de neurocininas. A menos que diferentemente indicado, o termo “antagonista de neurocininas” pretende incluir agentes antagonistas de receptores de neurocininas, como aqui adicionalmente descrito, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer dos seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

10 As taquicininas (TKs) são uma família de peptídeos estruturalmente relacionados que incluem a substância P, neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB). Os neurônios são a principal fonte de TKs na periferia. Um efeito genérico importante das TKs é a estimulação neuronal, mas outros efeitos incluem vasodilatação dependente do endotélio, extravasamento de
15 proteínas plasmáticas, recrutamento de matócitos e desgranulação e estimulação de células inflamatórias (vide Maggi, C. A., *Gen. Pharmacol.*, 22:1-24 (1991)). In general, tachykinin receptores have been implicated in bladder function (See, e.g., Kamo et al. (2000) *Eur. J. Pharmacol.* 401: 235-40 and Omhura et al., *Urol. Int.* 59:221-5 (1997)).

20 A substância P ativa o subtipo de receptor de neurocinina referido como NK₁. A substância P é um undecapeptídeo que está presente em terminais nervosos sensoriais. A substância P tem reconhecidamente múltiplas ações que produzem inflamação e dor na periferia depois da ativação de fibras C, incluindo vasodilatação, extravasamento plasmático e desgranu-
25 lação de matócitos (Levine, J. D. et. al., *J. Neurosci.* 13:2273 (1993)).

A neurocinina A é um peptídeo que fica co-localizado nos neurônios sensoriais com a substância P e que também promove inflamação e dor. A neurocinina A ativa o receptor específico de neurocinina referido como NK₂ (Edmonds-Alt, S. et. al., *Life Sci.* 50:PL101 (1992)). No trato urinário, as
30 TKs são espasmogênios potentes que atuam apenas através do receptor NK₂ na bexiga humana, bem como na uretra e ureter humano (Maggi, C. A., *Gen. Pharmacol.* 22: 1-24 (1991)).

Até agora, os agentes úteis na presente invenção incluem assim qualquer agente antagonista de receptores de neurocininas. Os antagonistas de receptores de neurocininas para uso na presente invenção, que atuam sobre o receptor NK₁, incluem, porém sem limitações: 1-imino-2-(2-metoxifenil)-etil-7,7-difenil-4-peridroisoindolona(3aR,7aR) ("RP 67580"); 2S,3S-cis-3-(2-metóxi-benzil-amino)-2-benzidril-quinuclidina ("CP 96,345"); e (aR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)-benzil]-8,9,10,11-tetraidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridina-6,13-diona) ("TAK-637"). Os antagonistas de receptores de neurocininas apropriados para uso na presente invenção, que de preferência atuam sobre o receptor NK₂, incluem, porém sem limitações: (S)-N-metil-N-4-(4-acetilamino-4-fenil-piperidina)-2-(3,4-diclorofenil)-butil-benzamida ("SR 48968"); Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu ("MEN 10,627"); e cyc(Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met) ("L 659,877"). Os antagonistas de receptores de neurocininas apropriados para uso na presente invenção incluem também os ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados de qualquer um dos agentes mencionados acima. A identificação de outros compostos que têm atividade antagonista de receptores de neurocininas e seriam portanto úteis na presente invenção pode ser determinada realizando ensaios de ligação, como descrito em Hopkins *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 180:1110-1117 (1991); e Aharony *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 45:9-19 (1994).

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos ativadores de canais de potássio. O termo "ativador de canais de potássio" é utilizado de preferência em seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga e agoniza canais de potássio. A menos que diferentemente indicado, o termo "ativador de canais de potássio" pretende incluir agentes ativadores de canais de potássio, bem como seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer seus sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos doadores de NO. O termo "doador de NO" é utilizado de preferência no seu sentido convencional para se referir a um composto que libera óxido nítrico livre quando administrado a um paciente. A menos que diferentemente indicado, o termo "doador de NO" pretende incluir agentes doadores de óxido nítrico, como aqui descrito adicionalmente, bem como ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer seus sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos ou outros derivados são farmacologicamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Os doadores de óxido nítrico podem ser incluídos na presente invenção particularmente quanto à sua atividade antiespasmódica. O óxido nítrico (NO) desempenha um papel crítico como um mediador molecular de muitos processos fisiológicos, incluindo vasodilatação e regulação do tônus vascular normal. A ação de NO está implicada em mecanismos intrínsecos de vasodilatação local. O NO é a menor molécula biologicamente ativa conhecida e é o mediador de uma faixa extraordinária de processos fisiológicos (Nathan, *Cell* 78:915-918 (1994); Thomas *Neurosurg. Focus* 3: Artigo 3 (1997)). O NO é também um conhecido antagonista fisiológico de endotelina-1, que é o vasoconstrictor mamífero mais potente conhecido, tendo pelo menos dez vezes a potência vasoconstritora da angiotensina II (Yanagisawa *et al.*, *Nature* 332:411-415 (1988); Kasuya *et al.*, *J. Neurosurg.* 79:892-898 (1993); Kobayashi *et al.*, *Neurosurgery* 28:673-679 (1991)). A meia-vida biológica do NO é extremamente curta (Morris *et al.*, *Am. J. Physiol.* 266:E829-E839 (1994); Nathan, *Cell* 78:915-918 (1994)). O NO é responsável inteiramente pelos efeitos biológicos do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF) e é um vasodilatador extremamente potente que se acredita funcionar através da ação de proteínas dependentes de cGMP, para efetuar a vasodilatação (Henry *et al.*, *FASEB J.* 7:1124-1134 (1993); Nathan, *FASEB J.* 6:3051-3064 (1992); Palmer *et al.*, *Nature* 327:524-526 (1987); Snyder *et al.*, *Scientific American* 266:68-77 (1992)).

Dentro de células endoteliais, uma enzima conhecida como NO sintase (NOS) catalisa a conversão de L-arginina em NO que atua como um segundo mensageiro difusível e medeia respostas em células do músculo liso adjacentes. O NO forma-se continuamente e é liberado pelo epitélio vascular sob condições basais, o que inibe as contrações e controla o tônus basal coronariano, e é produzido no endotélio em resposta a vários agonistas (tal como acetilcolina) e outros vasodilatadores dependentes do endotélio. Assim sendo, a regulação da atividade de NOS e os níveis resultantes de NO são alvos moleculares importantes que controlam o tônus vascular (Muramatsu *et. al.*, *Coron. Artery Dis.* 5:815-820 (1994)).

Até agora, os agentes úteis na presente invenção incluem assim qualquer agente doador de óxido nítrico. Os doadores de óxido nítrico apropriados para a prática da presente invenção incluem, porém sem limitações:

- a. Nitroglicerina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- b. Nitroprussiato de sódio ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- c. FK 409 (NOR-3) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- d. FR 144420 (NOR-4) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- e. 3-Morfolinossidnonimina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- f. Cloridrato de linsidomina ("SIN-1") ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- g. S-nitroso-N-acetil-penicilamina ("SNAP") ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.
- h. AZD3582 (composto de chumbo CINOD da NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

i. NCX 4016 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

5 j. NCX 701 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

k. NCX 1022 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

10 l. HCT 1026 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

15 m. NCX 1015 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

n. NCX 950 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

20 o. NCX 1000 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

p. NCX 1020 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

25 q. AZD 4717 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

30 r. NCX 1510/NCX 1512 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

s. NCX 2216 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos,

e derivados.

t. NCX 4040 (disponível na NicOx S.A.) ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

5 u. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.155.137 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. !

v. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.366.997 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas,
10 pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

w. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.405.919 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

x. doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº
15 5.650.442 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

y. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.700.830 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

20 z. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.632.981 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

aa. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 6.290.981 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas,
25 pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

bb. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.691.423 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

cc. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº
30 5.721.365 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

dd. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº

5.714.511 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

ee. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 6.511.911 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados; e

ff. Doadores de óxido nítrico, como descrito na patente US nº 5.814.666.

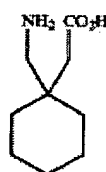
A identificação de outros compostos que têm atividade de óxido nítrico e que seriam, portanto, úteis na presente invenção pode ser determinada pelo perfil de liberação e/ou estudos de vasoespasmos induzidos, como descrito nas patentes US nºs 6.451.337 e 6.358.536, bem como em Moon, *IBJU Int.* 89:942-9 (2002) e em Fathian-Sabet et al., *J. Urol.* 165:1724-9 (2001).

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos moduladores de cálcio. O termo “modulador de cálcio” ou “modulador de Ca^{2+} ”, como aqui utilizado, refere-se, de preferência, a um agente que é capaz de interagir com um canal de cálcio, incluindo um episódio de ligação, incluindo os subtipos das subunidades de canais de cálcio, como descrito em Klugbauer et al., *J. Neurosci.* 19:684-691 (1999), para produzir um efeito fisiológico, tal como abertura, fechamento, bloqueio, regulação ascendente da expressão funcional, regulação descendente da expressão funcional, ou dessensibilização do canal. A menos que diferentemente indicado, o termo “modulador de cálcio” pretende incluir, porém sem limitações, análogos de GABA (por exemplo, gabapentina e pregabalina), análogos de aminoácidos bicíclicos ou tricíclicos fundidos de gabapentina, compostos de aminoácidos, e outros compostos que interagem com canais, como aqui descrito adicionalmente, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados são farmacologicamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

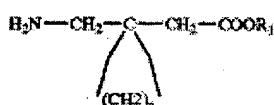
Os análogos de ácido gama-amino-butírico (GABA) são com-

postos que são derivados de ou baseados em GABA. Os análogos de GABA estão facilmente disponíveis ou são facilmente sintetizados usando metodologias conhecidas pelos versados nessas técnicas. Os análogos de GABA exemplificativos incluem gabapentina e pregabalina.

- 5 A gabapentina (neurontina, ou ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético) é um fármaco anticonvulsivante com uma alta afinidade de ligação por algumas subunidades de canais de cálcio, e é representado pela seguinte estrutura:



- 10 A gabapentina é um de uma série de compostos da seguinte fórmula:



- onde R_1 é hidrogênio ou um radical alquila inferior e n é 4, 5, or 6. Embora a gabapentina tivesse sido originalmente como um composto mimético de GABA para tratar espasticidade, a gabapentin não tem qualquer ação "GABAérgica" direta e não bloqueia a absorção ou o metabolismo de GABA (para obter uma revisão, vide Rose et al., *Analgesia* 57:451-462 (2002)). A gabapentina demonstrou, entretanto, ser um tratamento eficaz para a prevenção ataques parciais em pacientes que são refratários a outros agentes anticonvulsivantes (Chadwick (1991) "Gabapentin", In Pedley T. A., Meldrum, B.S. (editores), "Recent Advances in Epilepsy", Churchill Livingstone, New York, páginas 211-222). A gabapentina e o fármaco afim pregabalina podem interagir com a subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio (Gee et al., *J. Biol. Chem.* 271:5768-5776 (1996)).

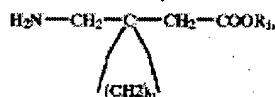
- Além dos seus conhecidos efeitos anticonvulsivantes, a gabapentina demonstrou bloquear a fase tônica da nocicepção induzida por formalina e carragenina, e exerce um efeito inibitório em modelos de dor neuropática com hiperalgesia mecânica e alodinia mecânica/térmica (Rose et al., *Analgesia* 57:451-462 (2002)). Ensaios duplos-cegos controlados com

placebo indicaram que a gabapentina é um tratamento eficaz para sintomas dolorosos associados à neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética, e dor neuropática (vide, por exemplo, Backonja et al., *JAMA* 280:1831-1836 (1998); Mellegers et al., *Clin. J. Pain* 17:284-95 (2001)).

- 5 A pregabalina, ácido (S)-(3-aminometil)-5-metil-hexanóico ou (S)-isobutil-GABA, é outro análogo de GABA cujo uso como um anticonvulsivante foi explorado (Bryans et al., *J. Med. Chem.* 41:1838-1845 (1998)).

