

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680023993.8

[51] Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 2 日

[11] 公开号 CN 101212985A

[22] 申请日 2006.7.4

[21] 申请号 200680023993.8

[30] 优先权

[32] 2005.7.5 [33] EP [31] 05014581.2

[86] 国际申请 PCT/EP2006/006504 2006.7.4

[87] 国际公布 WO2007/003411 英 2007.1.11

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.29

[71] 申请人 捷瑞尼股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 克里斯托夫·吉布森

格尔德·胡梅尔 约亨·克内勒

乌尔里希·赖内克

托马斯·特拉德勒

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王旭

权利要求书 10 页 说明书 60 页 附图 3 页

[54] 发明名称

用于治疗膀胱功能障碍的激肽拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及激肽受体拮抗剂用于制备治疗和/或预防膀胱功能障碍的药物的应用，其中所述激肽受体选自包含 B1 和 B2 受体的组。

1. 激肽受体拮抗剂在制备用于治疗 and/或预防膀胱功能障碍的药物中的用途，其中所述激肽受体选自包含 B1 和 B2 受体的组。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中所述激肽受体为 B1 受体。

3. 根据权利要求 2 的用途，其中所述激肽受体拮抗剂选自包含下列的组：

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-(3,4-二氯苯磺酰基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹噁啉-2-基]-N-{2-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-乙酰胺，

N-{2-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-2-[1-(萘-2-磺酰基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹噁啉-2-基]-乙酰胺，

3-(3,4-二氯苯基)-N-{1-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基}-3-(萘-2-磺酰基氨基)-丙酰胺，

4'-(1-{3-[(2,2-二氟-环丙烷羰基)-氨基]-4-甲基-吡啶-2-基氨基}-乙基)-5-甲基-联苯基-2-羧酸甲酯，

N-(4-氯-2-{1-[3'-氟-2'-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-联苯基-4-基]-乙氨基}-吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙酰胺，

3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-N-[2-[4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-1-(异丙基-甲基氨基甲酰基)-乙基]-3-(6-甲氧基-萘-2-磺酰基氨基)-丙酰胺，

{2-(2,2-二苯基-乙氨基)-5-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-1-磺酰基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮，

{2-(2,2-二苯基-乙氨基)-5-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-1-磺酰基]-苯

基}-吗啉-4-基-甲酮,

4'-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-氨基]-环丙烷羰基}-氨基)-甲基]-联苯基-2-羧酸甲酯,

4'-[({1-[(5-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-环丙烷羰基}-氨基)-甲基]-联苯基-2-羧酸甲酯,

N-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-{2-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙氧基}-N-甲基-乙酰胺,

3,3'-二氟-4'-{[5-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-联苯基-2-羧酸甲酯,

3,3'-二氟-4'-{[5-(4-低级烷基-甲基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-联苯基-2-羧酸甲酯, 和

N-[6-(叔丁基氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢蔡-1-基]-2-[1-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-哌啶-2-基]-乙酰胺。

4. 根据权利要求1的用途, 其中所述激肽受体为B2受体。

5. 根据权利要求4的用途, 其中所述激肽受体拮抗剂选自包含下列的组:

MEN 11270,

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

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

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

4-{2-[(3-(3-溴基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基甲基)-2,4-二氯苯基]-甲基-氨基甲酰基}-甲基)-氨基甲酰基]-乙烯基}-N,N-二甲基-苯甲酰胺,

3-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-N-([2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯基]-甲基-氨基甲酰基)-甲基)-丙烯酰胺,

1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-羧酸[3-(4-carbamimidoyl-苯甲酰基氨基)-丙基]-酰胺,

Bradizide,

4-(4-{1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-羰基}-哌嗪-1-羰基)-苯甲脒, 和

2-[5-(4-氰基-苯甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯基]-N-甲基-乙酰胺, 和

[4-氨基-5-(4-{4-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-4-羰基}-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊基]-三甲基铵。

6. 根据权利要求4的用途, 其中所述激肽受体拮抗剂为式(I)的肽



其中:

Z 为 a₁) 氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷酰基、(C₁-C₈)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₄-C₉)-环烷酰基或(C₁-C₈)-烷基磺酰基,

其中 1、2 或 3 个氢原子在每种情形中任选地单独且彼此独立被 1、2 或 3 个相同或不不同的选自羧基、NHR(1)、[(C₁-C₄)-烷基]NR(1)或[(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基]NR(1)的基团置换, 其中 R(1)为氢或聚氨酯保护基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基氨基、(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基氨基、羟基、(C₁-C₄)-烷氧基、卤素、二-(C₁-C₈)-烷基氨基、二-[(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)]-烷基氨基、氨基甲酰基、苯二甲酰亚氨基、1,8-萘二甲酰亚氨基、氨磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基,

或其中 1 个氢原子在每种情形中任选地被选自(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳氧基、(C₃-C₁₃)-杂芳基和(C₃-C₁₃)-杂芳氧基的基团置换,

和 1 或 2 个氢原子被 1 或 2 个相同或不不同的选自羧基、氨基、(C₁-C₈)-烷基氨基、羟基、(C₁-C₄)-烷氧基、卤素、二-(C₁-C₈)-烷基氨基、氨基甲酰基、氨磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基的基团置换;

a₂) (C₆-C₁₄)-芳基、(C₇-C₁₅)-芳酰基、(C₆-C₁₄)-芳基磺酰基、(C₃-C₁₃)-杂芳基或(C₃-C₁₃)-杂芳酰基; 或

a₃) 氨基甲酰基, 其可任选地在氮上被(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₄)-芳基或

(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基取代;

其中在根据 a₁)、a₂)和 a₃)定义的基团中, 芳基、杂芳基、芳酰基、芳基磺酰基和杂芳酰基任选地被 1、2、3 或 4 个单独且独立地选自羧基、氨基、硝基、(C₁-C₈)-烷基氨基、羟基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₇-C₁₅)-芳酰基、卤素、氰基、二-(C₁-C₈)-烷基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基和(C₁-C₆)-烷氧基羰基的基团取代;

P 为共价键或式 II 的基团

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

其中

R(2)为氢、甲基或聚氨酯保护基,

U 为(C₃-C₈)-环亚烷基、(C₆-C₁₄)-亚芳基、(C₃-C₁₃)-杂亚芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-亚烷基, 其任选地单独且彼此独立地被取代, 或[CHR(3)]_n,

其中 n 为 1-8 的任何整数, 优选 1-6 的任何整数,

任何 R(3)独立且单独选自包含氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-杂芳基的组, 由此在 R(3)不是氢的前提条件下, (C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₃-C₁₃)-杂芳基任选地被氨基、取代的氨基、脒基、取代的脒基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、取代的脲基、巯基、甲巯基、苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-硝基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、苯二甲酰亚氨基、1,8-萘二甲酰亚氨基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或环己基单取代,

或

其中 R(2)和 R(3)与携带它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子的单-、双-或三环系统;

A 如 P 的定义;

B 为 L-或 D-构型的碱性氨基酸, 其可在侧链上被取代;

C 为式 IIIa 或 IIIb 的化合物

G'-G'-Gly

(III a)

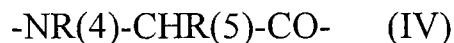
G'-NH-(CH₂)_p-CO

(III b)

其中

p 为 2 至 8 的任何整数, 和

任何 G' 独立地为式 IV 的基团



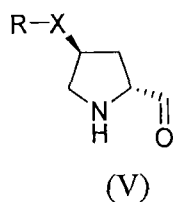
其中

R(4)和 R(5)与携带它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子的杂环族单-、双-或三环系统;

E 为中性、酸性或碱性脂肪族或脂环族-脂肪族氨基酸基团;

F 彼此独立地为中性、酸性或碱性脂肪族或芳香族氨基酸基团, 其可在侧链上被取代; 或为共价键;

D(Q)为 D-Tic、D-Phe、D-Oic、D-Thi 或 D-Nal, 其中任何一个任选地被卤素、甲基或甲氧基取代, 或为下列式(V)的基团



其中

X 为氧、硫或共价键;

R 为氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基, 其中脂环族系统可任选地被卤素、甲基或甲氧基取代;

G 如上述 G' 的定义或为共价键;

F' 如 F 的定义, 其为 -NH-(CH₂)_q-基团, 其中 q=2 至 8, 或如果 G 不为直接键时, 则其为直接键;

I 为 -OH、-NH₂ 或 NHC₂H₅;

K 为基团 -NH-(CH₂)_x-CO-, 其中 x=1-4, 或为共价键, 和

M 如 F 的定义,

或其生理上可耐受的盐。

7. 根据权利要求 6 的用途, 其中所述肽为式 I 的肽, 其中

Z 如上述根据 a₁)、a₂)或 a₃)的定义, 优选氢;

P 为共价键或式 II 的基团

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

其中

U 为 CHR(3),

R(3)如上述的定义, 和

R(2)为 H 或 CH₃,

A 为共价键,

或其生理上可耐受的盐。

8. 根据权利要求 6 或 7 的用途, 其中

Z 如上述根据 a₁)、a₂)或 a₃)的定义, 优选氢;

P 为共价键或式 II 的基团

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

其中

U 为 CHR(3), 和

R(3)独立且单独选自包含氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-杂芳基的组, 由此在 R(3)不是氢的前提下, (C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₃-C₁₃)-杂芳基任选地被氨基、取代的氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、巯基、甲巯基、苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-硝基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、苯二甲酰亚氨基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或环己基单取代,

或其中 R(2)和 R(3)与携带它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子的单-、双-或三环系统;

R(2)为 H 或 CH₃;

A 为共价键,

D(Q)为 D-Tic。

9. 根据权利要求 6 至 8 中任何一项、优选权利要求 8 的用途, 其中所述肽为

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

对-胍基苯甲酰基-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 11),

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(反式丙基)-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 12),

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

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

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

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

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

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

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

Fmoc-ε-氨基己酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 20),

苯甲酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 21),

环己基羰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 22),

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

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

吲哚-3-基-乙酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 25),

二苯甲基乙酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 26),

或其生理上可耐受的盐。

10. 根据权利要求9的用途，其中所述肽为

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

10), 或

对-胍基苯甲酰基-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ.

ID NO. 11);

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

或其生理上可耐受的盐。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任何一项的用途,其中所述膀胱功能障碍与一种或多种选自尿频、尿急、排尿困难、尿失禁、遗尿症、膀胱功能丧失和夜尿症的疾病样式有关联。

12. 根据权利要求 11 的用途,其中所述膀胱功能障碍与尿频有关联。

13. 根据权利要求 11 的用途,其中所述膀胱功能障碍与尿急有关联。

14. 根据权利要求 11 的用途,其中所述膀胱功能障碍与尿失禁有关联。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任何一项的用途,其中所述膀胱功能障碍与一种或多种选自神经原性、肌源性、赘生性(优选良性前列腺增生)、炎性、代谢性与特发性疾病、前列腺肥大、激素调节障碍、由于手术或受伤导致的膀胱阻塞、泌尿生殖道的解剖学变化、多发性硬化症、帕金森病、中风、糖尿病和老化的疾病有关联和/或由该疾病所引起。

16. 根据权利要求 15 的用途,其中所述膀胱功能障碍与神经原性疾病有关联和/或由该疾病所引起。

17. 根据权利要求 15 的用途,其中所述膀胱功能障碍与肌源性和/或炎性疾病有关联和/或由该疾病所引起。

18. 根据权利要求 15 的用途,其中所述膀胱功能障碍与特发性疾病有关联和/或由该疾病所引起。

19. 根据权利要求 15 的用途,其中所述膀胱功能障碍与赘生性和/或代谢性疾病有关联和/或由该疾病所引起,和/或与糖尿病或老化有关联。

20. 根据权利要求 1 至 19 中任何一项的用途,其中所述膀胱功能障碍与 C-纤维活化和/或敏化有关联,优选与病理性 C-纤维活化和/或敏化有关联。

21. 根据权利要求 1 至 20 中任何一项的用途,其中所述膀胱功能障碍和有关联和/或引起的疾病样式不可以通过选自胆碱能拮抗剂、肾上腺能拮抗剂、肾上腺能激动剂、后叶加压素激动剂、神经激肽拮抗剂、钾通道活

化剂、止痛剂、NO 供体、Ca²⁺调节剂、解痉剂、肌肉松弛剂(优选肉毒杆菌毒素)、5HT 再摄入抑制剂、嘌呤能受体拮抗剂、PDE 抑制剂和 VR1 调节剂的化合物治疗或预防。

22. 根据权利要求 1 至 21 中任何一项的用途,其中所述药物是以治疗有效量施用于需要其的患者。

23. 根据权利要求 1 至 22 中任何一项的用途,其中所述药物是以口服剂型存在,其中该口服剂型选自包含粉剂、优选可分散粉剂,胶囊,片剂,溶液剂和液体混悬剂的组。

24. 根据权利要求 1 至 22 中任何一项的用途,其中所述药物是用于肠胃外给药。

25. 根据权利要求 1 至 22 中任何一项的用途,其中所述药物是用于局部和/或全身给药。

26. 根据权利要求 1 至 22 中任何一项的用途,其中所述药物是以选自包含静脉内、皮下、膀胱内、肌肉内、鞘内、鼻内、直肠、舌下、经尿道、阴道内、阴道周围、腹膜内、透粘膜、透皮给药和吸入的组的途径施用于患者。

27. 根据权利要求 1 至 26 中任何一项的用途,其中所述药物包含至少一种另外的药物活性化合物。

28. 根据权利要求 27 的用途,其中所述另外的药物活性化合物选自包含胆碱能拮抗剂、肾上腺能拮抗剂或激动剂、后叶加压素激动剂、神经激肽拮抗剂、钾通道活化剂、止痛剂、NO 供体、Ca²⁺调节剂、解痉剂、肌肉松弛剂(优选肉毒杆菌毒素)、5HT 再摄入抑制剂、嘌呤能受体拮抗剂、PDE 抑制剂和 VR1 调节剂的组。

29. 根据权利要求 1 至 28 中任何一项的用途,其中所述激肽拮抗剂和/或至少一种另外的药物活性化合物是以药物上可接受的盐、酯、酰胺、前体药物或药物活性溶剂化物存在。

30. 根据权利要求 1 至 29 中任何一项的用途,其中所述激肽拮抗剂被代谢成一种或多种药物活性分子。

31. 根据权利要求 1 至 30 中任何一项的用途,其中所述药物包含药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

32. 根据权利要求 1 至 31 中任何一项的用途,其中所述药物包含多个个体化的剂量和/或给药形式。

33. 根据权利要求 1 至 32 中任何一项的用途,其中所述药物被用于治疗 and/或预防在动物中的膀胱功能障碍。

用于治疗膀胱功能障碍的激肽拮抗剂

本发明涉及使用激肽拮抗剂治疗和/或缓解与膀胱功能障碍有关联的疾病样式的方法。

膀胱功能障碍是由各种疾病所引起，优选地由下泌尿道疾病所引起。膀胱功能障碍影响数百万男性与女性的生活品质。在美国预估一千四百八十万患者遭受由于膀胱功能障碍导致的尿失禁。尿失禁发生率随患者年龄而增加。于是老化的医学、流行病学和社会方面(MESA)的研究报告约 35% 的年龄>60 岁的随机选择的女性成为失禁者(Chaliha & Khullar, 泌尿科学(Urology). 2004 年 3 月; 63 (3 增刊 1):51-7)。