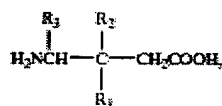
Os análogos de GABA exemplificativos e os análogos de aminoácidos bicíclicos ou tricíclicos fundidos de gabapentina, que são úteis na
10 presente invenção, incluem:

1. Gabapentina ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados.
2. Pregabalina ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados.
- 15 3. Análogos de GABA de acordo como a estrutura que se segue, como descrito na patente US nº 4.024.175, ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados,



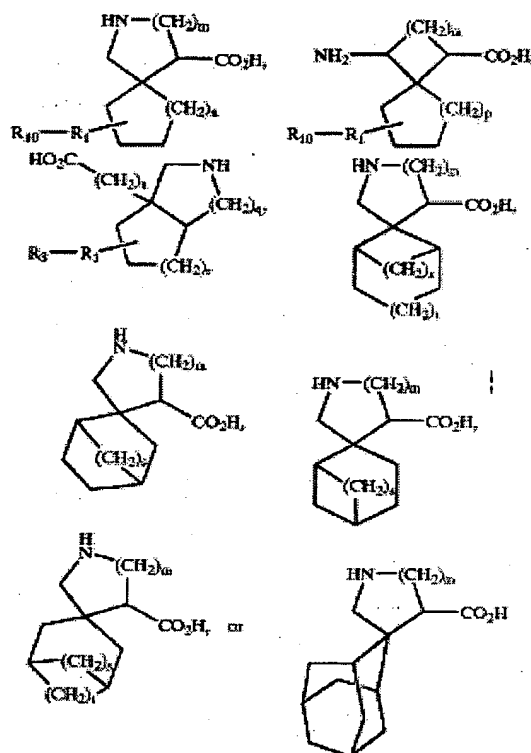
onde R₁ é hidrogênio ou um radical alquila inferior e n é 4, 5, or 6;

4. Análogos de GABA de acordo com a estrutura que se segue,
20 como descrito na patente US nº 5.563.175, ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados,



onde R₁ é um grupo alquila linear ou ramificado que tem entre 1 e 6 átomos de carbono, fenila, ou cicloalquila com entre 3 e 6 átomos de carbono; R₂ é hidrogênio ou metila; e R₃ é hidrogênio, metila ou carboxila;

- 25 5. Aminoácidos substituídos de acordo com as estruturas que se seguem, como descrito na patente US nº 6.316.638, ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados,



onde R_1 a R_{10} são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio ou uma alquila linear ou ramificada com entre 1 e 6 átomos de carbono, benzila, ou fenila; m é um número inteiro entre 0 a 3; n é um número inteiro entre 1 e 2; "o" é um número inteiro entre 0 e 3; p é um número inteiro entre 1 e 2; q é um número inteiro entre 0 e 2; r é um número inteiro entre 1 e 2; s é um número inteiro entre 1 e 3; t é um número inteiro entre 0 e 2; e u é um número inteiro entre 0 e 1;

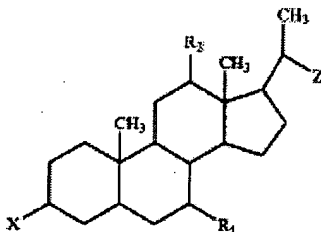
6. Análogos de GABA, como descrito na publicação PCT nº WO 93/23383 ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados;

7. Análogos de GABA, como descrito em Bryans et al., *J. Med. Chem.* 41:1838-1845 (1998) ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados.

8. Análogos de GABA, como descrito em Bryans et al., *Med. Res. Rev.* 19:149-177 (1999) ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados.

9. Compostos de aminoácidos, de acordo com a estrutura que se segue, como descrito no pedido de patente US nº 20020111338, ou seus

sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados.



onde R_1 e R_2 são independentemente hidrogênio ou hidróxi; X é selecionado no grupo que consiste em hidroxila e Q_2-G -, onde:

G é $-O-$, $-C(O)O-$ ou $-NH-$;

5 Q^X é um grupo derivado de um oligopeptídeo linear que compreende uma primeira porção D e compreendendo ainda entre 1 e 3 aminoácidos, e onde o dito grupo é clivável do composto de aminoácido sob condições fisiológicas;

D é um grupamento análogo a GABA;

10 Z é selecionado no grupo que consiste em:

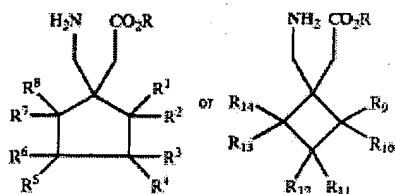
(i) um grupo alquila substituída, contendo uma porção que é carregado negativamente no pH fisiológico, que é selecionado no grupo que consiste em $-COOH$, $-SO_3H$, $-SO_2H$, $-P(O)(OR^{16})(OH)$, $-OP(O)(OR^{16})(OH)$, $-OSO_3H$, e similares, e onde R^{16} é selecionado no grupo que consiste em alquila, alquila substituída, arila e arila substituída; e

15 (ii) um grupo da fórmula $-M-Q^X$, onde M é selecionado no grupo que consiste em $-CH_2OC(O)-$ e $-CH_2CH_2C(O)-$, e onde Q^X é um grupo derivado de um oligopeptídeo linear que compreende uma primeira porção D' e compreende ainda entre 1 e 3 aminoácidos, e onde o dito grupo é clivável sob condições fisiológicas; D' é uma porção análoga de GABA; ou um
20 seu sal farmaceuticamente aceitável; desde que, quando X é hidróxi, então Z é um grupo da fórmula $-M-Q^X$;

10. Compostos de aminoácidos cíclicos, como descrito na publicação PCT nº WO 99/08670 ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres,

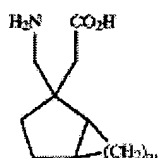
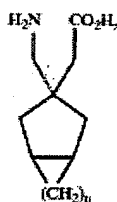
amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados;

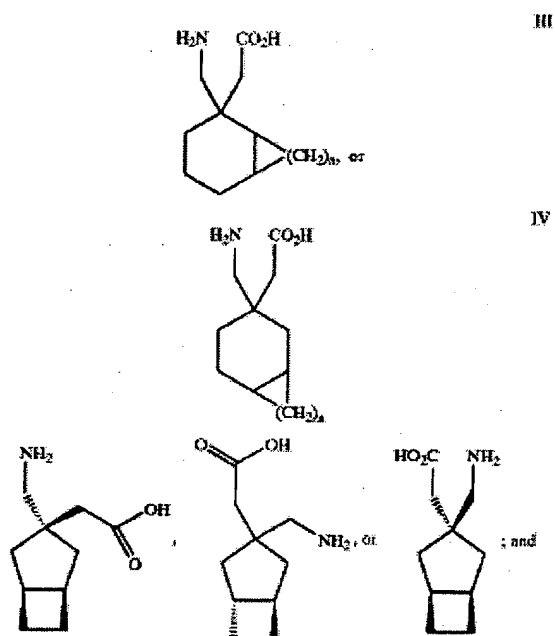
11. Aminoácidos cíclicos de acordo com as estruturas que se seguem, como descrito na publicação PCT nº WO99/21824, ou seus sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados;



- onde R é hidrogênio ou uma alquila inferior; R₁ a R₁₄ são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, alquila linear ou ramificada que tem entre 1 e 6 carbonos, fenila, benzila, flúor, cloro, bromo, hidróxi, hidroximetila, amino, aminometila, trifluorometila, —CO₂H, —CO₂R₁₅, —CH₂CO₂H, —CHCO₂R₁₅, —OR₁₅, onde R₁₅ é uma alquila linear ou ramificada, tendo entre 1 e 6 carbonos, fenila, ou benzila, e R₁ a R₈ não são simultaneamente hidrogênio;

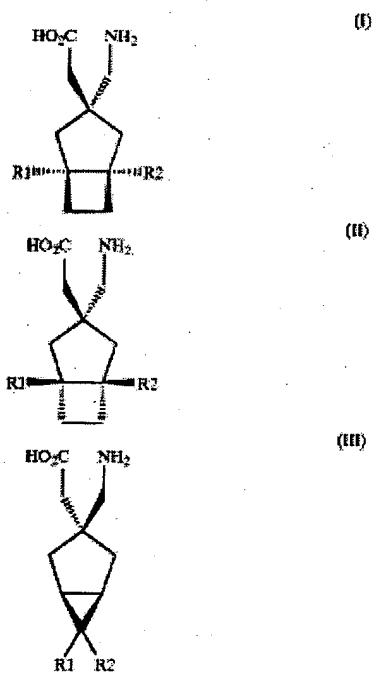
12. Aminoácidos bicíclicos de acordo com as estruturas que se seguem, como descrito no pedido de patente publicado nº de série 60/160,725, incluindo aqueles descritos como tendo alta atividade, medida em um ensaio de ligação de radioligante, usando [³H]-gabapentina e a subunidade α₂δ derivada de tecido do cérebro porcino, ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou derivados;

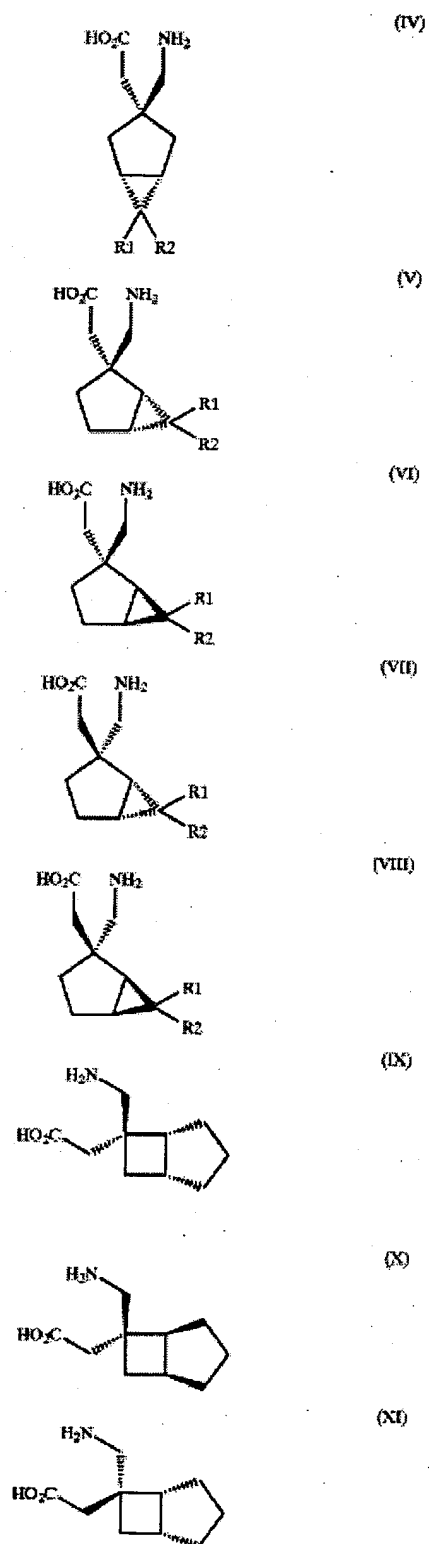


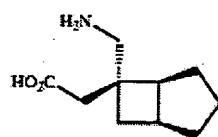


onde n é qualquer número inteiro entre 2 e 6;

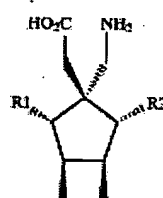
13. Análogos de aminoácidos bicíclicos de acordo com as estruturas que se seguem, como descrito no pedido de patente do Reino Unido nº GB 2 374 595 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.



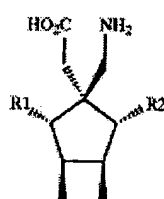




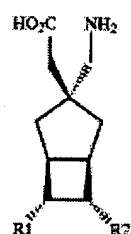
(XII)



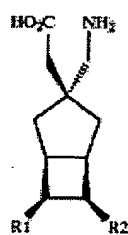
(XIII)



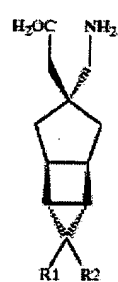
(XIV)



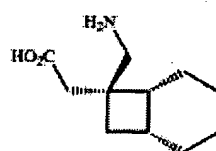
(XV)



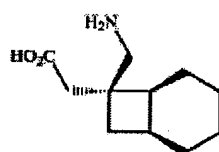
(XVI)



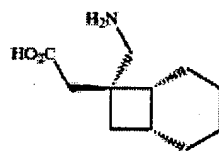
(XVII)



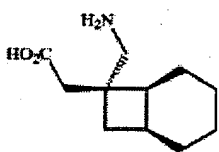
(XVIII)



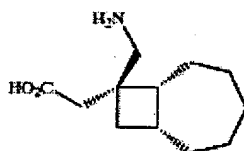
(XIX)



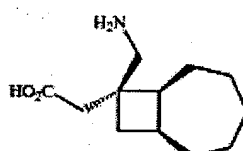
(XX)



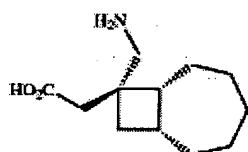
(XXI)



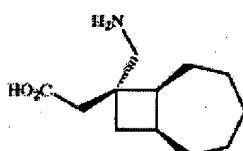
(XXII)



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)

- onde R_1 e R_2 são, cada um, selecionados independentemente entre hidrogênio, alquila linear ou ramificada, tendo entre 1 e 6 carbonos, fenila, benzila, flúor, cloro, bromo, hidróxi, hidroximetila, amino, aminometila, trifluorometila, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHCO}_2\text{R}_{15}$, $-\text{OR}_{15}$, onde
- 5 R_{15} é uma alquila linear ou ramificada, tendo entre 1 e 6 carbonos, fenila, ou benzila, e R_1 a R_8 não são simultaneamente hidrogênio;

Outros agentes úteis na presente invenção incluem qualquer composto que se liga à subunidade $\alpha_2\delta$ de um canal de cálcio. Os análogos de GABA que apresentam afinidade de ligação à subunidade $\alpha_2\delta$ de canais

10 de cálcio e que são, portanto, úteis na presente invenção, incluem, sem limitações, ácido cis-(1S,3R)-(1-(aminometil)-3-metilciclohexano)-acético, ácido

cis-(1R,3S)-(1-(aminometil)-3-metilciclohexano)-acético, ácido 1 α ,3 α ,5 α -(1-aminometil)-(3,5-dimetilciclohexano)-acético, ácido (9-(aminometil)-biciclo-[3.3.1]non-9-il)-acético, e ácido (7-(aminometil)-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-acético (Bryans *et al.*, *J. Med. Chem.* 41:1838-1845 (1998); Bryaris *et al.*, *Med. Res. Rev.* 19:149-177 (1999)). Outros compostos que foram identificados como moduladores de canais de cálcio incluem, porém sem limitações, aqueles descritos nas patentes US nºs 6.316.638, US 6.492.375, US 6.294.533, US 6.011.035, US 6.387.897, US 6.310.059, US 6.294.533, US 6.267.945, e nas publicações PCT nºs WO 01/49670, WO 01/46166, e WO 01/45709. A identificação de quais destes compostos têm uma afinidade de ligação pela subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio pode ser determinada realizando estudos de afinidade de ligação a $\alpha_2\delta$, como descrito por Gee *et al.* (Gee *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271:5768-5776 (1996)). A identificação de ainda outros compostos, incluindo outros análogos de GABA, que apresentam afinidade de ligação pela subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio pode ser determinada também realizando estudos de afinidade de ligação a $\alpha_2\delta$ como descrito por Gee *et al.* (Gee *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271:5768-5776 (1996)).

Além disso, as composições e formulações que englobam análogos de GABA e análogos de aminoácidos cíclicos de gabapentina e que seriam úteis na presente invenção incluem as composições descritas na publicação PCT nº WO 99/08670, na patente US nº 6.342.529, as formulações com liberação controlada descritas no pedido de patente US nº 20020119197 e na patente nº 5.955.103, e compostos e formulações com liberação prolongada, como descrito nas publicações PCT nºs WO 02/28411, WO 02/28881, WO 02/28883, WO 02/32376, WO 02/42414, pedidos de patente US nºs 20020107208, US 20020151529, e US 20020098999.

Uma outra classe de compostos que pode ser usada de acordo com a presente invenção é a dos espasmolíticos. O termo “espasmolíticos” (também conhecidos como “antiespasmódicos”) é utilizado, de preferência, em seu sentido convencional para se referir a um composto que alivia ou previne espasmos musculares, especialmente do músculo liso. A menos que diferentemente indicado, o termo “espasmolítico” pretende incluir agentes

espasmolíticos como aqui descritos adicionalmente, bem como ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados
5 são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Os espasmolíticos são compostos que aliviam ou previnem espasmos musculares, especialmente do músculo liso. Genericamente, os espasmolíticos foram implicados como tendo eficácia no tratamento de distúrbios da bexiga (vide, por exemplo, Takeda et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*
10 293: 939-45 (2000)).

Outros agentes úteis na presente invenção incluem qualquer agente espasmolítico. Os compostos que foram identificados como agentes espasmolíticos e são úteis na presente invenção incluem, porém sem limitações:

a. 4-(N-metil-piperidil)-ésteres de ácido α - α -difeníl-acético, como
15 descrito na patente US nº 5.897.875 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

b. Polipeptídeos espasmolíticos humanos e porcos na forma glicosilada e suas variantes, como descrito na patente US nº 5.783.416 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos,
20 metabólitos ativos, e derivados;

c. Derivados de dioxazocina, como descrito na patente US nº 4.965.259 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

d. Éteres quaternários de 6,11-diidro-dibenzo-[b,e]-tiepino-11-N-
25 alquil-norscopina, como descrito na patente US nº 4.608.377 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

e. Sais quaternários de dibenzo[1,4]diazepinonas, pirido-[1,4]benzodiazepinonas, pirido[1,5]benzodiazepinonas, como descrito na
30 patente nº 4.594.190 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

f. Sais endo-8,8-dialquil-8-azoniabíciclo(3.2.1)octano-6,7-exo-

epóxi-3-alquil-carboxilato, como descrito na patente US nº 4.558.054 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

g. Polipeptídeos espasmolíticos pancreáticos, como descrito na
5 patente US nº 4.370.317 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

h. Triazinonas, como descrito na patente US nº 4.203.983 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

10 i. 2-(4-Bifenilil)-N-(2-dietilamino-alquil)-propionamida, como descrito na patente US nº 4.185.124 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

j. Piperazina-pirimidinas, como descrito na patente US nº 4.166.852 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas,
15 pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

k. Ácidos aralquilaminocarboxílicos, como descrito na patente US nº 4.163.060 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

l. Aralquilamino-sulfonas como descrito na patente US nº
20 4.034.103 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados;

m. Agentes espasmolíticos do músculo liso, como descrito na patente US nº 6.207.852 ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados; e

25 n. Papaverina ou seus ácidos, sais, enantiômeros, análogos, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e derivados.

A identificação de outros compostos que têm atividade espasmolítica e seriam, portanto, úteis na presente invenção, pode ser determinada realizando estudos de contratibilidade de fitas da bexiga, como descrito
30 na patente US nº 6.207.852; Noronha-Blob et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 256: 562-567 (1991); e/ou Kachur et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 247: 867-872 (1988).

Uma outra classe de compostos, que podem ser usados de acordo com a presente invenção, é a dos moduladores do músculo liso. O termo “modulador do músculo liso”, como aqui utilizado, de preferência, refere-se a qualquer composto que inibe ou bloqueia a contração de músculos lisos, incluindo, porém sem limitações, antimuscarínicos, agonistas adrenérgicos β_3 , espasmolíticos, antagonistas de receptores de neurocininas, antagonistas de receptores de bradicinina, e doadores de óxido nítrico. Os moduladores de músculos lisos podem ser “diretos” (também conhecidos como “musculotrópicos”) ou “indiretos” (também conhecidos como “neurotrópicos”). Os “moduladores de músculos lisos diretos” são moduladores do músculo liso que atuam inibindo ou bloqueando mecanismos contráteis dentro do músculo liso, incluindo, porém sem limitações, a modificação da interação entre actina e miosina. Os “moduladores do músculo liso indiretos” são moduladores do músculo liso que atuam inibindo ou bloqueando a neurotransmissão que resulta na contração do músculo liso, incluindo, porém sem limitações, o bloqueio da facilitação pré-sináptica da liberação de acetilcolina no terminal axônico de neurônios motores que terminam no músculo liso.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos inibidores da reabsorção de 5HT. O termo “inibidor da reabsorção de 5HT”, como aqui utilizado, de preferência, refere-se a qualquer composto que pode inibir a função do receptor de 5-HT (5-hidróxi-triptamina, serotonina), de preferência alvejando os subtipos de receptores 5-HT_{2C} e 5-HT₃. A menos que indicado, o termo “inibidores da reabsorção de 5HT” pretende incluir agentes inibidores da reabsorção de 5HT, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos antagonistas de receptores purinérgicos. O termo “antagonista de receptor purinérgico” é utilizado, de preferência, em seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga

e antagoniza receptores purinérgicos. A menos que diferentemente indicado, o termo “antagonista de receptor purinérgico” pretende incluir agentes antagonistas de receptores purinérgicos, bem como ou seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos inibidores de PDE. O termo “inibidor de PDE” é utilizado, de preferência, no seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga e antagoniza fosfodiesterases (PDEs). A menos que diferentemente indicado, o termo “inibidor de PDE” pretende incluir agentes inibidores de PDE, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos modulares de VR1. O termo “modulador de VR1” é aqui utilizado, de preferência, em seu sentido convencional para se referir a um composto que se liga e modula a atividade do receptor vanilóide 1 (VR1, otencial transiente de receptor vanilóide-1, TRPV-1). Os exemplos de moduladores de VR1 são agonistas de VR1 (capsaicina e resiniferatoxina [RTX], Lopez-Rodriguez et al., *Mini Rev. Med. Chem.* (7):729-48 (novembro de 2003)). Depois de uma fase inicial de excitação do nervo, os agonistas de VR1 são capazes de induzir um estado dessensibilizado nos nervos (por exemplo, fibras C sensórias), no qual as terminações nervosas são não-responsivas a estímulos e os neurotransmissores não são liberados, levando desta forma a um analgesia duradoura. Os antagonistas de VR1 (por exemplo, capsazepina (Valenzano & Sun, *Curr. Med. Chem.* 11(24):3185-202 (dezembro de 2004))) bloqueiam a ativação de receptores de VR1. A menos que diferentemente indicado, o termo “modulador de VR1”

pretende incluir agentes moduladores de VR1, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Uma outra classe de compostos que podem ser usados de acordo com a presente invenção é a dos analgésicos. O termo "analgésico", como aqui utilizado, de preferência, refere-se a qualquer composto ou fármaco cujo propósito primário é o alívio da dor. Os exemplos de classes primárias de analgésicos são, porém sem limitações, fármacos antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDs), incluindo inibidores de COX-2, opiáceos, antidepressivos e anticonvulsivantes. A menos que diferentemente indicado, o termo "analgésico" pretende incluir agentes analgésicos, bem como seus ácidos, sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, e outros derivados. Além disso, deve-se entender que quaisquer sais, ésteres, amidas, pró-fármacos, metabólitos ativos, ou outros derivados são farmaceuticamente aceitáveis bem como farmacologicamente ativos.

Como aqui utilizados, cada um dos termos que se seguem, usados isoladamente ou em conjunto com outros termos, são de preferência definidos da seguinte maneira (exceto quando diferentemente assinalado):

O termo "alquila" refere-se a um radical alifático saturado que contém entre 1 e 14 átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto alifático monoinsaturado ou poliinsaturado que contém 2 a 12 átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla ou tripla, respectivamente. "Alquila" refere-se a grupos alquila ramificados e não-ramificados. Os grupos alquila preferidos são grupos alquila com cadeia linear, contendo entre 1 e 8 átomos de carbono. Os grupos alquila mais preferidos são grupos alquila lineares com 1 a 6 átomos de carbono, contendo entre 1 e 6 átomos de carbono e grupos alquila ramificados, contendo entre 3 e 6 átomos de carbono. Deve-se entender que qualquer combinação de termos usando um prefixo "alc" ou "alquila" refere-se a análogos de acordo com a definição acima de "alquila". Por exemplo, os termos tais como "alcóxi", "alquiltio" referem-se a um grupo

alquila ligado a um segundo grupo por intermédio de um átomo de oxigênio ou enxofre. "Alcanoíla" refere-se a um grupo alquila ligado a um grupo carbonila ($C=O$). O termo "alquila substituída" refere-se a grupos alquila lineares e ramificados que portam ainda um ou mais substituintes. Um substituinte
 5 significa significa monossustituído e mais substituintes significam polissustituído. Deve-se entender que qualquer combinação de termos usando um prefixo "alquila substituída" refere-se a análogos de acordo com a definição acima de "alquila substituída". Por exemplo, um termo tal como "arilalquila substituída" refere-se a um grupo alquila substituído ligado a um grupo arila.

10 O termo "alquila inferior", como aqui utilizado, é de preferência qualquer alquila como aqui descrita, onde a alquila compreende 1 a 6, de preferência 1 a 5, e mais preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono.

O termo "cicloalquila" refere-se ao análogo cíclico de um grupo alquila, como definido acima, opcionalmente insaturado e/ou substituído. Os
 15 grupos cicloalquila preferidos são grupos cicloalquila saturados, mais particularmente aqueles que contêm entre 3 e 8 átomos de carbono, e ainda mais preferivelmente, 3 a 6 átomos de carbono. O termo "cicloalquila substituída" refere-se a grupos cicloalquila que portam ainda um ou mais substituintes. "cicloalquila monoinsaturada" refere-se a uma cicloalquila que contém
 20 uma ligação dupla ou uma ligação tripla. O termo "cicloalquila poliinsaturada" refere-se a uma cicloalquila que contém pelo menos duas ligações duplas ou pelo menos das ligações triplas ou uma combinação de pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma ligação tripla.

O termo "alquenila" refere-se a um grupo hidrocarboneto insaturado que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, incluindo
 25 grupos com cadeia linear, ramificada e cíclica. Os grupos alquenila preferidos têm 1 a 12 carbonos. Os grupos alquenila mais referidos têm 1 a 6 carbonos. O termo "alquenila substituída" refere-se a grupos alquenila que portam ainda um ou mais substituintes.