膀胱功能障碍可由许多在下列部分中所述的疾病，但不限于这些疾病所导致。

膀胱功能障碍可由增生性疾病所引起，优选地由良性前列腺增生(BPH)所引起。在约 45%患有 BPH 的男性中，发生和引起频繁且紧急的逼尿肌不稳定性和在夜间的排尿(Knutson 等, Neurourol Urodyn. 2001; 20(3):237-47)。当男性变老时，则前列腺常会变大。该症状称为良性前列腺增生(BPH)或良性前列腺肥大。当前列腺变大时，则周围组织层使其不能扩展，引起前列腺压迫尿道。膀胱壁变得更厚和受到刺激，并使膀胱开始收缩，甚至在其容纳少量尿液时，引起更频繁的多尿现象。最终膀胱变弱且丧失使其本身排空的能力。使尿液留在膀胱中。基于尿道变窄和膀胱部分排空，BPH 的刺激和压迫症状引起许多与 BPH 有关联的问题/症状，如尿急和尿频、夜尿症和尿失禁与降低的排尿力和流速。BPH 的发生随预期寿命而增加。在 2000 年时，在美国有四百五十万人因 BPH 而拜访过医师(2004 年 2 月，国家肾脏和泌尿疾病信息交换所(National Kidney And Urologic Diseases Information Clearinghouse), NIH-Publ.-No. 04-3012)。

膀胱功能障碍也可由于逼尿肌不稳定性导致。逼尿肌不稳定性是以逼尿肌在膀胱充填期间的自发性且无抑制性收缩为特征，其意味着在膀胱内部的压力突然增加。典型的逼尿肌不稳定性症状为尿频、夜尿症、尿急、

尿失禁和遗尿症。逼尿肌不稳定性的原因可能是实际上未知的神经原性(特发性逼尿肌活动过度)、肌源性或与膀胱出口阻塞有关联(Bulmer & Abrams, Urol Int. 2004; 72(1):1-12)。中枢神经系统的损伤或功能障碍(像是中风、帕金森病、多发性硬化症和脊髓损害)可造成与膀胱反射亢进有关联的膀胱功能障碍(神经原性逼尿肌活动过度、神经原性逼尿肌不稳定性, Moore & Gray, Nurs Res. 2004 Nov-Dec; 53(6 增刊):S36-41)。术语“特发性逼尿肌活动过度”用于其中患者没有明显的神经异常, 使该现象与神经原性逼尿肌活动过度相区别(Bulmer & Abrams, Urol Int. 2004; 72(1):1-12)。通常在患者中的逼尿肌不稳定性的可能解释为多重因素而非单一的内在病理过程。

而且膀胱功能障碍可由受伤、手术和解剖学异常导致的膀胱阻塞、神经伤害、激素调节障碍、糖尿病或代谢疾病所引起(Moore & Gray, Nurs Res. 2004 Nov-Dec; 53(6 增刊):S36-41, Moghaddas 等, Menopause. 2005 May-Jun; 12(3):318-24)。

除了上述的病理学之外, 也观察到未经证实的病理学的膀胱功能障碍, 其也称为下泌尿道的特发性疾病(Abrams P., Urology. 2003 Nov; 62(5 增刊 2):28-37; 讨论 40-2)。许多膀胱功能障碍的这些起因的发生随年龄增加, 与各种病理学无关(Yoshida 等, Urology. 2004 Mar; 63(3 增刊 1):17-23)。

目前膀胱功能障碍是通过电刺激、膀胱或骨盆丛训练、手术(如尿道外括约肌切开术或除去逼尿肌阻塞)、饮食调节和药物治疗。已销售或在开发中的药物(尤其在膀胱活动过度的领域中)为胆碱能拮抗剂、肾上腺能拮抗剂或激动剂、后叶加压素激动剂、神经激肽拮抗剂、钾通道活化剂、止痛剂、NO 供体、Ca²⁺调节剂、解痉剂、平滑肌调节剂(优选肉毒杆菌毒素)、5HT 再摄入抑制剂、嘌呤能受体拮抗剂、PDE 抑制剂和/或 VR1 调节剂。现今主要的药物为抗胆碱能药。但是相当大百分比的患者对这些药物治疗没有反应或只描述部分症状减轻。例如以 Yentreve®(Duloxetine, Eli Lilly and Boehringer Ingelheim)治疗的患有尿失禁的女性中有 36%对该治疗没有反应。

此外, 许多严重的副作用被许多患者报道。在长期治疗时, 广泛报道的副作用为口干、干眼、阴道干涩、心悸、嗜睡、便秘、视力模糊和尿液滞留或排空后的余尿量增加。具有减少副作用样式的抗胆碱能药的亚类是

由抗毒蕈碱化合物组成,一些这些化合物具有 M_2 和 M_3 受体亚型的特异性或具有针对 M_2 和/或 M_3 的选择性。但是仍有许多副作用被许多患者提出,尤其为口干。

有鉴于现有技术的膀胱功能障碍治疗法的这些限制,故需要提供具有高效力的膀胱功能障碍疗法。而且需要具有低副作用的膀胱功能障碍疗法。也要求具有高的患者顺从性的膀胱功能障碍疗法。这些各式各样的需要在本文总称为构成本发明基础的问题。

本文所公开的方法及其用途适合满足这些要求中至少一者。目前,构成本发明基础的问题以本发明的第一个方面解决,其是通过使用激肽受体拮抗剂制备用于治疗 and/或预防膀胱功能障碍的药物,其中所述激肽受体选自包含 B1 和 B2 受体的组。

在一个实施方案中,激肽受体为 B1 受体。

在一个优选的实施方案中,激肽受体拮抗剂优选 B1 受体拮抗剂,并选自包含下列的组:

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-(3,4-二氯苯磺酰基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹噁啉(chinoxaline)-2-基]-N-{2-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-乙酰胺,

N-{2-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-2-[1-(萘-2-磺酰基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹噁啉-2-基]-乙酰胺,

3-(3,4-二氯苯基)-N-{1-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基}-3-(萘-2-磺酰基氨基)-丙酰胺,

4'-(1-{3-[(2,2-二氟环丙烷羰基)-氨基]-4-甲基-吡啶-2-基氨基}-乙基)-5-甲基-联苯基-2-羧酸甲酯,

N-(4-氯-2-{1-[3'-氟-2'-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-联苯基-4-基]-乙氨

基}-吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙酰胺,

3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-N-[2-[4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-1-(异丙基甲基氨基甲酰基)-乙基]-3-(6-甲氧基-萘-2-磺酰基氨基)-丙酰胺,

{2-(2,2-二苯基-乙氨基)-5-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-1-磺酰基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮,

{2-(2,2-二苯基乙氨基)-5-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-1-磺酰基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮,

4'-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-氨基]-环丙烷羰基}-氨基)-甲基]-联苯基-2-羧酸甲酯,

4'-[({1-[(5-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-环丙烷羰基}-氨基)-甲基]-联苯基-2-羧酸甲酯,

N-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-{2-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙氧基}-N-甲基-乙酰胺,

3,3'-二氟-4'-{[5-(4-吡啶-4-基哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-联苯基-2-羧酸甲酯,

3,3'-二氟-4'-{[5-(4-低级烷基-甲基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-联苯基-2-羧酸甲酯, 和

N-[6-(叔丁基氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-[1-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-哌啶-2-基]-乙酰胺。

在一个实施方案中, 激肽受体为 B2 受体。

在一个优选实施方案中, 激肽受体拮抗剂优选 B2 受体拮抗剂, 并选自包含下列的组:

MEN 11270,

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

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

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

4-{2-[(3-(3-溴基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基甲基)-2,4-二氯苯基]-甲基-氨基甲酰基}-甲基)-氨基甲酰基]-乙烯基}-N,N-二甲基-苯甲酰

胺,

3-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-N-([2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯基]-甲基-氨基甲酰基)-甲基-丙烯酰胺,

1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-羧酸[3-(4-carbamimidoyl-苯甲酰基氨基)-丙基]-酰胺,

Bradizide,

4-(4-{1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-羧基}-哌嗪-1-羧基)-苯甲脒,

2-[5-(4-氰基-苯甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯基]-N-甲基-乙酰胺, 和

[4-氨基-5-(4-{4-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-4-羧基}-哌嗪-1-基)-5-氧戊基]-三甲基铵。

在一个实施方案中, 激肽受体拮抗剂优选 B2 受体拮抗剂, 并为式(I)的肽



其中:

Z 为 a₁)氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷酰基、(C₁-C₈)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₄-C₉)-环烷酰基或(C₁-C₈)-烷基磺酰基,

其中 1、2 或 3 个氢原子在每种情形中任选地单独且彼此独立被 1、2 或 3 个相同或不不同的选自羧基、NHR(1)、[(C₁-C₄)-烷基]NR(1)或[(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基]NR(1)的基团置换, 其中 R(1)为氢或聚氨酯保护基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基氨基、(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷基氨基、羟基、(C₁-C₄)-烷氧基、卤素、二-(C₁-C₈)-烷基氨基、二-[(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)]-烷基氨基、氨基甲酰基、苯二甲酰亚氨基、1,8-萘二甲酰亚氨基、氨磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基,

或

其中 1 个氢原子在每种情形中任选地被选自(C₃-C₈)-环烷基、(C₁-C₆)-烷基磺酰基、(C₁-C₆)-烷基亚磺酰基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳

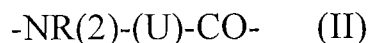
氧基、(C₃-C₁₃)-杂芳基和(C₃-C₁₃)-杂芳氧基的基团置换，
和1或2个氢原子被1或2个相同或不不同的选自羧基、氨基、(C₁-C₈)-
烷基氨基、羟基、(C₁-C₄)-烷氧基、卤素、二-(C₁-C₈)-烷基氨基、氨基
甲酰基、氨基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₆-C₁₄)-芳
基-(C₁-C₅)-烷基的基团置换；

a₂) (C₆-C₁₄)-芳基、(C₇-C₁₅)-芳酰基、(C₆-C₁₄)-芳基磺酰基、(C₃-C₁₃)-
杂芳基或(C₃-C₁₃)-杂芳酰基；或

a₃) 氨基甲酰基，其可任选地在氮上被(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₄)-芳基或
(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基取代；

其中在根据 a₁)、a₂)和 a₃)定义的基团中，芳基、杂芳基、芳酰基、芳
基磺酰基和杂芳酰基可任选地被1、2、3或4个单独和独立地选自羧
基、氨基、硝基、(C₁-C₈)-烷基氨基、羟基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-
烷氧基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₇-C₁₅)-芳酰基、卤素、氰基、二-(C₁-C₈)-
烷基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基和(C₁-C₆)-烷氧基羰基的基团取代；

P 为共价键或式 II 的基团



其中

R(2)为氢、甲基或聚氨酯保护基，

U 为(C₃-C₈)-环亚烷基、(C₆-C₁₄)-亚芳基、(C₃-C₁₃)-杂亚芳基、(C₆-C₁₄)-
芳基-(C₁-C₆)-亚烷基，其可任选地单独且彼此独立地被取代，或[CHR(3)]_n，

其中 n 为 1-8 的任何整数，优选 1-6 的任何整数，

任何 R(3)独立且单独选自包含氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、
(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-杂芳基的组，由此在 R(3)不是氢的前提下，
(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₃-C₁₃)-杂芳基任选地被氨
基、取代的氨基、脒基、取代的脒基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、
取代的胍基、脲基、取代的脲基、巯基、甲巯基、苯基、4-氯苯基、4-氟
苯基、4-硝基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、苯二甲酰亚氨基、1,8-
萘二甲酰亚氨基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、
3-吡啶基或环己基单取代，

或其中 R(2)和 R(3)与携带它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子

的单-、双-或三环系统；

A 如 P 的定义；

B 为 L-或 D-构型的碱性氨基酸，其可在侧链上被取代；

C 为式 IIIa 或 IIIb 化合物



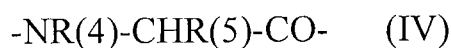
(III a)

(III b)

其中

p 为 2 至 8 的任何整数，且

任何 G'独立地为式 IV 的基团



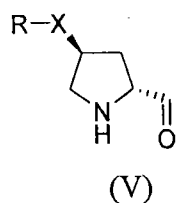
其中

R(4)和 R(5)与携带它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子的杂环族单-、双-或三环系统；

E 为中性、酸性或碱性脂肪族或脂环族-脂肪族氨基酸基团；

F 彼此独立地为中性、酸性或碱性脂肪族或芳香族氨基酸基团，其可在侧链上被取代；或为共价键；

D(Q)为 D-Tic、D-Phe、D-Oic、D-Thi 或 D-Nal，其中任何一个任选地被卤素、甲基或甲氧基取代，或为下列式(V)的基团



其中

X 为氧、硫或共价键；

R 为氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基，其中脂环族系统可任选地被卤素、甲基或甲氧基取代；

G 如上述 G'的定义或为共价键；

F'如 F 的定义，其为基团 -NH-(CH₂)_q-，其中 q=2 至 8，或如果 G 不为直接键时，则其为直接键；

I 为 -OH、-NH₂ 或 NHC₂H₅;

K 为基团 -NH-(CH₂)_x-CO-, 其中 x=1-4, 或为共价键, 和

M 如 F 的定义,

或其生理上可耐受的盐。

在优选实施方案中, 肽为式 I 的肽, 其中

Z 如上述根据 a₁)、a₂)或 a₃)的定义, 优选氢;

P 为共价键或式 II 的基团

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

其中

U 为 CHR(3),

R(3)如上述的定义, 和

R(2)为 H 或 CH₃,

A 为共价键,

或其生理上可耐受的盐。

在一个更优选的实施方案中, 其优选是上述实施方案的一个实施方案:

Z 如上述根据 a₁)、a₂)或 a₃)的定义, 优选氢;

P 为共价键或式 II 的基团

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

其中

U 为 CHR(3), 和

R(3)独立且单独选自包含氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-杂芳基的组, 由此在 R(3)不是氢的前提下, (C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₆-C₁₄)-芳基和(C₃-C₁₃)-杂芳基任选地被氨基、取代的氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、胍基、取代的胍基、脲基、巯基、甲巯基、苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-硝基苯基、4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、苯二甲酰亚氨基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或环己基单取代,

或其中 R(2)和 R(3)与携带它们的原子一起形成具有 2 至 15 个碳原子的单-、双-或三环系统;

R(2)为 H 或 CH₃;

A 为共价键,

D(Q)为 D-Tic。

在甚至更优选的实施方案中, 肽为:

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

对-胍基苯甲酰基-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 11),

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(反式丙基)-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 12),

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

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

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

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

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

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

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

Fmoc-ε-氨基己酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 20),

苯甲酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 21),

环己基羧基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 22),

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

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

吲哚-3-基-乙酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 25),

二苯甲基乙酰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 26),

或其生理上可耐受的盐。

在特别优选的实施方案中，肽为：

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

对-胍基苯甲酰基-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (SEQ. ID NO. 11)；

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

或其生理上可耐受的盐。

在一个实施方案中，膀胱功能障碍与一种或多种选自尿频、尿急、排尿困难、尿失禁、遗尿症、膀胱功能丧失和夜尿症的疾病样式(pattern)有关联。

在一个优选实施方案中，膀胱功能障碍与尿频有关联。

在另一个优选的实施方案中，膀胱功能障碍与尿急有关联。

在还有另一个优选的实施方案中，膀胱功能障碍与尿失禁有关联。

在一个实施方案中，膀胱功能障碍与一种或多种选自神经原性、肌源性、增生性(优选良性前列腺增生)、炎性、代谢性与特发性疾病、前列腺肥大、激素调节障碍、由于手术或受伤的膀胱阻塞、泌尿生殖道的解剖学变化、多发性硬化症、帕金森病、中风、糖尿病和老化的疾病有关联和/或由这些疾病所引起。