30 O termo "cicloalquenila" refere-se a análogos cíclicos de um grupo alquenila, como definido acima, opcionalmente substituído. Os grupos ciclo-aquenila preferidos contêm entre 4 e 8 átomos de carbono. O termo

“cicloalquenila substituída” refere-se a grupos cicloalquenila que portam ainda um ou mais substituintes. O termo “cicloalquenila monoinsaturada” refere-se a uma cicloalquenila que contém uma ligação dupla. O termo “cicloalquenila poliinsaturada” refere-se a uma cicloalquenila que contém pelo menos duas

5 ligações duplas.

O termo “alquinila” refere-se a um grupo hidrocarboneto insaturado que contém pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, incluindo grupos com cadeia linear, ramificada e cíclica. Os grupos alquinila preferidos têm 1 a 12 carbonos. Os grupos alquinila mais preferidos têm 1 a 6 carbonos. O termo “alquinila substituída” refere-se a grupos alquinila que portam

10 ainda um ou mais substituintes.

O termo “arila” refere-se a grupos aromáticos que têm uma faixa entre 6 e 14 átomos de carbono e “arila substituída” refere-se a grupos arila que portam ainda um ou mais substituintes. Deve-se entender que qualquer

15 combinação de termos usando um prefixo “ar” ou “arila” refere-se a análogos de acordo com a definição acima de “arila”. Por exemplo, um termo tal como “arilóxi” refere-se a um grupo arila ligado a um Segundo grupo por intermédio de um oxigênio.

Cada um dos termos definidos acima, “alquila”, “cicloalquila”, e

20 “arila” devem ser entendidos como incluindo seus análogos halogenados, onde os análogos halogenados podem compreender um ou vários átomos de halogênio. Os análogos halogenados compreendem, assim, qualquer radical halogênio definido abaixo.

O termo “halo” refere-se a um radical halogênio selecionado no

25 grupo que compreende flúor, cloro, bromo e iodo. Os grupos halo preferidos são flúor, cloro e bromo.

O termo “heteroarila” refere-se a um radical heterocíclico aromático estável monocíclico com 5 a 8 membros, de preferência 5 ou 6 membros, ou bicíclico com 8 a 11 membros. Cada heterocíclico consiste em áto-

30 mos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. O heterocíclico pode estar anexado a qualquer átomo do ciclo, que resulte na criação de uma estrutura estável.

Os radicais heteroarila preferidos, como aqui utilizados, incluem, por exemplo, furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, indolila, isoindolila, benzofuranila, benzotienila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, purinila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila e fenoxazinila. "Heteroarila substituída" refere-se a grupos heteroarila que portam ainda um ou mais substituintes.

O termo "heterociclila" refere-se a um radical heterocíclico estável monocíclico com 5 a 8 membros, de preferência 5 ou 6 membros, ou bicíclico com 8 a 11 membros, que pode ser saturado ou insaturado, e é não-aromático. Cada heterocíclico consiste em átomo(s) de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. O heterocíclico pode estar anexado por qualquer átomo do ciclo, que resulte de preferência na criação de uma estrutura estável. Os radicais heterocíclicos preferidos, como aqui utilizados, incluem, por exemplo, pirrolinila, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piranila, tiopiranila, piperazinila, indolinila, azetidinila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, tetraidrofurana, hexaidropirimidinila, hexaidropiridazinila, 1,4,5,6-tetraidropirimidin-2-ilamina, diidro-oxazolila, 1,2-tiazinanil-1,1-dióxido, 1,2,6-tiadiazinanil-1,1-dióxido, isotiazolidinil-1,1-dióxido e imidazolidinil-2,4-diona. "Heterociclila monoinsaturada" refere-se a uma heterociclila que contém uma ligação dupla ou uma ligação tripla. "Heterociclila poliinsaturada" refere-se a uma heterociclila que contém pelo menos duas ligações duplas ou pelo menos duas ligações triplas ou uma combinação de pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma ligação tripla.

"Heterociclila substituída" refere-se a grupos heterociclila que portam ainda um ou mais substituintes.

Os termos "heterociclila", "heteroarila" e "arila", quando associados com outra porção, a menos que diferentemente especificado, devem ter os mesmos significados fornecidos acima. Por exemplo, "aroíla" refere-se a

uma fenila ou naftila ligada a um grupo carbonila (C=O).

Cada arila ou heteroarila, a menos que diferentemente especificado, inclui seu derivado parcial o completamente hidrogenado. Por exemplo, quinolinila pode incluir decaidroquinolinila e tetraidroquinolinila, naftila
5 pode incluir seus derivados hidrogenados, tais como tetraidronaftila.

Como aqui utilizado acima ou em todo este pedido de patente, "nitrogênio" ou "N", e enxofre ou "S" incluem qualquer forma oxidada de nitrogênio, tal como nitrona, N-óxido, e enxofre, tal como sulfóxido, sulfona e a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico, tal como sais de HCl ou
10 TFA.

Como aqui utilizada, a expressão que limita uma faixa de comprimento tal como, por exemplo, "1 a 5" significa qualquer número inteiro entre 1 a 5, isto é, 1, 2, 3, 4 e 5. Em outras palavras, qualquer faixa definida por dois números inteiros mencionados explicitamente compreende qualquer
15 número inteiro que define os ditos limites e qualquer número inteiro compreendido na dita faixa.

Como aqui utilizado, o termo "substituído" deve significar que um ou mais átomos de hidrogênio do grupo ou do composto que está substituído está substituído por um átomo, um grupo de átomos, uma molécula ou uma
20 porção molecular diferente. Tal átomo, grupo de átomos, molécula ou porção molecular é aqui referido também como substituinte.

Como aqui utilizado, o termo "ligação covalente" significa uma ligação simples, dupla ou tripla, de preferência uma ligação simples.

Os versados nessas técnicas devem entender que o antagonista
25 de cinina usado de acordo com a presente invenção em várias de suas modalidades e particularmente quando combinado com um segundo agente farmacologicamente ativo, está presente, de preferência, em uma preparação farmacêutica ou formulação farmacêutica. Conseqüentemente, no caso de uma combinação de dois ou mais agentes farmacologicamente ativos, eles
30 podem estar presentes em uma única formulação farmacêutica ou em formulações farmacêuticas diferentes. Neste último caso, há de preferência uma indicação ou instrução na bula da embalagem indicando que a formulação

que contém o primeiro agente farmaceuticamente ativo deve ser de preferência combinada com uma formulação que contém o segundo ou qualquer outro agente farmaceuticamente ativo. Qualquer uma destas formulações podem estar também presentes ou transformadas em um medicamento. Além do(s) agente(s) farmaceuticamente ativo(s), tal formulação ou medicamento compreende de preferência pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento de um paciente que sofre de disfunção da bexiga, como aqui definido e descrito. Tal método, bem como a composição ou formulação farmacêutica, compreende a administração de uma quantidade eficaz ou terapeuticamente eficaz de qualquer antagonista de receptor de cinina ou qualquer combinação que compreende tal antagonista de receptor de cinina como aqui descrito. De preferência, um paciente é um organismo que sofre de qualquer uma das doenças aqui descritas ou está em risco de desenvolver ou sofrer dessa doença em um ponto posterior no tempo.

O termo "quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um fármaco ou agente farmacologicamente ativo significa, de preferência, uma quantidade atóxica porém suficiente do fármaco ou agente para proporcionar o efeito desejado, isto é, aliviar os sintomas associados com a disfunção da bexiga, como explicado acima. Deve-se avaliar que a quantidade eficaz de um fármaco ou agente farmacologicamente ativo dependerá da via de administração, do composto selecionado, e da espécie para a qual o fármaco ou agente farmacologicamente ativo é administrado, bem como da idade, peso, e sexo do indivíduo para o qual o fármaco ou agente farmacologicamente ativo é administrado. Deve-se avaliar também os versados nessas técnicas determinarão as quantidades eficazes apropriadas levando em consideração fatores tais como metabolismo, biodisponibilidade, e outros fatores que afetam os níveis plasmáticos de um fármaco ou agente farmacologicamente ativo depois da administração dentro de faixas de doses unitárias aqui descritas para diferentes vias de administração.

Deve-se assinalar que o médico atendente saberia como e

quando terminar, interromper, ou ajustar a administração devido à toxicidade, disfunção do órgão, e similares. Inversamente, o médico atendente também saberia ajustar o tratamento para níveis mais altos caso a resposta clínica seja for adequada (evitando a toxicidade). A magnitude de uma dose

5 administrada no controle do distúrbio de interesse variará com a gravidade da condição a ser tratada, a via de administração, e similares. A gravidade da condição pode ser avaliada, por exemplo, em parte, por métodos de avaliação prognóstica padronizados. Além disso, a dose e talvez a frequência das doses também variarão com a idade, peso corporal, e resposta do

10 ente individual. Tipicamente, a dose será entre cerca de 1-1.000 mg/kg de peso corporal. Cerca de 1 mg a cerca de 50 mg serão de preferência administrados a uma criança, e entre 25 mg e cerca de 1.000 mg serão de preferência administrados a um adulto.

Por exemplo, no modelo do rato de irritação da bexiga induzida

15 por ácido acético, uma dose de 1 mg/kg (Icatibant, intravenoso) foi capaz de reverter a instabilidade do detrusor induzida por ácido acético. Tendo isto em vista, uma dosagem e administração correspondente para aplicação humana está dentro do âmbito da presente invenção. Além deste esquema específico, os versados nessas técnicas podem determinar, baseados em resultados

20 de estudos em animais, e particularmente aquele aqui descrito, a dosagem e os esquemas de administração apropriados para as várias disfunções da bexiga aqui descritas para aplicação humana.

Deve-se entender também que o antagonista de receptor de cinina ou qualquer combinação que compreende esse antagonista de receptor

25 de cinina, como aqui descrito, e usado de acordo com a presente invenção, está de preferência presente ou é usado em uma forma farmacologicamente aceitável ou farmacologicamente ativa, embora também esteja dentro do âmbito da presente invenção que o antagonista de receptor de cinina e/ou qualquer agente farmacologicamente ativo usado em conexão com ele esteja

30 presente como um pró-fármaco.

O termo "farmacologicamente aceitável" tal como na citação de um "carreador farmacologicamente aceitável" ou de um "sal de adição de áci-

do farmaceuticamente aceitável" significa um material que não é biologicamente ou de outra forma indesejável, isto é, o material pode ser incorporado em uma composição farmacêutica administrada a um paciente sem causar quaisquer efeitos biológicos indesejáveis ou sem interagir de uma maneira prejudicial com qualquer um dos outros componentes da composição dentro da qual ele está contido. O termo "farmacologicamente ativo" (ou simplesmente "ativo") como em um derivado ou metabólito "farmacologicamente ativo", refere-se a um derivado ou metabólito que tem o mesmo tipo de atividade farmacológica do composto originário. Quando o termo "farmaceuticamente aceitável" é utilizado para se referir a um derivado (por exemplo, um sal ou um análogo) de um agente ativo, deve-se entender que o composto é também farmacologicamente ativo, isto é, terapeuticamente eficaz para tratar e/ou aliviar disfunções da bexiga.

O termo "sal fisiologicamente tolerável" significa, de preferência, um sal farmaceuticamente aceitável que não é substancialmente tóxico na dosagem administrada para atingir o efeito desejado e não possui independentemente atividade farmacológica significativa. Os sais incluídos dentro do âmbito deste termo dos ácidos bromídrico, clorídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, α -cetoglutárico, glutâmico, aspártico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico, hidroxietanossulfônico, etilenossulfônico, halo-benzenossulfônico, toluenossulfônico, naftalenossulfônico, metanossulfônico, sulfanílico, e similares.

Dependendo das condições específicas que estão sendo tratadas, tais agentes podem ser formulados e administrados por via sistêmica ou local. As técnicas para formulação e administração podem ser encontradas em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 1990, 18ª edição, Mack Publishing Co., Easton, PA. A administração de um composto de acordo com a presente invenção pode ser feita de uma série de maneiras, incluindo, porém sem limitações, pr via oral, intravesical, parenteral, subcutânea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, intratecal, trans-

mucosa, bucal, lingual, sublingual, intranasal, retal, uretral, vaginal, ou por inalação, dentre outras.

O termo "oral" é utilizado de preferência no seu sentido convencional para significar a distribuição de um fármaco através da boca e ingestão através do estômago e do trato digestivo. O termo "intravesical" é utilizado, de preferência no seu sentido convencional para significar a distribuição de um fármaco diretamente para dentro da bexiga. O termo "parenteral" significa de preferência a distribuição pela passagem de um fármaco para dentro da corrente sangüínea sem ter primeiramente de passar através do canal alimentar, ou pelo trato digestivo. A administração parenteral pode ser de preferência "subcutânea", referindo à distribuição de um fármaco sob a pele. Outra forma de distribuição parenteral de um fármaco é "intramuscular", de preferência referindo-se à distribuição de um fármaco por administração para dentro do tecido muscular. Outra forma de distribuição parenteral de fármacos é "intradérmica", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco por administração para dentro da pele. Uma forma adicional de distribuição parenteral de fármacos é "intravenosa", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco para dentro de uma veia. Uma forma adicional de distribuição parenteral de fármacos é "intra-arterial", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco por administração para dentro de uma artéria. Outra forma de distribuição parenteral de fármacos é a "transdérmica", referindo-se, de preferência à distribuição de um fármaco por passagem do fármaco através da pele e para dentro da corrente sangüínea. Outra forma de distribuição parenteral de fármacos é "intratecal", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco diretamente para dentro do espaço intratecal (onde o fluido escoa ao redor do cordão espinhal). Ainda outra forma de distribuição parenteral de fármacos é "transmucosa", referindo-se de preferência à administração de um fármaco para a superfície da mucosa de um indivíduo, de tal modo que o fármaco atravessasse o tecido da mucosa e para dentro da corrente sangüínea do indivíduo. A distribuição transmucosa de fármacos pode ser "bucal" ou "transbucal", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco pela passagem através da mucosa da boca de

um indivíduo e para dentro da corrente sangüínea. Outra forma de distribuição transmucosa de fármacos é a distribuição "lingual" de fármacos, que se refere de preferência à distribuição de um fármaco pela passagem de um fármaco através da língua de um indivíduo e para dentro da corrente sangüínea. Outra forma de distribuição transmucosa de fármacos é a distribuição "sublingual" de fármacos, que se refere de preferência à distribuição de um fármaco pela passagem de um fármaco através da mucosa sublingual de um indivíduo e para dentro da corrente sangüínea. Outra forma de distribuição transmucosa de fármacos é a distribuição "nasal" ou "intranasal" de fármacos, referindo-se à distribuição de um fármaco através da mucosa nasal de um indivíduo e para dentro da corrente sangüínea. Uma forma adicional de distribuição transmucosa de fármacos é a distribuição "retal" ou "transretal" de fármacos, referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco pela passagem de um fármaco através da mucosa retal de um indivíduo e para dentro da corrente sangüínea. Outra forma de distribuição transmucosa de fármacos é "uretral" ou "transuretral", referindo-se de preferência à distribuição do fármaco para dentro da uretra, de tal modo que o fármaco entre em contato e atravesse a parede da uretra. Uma forma adicional de distribuição transmucosa de fármacos é a distribuição "vaginal" ou "transvaginal", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco pela passagem de um fármaco através da mucosa vaginal de um indivíduo e para dentro da corrente sangüínea. Uma forma adicional de distribuição transmucosa de fármacos é a distribuição "perivaginal", referindo-se de preferência à distribuição de um fármaco através do tecido vaginolabial e para dentro da corrente sangüínea.

O termo "inalação" é utilizado, de preferência, em seu sentido convencional para significar a distribuição de uma forma em aerossol do fármaco pela passagem através do nariz ou da boca durante a inalação e passagem do fármaco através das paredes dos pulmões.

As administrações particularmente preferidas dos antagonistas de cininas aqui descritos é a administração local ou sistêmica. Dentre as várias formas de administração sistêmica, a injeção intravenosa é particularmente útil.

Os versados nessas técnicas devem reconhecer que a presente invenção podem ser usada também em medicina veterinária. A dose exata dependerá do distúrbio a ser tratado e deve ser determinável pelos versados nessas técnicas usando técnicas conhecidas. Um "paciente" para os propósitos da presente invenção, isto é, a quem um composto ou uma composição farmacêutica como aqui definida é administrado de acordo com a presente invenção, inclui assim também animais. Assim sendo, os compostos, composições farmacêuticas e métodos métodos são aplicáveis também a aplicações veterinárias, incluindo diagnóstico(s), procedimentos e métodos diagnósticos, bem como procedimentos e métodos de incrementos da dose. Por exemplo, as aplicações veterinárias incluem, porém sem limitações, animais caninos, bovinos, felinos, porcinos, caprinos, eqüinos, e ovinos, bem como outros animais domesticados, incluindo répteis, tais como iguanas, tartarugas e cobras, pássaros tais como pintassilgos, e membros da família de papagaios, lagomorfos tais como coelhos, roedores, tais como ratos, camundongos, porquinhos-da-índia, macacos, *hamsters*, anfíbios, peixes e artrópodes. Animais não-domesticados valiosos, tais como animais de zoológicos, também podem ser tratados. Na modalidade preferida, o paciente é um mamífero, e na modalidade mais preferida, o paciente é ser humano.

Deve-se assinalar que, neste realtório descritivo e nas realizações apensadas, as formas singulares "um", "uma", e "o" e "a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente de outra forma. Assim sendo, por exemplo, a referência "agonista" ou "um agente farmacologicamente ativo" inclui um único agente ativo, bem como dois ou mais agentes ativos diferentes em combinação.

A presente invenção será agora ilustrada adicionalmente pelas figuras, exemplos e pela listagem de seqüências, que se seguem, a partir dos quais outras características, modalidades e vantagens poderão advir, onde:

A Figura 1 ilustra um diagrama que indica o efeito dependente da dose de Icatibant sobre o intervalo de intercontrações (ICI) em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético, em comparação com veículo e controle positivo (aspirina), onde em cada um dos grupos

(referencial, pré-tratamento, 0-5 min, 6-20 min, 21-40 min e 41-60 min), a ordem das colunas representando os compostos testados é a seguinte (da esquerda para a direita): veículo (0,9% de NaCl, 5 mL/kg), aspirina 10 mg/kg, oxibutinina 1 mg/kg, lcatibant 0,2 mg/kg, lcatibant 1 mg/kg, lcatibant 5 mg/kg, lcatibant^a 1 mg/kg, R715 1 mg/kg, veículo^b, lcatibant^b 1 mg/kg;

A Figura 2 ilustra um diagrama que ilustra o efeito dependente da dose de lcatibant sobre a capacidade da bexiga em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético, em comparação com veículo e controle positivo (aspirina), onde em cada um dos grupos (referencial, pré-tratamento, 0-5 min, 6-20 min, 21-40 min e 41-60 min) a ordem das colunas representando os vários compostos testados é a seguinte (da esquerda para a direita): veículo (0,9% de NaCl 5 ml/kg), aspirina 10 mg/kg, oxibutinina 1 mg/kg, lcatibant 0,2 mg/kg, lcatibant 1 mg/kg, lcatibant 5 mg/kg, lcatibant^a 1 mg/kg, R715 1 mg/kg, veículo^b, lcatibant^b 1 mg/kg; e

A Figura 3 ilustra um diagrama que indica o efeito de lcatibant sobre a pressão micção em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético, em comparação com veículo e controle positivo (aspirina), onde em cada um dos grupos (linha de base, pré-tratamento, 0-5 min, 6-20 min, 21-40 min e 41-60 min) a ordem das colunas representando os vários compostos testados é a seguinte (da esquerda para a direita): veículo (0,9% de NaCl 5 ml/kg), aspirina 10 mg/kg, oxibutinina 1 mg/kg, lcatibant 0,2 mg/kg, lcatibant 1 mg/kg, lcatibant 5 mg/kg, lcatibant^a 1 mg/kg, R715 1 mg/kg, veículo^b, lcatibant^b 1 mg/kg.

As abreviaturas aqui utilizadas para aminoácidos correspondem ao código de três letras costumeiro na química de peptídeos, como descrito em *Eur. J. Biochem.* 138:9 (1984). Outras abreviaturas utilizadas estão listadas abaixo:

Aeg	N-(2-aminoetil)-glicina
Cpg	Ciclopentilglicila
30 Fmoc	9-Fluorenilmetiloxycarbonila
Nal	2-Naftilalanila
Oic	Cis,endo-octaidroindol-2-carbonila

	Thi	2-Tienilalanila
	Tic	1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-il-carbonila
	Hyp	Trans-4-hidróxi-L-prolina
	D-HypE(transpropila)	Trans-4-propilóxi-D-prolina
5	Arg(Tos)	Ácido 2-amino-5-(N-tosil)-guanidinopentanóico
	Tos ou tosyl	4-Toluenossulfonila
	Aoc	Cis,endo-2-azabíciclo[3.3.0]octano-3-S-carbonila
	Aeg(Fmoc)	N-(2-(Fmoc)aminoetil)-glicina
	Ac	Acetila
10	Orn	Ornitina
	Igl	Alfa-(2-indanil)-glicina
	F5F	Pentafluorofenilalanina
	Ala	Alanina
	Cys	Cisteína
15	Asp	Ácido aspártico
	Glu	Ácido glutâmico
	Phe	Fenilalanina
	Gly	Glicina
	His	Histidina
20	Ile	Isoleucina
	Lys	Lisina
	Leu	Leucina
	Met	Metionina
	Asn	Asparagina
25	Pro	Prolina
	Gln	Glutamina
	Arg	Arginina
	Ser	Serina
	Thr	Treonina
30	Val	Valina
	Trp	Triptofano
	Tyr	Tirosina

Exemplo 1: Efeito de Icatibant sobre o modelo de rato de irritação da bexiga por ácido acético

Objetivo e Objetivação

O objetivo deste estudo foi determinar a capacidade de Icatibant para melhorar a função da bexiga no modelo do rato de irritação da bexiga induzida por ácido acético, um modelo comumente usado de Bexiga Hipertrofica (OAB, Shinozaki *et al.*, *Biomed. Res.* 26(1):29-33 (fevereiro de 2005); Mitsui *et al.*, *J. Neurophysiol.* 86(5):2276-84 (novembro de 2001); Yu & de Groat, *Brain Res.* 807(1-2):11-8 (outubro de 1998); Oki *et al.*, *Journal of Urology* 173(4):1395-1399 (abril de 2005); Atala, A., *Journal of Urology* 170(5):1701-1702 (novembro de 2003). Particularmente, o presente estudo utilizou Icatibant como um antagonista exemplificativo de receptor de cinina B2 e caracterizou seus efeitos sobre a capacidade da bexiga, intervalo de intercontrações (frequência de esvaziamento) e pressão de micção.

15 Materiais e Métodos

Grupos de 5 ratos Wistar fêmeas pesando 250 a 300 g, anestesiados com 1,2 g/kg de uretano por via intraperitoneal em 5 mL/kg, foram usados. Um catéter de polietileno (PE50) foi implantado dentro da bexiga para infusão de solução salina ou ácido acético através de uma torneira trifurcada à qual um transdutor de pressão é conectado para medir a pressão da bexiga (mm de Hg). A solução salina a 37°C foi infundida para dentro da bexiga em uma vazão constante até que a cistometrografia fique estável. Depois disso, a instilação de ácido acético a 0,2% para dentro da bexiga urinária foi iniciada. Icatibant (1 mg/kg), veículo (1 mL/kg), bem como controle positivo (aspirina, 10 mg/kg) foram administrados por via intravenosa (IV) por intermédio de um catéter de PE-10 em uma veia femoral 5 minutos depois do primeiro ciclo de micção, após o início da infusão de ácido acético. Os seguintes parâmetros foram medidos continuamente por uma hora depois de iniciado o tratamento: intervalo de intercontrações (ICI, minutos, definido como o tempo entre dois ciclos de esvaziamento), pressão limite (mm de Hg), capacidade da bexiga (mL), volume de micção (mL), e pressão de micção (mm de Hg). O volume da micção é derivado a partir do peso da urina

excretada, medido por uma balança colocada embaixo do rato.

Análise dos Dados

O teste t de Student pareado foi aplicado para a comparação entre o tempo antes e depois do tratamento com a substância em teste ou com veículo. Para tornar significantes as diferenças entre o grupo com a substância em teste e o grupo de controle com veículo, foi usado o teste de Dunnett. As diferenças são consideradas significantes em $P < 0,05$.

Resultados e Conclusões

O efeito de Icatibant sobre o intervalo de intercontrações (ICI) em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético, em comparação com veículo e controle positivo (aspirina) está representado na Figura 1. O intervalo de intercontrações no grupo tratado com Icatibant aumenta de forma independente com a dose em comparação com o grupo de veículo.

O efeito de Icatibant sobre a capacidade da bexiga em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético, em comparação com o veículo e o controle positivo (aspirina) está representado na Figura 2. A capacidade da bexiga aumenta de forma dependente da dose no grupo tratado com Icatibant, em comparação com o grupo do veículo.

O efeito de Icatibant sobre a pressão de micção em diferentes pontos no tempo depois da infusão de ácido acético, em comparação com o veículo e com o controle positivo (aspirina) está representado na Figura 3. Não há qualquer decréscimo na pressão de micção, indicando que não há qualquer risco de desenvolver síndromes de retenção de urina para o tratamento com Icatibant em comparação com anticolinérgicos.

Sumário

Icatibant, quase na dose relativamente baixa de 1mg/kg, foi capaz de dobrar o intervalo entre duas contrações de micção e capacidade da bexiga, sem qualquer mudança da pressão de micção. Estas descobertas indicam fortemente uma eficácia de antagonistas de receptores de cininas B2, para instabilidades do detrusor associadas à bexiga hiperativa (OAB) em pacientes humanos.