在一个优选实施方案中，膀胱功能障碍与神经原性疾病有关联和/或由该疾病所引起。

在另一个实施方案中，膀胱功能障碍与肌源性和/或炎性疾病有关联和/或由这些疾病所引起。

在还有另一个优选的实施方案中，膀胱功能障碍与特发性疾病有关联和/或由该疾病所引起。

在另一优选实施方案中，膀胱功能障碍与增生性和/或代谢性疾病有关联和/或由该疾病所引起，和/或与糖尿病或老化有关联。

在还有另一个优选实施方案中，膀胱功能障碍与 C-纤维活化和/或敏化有关联，优选与病理性 C-纤维活化和/或敏化有关联。

在一个实施方案中，膀胱功能障碍和有关联和/或所引起的疾病样式不可以通过选自胆碱能拮抗剂、肾上腺能拮抗剂、肾上腺能激动剂、后叶加压素激动剂、神经激肽拮抗剂、钾通道活化剂、止痛剂、NO 供体、Ca²⁺调节剂、解痉剂、肌肉松弛剂(优选肉毒杆菌毒素)、5HT 再摄入抑制剂、嘌呤能受体拮抗剂、PDE 抑制剂和 VR1 调节剂的化合物治疗或预防。

在一个实施方案中，该药物是以治疗有效量施用于需要其的患者。

在一个实施方案中，该药物以口服剂型存在，其中该口服剂型选自包含粉剂(优选可分散粉剂)、胶囊、片剂、溶液剂和液体混悬剂的组。

在一个实施方案中，该药物用于肠胃外给药。

在一个实施方案中，该药物用于局部和/或全身性给药。

在一个实施方案中，该药物通过选自经静脉内、皮下、膀胱内、肌肉内、鞘内、鼻内、直肠、舌下、经尿道、阴道内、阴道周围、腹膜内、经粘膜、透皮给药和吸入的途径施用于患者。

在一个实施方案中，该药物包含至少一种另外的药物活性化合物。

在一个优选实施方案中，该另外的药物活性化合物选自包含胆碱能拮抗剂、肾上腺能拮抗剂或激动剂、后叶加压素激动剂、神经激肽拮抗剂、钾通道活化剂、止痛剂、NO 供体、Ca²⁺调节剂、解痉剂、肌肉松弛剂(优选肉毒杆菌毒素)、5HT 再摄入抑制剂、嘌呤能受体拮抗剂、PDE 抑制剂和 VR1 调节剂的组。

在一个实施方案中，激肽拮抗剂和/或至少一种另外的药物活性化合物是以药物上可接受的盐、酯、酰胺、前体药物或药物活性溶剂化物存在。

在一个实施方案中，激肽拮抗剂被代谢成一种或多种药物活性分子。

在一个实施方案中，该药物包含药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在一个实施方案中，该药物包含多种个性化剂量和/或给药形式。

在一个实施方案中，该药物被用于治疗 and/或预防在动物中的膀胱功能障碍。

本发明人惊讶地发现激肽受体拮抗剂可用于治疗膀胱功能障碍。该惊

讶的发现可通过激肽受体组成型表达在 C-纤维上的事实解释(Steranka 等, Proc Natl Acad Sci USA. 1988 年 5 月; 85(9):3245-9), 其又涉及各种与膀胱功能障碍有关或与其有关连的机制。

更广义而言, 基本上有两种涉及膀胱功能障碍的激肽受体, 即激肽 B1 受体和激肽 B2 受体。由于涉及两种受体, 故两种受体的拮抗剂可用于治疗膀胱功能障碍。激肽 B1 受体尤其描述在 Leeb-Lundberg 等, Pharmacol Rev. 2005 Mar; 57(1):27-77 中。激肽 B2 受体尤其描述在 Leeb-Lundberg 等, Pharmacol Rev. 2005 Mar; 57(1):27-77 中。

优选地使用的“激肽拮抗剂”术语在其惯例的意义中是指结合和拮抗激肽受体的化合物。除非有其它另外的指示, 术语“激肽拮抗剂”意指包括特别如本文进一步所公开的 B1 受体拮抗剂和 B2 受体拮抗剂以及酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。而且应了解任何其盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

可将激肽拮抗剂就其本身以适当的测定法表征。该测定法为本领域技术人员所知, 尤其描述在 Wieczorek 等, Biochem Pharmacol. 1997 Jul 15; 54(2):283-91。

例如在如本文所述的功能性钙回流测定法中, B2 受体活化作用触发磷脂酶 C 的活化作用和接着释放肌醇磷酸。这引发从内质网中的库存释放第二信使钙至细胞的细胞溶质中。细胞溶质的钙离子与细胞溶质的钙染料(例如 Fura-2)结合和改变其荧光特性。以这种方式, 细胞的荧光特性直接对应于细胞溶质的钙浓度。因此, 在预培育和用钙染料装载细胞之后, 通过 B2 激肽受体的活化作用触发的细胞内钙浓度的改变可用适当的装置(例如荧光分光光度计和读数器)以时间分辨监控。在该类型的测定中, 通过与激肽受体拮抗剂共同温育而抑制激动剂诱导的受体活化作用将规避或降低激动剂诱导的细胞溶质钙浓度的增加。

如果没有相反的指示时, 则与本发明有关的下列术语优选地具有下列意义。

“下泌尿道”意指所有的泌尿系统部分, 除了肾之外。

“膀胱功能障碍”意指涉及膀胱的任何病理症状。

如本文所使用的“疾病样式”术语被定义成与膀胱功能障碍有关的症状或病理情况。疾病样式包含单一症状或病理情况以及不同症状或病理情况的组合。与膀胱功能障碍有关连的疾病样式可包括(但不限于)尿频、尿急、排尿困难、尿失禁、遗尿症、膀胱功能丧失和夜尿症,将一些样式总结为“膀胱活动过度”。

“尿急”为急性迫切要求排尿,无法或只能稍微成功的延后排尿。与膀胱中真实的尿体积部分无关,患者感觉急性迫切要求排尿。

如果与只能稍微成功的延后排尿有关连时,则患者患有称为“尿频”的疾病样式,其意味着排尿频率比患者希望的频率更高。个人可正常预期一天排尿的次数会因人与人之间大不相同,所以“排尿比患者希望的频率更高”被进一步定义成每天的次数比患者历来的基线更多。“历来的基线”被进一步定义成在一般或希望的时间期限内患者每天排尿的平均次数。

如果尿急与无法成功的延后排尿有关连时,则患者患有“尿失禁”。

“尿失禁”或“急迫性尿失禁”意指与突然和强烈希望排空有关联的非自愿流失尿液。“应力性尿失禁(stress incontinence)”或“应力性尿失禁(urinary stress incontinence)”意指其中在个人咳嗽、打喷嚏、笑、运动、提重物或做任何施压于膀胱的事时会出现漏尿的医学症状。

在“排尿困难”时,患者感觉希望排空与排尿加剧一起的痛苦。尿失禁意味着其中不希望流失的尿液构成社交和卫生相关问题的状态(国际尿失禁协会(International Continence Society)的定义)。

“遗尿症”术语表明由于大于4岁的孩童缺乏排尿控制而有不希望的排尿。

“膀胱功能丧失”为患者完全丧失膀胱控制,其常由严重的神经损害或疾病所引起。

“夜尿症”说明整夜产生的尿量增加,导致醒过来排尿的状态比患者想要的状态更多。

如2002年的国际尿失禁协会标准定义为疾病样式的“膀胱活动过度”包含数种经常伴随或不伴随尿失禁和在大部分情形中与尿频和夜尿症有关联的症状。排除膀胱活动过度诊断的重点为没有感染或其它证实的病理存在(Abrams等, Report from the standardization sub-committee of the Intl.

Continence Soc., Urology, 61:37, 2003)。

本领域技术人员应了解原则上任何形式的膀胱功能障碍可使用本文所公开的激肽拮抗剂治疗。除了在本文别处所述的各种形式的膀胱功能障碍之外，特殊的膀胱功能障碍形式为前列腺炎、前列腺痛和膀胱炎，优选间质性膀胱炎。

可根据本发明使用的特别优选的激肽拮抗剂组为 B1 受体拮抗剂。

更优选的 B1 受体拮抗剂为下列各项。

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

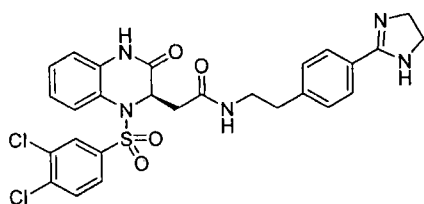
Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (R892)和

AcLys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH(R914), 如 Gobeil, F., Jr.; Charland, S.; Filteau, C.; Perron, S. I.; Neugebauer, W.; Regoli, D., Hypertension 1999, 33, 823-9 所述;

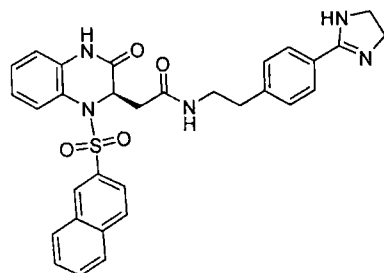
AcOrn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (R954), 如 Gabra, B. H.; Sirosis, P 的 Peptides 2003, 24, 1131-9 所述;

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (B9859); 和

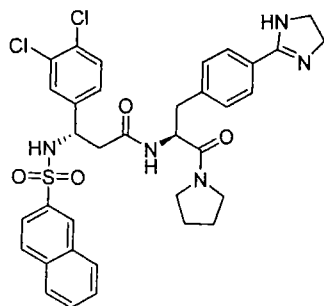
H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH (B9958), 如 Stewart, J. M.; Gera, L.; Hanson, W.; Zuzack, J. S.; Burkard, M.; McCullough, R.; Walley, E. T., *Immunopharmacology* 1996, 33, 51-60 所述;



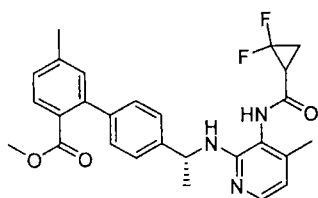
2-[1-(3,4-二氯苯磺酰基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基]-N-{2-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-乙酰胺,



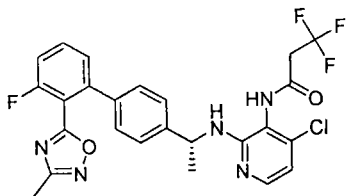
N-{2-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-2-[1-(萘-2-磺酰基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-2-基]-乙酰胺,



3-(3,4-二氯苯基)-N-{1-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-氧代-2-吡咯烷-1-基-乙基}-3-(萘-2-磺酰基氨基)-丙酰胺,

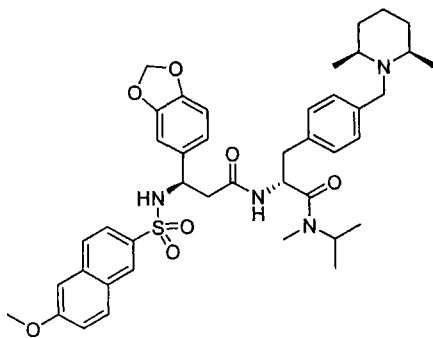


4'-(1-{3-[(2,2-二氟环丙烷羰基)-氨基]-4-甲基-吡啶-2-基氨基}-乙基)-5-甲基-联苯基-2-羧酸甲酯,

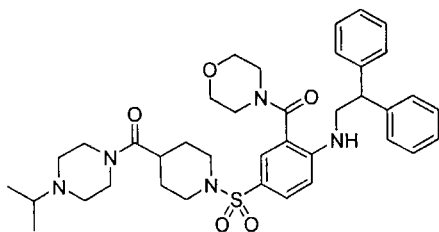


N-(4-氯-2-{1-[3'-氟-2'-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-联苯基-4-基]-乙氨基}-吡啶-3-基)-3,3,3-三氟丙酰胺,

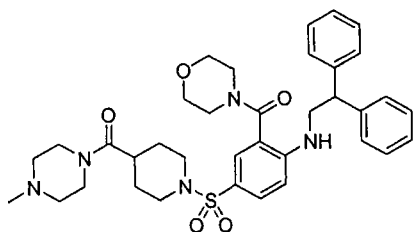
如 Hess, J. F.; Ransom, R. W.; Zeng, Z.; Chang, R. S.; Hey, P. J.; Warren, L.; Harrell, C. M.; Murphy, K. L.; Chen, T. B.; Miller, P. J.; Lis, E.; Reiss, D.; Gibson, R. E.; Markowitz, M. K.; DiPardo, R. M.; Su, D. S.; Bock, M. G.; Gould, R. J.; Pettibone, D. J.的 J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 488-97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



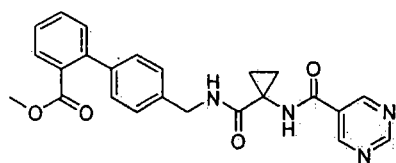
3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-N-[2-[4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-1-(异丙基甲基氨基甲酰基)-乙基]-3-(6-甲氧基-萘-2-磺酰基氨基)-丙酰胺, 如 Gougat, J.; Ferrari, B.; Sarran, L.; Planchenault, C.; Poncelet, M.; Maruani, J.; Alonso, R.; Cudennec, A.; Croci, T.; Guagnini, F.; Urban-Szabo, K.; Martinolle, J. P.; Soubrie, P.; Finance, O.; Le Fur, G.的 J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309, 661-9 所述, 和



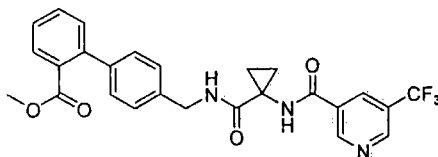
{2-(2,2-二苯基-乙氨基)-5-[4-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-1-磺酰基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮,



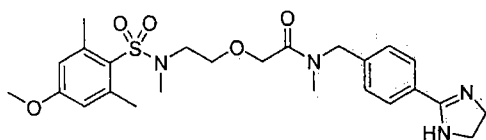
{2-(2,2-二苯基乙氨基)-5-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-1-磺酰基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮, 如 Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.; Muller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoob, M.的 J. Med. Chem. 2004, 47-4642-4 所述,



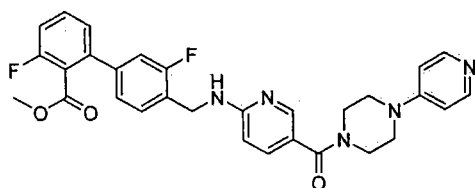
4'-[(1-[(吡啶-5-羰基)-氨基]-环丙烷羰基)-氨基]-甲基]-联苯基-2-羧酸甲酯,



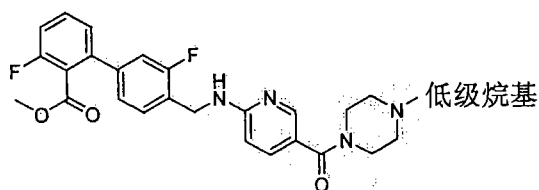
4'-[(1-[(5-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-环丙烷羰基)-氨基]-甲基]-联苯基-2-羧酸甲酯, 如 Wood, M. R.; Schirripa, K. M.; Kim, J. J.; Wan, B. L.; Murphy, K. L.; Ransom, R. W.; Chang, R. S.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Detwiler, T. J.; Hettrick, L. A.; Landis, E. R.; Leonard, Y. M.; Krueger, J. A.; Lewis, S. D.; Pettibone, D. J.; Freidinger, R. M.; Bock, M. G.的 J. Med. Chem. 2006, 49, 1231-4 所述,



N-[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-{2-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-乙氧基}-N-甲基-乙酰胺, 如 Porreca, F.; Vanderah, T. W.; Guo, W.; Barth, M.; Dodey, P.; Peyrou, V.; Luccarini, J. M.; Junien, J. L.; Pruneau, D.的 J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006 所述,

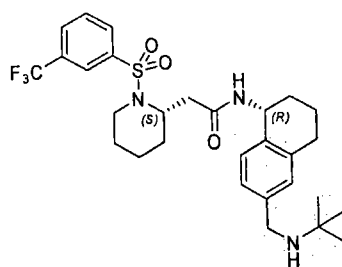


3,3'-二氟-4'-{[5-(4-吡啶-4-基哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-联苯基-2-羧酸甲酯,