Exemplo 2: Efeito de antagonistas dos receptores de cinina B1R e B2R bem como de oxibutinina e do agente paralisante de fibras C capsaicina no modelo do rato de irritação da bexiga com ácido acético

Objetivo e Objetivação

- 5 O objetivo deste estudo foi comprovar ainda mais a objetivação para a eficácia de antagonistas de receptores de cinina em doenças do trato urinário inferior. Portanto, a capacidade de Icatibant e R-715 (um antagonista de B1R) para melhorar a função da bexiga no modelo do rato usado comu-
- 10 Exemplo 1) foi determinada. Além disso, testou-se a oxibutinina terapêutica padrão OAB quanto à eficácia neste modelo e testou-se a capsaicina (um agente paralisante de fibras C) para comprovar que a ativação de fibras C patológicas neste modelo realmente é o principal gatilho para disfunção da bexiga. Além disso, o efeito de um pré-tratamento com Icatibant (antes da
- 15 aplicação de ácido acético) foi testado para comprovar que o modo de ação recém-descoberto de antagonistas de B2R neste modelo não está relacionado ao potencial antiinflamatório conhecido desta molécula. Particularmen-
- 20 73(12):1759-64 (dezembro de 1995)) como antagonistas exemplificativos de B2R e B1R antagonistas, respectivamente) sobre a capacidade da bexiga e intervalo de intercontrações.

Materiais e Métodos

- 25 Grupos de 5 ratos Wistar fêmeos pesando 250 a 300 g, anestesiados com 1,2 g/kg de uretano por via intraperitoneal em 5 mL/kg foram usados. Um catéter de polietileno (PE50) foi implantado dentro da bexiga para a infusão de solução salina ou ácido acético através de uma torneira trifurcada à qual um transdutor de pressão é conectado para medir a pressão da bexiga (mm de Hg). A solução salina a 37°C foi infundida para dentro da be-
- 30 xiga em uma vazão constante até que a cistometrografia estabilizasse em 60 minutos. Subseqüentemente, ácido acético a 0,2% foi infundido para dentro da bexiga. Os compostos em teste ou veículo (5 mL/kg) foram administrados

por via intravenosa por intermédio de um catéter de PE-10 na veia femoral 5 minutos depois do primeiro ciclo de micção, após a instilação intravesical de ácido acético; em um grupo de tratamento, acetato de Icatibant foi dado por via intravenosa 30 minutos antes do ácido acético; em dois grupos de tratamento, os animais foram tratados com capsaicina a 25 mg/kg por via subcutânea e uma segunda dosagem (12 horas depois da primeira dosagem) de 50 mg/kg por via subcutânea para retirar aferentes de fibras C 4 dias antes do experimento com veículo ou acetato de Icatibant. Os seguintes parâmetros foram medidos continuamente durante o início referencial por até uma hora depois da dosagem: capacidade da bexiga (μL), intervalo de intercontrações (ICI, em minutos, tempo entre dois ciclos de esvaziamento), pressão de micção (mm de Hg), volume de micção (mL, derivado a partir do peso da urina excretada, medido por uma balança colocada embaixo do rato) e pressão sangüínea (mm de Hg).

Grupo	Artigo em Teste	Via	Concentração mg/mL	Dosagem		Ratos (fêmeos)
				mL/kg	mg/kg	
1	Veículo (NaCl a 0,9%)	iv	NA	5	NA	5
2	Aspirina	iv	2	5	10	5
3	Cloridrato de oxibutinina	iv	0,2	5	1	5
4	Acetato de Icatibant	iv	0,04	5	0,2	5
5	Acetato de Icatibant	iv	0,2	5	1	5
6	Acetato de Icatibant	iv	1	5	5	5
7	Acetato de Icatibant ^a	iv	0,2	5	1	5
8	R-715	iv	0,2	5	1	5
9	Veículo ^b (NaCl a 0,9%)	iv	NA	5	NA	5
10	Acetato de Icatibant ^b	iv	0,2	5	1	5
^a : Composto dado por via intravenosa 30 min antes de iniciar a infusão intravesical de ácido acético. ^b : Tratado com capsaicina a 25 mg/kg e 50 mg/kg por via subcutânea (5 dias e 4 dias antes do experimento, respectivamente)						

15 **Tabela 1:** Desenho do Estudo e Concentrações das Substâncias em Teste Usadas no Estudo

Análise dos Dados

O teste t de Student pareado foi aplicado para a comparação entre o tempo antes e depois do tratamento com a substância em teste ou com veículo. Para tornar significantes as diferenças entre o grupo com a substância em teste e o grupo de controle com veículo, foi usado o teste de Dunnett. As diferenças são consideradas significantes em $P < 0,05$.

Resultados e Conclusões

O efeito do tratamento com diferentes agentes sobre o intervalo de intercontrações (ICI) em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético está representado na Figura 1. A aplicação de ácido acético resulta em um acentuado decréscimo do ICI. Em contraste com o grupo de veículo, o ICI aumenta depois do tratamento com três concentrações diferentes de Icatibant (0,2 mg/kg, 1 mg/kg e 5 mg/kg) e com o controle positivo aspirina. Não há qualquer dependência da dose com Icatibant, os feitos máximos já foram atingidos na dose mais baixa de Icatibant usada, 0,2 mg/kg). A oxibutininina, um terapêutico padrão para OAB indica, se tanto, apenas ligeiros efeitos positivos sobre ICI. O pré-tratamento com Icatibant (30 minutos antes da infusão intravesical de ácido acético) inibe intensamente o decréscimo de ICI imediatamente depois do início da infusão do ácido acético. Isto comprova que seu modo de ação recém-descoberto neste modelo não se deve principalmente às propriedades antiinflamatórias de antagonistas de B2R porque não se espera uma resposta antiinflamatória imediatamente depois da infusão de ácido acético, mas Icatibant ainda é eficaz neste ponto no tempo. O antagonista de B1R R-715 torna-se eficaz durante o tempo de estudo, mas os efeitos positivos sobre ICI são retardados em comparação com Icatibant. Isto corresponde bem à indução da expressão de B1R pela ativação de B2R e outros gatilhos, como descrito na literatura (Leeb-Lundberg *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 57(1): 27-77 (março de 2005)). O pré-tratamento com capsaicina leva à dessensibilização de fibras C e resulta em uma inibição do decréscimo de ICI disparado por ácido acético. Esta descoberta comprova que a disfunção da bexiga neste modelo é disparada principalmente pela ativação de fibras C patológicas. Devido ao fato de que o pré-

tratamento com Icatibant leva a uma melhora altamente similar da função da bexiga e o tratamento com Icatibant ou com antagonista de B1R também se torna eficaz, isto comprova o presente modo de ação recém-descoberto para antagonistas de cininas em doenças de disfunção da bexiga.

- 5 O efeito do tratamento com diferentes agentes sobre a capacidade da bexiga em diferentes pontos no tempo depois do início da infusão de ácido acético está representado na Figura 2. A aplicação de ácido acético resulta em um forte decréscimo da capacidade da bexiga. O tratamento com Icatibant (0,2 mg/kg, 1 mg/kg e 5 mg/kg), com antagonista de B1R, R-715, e
10 com o controle positivo aspirina aumenta a capacidade da bexiga até atingir os níveis basais 41-60 minutos depois do início do tratamento. O agente terapêutico oxibutinina padrão para OAB não apresenta quaisquer efeitos significativos. O pré-tratamento com Icatibant ou capsaicina (30 minutos antes da aplicação de ácido acético) bloqueia completamente o decréscimo da
15 capacidade da bexiga, induzido pelo ácido acético. Novamente, isto comprova o presente modo de ação recém-descoberto para antagonistas de cininas (particularmente para antagonistas de B2R).

- O efeito do tratamento com diferentes agentes sobre a pressão de micção em diferentes tempos no tempo depois do início da infusão de
20 ácido acético está representado na Figura 3. Não há qualquer decréscimo significativo sobre a pressão de micção, indicando que não há qualquer risco do desenvolvimento de síndromes de retenção de urina com antagonistas de cininas, como discutido para alguns anticolinérgicos.

Sumário

- 25 Depois da disfunção da bexiga induzida por ácido acético, os antagonistas de cininas Icatibant (antagonista de B2R) e R-715 (antagonista de B1R) foram capazes de duplicar o intervalo entre duas contrações de micção e foram capazes de triplicar a capacidade da bexiga, sem qualquer mudança da pressão de micção. 41 – 60 minutos depois do tratamento com
30 antagonistas de cininas, os níveis basais (antes da infusão de ácido acético) foram atingidos com ambos antagonistas de cininas. Icatibant foi mais eficaz por causa de uma resposta ligeiramente retardada ao antagonista de B1R,

- R-715, o que pode ser explicado pela necessidade de indução de B1R depois da ativação de B2R. Poderia ser comprovado pelo pré-tratamento com capsaicina, que a disfunção da bexiga neste modelo está relacionada principalmente à ativação de fibras C patológicas. O pré-tratamento com Icatibant
- 5 resulta em uma inibição completa da disfunção da bexiga induzida por ácido acético, e isto comprova (junto com a eficácia de antagonistas de receptores de cininas, caso aplicados, depois da infusão de ácido acético) o presente modo de ação recém-descoberto para antagonistas de receptores de cininas em disfunções da bexiga, particularmente para instabilidades do detrusor
- 10 associadas com bexiga hiperativa (OAB) em pacientes humanos.

As características da presente invenção descritas no relatório descritivo, nas reivindicações, e nas listagens de seqüências e/ou nos desenhos podem, separadamente e em qualquer combinação delas, se materializar para realizar a invenção e várias de suas formas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um antagonista de receptores de cininas para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de disfunção da bexiga, onde o receptor de cinina é selecionado no grupo que compreende os receptores B1 e B2.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, onde o receptor de cinina é o receptor B1.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, onde o antagonista do receptor de cinina é selecionado no grupo que compreende

- 10 Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ ID Nº: 1),
Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ ID Nº: 2),
Ac-Lys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (SEQ ID Nº: 3),
Ac-Om-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (SEQ ID Nº: 4),
H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic—OH (SEQ ID Nº: 5),
15 H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH (SEQ ID Nº: 6),
2-[1-(3,4-Dicloro-benzenossulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-N-{2-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-etil}acetamida,
N-{2-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-fenil]-etil}-2-[1-(naftalina-2-sulfonil)-3-oxo-1,2,3,4-tetraidro-quinoxalin-2-il]-acetamida,
20 3-(3,4-Diclorofenil)-N-{1-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-benzil]-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil}-3-(naftalina-2-sulfonilamino)-propionamida,
Metil éster do ácido 4'-(1-{3-[(2,2-diflúor-ciclopropanocarbonil)-amino]-4-metil-piridina-2-ilamino}-etil)-5-metil-bifenil-2-carboxílico,
N-(4-cloro-2-{1-[3'-flúor-2'-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-bifenil-4-il]-etilamino}-piridina-3-il)-3,3,3-triflúor-propionamida,
25 3-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-N-[2-[4-(2,6-dimetil-piridina-1-ilmetil)-fenil]-1-(isopropil-metil-carbamoil)-etil]-3-(6-metóxi-naftalina-2-sulfonilamino)-propionamida,
{2-(2,2-Difenil-etilamino)-5-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
30 {2-(2,2-Difenil-etilamino)-5-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piperidina-1-sulfonil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

Metil éster do ácido 4'-[({1-[(pirimidina-5-carbonil)-amino]-ciclopropanocarbonil}-amino)-metil]-bifenil-2-carboxílico,

Metil éster do ácido 4'-[({1-[(5-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-ciclopropanocarbonil}-amino)-metil]-bifenil-2-carboxílico,

- 5 N-[4-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-benzil]-2-{2-[(4-metóxi-2,6-dimetil-benzenossulfonil)-metilamino]-etóxi}-N-metil-acetamida,

Metil éster do ácido 3,3'-difluór-4'-[5-(4-piridina-4-il-piperazina-1-carbonil)-piridina-2-ilamino]metil]-bifenil-2-carboxílico,

- 10 Metil éster do ácido 3,3'-difluór-4'-[5-(4-alquila inferior-metil-piperazina-1-carbonil)-piridina-2-ilamino]metil]-bifenil-2-carboxílico, e

N-[6-(t-butilaminometil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-2-[1-(3-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidin-2-il]-acetamida.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, onde o receptor de cinina é o receptor B2.