3,3'-二氟-4'-{[5-(4-低级烷基-甲基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-基氨基]-甲基}-联苯基-2-羧酸甲酯,

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



N-[6-(叔丁基氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-[1-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-哌啶-2-基]-乙酰胺,

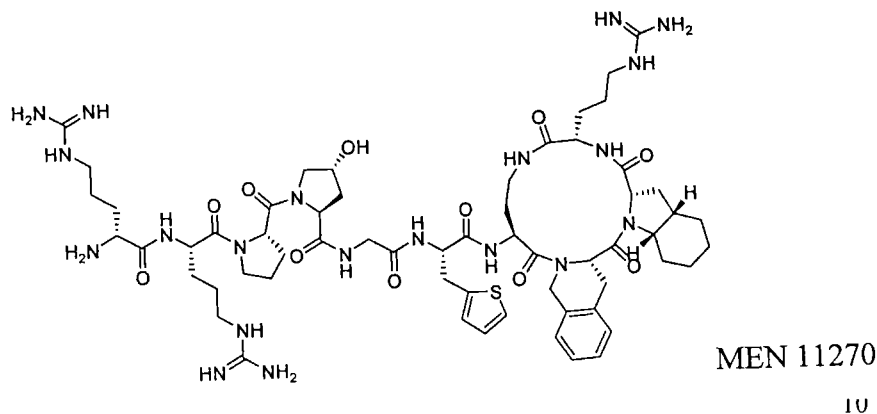
如 Fotsch, C.; Biddlecome, G.; Biswas, K.; Chen, J. J.; D'Amico, D. C.; Groneberg, R. D.; Han, N. B.; Hsieh, F. Y.; Kamassah, A.; Kumar, G.; Lester-Zeiner, D.; Liu, Q.; Mareska, D. A.; Riahi, B. B.; Wang, Y. J.; Yang, K.; Zhan, J.; Zhu, J.; Johnson, E.; Ng, G.; Askew, B. C.的 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006,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

本领域技术人员公认虽然一些上述化合物被归类为 B1 受体拮抗剂和 B2 受体拮抗剂, 但是 B1 受体拮抗剂也可有效为 B2 受体拮抗剂, 和 B2 受体拮抗剂也可有效为 B1 受体拮抗剂。优选地, B1 受体拮抗剂的 B2 受体拮抗剂活性明显不比其 B1 受体拮抗剂活性显著。也优选地 B2 受体拮抗剂的 B1 受体拮抗剂活性明显不比其 B2 受体拮抗剂活性显著。甚至更优选

地活性差异达 50 至 500 倍或更大, 优选大于 500 倍。

可根据本发明使用的特别优选的激肽拮抗剂组为 B2 受体拮抗剂。

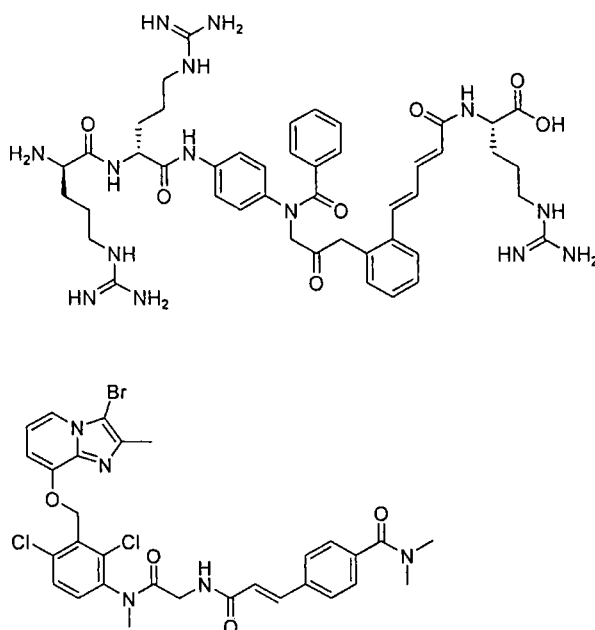
更优选的 B2 受体拮抗剂为下列各项。



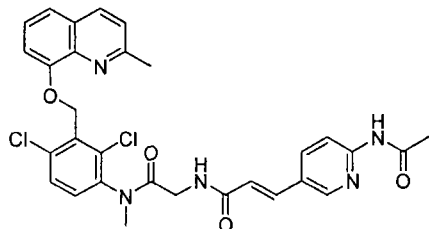
如 Meini, S.; Quartara, L.; Rizzi, A.; Patacchini, R.; Cucchi, R.; Giolitti, A.; Calo, G.; Regoli, D.; Criscuoli, M.; Maggi, C. A. 的 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 289, 1250-6 所述;

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

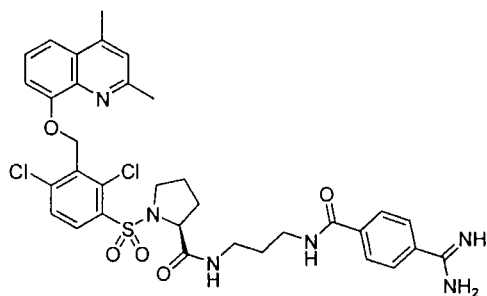
[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-OH]₂BSH,
BSH=双琥珀酰亚氨基己烷(CP-0127 Bradycor), 如 Heitsch, H. *Curr. Med. Chem.* 2002, 9, 913-28 所述;



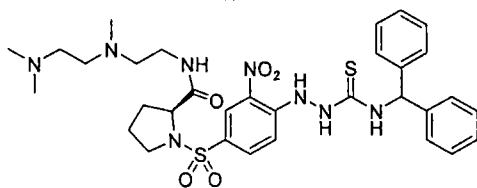
FR167344; 其为 4-{2-[[{3-(3-溴基-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基氧基甲基)-2,4-二氯苯基]-甲基-氨基甲酰基}-甲基)-氨基甲酰基]-乙烯基}-N,N-二甲基-苯甲酰胺,



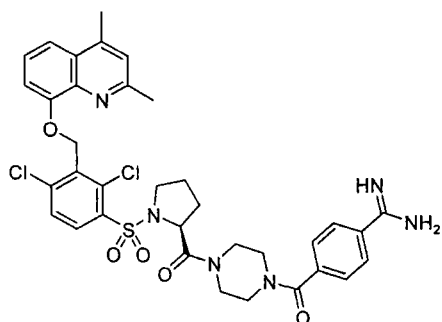
FR173657 或 FK3657, 其为 3-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-N-({[2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-氧基甲基)-苯基]-甲基-氨基甲酰基}-甲基)-丙烯酰胺,



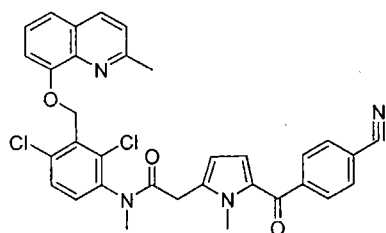
LF-160687 或安那替班特(Anatibant), 其为 1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-羧酸[3-(4-carbamimidoyl(甲脒基)-苯甲酰基氨基)-丙基]-酰胺,



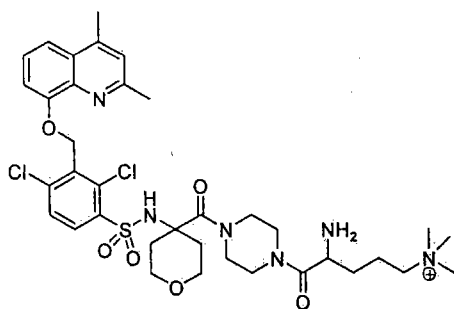
Bradizide,



LF-160335, 其为 4-(4-{1-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基]-吡咯烷-2-羰基}-哌嗪-1-羰基)-苯甲脒, 如 Pruneau, D.; Luccarini, J. M.; Fouchet, C.; Defrene, E.; Franck, R. M.; Loillier, B.; Duclos, H.; Robert, C.; Cremers, B.; Belichard, P.; Paquet, J. L. 的 Br. J. Pharmacol. 1998, 125, 365-72 所述;



2-[5-(4-氰基-苯甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯基]-N-甲基-乙酰胺, 如 R., C. 在 Medicinal Chemistry-28th National Symposium (Part II) – Overnight Report; IDdb meeting Report; San Diego, 2002 所述; 和



[4-氨基-5-(4-{4-[2,4-二氯-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧基甲基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-4-羰基}-哌嗪-1-基)-5-氧代戊基]-三甲基铵,

如 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.* 2005, 528, 7-16 所述。

特别优选的 B2 受体拮抗剂为艾替班特(Icatibant)及其药物活性衍生物。艾替班特和该衍生物尤其也描述在 US 0564833A 中。

在许多科学出版物中证明艾替班特(其也称为 Hoe140 或 JE049, Lembeck 等, Br J Pharmacol. 1991 Feb; 102(2):297-304)为 B2 亚型的高效力激肽受体拮抗剂。艾替班特以 1.07nM 的 IC_{50} 抑制缓激肽在豚鼠回肠制备品上的结合(Hock 等, Br J Pharmacol. 1991 Mar; 102(3):769-73)。在分离的大鼠子宫器官制备品中, 艾替班特以 4.9 nM 的 IC_{50} 抑制缓激肽诱发的收缩(Hock 等, Br J Pharmacol. 1991 Mar; 102(3):769-73)和以 8.4 的 pK_B 值抑制在人类脐静脉上的该收缩(Quartara 等, Eur J Med Chem. 2000 Nov; 35(11):1001-10)。艾替班特也有效地抑制在豚鼠 B2 受体触发的人类 INT407 细胞中 BK 介导的肌醇磷酸的产生(Robert 等, Br J Pharmacol. 2002 Jan; 135(2):462-8)。

本领域技术人员公认根据本发明的激肽拮抗剂的用途也可包含施用另一药物活性剂或化合物。该另一药物活性剂优选地选自胆碱能拮抗剂、肾上腺能拮抗剂、肾上腺能激动剂、后叶加压素激动剂、神经激肽拮抗剂、钾通道活化剂、止痛剂、NO 供体、 Ca^{2+} 调节剂、解痉剂、肌肉松弛剂(优选肉毒杆菌毒素)、5HT 再摄入抑制剂、嘌呤能受体拮抗剂、PDE 抑制剂和 VR1 调节剂。

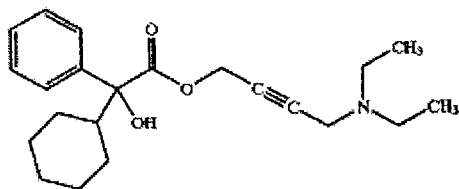
如本文优选地使用的术语“胆碱能拮抗剂”是指任何乙酰胆碱受体拮抗剂, 包括烟碱型和/或毒蕈碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。如本文所使用的术语“烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂”意指任何烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。如本文所使用的“毒蕈碱型受体拮抗剂”术语意指任何毒蕈碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。除非有其它另外的指示, 术语“胆碱能拮抗剂”、“烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂”和“毒蕈碱型受体拮抗剂”意指包括如本文进一步公开的胆碱能拮抗剂、烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂和毒蕈碱型受体拮抗剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解其任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的与具有药理活性的。

乙酰胆碱为所有动物的神经系统中的化学神经递质。“胆碱能神经传递”是指涉及乙酰胆碱和与控制各式各样的运动、消化、心率、“战或逃”反应和学习与记忆功能有关连的神经传递(在生命科学百科全书中(In Encyclopedia of Life Sciences)的 Salvaterra (2000 年 2 月)的乙酰胆碱, 伦敦:

Nature Publishing Group, <http://www.els.net>)。将乙酰胆碱的受体基于与它们优选相互作用的植物生物碱分类成两种一般类别：1)烟碱型(尼古丁结合)；或 2)毒蕈碱型(毒蕈碱结合)(参见例如上文 Salvaterra, 乙酰胆碱)。

可将两种乙酰胆碱受体一般类别进一步划分成以其药理和电生理特性差异为基础的亚类别。例如烟碱型受体是由各种用于鉴定下列亚类的亚单元所组成：1)肌肉烟碱型乙酰胆碱受体；2)不与蛇毒 α -银环蛇毒素结合的神经元烟碱型乙酰胆碱受体；和 3)与蛇毒 α -银环蛇毒素结合的神经元烟碱型乙酰胆碱受体(在生命科学百科全书中的 Dani 等(1999 年 7 月)，在神经元中的烟碱型乙酰胆碱受体(Nicotinic Acetylcholine Receptors in Neurons)，伦敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>；在生命科学百科全书中的 Lindstrom (2001 年 10 月)，在神经元中的烟碱型乙酰胆碱受体(Nicotinic Acetylcholine Receptors in Neurons)，伦敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>)。相比之下，可将毒蕈碱型受体区分成五种标示为 M_1 - M_5 的亚类和优先选择与特异性 G-蛋白偶联(M_1 、 M_3 和 M_5 与 G_q ； M_2 和 M_4 与 G_i/G_o)(Nathanson (1999 年 7 月)的毒蕈碱型乙酰胆碱受体(在生命科学百科全书中的 Muscarinic Acetylcholine Receptors)，伦敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>)。毒蕈碱型受体通常与膀胱功能有关连(参见例如 Appell (2002)，Cleve. Clin. J. Med. 69:761-9；Diouf 等(2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:2535-9；Crandall (2001)，J. Womens Health Gend. Based Med. 10:735-43；Chapple (2000) 的 Urology 55:33-46)。

有鉴于此，在本发明有用的试剂包括任何抗胆碱药，尤其为任何抗毒蕈碱剂。在本发明的方法中特别有用的是奥昔布宁(oxybutynin)，也已知为苯基环己基乙二醇酸 4-二乙氨基-2-丁炔酯。其具有下列结构：



Ditropan®(氯化奥昔布宁)为上述化合物的 d,l 外消旋混合物，已知其在平滑肌上施加抗痉挛效应和抑制乙酰胆碱在平滑肌上的毒蕈碱作用。也证明奥昔布宁的代谢物和异构体具有根据本发明的有用活性。实例包括(但不

限于)N-脱乙基-奥昔布宁和 S-奥昔布宁(参见例如美国专利号 5,736,577 和 5,532,278)。

已确认为抗毒蕈碱剂和在本发明中有用的额外化合物包括(但不限于):

- a. 达非那新(Darifenacin)(Daryon®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- b. 素立芬新(Solifenacin)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- c. YM-905 (素立芬新琥珀酸盐)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- d. 素立芬新单盐酸盐或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- e. 托特罗定(Tolterodine)(Detrol®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- f. 丙哌维林(Propiverine)(Detrunorm®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- g. 溴丙胺太林(Propantheline)(Pro-Banthine®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- h. 硫酸莨菪碱(Hyoscyamine) (Levsin® Cystospaz®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- i. 双环胺(Dicyclomine)盐酸盐(Bentyl®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- j. 黄酮哌酯(Flavoxate)盐酸盐(Urispas®)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- k. d,l(外消旋)苯基环己基乙二醇酸 4-二乙氨基-2-丁炔酯或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;
- l. (R)-N,N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙胺 L-酒石酸氢盐或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

m. (+)-(1S,3'R)-奎宁环-3'-基-1-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸酯单琥珀酸盐或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

n. α (+)-4-(二甲氨基)-3-甲基-1,2-二苯基-2-丁醇丙酸盐或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

o. 二苯基丙氧基乙酸 1-甲基-4-哌啶酯或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

p. 3 α -羟基螺[1 α H,5 α H]-去甲莨菪烷(nortropine)-8,1'-吡咯烷鎓苯甲酸盐或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

q. 含 4-氨基哌啶的化合物,如 Diouf 等(2002),Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:2535-9 所公开；

r. 哌仑西平(pirenzepine)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

s. 美松它明(methoctramine)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

t. 4-二苯基乙酰氧基-N-甲基哌啶甲基碘盐(methiodide)；

u. 托吡卡胺(tropicamide)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

v. (2R)-N-[1-(6-氨基吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]-2-[(1R)-3,3-二氟环戊基]-2-羟基-2-苯基乙酰胺或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

w. PNU-200577 ((R)-N,N-二异丙基-3-(2-羟基-5-羟甲基苯基)-3-苯基丙胺)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

x. KRP-197 (4-(2-甲基咪唑基)-2,2-二苯基丁酰胺)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

y. 菲索特汀(Fesoterodine)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；和

z. SPM 7605(菲索特汀的活性代谢物)或其酸类、盐类、对映体、

类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物。

更多具有抗毒蕈碱活性且因此会在本发明中有用的化合物可通过进行如 Nilvebrant (2002) Pharmacol. Toxicol. 90:260-7 所述的毒蕈碱型受体结合特异性研究或如 Modiri 等, (2002)Urology 59:963-8 所述的膀胱测压研究而鉴定或测定。