- 15 5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, onde o antagonista do receptor de cinina é selecionado no grupo que compreende
MEN 11270,

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

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic—Arg-OH (SEQ ID Nº: 8),

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

4-{2-[[{3-(3-Bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]-piridina-8-iloximetil)-2,4-diclorofenil}-metil-carbamoil]-metil)-carbamoil]-vinil}-N,N-dimetil-benzamida,
3-(6-Acetilamino-piridina-3-il)-N-([2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-iloximetil)-fenil]-metil-carbamoil)-metil)-acrilamida,

- 25 [3-(4-carbamimidoil-benzoil-amino)-propil]-amida do ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico,
Bradizida,

4-(4-{1-[2,4-Dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolina-8-iloximetil)-benzenossulfonil]-pirrolidina-2-carbonil}-piperazina-1-carbonil)-benzamidina,

- 30 2-[5-(4-Ciano-benzoil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-iloximetil)-fenil]-N-metil-acetamida, e

[4-Amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-benzenossul-

fonilamino]-tetraidro-pirano-4-carbonil]-piperazina-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amônio.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 4, onde o antagonista de receptor de cinina é um peptídeo da fórmula (I)



5 no qual:

Z é (a₁) hidrogênio, alquila de C₁-C₈, alcanóila de C₁-C₈, alcóxi(C₁-C₈)-carbonila, cicloalquila de C₃-C₈, cicloalcanoíla de C₄-C₉ ou alquil(C₁-C₈)-sulfonila,

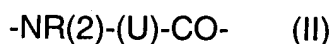
10 onde 1, 2 ou 3 átomos de hidrogênio em cada caso são de forma opcional, individual, e independente substituídos por 1, 2 ou 3 radicais idênticos ou diferentes selecionados no grupo que consiste em carboxila, NHR(1), [(alquil(C₁-C₄))NR(1) ou [(aril(C₆-C₁₀)-alquil(C₁-C₄))NR(1), onde R(1) é hidrogênio ou um grupo protetor de uretano, alquila de C₁-C₄, alquil(C₁-C₈)-amino, aril(C₆-C₁₀)-alquil(C₁-C₄)-amino, hidroxila, alcóxi de C₁-C₄, halogênio, dialquil(C₁-C₈)-amino, di[aril(C₆-C₁₀)-alquil(C₁-C₄)]-amino, carbamoíla, ftalimido, 15 1,8-naftalimido, sulfamoíla, alcóxi(C₁-C₄)-carbonila, arila de C₆-C₁₄ e aril(C₆-C₁₀)-alquila de (C₁-C₅),

ou onde 1 átomo de hidrogênio em cada caso é opcionalmente substituído por um radical selecionado no grupo que consiste em cicloalquila de C₃-C₈, 20 alquil(C₁-C₆)-sulfonila, alquil(C₁-C₆)-sulfinila, aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₄)-sulfonila, aril(C₆-C₁₄)-alquil(C₁-C₄)-sulfinila, arila de C₆-C₁₄, arilóxi de C₆-C₁₄, heteroarila de C₃-C₁₃, e heteroarilóxi de C₃-C₁₃,

e 1 ou 2 átomos de hidrogênio são substituídos por 1 ou 2 radicais idênticos ou diferentes selecionados no grupo que consiste em carboxila, amino, alquil(C₁-C₈)-amino, hidroxila, alcóxi de C₁-C₈, halogênio, dialquil(C₁-C₈)-amino, carbamoíla, alcóxi(C₁-C₄)-carbonila, arila de C₆-C₁₄ e aril(C₆-C₁₄)-alquila de (C₁-C₅);

(a₂) arila de C₆-C₁₄, aroíla de C₇-C₁₅, aril(C₆-C₁₄)-sufonila, heteroarila de C₃-C₁₃ ou heteroaroiíla de C₃-C₁₃; ou

- (a₃) carbamoíla que pode ser opcionalmente substituída no nitrogênio com alquila de C₁-C₈, arila de C₆-C₁₄, ou aril(C₆-C₁₄)-alquila de C₁-C₅;
 onde nos radicais dos itens (a₁), (a₂) e (a₃) os grupos arila, heteroarila, aroíla, arilsulfonila e heteroaróila são opcionalmente substituídos com 1, 2, 3 ou
 5 4 radicais selecionados individual e independentemente no grupo que consiste em carboxila, amino, nitro, alquil(C₁-C₈)-amino, hidroxila, alquila de C₁-C₆, alcóxi de C₁-C₆, arila de C₆-C₁₄, aroíla de C₇-C₁₅, halogênio, ciano, dialquil(C₁-C₈)-amino, carbamoíla, sulfamoíla e alcóxi(C₁-C₆)-carbonila;
 P é uma ligação covalente ou um radical de fórmula II



- 10 onde

R(2) é hidrogênio, metila ou um grupo protetor de uretano,

U é cicloalquilideno de C₃-C₈, arilideno de C₆-C₁₄, heteroarilideno de C₃-C₁₃, aril(C₆-C₁₄)-alquilideno de C₁-C₆, que podem ser de forma opcional, individual e independente substituídos, ou [CHR(3)]_n,

- 15 onde n é qualquer número inteiro entre 1 e 8, de preferência qualquer número inteiro entre 1 e 6,

qualquer R(3) é selecionado independente e individualmente no grupo que compreende hidrogênio, alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, heteroarila de C₃-C₁₃, e, desde que R(3) seja diferente de hidrogênio, a

- 20 alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, e a heteroarila de C₃-C₁₃ são opcionalmente monossustituídas com amino, amino substituído, amidino, amidino substituído, hidroxila, carbamoíla, guanidino, guanidino substituído, ureído, mercapto, metilmercapto, fenila, 4-clorofenila, 4-fluorofenila, 4-nitrofenila, 4-metoxifenila, 4-hidroxifenila, ftalimido, 1,8-naftalimido, 4-imidazolila, 3-indolila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila ou
 25 ciclohexila,

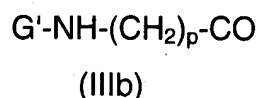
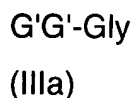
ou

onde R(2) e R(3), em conjunto com os átomos que os portam, formam um sistema anelar mono-, bi- ou tricíclico que tem 2 a 15 átomos de carbono;

A é definido como P;

B é um aminoácido básico na configuração L ou D, que pode ser substituído na cadeia lateral;

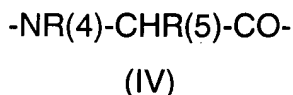
C é um composto da fórmula IIIa ou IIIb



5 onde

P é qualquer número inteiro entre 2 e 8, e

qualquer G' é independentemente um radical da fórmula IV



onde

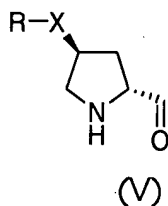
10 R(4) e R(5), em conjunto com os átomos que os portam, formam um sistema anelar mono-, bi- ou tricíclico que tem 2 a 15 átomos de carbono;

E é um radical de um aminoácido alifático ou alicíclico-alifático neutro, ácido ou básico;

F é independentemente um do outro um radical de um aminoácido alifático

15 ou aromático neutro, ácido ou básico que pode ser substituído na cadeia lateral, ou uma ligação covalente;

(D)Q é D-Tic, D-Phe, D-Oic, D-Thi ou D-Nal, sendo qualquer um deles opcionalmente substituído com halogênio, metila ou metóxi, ou é um radical da fórmula (V) abaixo



20 onde

X é oxigênio, enxofre ou uma ligação covalente;

R é hidrogênio, alquila de C₁-C₈, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, a-
ril(C₆-C₁₄)-alquila de C₁-C₄, onde o sistema alicíclico pode ser opcionalmente

substituído com halogênio, metila ou metóxi;

G é definido como G' acima ou é uma ligação covalente;

F' é definido como F, é um radical $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$, onde $q = 2$ a 8 , ou, se G não é uma ligação direta, é uma ligação direta;

5 I é $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ ou NHC_2H_5 ;

K é o radical $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-$, onde $x = 1$ a 4 , ou é uma ligação covalente; e

M é definido como F,

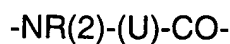
ou um seu sal fisiologicamente tolerável.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, onde o peptídeo é um

10 peptídeo da fórmula I, onde

Z é como definido acima no item (a₁), (a₂) ou (a₃), de preferência hidrogênio;

P é uma ligação covalente ou um radical da fórmula II



(II)

onde

U é $\text{CHR}(3)$,

15 R(3) é como definido acima, e

R(2) é H ou CH_3 ,

A é uma ligação covalente,

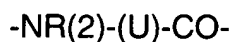
ou um seu sal fisiologicamente tolerável.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, de preferência 7,

20 onde

Z é como definido acima no item (a₁), (a₂) ou (a₃), de preferência hidrogênio;

P é uma ligação covalente ou um radical da fórmula (II)



(II)

onde

U é $\text{CHR}(3)$, e

- R(3) é individual e independentemente selecionado no grupo que compreende hidrogênio, alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, heteroarila de C₃-C₁₃, e, desde que R(3) seja diferente de hidrogênio, a alquila de C₁-C₆, cicloalquila de C₃-C₈, arila de C₆-C₁₄, e a heteroarila de C₃-C₁₃ são
- 5 opcionalmente monossubstituídas com amino, amino substituído, hidroxila, carboxila, carbamoila guanidino, guanidino substituído, ureído, mercapto, metil-mercapto, fenila, 4-clorofenila, 4-fluorofenila, 4-nitrofenila, 4-metoxifenila, 4-hidroxifenila, ftalimido, 4-imidazolila, 3-indolila, 2-tienila, 3-tienila, 2-piridila, 3-piridila ou ciclohexila,
- 10 ou
- onde R(2) e R(3), em conjunto com os átomos que os portam, formam um sistema anelar mono-, bi- ou tricíclico que tem 2 a 15 átomos de carbono;
- R(2) é H ou CH₃;
- A é uma ligação covalente;
- 15 (D)Q é D-Tic.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, de preferência 8, onde o peptídeo é
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 10),
- para- guanidobenzoil-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID
- 20 Nº:11),
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(transpropil)-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 12),
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH (SEQ ID Nº: 13),
- H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 14),
- 25 H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 15),
- H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 16),
- H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 17),
- Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 18),
- Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº:
- 30 19),
- Fmoc-ε-aminocaproil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 20),

Benzoil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 21),
Ciclohexil-carbonil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 22),

Fmoc-Aeg(Fmoc)-D-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 23),

Fmoc-Aeg(Fmoc)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 24),

Indol-3-il-acetil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 25),

dibenzil-acetil-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 26),

ou um seu sal fisiologicamente tolerável.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, onde o peptídeo é

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 10), ou

para- guanidobenzoil-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 11), de preferência

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ ID Nº: 10),

ou um seu sal fisiologicamente tolerável.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, onde a disfunção da bexiga está associada a um ou mais padrões de doenças selecionadas no grupo que compreende frequência urinária, urgência urinária, disúria, incontinência urinária, enurese, perda de função da bexiga, e noctúria.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, onde a disfunção de bexiga está associada à frequência urinária.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 11, onde a disfunção de bexiga está associada à urgência urinária.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 11, onde a disfunção de bexiga está associada à incontinência urinária.

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, onde a disfunção da bexiga está correlacionada com e/ou é causada por um ou mais distúrbios selecionado no grupo que compreende hiperplasia prostá-

tica neurogênica, miogênica, neoplásica, de preferência benigna, distúrbios metabólicos e idiopáticos, hipertrofia prostática, desregulação hormonal, obstrução da bexiga em virtude de cirurgia ou lesão, mudanças anatômicas do trato urogenital, esclerose múltipla, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, diabetes e envelhecimento.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, onde a disfunção da bexiga está correlacionada com e/ou é causada por distúrbios neurogênicos.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 15, onde a disfunção da bexiga está correlacionada com e/ou é causada por distúrbios miogênicos e/ou inflamatórios.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 15, onde a disfunção da bexiga está correlacionada com e/ou é causada por distúrbios idiopáticos.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 15, onde a disfunção da bexiga está correlacionada com e/ou é causada por distúrbios neoplásicos e/ou metabólicos, ou está associada a diabetes ou envelhecimento.

20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, onde a disfunção da bexiga está correlacionada com a ativação e/ou sensibilização de fibras C, de preferência ativação e/ou sensibilização patológica de fibras C.

21. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, onde a disfunção da bexiga e/ou os padrões causadores das doenças não podem ser tratados ou prevenidos por um composto selecionado no grupo que compreende antagonistas colinérgicos, antagonistas adrenérgicos, agonistas adrenérgicos, agonistas de vasopressina, antagonistas de neurocininas, ativadores dos canais de potássio, analgésicos, doadores de NO, moduladores de Ca^{2+} , espasmolíticos, relaxantes musculares, antagonistas de receptores purinérgicos, inibidores de PDE, e moduladores de VR1.

22. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, onde o medicamento deve ser administrado a um paciente que dele necessita em uma quantidade terapeuticamente eficaz.

23. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, onde o medicamento está presente em uma forma de dosagem oral, onde

essa forma de dosagem oral é selecionado no grupo que compreende um pó, de preferência um pó dispersável, uma cápsula, um comprimido, uma solução e uma suspensão líquida.

24. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22,
5 onde o medicamento é para administração parenteral.

25. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22,
onde o medicamento é para administração local e/ou sistêmica.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22,
onde o medicamento é para administração ao paciente por uma via selecio-
10 nada no grupo que compreende administração intravenosa, subcutânea, in-
travesical, intramuscular, intratecal, nasal, retal, sublingual, transuretral, in-
travaginal, perivaginal, intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, e inala-
ção.

27. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26,
15 onde o medicamento compreende pelo menos um outro composto farmaceu-
ticamente ativo.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 27, onde o outro com-
posto farmaceuticamente ativo é selecionado no grupo que compreende an-
tagonistas colinérgicos, antagonistas adrenérgicos, agonistas adrenérgicos,
20 agonistas de vasopressina, antagonistas de neurocininas, ativadores dos
canais de potássio, analgésicos, doadores de NO, moduladores de Ca^{2+} ,
espasmolíticos, relaxantes musculares, antagonistas de receptores puriné-
rgicos, inibidores de PDE, e moduladores de VR1.

29. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28,
25 onde o antagonista de cinina e/ou o pelo menos um outro composto farma-
ceuticamente ativo estão presentes como um sal farmaceuticamente aceitá-
vel, um éster, amida, pró-fármaco ou um solvato farmaceuticamente ativo.

30. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29,
onde o antagonista de cinina é metabolizado para uma ou mais moléculas
30 farmaceuticamente ativas.

31. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30,
onde o medicamento compreende um carreador, diluente ou excipiente far-

maceuticamente aceitável.

32. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, onde o medicamento compreende múltiplas dosagens e/ou formas de administração individualizadas.

- 5 33. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, onde o medicamento é usado para o tratamento e/ou prevenção de disfunção da bexiga em animais.

FIG.1

Intervalo de Intercontrações (ICI) (min)

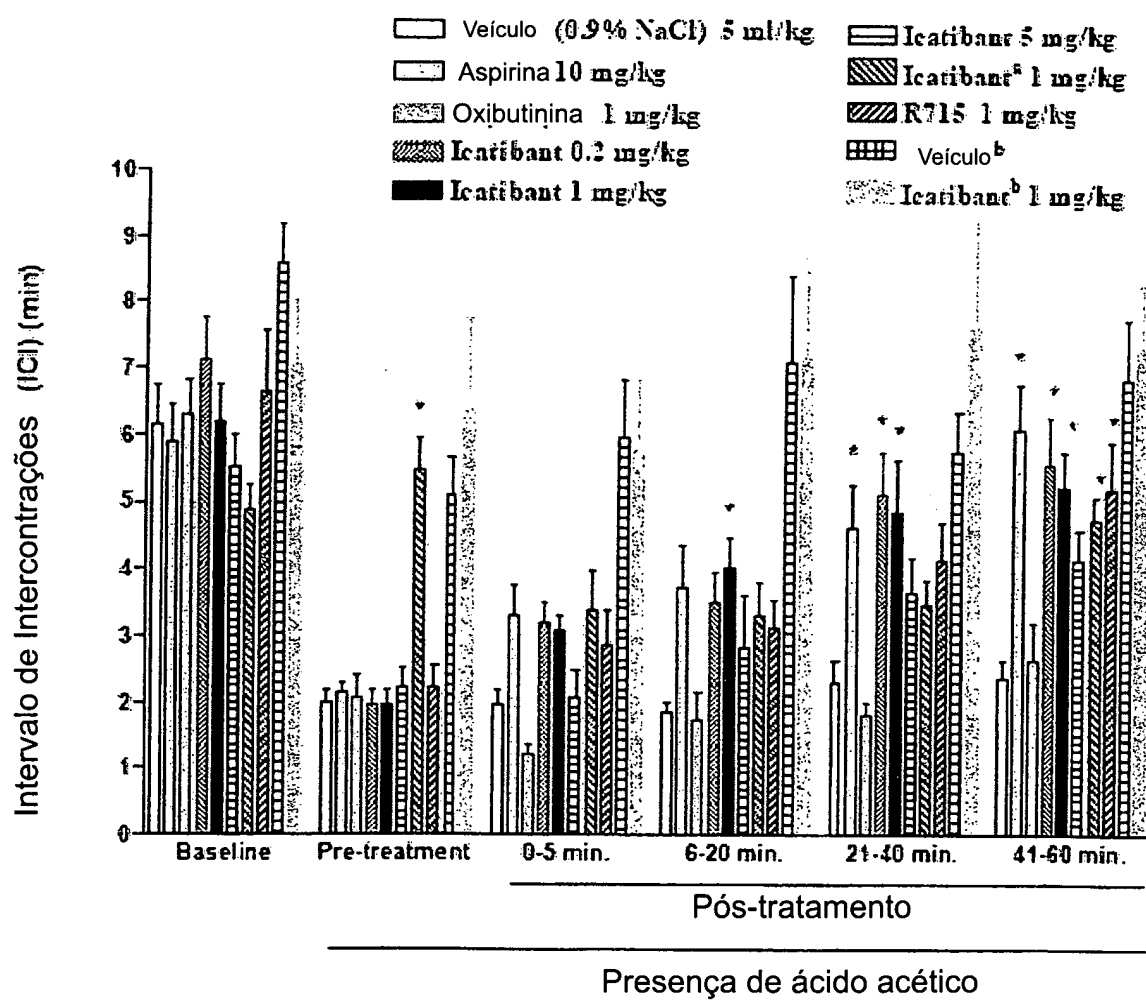


FIG.2

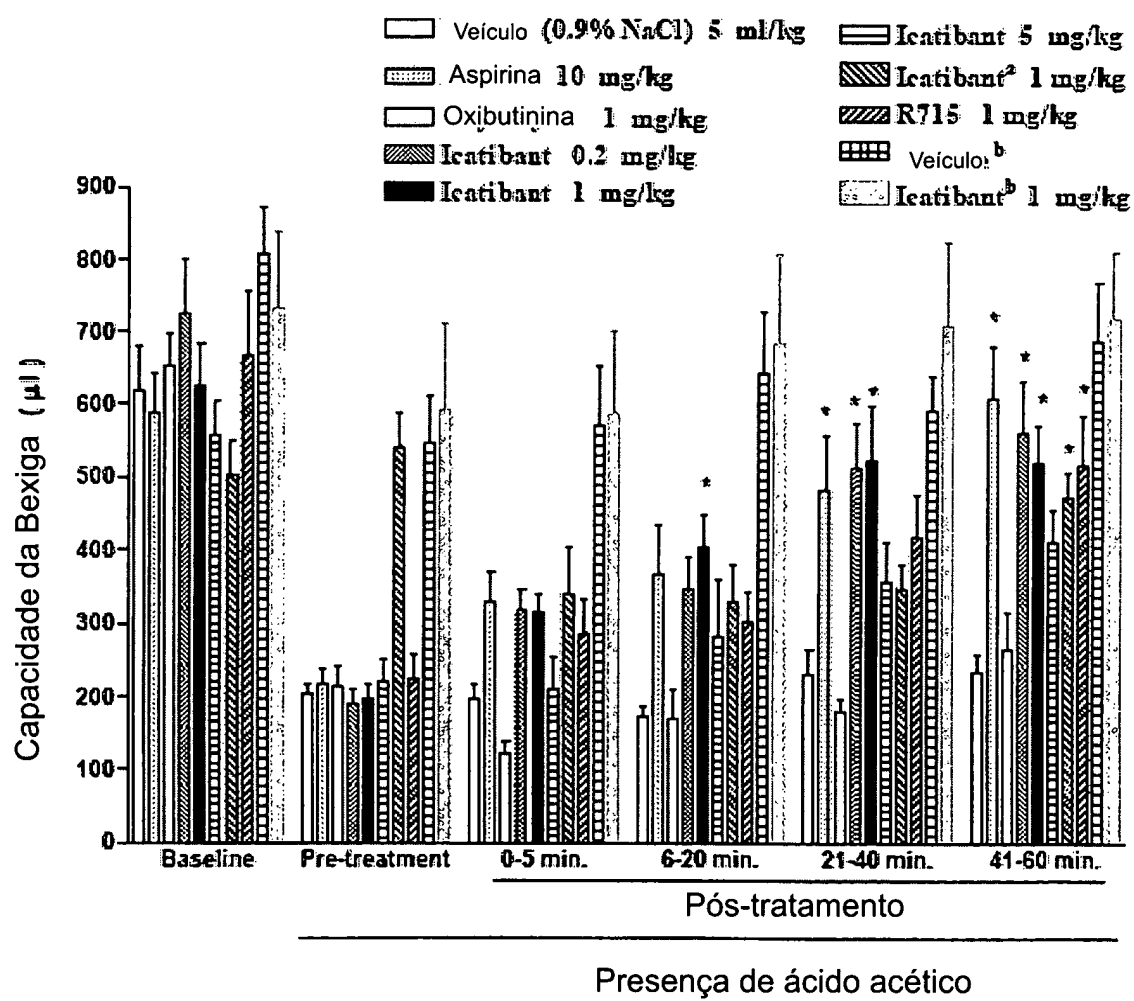
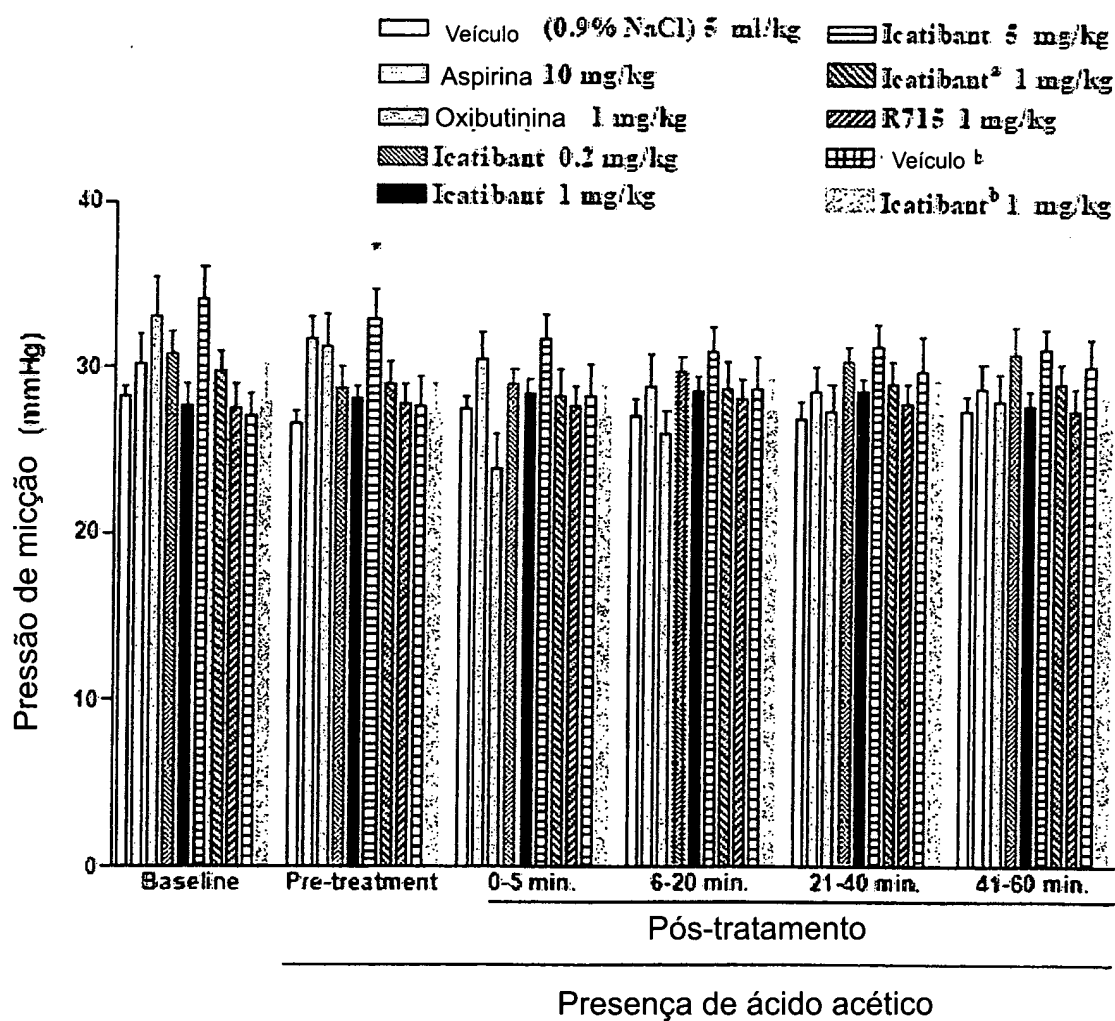
Capacidade da Bexiga (μl)

FIG.3

Pressão de micção (mmHg)



RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE ANTAGONISTAS DE CININAS"**.

A presente invenção refere-se ao uso de um antagonista de receptores de cininas para a fabricação de um medicamento para o tratamento
5 e/ou prevenção de disfunção da bexiga, onde o receptor de cinina é selecionado no grupo que compreende os receptores B1 e B2.