更多可根据本发明使用的化合物类别为肾上腺能拮抗剂或激动剂。如本文优选地使用的术语“肾上腺能拮抗剂或激动剂”在其惯例的意义中是指结合和拮抗或激动肾上腺能受体的化合物。除非有其它另外指示,术语“肾上腺能拮抗剂或激动剂”意指包括如本文进一步公开的肾上腺能拮抗剂或激动剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

肾上腺能受体为两种主要的儿茶酚胺激素和神经递质:去甲肾上腺素和肾上腺素的细胞表面受体(在生命科学百科全书中的 Malbon 等, (2000年2月)肾上腺能受体(Adrenergic Receptors), 伦敦: Nature Publishing Group, <http://www.els.net>)。肾上腺能受体与关键的生理过程有关连, 包括血压控制、心肌和平滑肌收缩、肺功能、代谢作用和中枢神经系统活动(参见例如上述 Malbon 等, 肾上腺能受体)。已鉴定两种肾上腺能受体: α 和 β , 其可进一步再划分成三种主要家族($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 β), 以它们与不同的激动剂的结合特征和分子克隆技术为基础, 各自具有至少三种亚型($\alpha 1A$ 、 B 和 D ; $\alpha 2A$ 、 B 和 C ; 与 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 3$)(参见例如上述 Malbon 等, 肾上腺能受体)。已证明 $\beta 3$ 肾上腺能受体在逼尿肌中表达, 并且逼尿肌用 $\beta 3$ -激动剂松弛(Takeda, M.等, (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 288:1367-1373), 且通常 $\beta 3$ 肾上腺能受体与膀胱功能有关连(参见例如 Takeda 等, (2002) Neuourol. Urodyn. 21:558-65; Takeda 等, (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 293:939-45)。

在本发明中有用的其它试剂包括任何 $\beta 3$ 肾上腺能激动剂。已确认为 $\beta 3$ 肾上腺能激动剂和在本发明中有用的化合物包括(但不限于):

a. TT-138 和苯基乙醇胺化合物, 如美国专利 6,069,176 号、PCT 公开号 WO 97/15549 所公开和可获自 Mitsubishi Pharma Corp., 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

b. FR-149174 和丙醇胺衍生物, 如美国专利 6,495,546 号和 6,391,915 号所公开和可获自 Fujisawa Pharmaceutical Co., 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

c. KUC-7483, 其可获自 Kissei Pharmaceutical Co., 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

d. 4'-羟基去甲肾上腺素衍生物(如 2,2-氯-4-(2-((1S,2R)-2-羟基-2-(4-羟基苯基)-1-甲基乙氨基)-乙基)苯氧基乙酸), 如 Tanaka 等, (2003) J. Med. Chem. 46:105-12 所公开, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

e. 2-氨基-1-苯基乙醇化合物, 如 BRL35135 ((R*R*)-(+)-[4-[2-[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基氨基]丙基]苯氧基]乙酸甲酯氢溴酸盐, 如 1988 年的日本专利公开号 26744 和欧洲专利公开号 23385 所公开)和 SR58611A ((RS)-N-(7-乙氧基羰基甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)-2-(3-氯苯基)-2-羟基乙胺盐酸盐, 如 1989 年的日本特许公开专利公开号 66152 和欧洲特许公开专利公开号 255415 所公开), 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

f. GS332 ((2R)-[3-[3-[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基氨基]环己基]苯氧基]乙酸钠), 如 Iizuka 等, (1998) J. Smooth Muscle Res. 34:134-49 所公开, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

g. BRL-37,344 (4-[-(2-羟基-(3-氯苯基)乙基)-氨基]丙基]苯氧基乙酸酯), 如 Tsujii 等, (1998) Physiol. Behav. 63:723-8 所公开和可获自 GlaxoSmithKline, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

h. BRL-26830A, 如 Takahashi 等, (1992) Jpn Circ. J. 56:936-45 和可获自 GlaxoSmithKline, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

i. CGP 12177 (4-[3-叔丁氨基-2-羟基丙氧基]苯并咪唑-2-酮)(经报导充当 β_3 肾上腺能受体激动剂的 β_1/β_2 肾上腺能拮抗剂), 如 Tavernier 等, (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 263:1083-90 和可获自 Ciba-Geigy, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

j. CL 316243 (R,R-5-[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]丙基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸酯), 如 Berlan 等, (1994) J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1444-51 所公开, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

k. 具有 β_3 肾上腺能激动剂活性的化合物, 如美国专利申请 20030018061 所公开, 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物;

l. ICI 215,001 HCl ((S)-4-[2-羟基-3-苯氧基丙氨基乙氧基]苯基乙酸盐), 如 Howe, (1993) Drugs Future 18:529 所公开和可获自 AstraZeneca/ICI Labs, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

m. ZD 7114 HCl (ICI D7114; (S)-4-[2-羟基-3-苯氧基丙氨基乙氧基]-N-(2-甲氧基乙基)苯氧基乙酰胺 HCl), 如 Howe, (1993) Drugs Future 18:529 所公开和可获自 AstraZeneca/ICI Labs, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

n. 吲哚洛尔(Pindolol)(1-(1H-吲哚-4-基氧基)-3-[(1-甲乙基)氨基]-2-丙醇), 如 Blin 等, (1994) Mol. Pharmacol. 44:1094 所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

o. (S)-(-)-吲哚洛尔((S)-1-(1H-吲哚-4-基氧基)-3-[(1-甲乙基)氨基]-2-丙醇), 如 Walter 等, (1984) Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 327:159 和 Kalkman, (1989) Eur. J. Pharmacol. 173:121 所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

p. SR 59230A HCl (1-(2-乙基苯氧基)-3-[[[(1S)-1,2,3,4-四氢-1-萘基]氨基]-(2S)-2-丙醇盐酸盐), 如 Manara 等, (1995) Pharmacol. Comm. 6:253 和 Manara 等, (1996) Br. J. Pharmacol. 117:435 所公开和可获自 Sanofi-Midy, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

q. SR 58611 (N[(2s)₇-carb-乙氧基甲氧基-1,2,3,4-四氢萘基]-(2r)-2-羟基-2-(3-氯苯基)乙胺盐酸盐), 如 Gauthier 等, (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290:687-693 所公开和可获自 Sanofi Research; 和

r. YM178, 其可获自 Yamanouchi Pharmaceutical Co., 或其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。

更多具有 β_3 肾上腺能激动剂活性且因此会在本发明中有用的化合物的鉴定可通过进行如 Zilberfarb 等, (1997) J. Cell Sci. 110:801-807; Takeda 等, (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 228:1367-1373; 和 Gauthier 等, (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290:687-693 所述的放射配体结合测定法和/或收缩性研究而测定。

更多可根据本发明使用的化合物的类别为“后叶加压素激动剂”。优选地使用的术语“后叶加压素激动剂”在其惯例的意义中是指结合和活化后叶加压素受体的化合物。除非有其它另外指示, 术语“后叶加压素激动剂”意指包括后叶加压素受体激动剂与其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

更多可根据本发明使用的化合物类别为神经激肽拮抗剂。优选地使用的术语“神经激肽拮抗剂”在其惯例的意义中是指结合和拮抗神经激肽受体的化合物。除非有其它另外指示, 术语“神经激肽拮抗剂”意指包括如本文进一步公开的神经激肽受体拮抗剂与其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

速激肽(TKs)为结构相关的肽家族, 其包括物质 P、神经激肽 A(NKA)和神经激肽 B(NKB)。神经元为周围部分中主要的 TK 来源。重要的 TK 一般效应为神经元刺激作用, 但是其它的效应包括内皮细胞依赖性血管舒张、血浆蛋白质外渗、肥大细胞募集和免疫细胞的脱粒和刺激作用(参见 Maggi, C. A., (1991) Gen. Pharmacol., 22:1-24)。通常速激肽受体与膀胱功能有关连(参见例如 Kamo 等, (2000) Eur. J. Pharmacol. 401:235-40 和 Omhura 等, (1997) Urol. Int. 59:221-5)。

物质 P 活化称为 NK_1 的神经激肽受体亚型。物质 P 为存在于感觉神经末梢的十一肽。已知物质 P 具有在 C-纤维活化之后在周围部分中产生发炎

和疼痛的多重作用,包括血管舒张、血浆外渗和肥大细胞的脱粒(Levine, J. D.等, (1993) J. Neurosci. 13:2273)。

神经激肽 A 为与物质 P 共定位在感觉神经元中和也促使发炎和疼痛的肽。神经激肽 A 活化称为 NK₂ 的特异性神经激肽受体(Edmonds-Alt, S.等, (1992) Life Sci. 50:PL101)。在尿道中, TK 为只经由在人类膀胱以及人类尿道和输尿管中的 NK₂ 受体起作用的高效力致痉原(Maggi, C. A., (1991) Gen. Pharmacol., 22:1-24)。

至此,在本发明中有用的试剂于是包括任何神经激肽受体拮抗剂。适用于本发明中优选地在 NK₁ 受体上起作用的神经激肽受体拮抗剂包括(但不限于): 1-亚氨基-2-(2-甲氧基苯基)乙基)-7,7-二苯基-4-全氢化异吲哚酮(3aR,7aR)(“RP 67580”)、2S,3S-顺式-3-(2-甲氧基苯甲氨基)-2-二苯甲基奎宁环(“CP 96,345”)和(aR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲苯基)-7H-[1,4]二氮杂芳辛基(diazocino)[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮(“TAK-637”)。适用于本发明优选地在 NK₂ 受体上起作用的神经激肽受体拮抗剂包括(但不限于): (S)-N-甲基-N-4-(4-乙酰氨基-4-苯基哌啶基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基苯甲酰胺(“SR 48968”)、Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu(“MEN 10,627”)和 cyc(Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met)(“L 659,877”)。适用于本发明的神经激肽受体拮抗剂也包括任何上述试剂的酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。更多具有神经激肽受体拮抗剂活性且因此会在本发明中有用的化合物的确认可通过进行如 Hopkins 等, (1991) Biochem. Biophys. Res. Comm. 180:1110-1117 和 Aharony 等, (1994) Mol. Pharmacol. 45:9-19 所述的结合测定法研究而测定。

更多可根据本发明使用的化合物类别为钾通道活化剂。优选地使用的术语“钾通道活化剂”在其惯例的意义中是指结合和激动钾通道的化合物。除非有其它另外指示,术语“钾通道活化剂”意指包括钾通道活化剂与其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

更多可根据本发明使用的化合物类别为 NO 供体。优选地使用的术语

“NO 供体”在其惯例的意义中是指在施用于患者时会释放游离一氧化氮的化合物。除非有其它另外指示，术语“NO 供体”意指包括如本文所公开的一氧化氮供体试剂与其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

一氧化氮供体可包括在本发明中，特别是因为其抗痉挛活性。一氧化氮(NO)扮演作为许多生理过程的分子调节剂的关键角色，包括正常的血管张力扩张和调节。NO 作用与体内的局部血管舒张机制有关连。NO 为已知最小的生物活性分子和特异的生理过程范围的调节剂(Nathan, (1994)Cell 78:915-918; Thomas, (1997)Neurosurg. Focus 3: Article 3)。NO 也为内皮素-1 的已知的生理拮抗剂，其为最有效的已知的哺乳类血管收缩剂，其具有至少 10 倍于血管紧张肽 II 的血管收缩剂效力(Yanagisawa 等, (1988) Nature 332:411-415; Kasuya 等, (1993)J. Neurosurg. 79:892-898; Kobayashi 等, (1991)Neurosurgery 28:673-679)。NO 的生物半衰期非常短(Morris 等, (1994) Am. J. Physiol. 266:E829-E839; Nathan, (1994) Cell 78:915-918)。NO 完全负责内皮衍生的舒张因子(EDRF)的生物效应，且为非常有效的血管舒张剂，相信其是经由 cGMP-依赖型蛋白质激酶作用运作，以完成血管舒张(Henry 等, (1993) FASEB J. 7:1124-1134; Nathan, (1992) FASEB J. 6:3051-3064; Palmer 等, (1987) Nature 327:524-526; Snyder 等, (1992) Scientific American 266:68-77)。

在内皮细胞内，已知为 NO 合酶(NOS)的酶催化 L-精氨酸成为 NO，其充当可扩散的第二信使和调节在邻接的平滑肌细胞中的反应。在基础条件下通过血管内皮连续形成和释放 NO，其抑制收缩和控制基础的冠状张力，并在内皮中产生以响应各种激动剂(如乙酰胆碱)及其它内皮依赖性血管舒张剂。于是，NOS 活性的调节作用和所得的 NO 值为控制血管张力的重要的分子靶标(Muramatsu 等, (1994) Coron. Artery Dis. 5:815-820)。

至此在本发明中有用的试剂于是包括任何一氧化氮供体试剂。适合于本发明实际应用的一氧化氮供体包括(但不限于)：

a. 硝基甘油或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

- b. 硝普钠或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- c. FK 409 (NOR-3)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- d. FR 144420 (NOR-4)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- e. 3-吗啉代悉尼酮亚胺(sydnonimine)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- f. 林西多明(Linsidomine)盐酸盐(“SIN-1”)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- g. S-亚硝基-N-乙酰青霉胺(“SNAP”)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- h. AZD3582 (CINOD 先导化合物, 可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- i. NCX4016 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- j. NCX701 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- k. NCX1022 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- l. HCT1026 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- m. NCX1015 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- n. NCX950 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- o. NCX1000 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；
- p. NCX1020 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

q. AZD4717 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

r. NCX1510/NCX1512 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

s. NCX2216 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

t. NCX4040 (可获自 NicOx S.A.)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

u. 如美国专利 5,155,137 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

v. 如美国专利 5,366,997 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

w. 如美国专利 5,405,919 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

x. 如美国专利 5,650,442 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

y. 如美国专利 5,700,830 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

z. 如美国专利 5,632,981 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

aa. 如美国专利 6,290,981 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

bb. 如美国专利 5,691,423 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

cc. 如美国专利 5,721,365 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

dd. 如美国专利 5,714,511 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

ee. 如美国专利 6,511,911 号所公开的一氧化氮供体或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物; 和

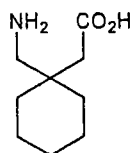
ff. 如美国专利 5,814,666 号所公开的一氧化氮供体。

更多具有一氧化氮供体活性且因此会在本发明中有用的化合物的确认可通过如美国专利 6,451,337 号和 6,358,536 号与 Moon, (2002) IBJU Int. 89:942-9 和 Fathian-Sabet 等, (2001) J. Urol. 165:1724-9 所述的释放曲线和/或所诱发的血管痉挛研究而测定。

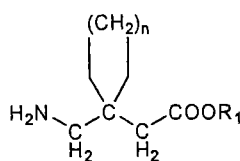
更多可根据本发明使用的化合物类别为钙调节剂。如本文优选地使用的术语“钙调节剂”或“Ca²⁺调节剂”是指能够与钙通道相互作用(包括结合事件)的试剂,包括钙通道亚单元的亚型,如 Klugbauer 等, (1999) J. Neurosci. 19:684-691 所述,以产生生理效应,如通道的开启、封闭、阻断、向上调节功能表达、向下调节功能表达或去敏感作用。除非有其它另外指示,术语“钙调节剂”意指包括(但不限于)GABA 类似物(例如加巴喷丁(gabapentin)和普瑞巴林(pregabalin))、加巴喷丁的稠合双环或三环氨基酸类似物、氨基酸化合物和与如本文进一步公开的钙通道相互作用的其它化合物,及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

γ -氨基丁酸(GABA)类似物是从 GABA 衍生或以其为基础的化合物。GABA 类似物可容易地取得或可使用本领域技术人员已知的方法容易地合成。GABA 类似物的实例包括加巴喷丁和普瑞巴林。

加巴喷丁(纽诺汀(Neurontin)或 1-(氨甲基)环己烷乙酸)是对一些钙通道亚单元具有高结合亲和性的抗惊厥药物,并以下列结构表示:



加巴喷丁为一系列下式化合物中的一种:



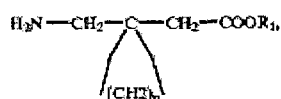
其中 R_1 为氢或低级烷基且 n 为 4、5 或 6。虽然加巴喷丁最初开发为治疗痉挛的 GABA-模拟化合物,但是加巴喷丁不具有直接的 GABA 能作用和不阻断 GABA 摄取或代谢(参见 Rose 等, (2002) *Analgesia* 57:451-462 以供回顾)。但是已经发现加巴喷丁是预防在对其它抗惊厥药物有抵抗力的患者中的部分发病的有效的治疗法(Chadwick, (1999) *Gabapentin*, In Pedley T A, Meldrum B S (eds.), 癫痫症最新进展(*Recent Advances in Epilepsy*), Churchill Livingstone, 纽约, 第 211-222 页)。加巴喷丁和相关药物普瑞巴林可与钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元相互作用(Gee 等, (1999) *J. Biol. Chem.* 271:5768-5776)。

除了其已知的抗惊厥效应之外,已证明加巴喷丁会阻断福尔马林和角叉菜胶所诱发的伤害感受强直期(tonic phase),并在机械痛觉过敏和机械/热异常性疼痛的神经病理性疼痛模式中发挥抑制效应(Rose 等, (2002) *Analgesia* 57:451-462)。双盲式、安慰剂对照试验显示加巴喷丁为用于与糖尿病周围神经病变、疱疹后神经痛和神经病理性疼痛有关联的疼痛症状的有效的治疗法(参见例如 Backonja 等, (1998) *JAMA* 280:1831-1836; Mellegers 等, (2001) *Clin. J. Pain* 17:284-95)。

普瑞巴林, (S)-(3-氨基甲基)-5-甲基己酸或(S)-异丁基 GABA 为另一 GABA 类似物,已探究其作为抗惊厥剂的用途(Bryans 等, (1998) *J. Med. Chem.* 41:1838-1845)。

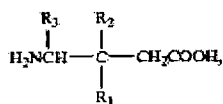
在本发明中有用的 GABA 类似物和加巴喷丁的稠合双环或三环氨基酸类似物的实例包括:

1. 加巴喷丁或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物;
2. 普瑞巴林或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物;
3. 根据美国专利 4,024,175 号所述的下列结构的 GABA 类似物或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物,



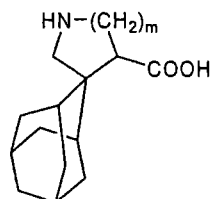
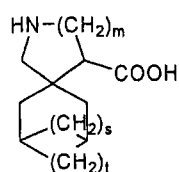
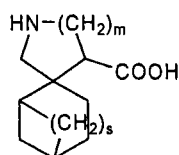
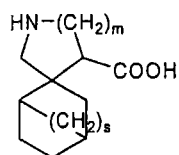
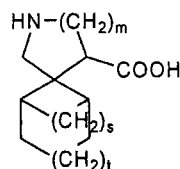
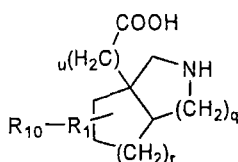
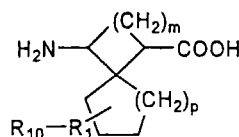
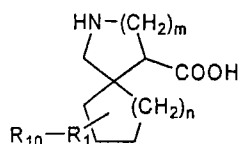
其中 R_1 为氢或低级烷基和 n 为 4、5 或 6；

4. 根据美国专利 5,563,175 号所述的下列结构的 GABA 类似物或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物，



其中 R_1 为具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基或具有 3 至 6 个碳原子的环烷基； R_2 为氢或甲基；和 R_3 为氢、甲基或羧基；

5. 根据美国专利 6,316,638 号所述的下列结构的取代的氨基酸或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物，



其中 R_1 至 R_{10} 各自独立地选自氢、1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯甲基或苯基； m 为 0 至 3 的整数； n 为 1 至 2 的整数； o 为 0 至 3 的整

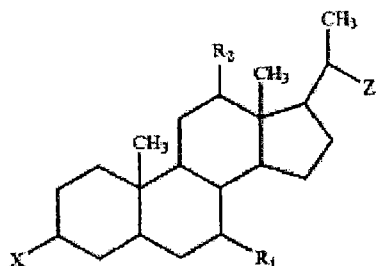
数；p 为 1 至 2 的整数；q 为 0 至 2 的整数；r 为 1 至 2 的整数；s 为 1 至 3 的整数；t 为 0 至 2 的整数；和 u 为 0 至 1 的整数；

6. 如 PCT 公开号 WO 93/23383 所公开的 GABA 类似物或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物；

7. 如 Bryans 等，(1998) J. Med. Chem. 41:1838-1845 所公开的 GABA 类似物或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物；

8. 如 Bryans 等，(1999) Med. Res. Rev. 19:149-177 所公开的 GABA 类似物或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物；

9. 根据美国公开号 20020111338 所述的下列结构的氨基酸化合物或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物，



其中 R_1 至 R_2 独立地为氢或羟基；X 选自羟基和 Q_2-G- ，其中：

G 为 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-NH-$ ；

Q^X 为衍生自含有第一部分 D 和进一步含有 1 至 3 个氨基酸的直链寡肽的基团，且其中所述基团在生理条件下可从氨基酸化合物裂解；

D 为 GABA 类似物部分；

Z 选自：

(i) 含有在生理 pH 下带负电荷的部分的取代的烷基，该部分选自 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2H$ 、 $-P(O)(OR^{16})(OH)$ 、 $-OP(O)(OR^{16})(OH)$ 、 $-OSO_3H$ 和类似物，且其中 R^{16} 选自烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基；和

(ii) 式 $-M-O^X$ 的基团，其中 M 选自

$-CH_2OC(O)-$ 和 $-CH_2CH_2C(O)-$ ，且其中 O^X 为衍生自含有第一部分 D' 和进一步含有 1 至 3 个氨基酸的直链寡肽的基团，且其中所述基团在生理

条件下可裂解；D'为 GABA 类似物部分；或其药物上可接受的盐；其前提条件是在 X 为羟基时，则 Z 为式-M-O^X的基团；

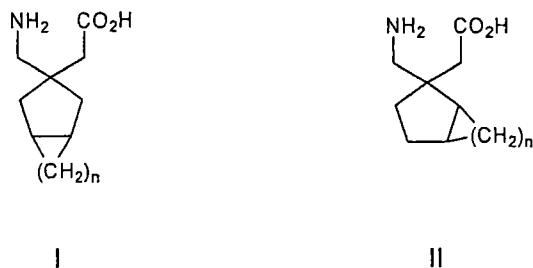
10. 如 PCT 公开号 WO 99/08670 所公开的环状氨基酸化合物或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物；

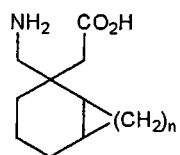
11. 根据如 PCT 公开号 WO 99/21824 所公开的下列结构的环族氨基酸或其盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或衍生物；



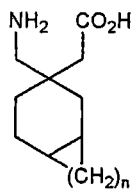
其中 R 为氢或低级烷基；R₁ 至 R₁₄ 各自独立地选自氢、1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基、苯甲基、氟、氯、溴、羟基、羟甲基、氨基、氨甲基、三氟甲基、-CO₂H-、-CO₂R₁₅-、-CH₂CO₂H、-CHCO₂R₁₅、-OR₁₅(其中 R₁₅ 为 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基或苯甲基)，且 R₁ 至 R₈ 不同时为氢；

12. 根据如美国专利申请序号第 60/160,725 号所公开的下列结构的双环族氨基酸(包括那些经公开具有在使用[3H]加巴喷丁和来源于猪脑组织的 α₂δ 亚单元的放射配体结合测定法中所测定的高活性者)或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

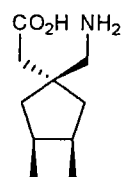
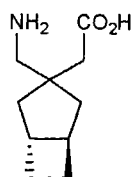
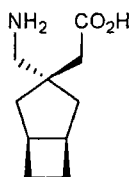




III

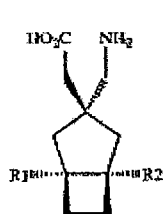


IV

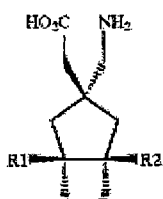


其中 n 为 2 至 6 的任何整数。

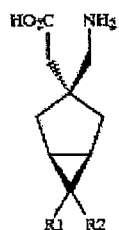
13. 根据如 UK 专利申请 GB 2 374 595 所公开的下列结构的双环族氨基酸类似物及其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；



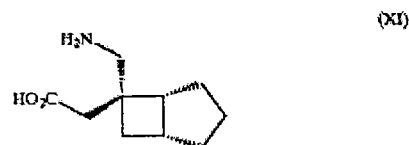
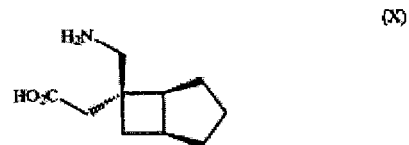
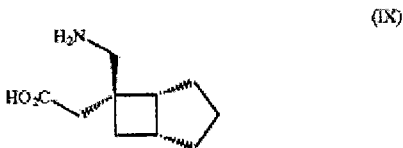
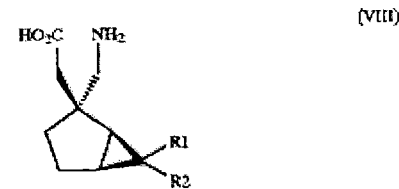
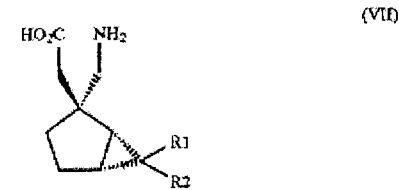
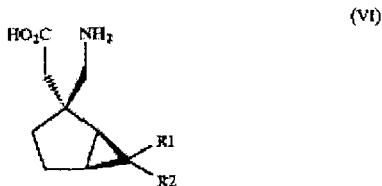
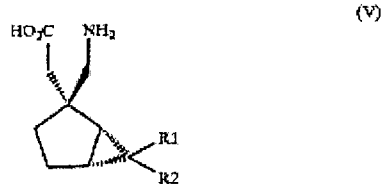
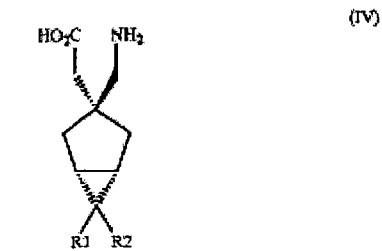
(I)

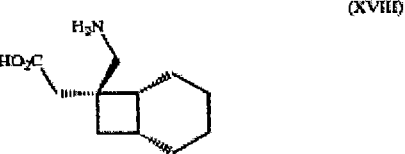
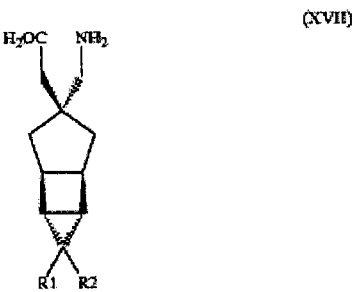
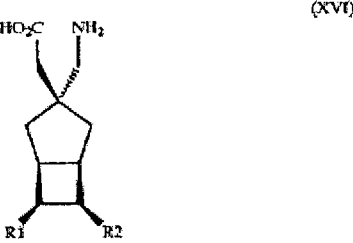
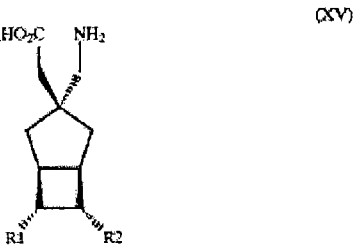
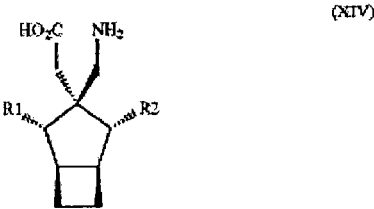
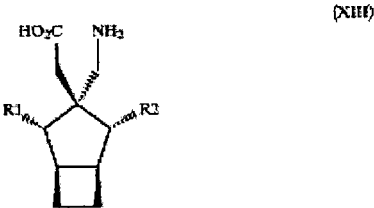
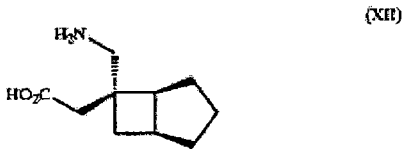


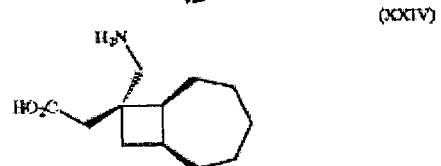
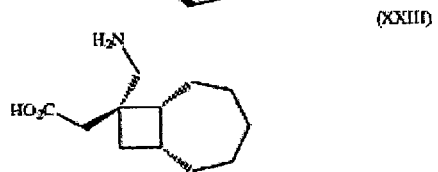
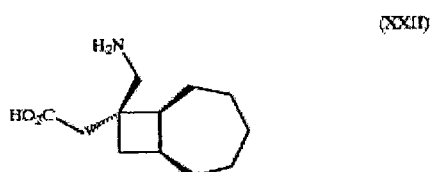
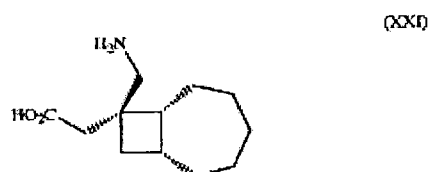
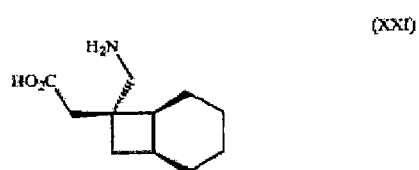
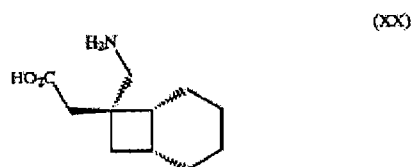
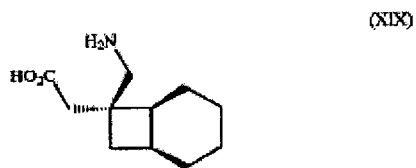
(II)



(III)







其中 R_1 和 R_2 各自且独立地选自氢、1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、苯基、苯甲基、氟、氯、溴、羟基、羟甲基、氨基、氨甲基、三氟甲基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHCO}_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{OR}_{15}$ (其中 R_{15} 为 1 至 6

个碳原子的直链或支链烷基、苯基或苯甲基), 且 R_1 至 R_8 不同时为氢。

在本发明中有用的其它试剂包括与钙通道的 $\alpha_2\beta$ 亚单元结合的任何化合物。展现与钙通道的 $\alpha_2\beta$ 亚单元的结合亲和性且因此在本发明中有用的 GABA 类似物包括(非限制)顺式-(1S,3R)-(1-(氨甲基)-3-甲基环己烷)乙酸、顺式-(1R,3S)-(1-(氨甲基)-3-甲基环己烷)乙酸、 $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -(1-氨甲基)-3,5-二甲基环己烷)乙酸、(9-(氨甲基)双环[3.3.1]壬-9-基)乙酸和(7-(氨甲基)双环[2.2.1]庚-7-基)乙酸(Bryans 等, (1998) J. Med. Chem. 41:1838-1845; Bryaris 等, (1999) Med. Res. Rev. 19:149-177)。已确认为钙通道调节剂的其它化合物包括(但不限于)那些在美国专利 6,316,638 号、美国专利 6,492,375 号、美国专利 6,294,533 号、美国专利 6,011,035 号、美国专利 6,387,897 号、美国专利 6,310,059 号、美国专利 6,294,533 号、美国专利 6,267,945 号、PCT 公布号 WO01/49670、PCT 公布号 WO01/46166 和 PCT 公布号 WO01/45709 中所述的那些。对钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元具有结合亲和性的这些化合物的确认可通过进行如 Gee 等(Gee 等, (1996) J. Biol. Chem. 271:5768-5776)所述的 $\alpha_2\delta$ 结合亲和性研究而测定。还有更多对钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚单元展现结合亲和性的化合物(包括其它的 GABA 类似物)的确认也可通过进行如 Gee 等(Gee 等, (1996) J. Biol. Chem. 271:5768-5776)所述的 $\alpha_2\delta$ 结合亲和性研究而测定。

而且含有 GABA 类似物和加巴喷丁的环族氨基酸类似物且会在本发明中有用的组合物和制剂包括在 PCT 公布号 WO 99/08670 和美国专利 6,342,529 号所公开的组合物; 如美国申请第 20020119197 号和美国专利 5,955,103 号所公开的控释制剂; 和如 PCT 公布号 WO 02/28411、PCT 公布号 WO 02/28881、PCT 公布号 WO 02/28883、PCT 公布号 WO 02/32376、PCT 公布号 WO 02/42414、美国申请第 20020107208 号、美国申请第 20020151529 号和美国申请第 20020098999 号所公开的持续式释放化合物。

更多可根据本发明使用的化合物类别为解痉剂。优选地使用的术语“解痉剂”(也已知为“抗痉挛剂”)在其惯例的意义中是指减轻或预防肌肉(尤其为平滑肌)痉挛的化合物。除非有其它另外指示,“解痉剂”术语意指包括如本文进一步公开的解痉剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体

药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

解痉剂为减轻或预防肌肉(尤其为平滑肌)痉挛的化合物。通常镇痉与具有治疗膀胱疾病的效力有关连(参见例如 Takeda 等, (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 293:939-45)。

在本发明中有用的其它试剂包括任何解痉剂。确认为解痉剂且在本发明中有用的化合物包括(但不限于):

a. α - α -二苯基乙酸-4-(N-甲基-哌啶基)酯, 如美国专利 5,897,875 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

b. 糖基化形式及其变体的人类和猪解痉多肽, 如美国专利 5,783,416 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

c. 二氧杂吡辛因(dioxazocine)衍生物, 如美国专利 4,965,259 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

d. 季 6,11-二氢-二苯并-[b,e]-噻吡(thiepine)-11-N-烷基降莨菪品醚, 如美国专利 4,608,377 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

e. 二苯并[1,4]二氮杂萘酮(diazepinone)、吡啶并[1,4]苯并二氮杂萘酮、吡啶并[1,5]苯并二氮杂萘酮的季盐类, 如美国专利 4,594,190 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

f. 内-8,8-二烷基-8-偶氮宁双环(3.2.1)辛烷-6,7-外-环氧-3-烷基羧酸盐, 如美国专利 4,558,054 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

g. 胰脏镇痉多肽, 如美国专利 4,370,317 号所公开, 或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物;

h. 三嗪酮类, 如美国专利 4,203,983 号所公开, 或其酸类、盐类、对

映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

i. 2-(4-联苯基)-N-(2-二乙氨基烷基)丙酰胺，如美国专利 4,185,124 号所公开，或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

j. 哌嗪并-嘧啶，如美国专利 4,166,852 号所公开，或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

k. 芳烷基氨基羧酸，如美国专利 4,163,060 号所公开，或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

l. 芳烷基氨基砒，如美国专利 4,034,103 号所公开，或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；

m. 平滑肌解痉剂，如美国专利 6,207,852 号所公开，或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物；和

n. 罂粟碱或其酸类、盐类、对映体、类似物、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物和衍生物。

更多具有镇痉活性且因此会在本发明中有用的化合物的确认可通过进行如美国专利 6,207,852 号；Noronha-Blob 等，(1991) J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:562-567；和/或 Kachur 等，(1988) J. Pharmacol. Exp. Ther. 247:867-872 所述的膀胱肌条收缩性研究而测定。

更多可根据本发明使用的化合物类别为平滑肌调节剂。如本文优选地使用的术语“平滑肌调节剂”是指抑制或阻断平滑肌收缩的任何化合物，包括(但不限于)抗毒蕈碱、 β_3 肾上腺能激动剂、解痉剂、神经激肽拮抗剂、缓激肽受体拮抗剂和一氧化氮供体。平滑肌调节剂可为“直接”(也已知为“向肌源性”)或“非直接”(也已知为(“嗜神经原性”)。“直接的平滑肌调节剂”为通过抑制或阻断在平滑肌内的收缩机制起作用的平滑肌调节剂，包括(但不限于)改变在肌动蛋白与肌球蛋白之间的相互作用。“非直接的平滑肌调节剂”是通过抑制或阻断引起平滑肌收缩的神经传递起作用的平滑肌调节剂，包括(但不限于)阻挡在终止平滑肌的运动神经元轴突末梢上的乙酰胆碱释放的突触前促进作用。

更多可根据本发明使用的化合物类别为 5HT 再摄入抑制剂。如本文优选地使用的术语“5HT 再摄入抑制剂”是指优选地可通过靶向 5-HT_{2C} 和

5-HT₃ 受体亚型而抑制 5-HT(5-羟色胺, 羟色胺)受体功能的任何化合物。除非有其它另外指示, 术语“5HT 再摄入抑制剂”意指包括 5HT 再摄入抑制剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

更多可根据本发明使用的化合物类别为嘌呤能受体拮抗剂。优选地使用的术语“嘌呤能受体拮抗剂”在其惯例的意义中是指结合和拮抗嘌呤能受体的化合物。除非有其它另外指示, 术语“嘌呤能受体拮抗剂”意指包括嘌呤能受体拮抗剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

更多可根据本发明使用的化合物类别为 PDE 抑制剂。优选地使用的术语“PDE 抑制剂”在其惯例的意义中是指结合和拮抗磷酸二酯酶(PDE)的化合物。除非有其它另外指示, 术语“PDE 抑制剂”意指包括 PDE 抑制剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

更多可根据本发明使用的化合物类别为 VR1 调节剂。优选地使用的术语“VR1 调节剂”在其惯例的意义中是指结合和调节香草素受体 1(VR1, 瞬时受体电位香草素-1, TRPV-1)活性的化合物。VR1 调节剂的实例为 VR1 激动剂(辣椒碱和树脂毒素[RTX], Lopez-Rodriguez 等, Mini Rev Med Chem. 2003 Nov; 3(7):729-48)。在初期神经兴奋期之后, VR1 激动剂能够诱发在神经中(例如感觉性 C-纤维)的去敏化状态, 其中神经末端对刺激物没有反应且神经递质不被释放, 由此造成长期痛觉缺失。VR1 拮抗剂(例如 Capsazepine (Valenzano & Sun, Curr Med Chem. 2004 Dec; 11(24):3185-202))阻断 VR1 受体活化作用。除非有其它另外指示, 术语“VR1 调节剂”意指包括 VR1 调节剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

更多可根据本发明使用的化合物类别为止痛剂。如本文优选地使用的术语“止痛剂”是指其主要目的为减轻疼痛的任何化合物或药物。主要的止痛剂类别的实例为(但不限于)非甾类抗炎性药物(NSAID), 包括 COX-2 抑制剂、阿片类、抗抑郁剂和抗惊厥药。除非有其它另外指示, 术语“止痛剂”意指包括止痛剂及其酸类、盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物及其它衍生物。进一步应了解任何盐类、酯类、酰胺类、前体药物、活性代谢物或其它衍生物为药物上可接受的和具有药理活性的。

如本文单独或连同其它术语一起使用的各个下列术语优选地被定义如下(除了有相反的注释之外):

术语“烷基”是指分别含有1至14个碳原子的饱和脂肪族基团或含有2至12个碳原子且含有至少一个双键和三键的单-或多不饱和脂肪族烃基。

“烷基”是指支链和直链烷基两种。优选的烷基为含有1至8个碳原子的直链烷基。更优选的烷基为含有1至6个碳原子的直链烷基和含有3至6个碳原子的支链烷基。应了解任何使用“烷基(alk)”或“烷基(alkyl)”前缀的组合术语是指根据上述“烷基”定义的类似物。例如术语如“烷氧基”、“烷硫基”是指经由氧或硫原子与第二个基团连接的烷基。“烷酰基”是指与羰基(C=O)连接的烷基。“取代的烷基”是指进一步携带一或多个取代基的直链或支链烷基。一个取代基也意味着单取代和多个取代基意味着多取代。应了解任何使用“取代的烷基”前缀的组合术语是指根据上述“取代的烷基”定义的类似物。例如, 术语如“取代的烷芳基”是指与芳基连接的取代的烷基。

如本文所使用的术语“低级烷基”优选是如本文所公开的任何烷基, 其中烷基包含1至6个C-原子, 以1至5个较优选, 并以1至4个更优选。

术语“环烷基”是指任选地不饱和和/或被取代的如上述定义的烷基的环状类似物。优选的环烷基为饱和环烷基, 更具体地含有3至8个碳原子的那些, 还更优选3至6个碳原子的那些。“取代的环烷基”是指进一步携带一或多个取代基的环烷基。“单不饱和环烷基”是指含有一个双键或一个三键的环烷基。“多不饱和环烷基”是指含有至少两个双键或两个三键或至少一个双键与一个三键的组合的环烷基。

术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的不饱和烃基, 包括直链、

支链和环状基团。优选的烯基具有 1 至 12 个碳原子。更优选的烯基具有 1 至 6 个碳原子。“取代的烯基”是指进一步携带一或多个取代基的烯基。

术语“环烯基”是指任选地被取代的如上述定义的烯基的环状类似物。优选的环烯基含有 4 至 8 个碳原子。“取代的环烯基”是指进一步携带一或多个取代基的环烯基。“单不饱和环烯基”是指含有一个双键的环烯基。“多不饱和环烯基”是指含有至少两个双键的环烯基。

术语“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的不饱和烃基，包括直链、支链和环状基团。优选的炔基具有 1 至 12 个碳原子。更优选的炔基具有 1 至 6 个碳原子。“取代的炔基”是指进一步携带一或多个取代基的炔基。

术语“芳基”是指具有 6 至 14 个碳原子的芳香族基团和“取代的芳基”是指进一步携带一或多个取代基的芳基。应了解任何使用“芳基(ar)”或“芳基(aryl)”前缀的组合术语是指根据上述“芳基”定义的类似物。例如，术语如“芳氧基”是指经由氧与第二基团连接的芳基。

应了解每一上述定义的“烷基”、“环烷基”和“芳基”包括它们的卤化类似物，其中卤化类似物可包含一或数个卤素原子。卤化类似物于是包含如在下列定义的任何卤素。

术语“卤素”是指选自氟、氯、溴基和碘基的卤素。优选的卤素为氟、氯和溴基。

术语“杂芳基”是指稳定的 5 至 8 元单环(优选 5 或 6 元)或 8 至 11 元双环芳香族杂环基。每一杂环是由碳原子和 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子所组成。杂环可通过任何环原子连接，其引起形成稳定的结构。如本文所使用的优选的杂芳基包括例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、中氮茛基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、蔡啶基、蝶啶基、咔唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基和吩噁嗪基。“取代的杂芳基”是指进一步携带一或多个取代基的杂芳基。

术语“杂环基”是指稳定的 5 至 8 元单环(以 5 或 6 元优选)或 8 至 11

元双环杂环基团，其可为饱和或不饱和且不为芳香族的。每一杂环是由一个或多个碳原子和1至4个选自氮、氧和硫的杂原子所组成。杂环可通过任何环原子连接，其优选地导致形成稳定的结构。如本文所使用的优选的杂环基包括例如吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、硫代吡喃基、哌嗪基、二氢吲哚基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、四氢呋喃基、六氢嘧啶基、六氢哒嗪基、1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基胺、二氢噁唑基、1,2-噻嗪烷基(thiazinanyl)-1,1-二氧化物、1,2,6-噻二嗪烷基-1,1-二氧化物、异噻唑烷基-1,1-二氧化物和咪唑烷基-2,4-二酮。“单不饱和杂环基”是指含有一个双键或一个三键的杂环基。“多不饱和杂环基”是指含有至少两个双键或两个三键或至少一个双键与一个三键的组合的杂环基。

“取代的杂环基”是指进一步携带一或多个取代基的杂环基。

当术语“杂环基”、“杂芳基”和“芳基”与另一部分结合时，除非有其它另外的指定，则这些术语应具有如上述所提供的相同意义。例如“芳酰基”是指与羰基($C=O$)连接的苯基或萘基。

除非有其它另外的指定，每一芳基或杂芳基包括其部分或完全氢化的衍生物。例如喹啉基可包括十氢喹啉基和四氢喹啉基。萘基可包括其氢化衍生物，如十氢萘基。

如本文上述和整个其申请中所使用的“氮”或“N”和“硫”或“S”包括氮的任何氧化形式(如硝酮、N-氧化物)和硫的任何氧化形式(如亚砷、砷)和任何碱性氮的季铵化形式(如HCl或TFA盐)。

如本文所使用的定义长度范围的措词，例如“1至5”意味着从1至5的任何整数，即1、2、3、4和5。换言之，上述的两个整数所定义的任何范围意味着包含定义该范围的任何整数和该范围所含的任何整数。

如本文所使用的术语“取代的”意味着被取代的基团或化合物的一或多个H原子被不同的原子、原子组、分子或分子部分置换。这些原子、原子组、分子或分子部分在本文也被称为取代基。

如本文所使用的“共价键”术语代表单、双或三键，以单键优选。

本领域技术人员应了解根据本发明在其各种实施方案中所使用和特别在与第二种药物活性剂组合时的激肽拮抗剂优选地以药物制品或药物制

剂存在。关于此点，一般公认在二或多种这些药物活性剂的组合物的情形中，它们可以以单一药物制剂或不同的药物制剂存在。在后者的情形中，优选地在包装插件中有注意事项或使用说明，其指示含有第一种药物活性剂的制剂优选地与含有第二种或任何另一药物活性剂的制剂组合。任何这些或这些制剂(类)也可以存在药物中或形成药物。除了药物活性剂(类)之外，这些制剂或药物优选地包含至少一种药物上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

在另一方面，本发明涉及治疗患有如本文所定义和描述的膀胱功能障碍的患者的方法。该方法与药物组合物或制剂包含施用有效或治疗有效量的任何激肽受体拮抗剂或含有如本文所述的该激肽受体拮抗剂的任何组合。优选地，患者是患有本文所述的任何疾病或具有发展或稍后迟早患有该疾病的风险的有机体。

药物或药理活性剂的“有效”量或“治疗有效量”优选地意味着提供所需效应的非毒性的、但是充分的药物或试剂量，即减轻与如本文所解释的膀胱功能障碍有关联的症状。认为药物或药理活性剂的有效量将依据给药途径、所选择的化合物和欲施用药物或药理活性剂的物种以及欲施用药物或药理活性剂的个体的年龄、重量和性别而改变。还应当认识到，本领域技术人员是通过考虑下列因素而测定适当的有效量，如代谢作用、生物利用度和在以不同的给药途径施用在本文进一步公开的单位剂量范围内的药物或药理活性剂之后影响它们的血浆值的其它因素。

应注意主治医师将会知道如何和何时由于毒性、器官功能障碍和类似因素而停止、中断或调整给药。反之，如果临床反应不适当(排除毒性)，则主治医师也会知道调整更高的治疗量。在管理关注的疾病时所施用的剂量大小将随欲治疗的症状严重性、给药途径和类似因素而改变。症状严重性可例如部分通过标准的预后评估法评价。剂量和可能的剂量次数也将根据个体患者的年龄、体重和反应而改变。典型地剂量是介于约 1-1000 毫克/每公斤体重之间。优选地将约 1 毫克至约 50 毫克的剂量施用于孩童和优选地将介于 25 毫克至约 1000 毫克之间的剂量施用于成人。

例如在以乙酸诱发的大鼠刺激的大鼠模型中，1 毫克/公斤的剂量(艾替班特，经静脉内)能够逆转乙酸诱发的逼尿肌不稳定性。有鉴于此，对应于

人类应用的剂量和给药是在本发明的范围内。除了该特殊的摄取法之外，以动物研究结果和特别以本文的公开为基础测定适合于人类应用的各种本文所述的膀胱功能障碍的剂量和给药摄取法是在本领域技术人员的技术范围内。

也应了解，如本文所述和根据本发明所使用的激肽受体拮抗剂或含有该激肽受体拮抗剂的任何组合优选地存在或用在药物上可接受的形式或药理活性形式中，但是关于此点所使用的激肽受体拮抗剂和/或任何药物活性剂是以前体药物存在也在本发明的范围内。

“药物上可接受”(如“药物上可接受的载体”或“药物上可接受的酸加成盐”的引述)意味着不是生物学或其它方面不希望有的物质，即可将该物质并入施用于患者的药物组合物中，而不会引起任何非所需的生物效应或以不利的方式与在组合物中所含的其它组分相互作用。如在“药理活性”衍生物或代谢物中的“药理活性”(或简单的“活性”)是指具有与母体化合物相同类型的药理活性的衍生物或代谢物。当所使用的术语“药物上可接受”是指活性剂的衍生物(例如盐或类似物)时，则应了解化合物也具有药理活性，即具有治疗和/或缓解膀胱功能障碍的治疗有效性。

术语“生理上可耐受的盐”优选地意指在达到所需的效应所施用的剂量下实质上非毒性且不单独具有显著的药理活性的药物上可接受的盐。在该术语范围内所包括的盐类为氢溴酸、氢氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、 α -酮基戊二酸、谷氨酸、天冬氨酸、马来酸、羟基马来酸、丙酮酸、苯基乙酸、苯甲酸、对-氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、水杨酸、羟基乙烷磺酸、乙撑磺酸、卤代苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲烷磺酸、对氨基苯磺酸和类似物。

依据欲治疗的特殊症状而定，可将这些试剂配制和以全身或局部给药。用于配制和给药的技术可在宾州 Easton 的 Mack Publishing Co. 的第 18 版 1990 年的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中发现。根据本发明的化合物给药可以各种方式进行，包括(但不限于)经口服、膀胱内、肠胃外、皮下、肌肉内、皮肤内、静脉内、动脉内、透皮、鞘内、透粘膜、颊内、舌内、舌下、鼻内、直肠、尿道、阴道或通过吸入，只列举一些方式。

优选地使用的术语“经口服”在其惯例的意义中意味着经由口递送和经由胃和消化道消化。优选地使用的术语“膀胱内”在其惯例的意义中意味着使药物直接递送至膀胱中。术语“肠胃外”优选地意味着使药物进入血流中递送，没有必要先通过消化管或消化道。肠胃外给药优选地是“经皮下”，其是指通过皮下给药而递送药物。另一种肠胃外药物递送的形式为“肌肉内”，优选地是指通过施用于肌肉组织内而递送药物。另一种肠胃外药物递送的形式为“皮肤内”，优选地是指通过施用于皮肤内而递送药物。另一种肠胃外药物递送的形式为“静脉内”，优选地是指通过施用于静脉内而递送药物。另一种肠胃外药物递送的形式为“动脉内”，优选地是指通过施用于动脉内而递送药物。另一种肠胃外药物递送的形式为“透皮”，优选地是指通过使药物经由皮肤和进入血流中而递送药物。另一种肠胃外药物递送的形式为“鞘内”，优选地是指直接进入鞘内空间内而递送药物(流体流经脊髓)。还有另一种肠胃外药物递送的形式为“透粘膜”，优选地是指使药物施用于个体的黏膜表面，所以使药物通过黏膜组织和进入个体血流中。穿透黏膜的药物递送可为“颊内”或“穿透颊内”，优选地是指通过通过个体颊内粘膜和进入血流中而递送药物。本文的另一种穿透粘膜的药物递送形式为“经舌内”的药物递送，优选地是指通过使药物通过个体舌内粘膜和进入血流中而递送药物。本文的另一种穿透粘膜的药物递送形式为“经舌下”的药物递送，优选地是指通过使药物通过个体舌下粘膜和进入血流中而递送药物。本文的另一种穿透黏膜的药物递送形式为“经鼻”或“经鼻内”的药物递送，其是指经由个体鼻黏膜和进入血流中而递送药物。本文的另一种穿透粘膜的药物递送形式为“经直肠”或“穿透直肠”的药物递送，优选地是指通过使药物通过个体直肠黏膜和进入血流中而递送药物。另一种穿透黏膜的药物递送形式为“经尿道”或“穿透尿道”递送，优选地是指使药物递送至尿道中，使得药物与尿道壁接触和通过该壁。另一种穿透粘膜的药物递送形式为“经阴道”或“穿透阴道”递送，优选地是指通过使药物通过个体阴道粘膜和进入血流中而递送药物。另一种穿透黏膜的药物递送形式为“阴道周围”递送，优选地是指经由阴道周围组织进入血流中而递送药物。

优选地使用的术语“吸入”在其惯例的意义中意味着通过在吸入期间

通过鼻子或口和经由肺壁通过药物而递送喷雾形式的药物。

本文所述的激肽拮抗剂特别优选的给药方式为局部或全身给药。在以全身给药的各种形式中，以经静脉内注射特别有用。

本领域技术人员公认本发明也可用于兽医用药中。实际的剂量将依据欲治疗的疾病而定和可由本领域技术人员使用已知的技术确定。就本发明的目的而言，“患者”（即根据本发明施用如本文定义的化合物或药物组合物者）因此也包括动物。于是化合物、药物组合物和方法也适用兽医应用或与其有关，包括诊断（类）、诊断步骤和方法与分期步骤和方法。例如兽医应用包括（但不限于）狗、牛、猫、猪、山羊、马和绵羊动物与其它驯养动物，包括爬行动物（如鬣蜥、龟和蛇）、鸟类（如雀类和鹦鹉族成员）、兔形目动物（如兔子）、啮齿目动物（如大鼠、老鼠、豚鼠、猴子、仓鼠）、两栖动物、鱼类和节肢动物。也可以治疗贵重的非驯养动物，如动物园动物。在优选实施方案中，患者为哺乳类，并在最优选的实施方案中，患者为人类。

必须注意如本申请说和所附的实施方案所使用的单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“所述(the)”包括多个指示对象，除了内文有另外清楚的规定。于是例如对“激动剂”或“药理活性剂”的引用包括单一活性剂与二或多个组合的活性剂。

本发明现将通过下列附图、实施例和序列表来进一步举例说明，从这可以进一步获得更多特征、实施方案和优点，其中

图 1. 展示指出与载体和阳性对照(阿司匹林(Aspirin))相比，在用乙酸输注开始之后，在不同的时间点上，艾替班特对膀胱收缩间隔(ICI)的剂量依赖性效应的图形，其中在每一组中(基线、预治疗、0-5 分钟、6-20 分钟、21-40 分钟和 41-60 分钟)，代表各种试验化合物的圆柱体的顺序如下(从左至右)：载体(5 毫升/公斤的 0.9%NaCl)、10 毫克/公斤的阿司匹林、1 毫克/公斤的奥昔布宁、0.2 毫克/公斤的艾替班特、1 毫克/公斤的艾替班特、5 毫克/公斤的艾替班特、1 毫克/公斤的艾替班特^a、1 毫克/公斤的 R715、载体^b、1 毫克/公斤的艾替班特^b；

图 2. 展示指出与载体和阳性对照(阿司匹林)相比，在以乙酸输注开始之后，在不同的时间点上，艾替班特的对膀胱容量的剂量依赖性效应的图形，其中在每一组中(基线、预治疗、0-5 分钟、6-20 分钟、21-40 分钟和

41-60 分钟), 代表各种试验化合物的圆柱体的顺序如下(从左至右): 载体 (5 毫升/公斤的 0.9%NaCl)、10 毫克/公斤的阿司匹林、1 毫克/公斤的奥昔布宁、0.2 毫克/公斤的艾替班特、1 毫克/公斤的艾替班特、5 毫克/公斤的艾替班特、1 毫克/公斤的艾替班特^a、1 毫克/公斤的 R715、载体^b、1 毫克/公斤的艾替班特^b; 和

图 3. 展示指出与载体和阳性对照(阿司匹林)相比, 在以乙酸输注开始之后, 在不同的时间点上, 艾替班特的对排尿压力的剂量依赖性效应的图形, 其中在每一组中(基线、预治疗、0-5 分钟、6-20 分钟、21-40 分钟和 41-60 分钟), 代表各种试验化合物的圆柱体的顺序如下(从左至右): 载体 (5 毫升/公斤的 0.9%NaCl)、10 毫克/公斤的阿司匹林、1 毫克/公斤的奥昔布宁、0.2 毫克/公斤的艾替班特、1 毫克/公斤的艾替班特、5 毫克/公斤的艾替班特、1 毫克/公斤的艾替班特^a、1 毫克/公斤的 R715、载体^b、1 毫克/公斤的艾替班特^b。

在本文用于氨基酸的缩写对应于在肽化学中惯用的三个字母编码, 如 Eur. J. Biochem 138, 9 (1984)所述。所使用的其它缩写陈列于下:

Aeg	N-(2-氨乙基)甘氨酸
Cpg	环戊基甘氨酸基
Fmoc	9-芴基甲氧基羰基
Nal	2-萘基丙氨酸基
Oic	顺式, 内-八氢吲哚-2-羰基
Thi	2-噻吩基丙氨酸基
Tic	1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基羰基
Hyp	反式-4-羟基-L-脯氨酸
D-HypE(反式丙基)	反式-4-丙氧基-D-脯氨酸
Arg(Tos)	2-氨基-5-(N-甲苯磺酰基)胍基戊酸
Tos 或 tosyl	4-甲苯磺酰基
Aoc	顺式, 内-2-氮杂双环[3.3.0]辛烷-3-S-羰基
Aeg(Fmoc)	N-(2-(Fmoc)氨乙基)甘氨酸
Ac	乙酰基
Orn	鸟氨酸

Igl	α -(2-茛满基)甘氨酸
F5F	五氟苯基丙氨酸
Ala	丙氨酸
Cys	半胱氨酸
Asp	天冬氨酸
Glu	谷氨酸
Phe	苯丙氨酸
Gly	甘氨酸
His	组氨酸
Ile	异亮氨酸
Lys	赖氨酸
Leu	亮氨酸
Met	蛋氨酸
Asn	天冬酰胺
Pro	脯氨酸
Gln	谷氨酰胺
Arg	精氨酸
Ser	丝氨酸
Thr	苏氨酸
Val	缬氨酸
Trp	色氨酸
Tyr	酪氨酸

实例 1：艾替班特对乙酸膀胱刺激的大鼠模型的效应

目标与原理

该研究的目标为测定艾替班特改进在以乙酸诱发膀胱刺激的大鼠模型中的膀胱功能的能力，该大鼠模型是一种常用膀胱活动过度模型(OAB, Shinozaki 等, Biomed Res. 2005 年 2 月; 26(1):29-33; Mitsui 等, J Neurophysiol. 2001 年 11 月; 86(5):2276-84; Yu & de Groat, Brain Res. 1998

年 10 月 5:807(1-2):11-8; Oki 等, Journal of Urology. 173(4):1395-1399, 2005 年 4 月, Atala, A., Journal of Urology. 170(5):1701-1702, 2003 年 11 月)。目前的研究特别使用作为 B2 激肽受体拮抗剂实例的艾替班特, 并以其对膀胱容量、膀胱收缩间隔(排空次数)和排尿压力的效应进行表征。

材料与方法

使用经腹膜内以 5 毫升/公斤的 1.2 公克/公斤的聚氨酯麻醉一组 5 只重达 250 至 300 克的 Wistar 雌性大鼠。将聚乙烯导管(PE50)植入膀胱中, 经由与测量膀胱压力(毫米汞柱)的压力传感器连接的 3 向活栓输注食盐水或乙酸。将食盐水在 37°C 下以固定的速度输注至膀胱中, 直到膀胱收缩图变稳定为止。然后开始将 0.2% 乙酸慢慢灌输至膀胱中。在乙酸输注之后的第一次排尿周期之后, 将艾替班特(1 毫克/公斤)、载体(1 毫升/公斤)与阳性对照(阿司匹林, 10 毫克/公斤)经由股静脉(IV)以 5 分钟经静脉内经一 PE-10 导管给药。在治疗开始之后, 连续测量 1 小时的下列参数: 膀胱收缩间隔(ICI, 分钟, 被定义成在两次排空周围之间的时间); 临界压力(毫米汞柱)、膀胱容量(毫升)、排尿体积(毫升)和排尿压力(毫米汞柱)。排尿体积是通过放在大鼠下的天平所测量的排出的尿液重量所得。

数据分析

应用配对的斯氏试验比较介于在试验物质或用载体处理之前和之后的时间。为了表明在试验物质与载体控制组之间的差异, 使用杜奈特氏(Dunett's)试验。在 $P < 0.05$ 下视为有显著性的差异。

结果与结论

与载体和阳性对照(阿司匹林)相比, 将在乙酸输注开始之后在不同的时间点上艾替班特对膀胱收缩间隔(ICI)的效应描述在图 1 中。与载体组相比, 在用艾替班特处理的组中, 膀胱收缩间隔是依存剂量而增加。

与载体和阳性对照(阿司匹林)相比, 将在用乙酸输注开始之后在不同的时间点上艾替班特对膀胱容量的效应描述在图 2 中。与载体组相比, 在用艾替班特处理的组中, 膀胱容量是依存剂量而增加。

与载体和阳性对照(阿司匹林)相比,将在用乙酸输注开始之后在不同的时间点上艾替班特对排尿压力的效应描述在图 3 中。没有任何排尿压力降低,与抗胆碱药相比,显示用艾替班特处理没有任何会发展尿滞留症状群的风险。

总结

在几乎 1 毫克/公斤的相对低剂量下的艾替班特能够使两次排尿收缩之间的间隔和膀胱容量加倍,没有任何排尿压力的改变。这些发现强烈地显示激肽 B2 受体拮抗剂对与在人类患者中的膀胱活动过度(OAB)有关联的逼尿肌不稳定性具有效力。

实例 2: B1R 和 B2R 激肽受体拮抗剂以及奥昔布宁和 C-纤维麻痹剂辣椒碱对乙酸膀胱刺激的大鼠模型的效应

目标与原理

该研究的目标为进一步证实激肽受体拮抗剂在下泌尿道疾病中具有效力的原理。因此,测定艾替班特和 R-715(B1R 拮抗剂)在常使用的用乙酸诱发的膀胱刺激(参见实施例 1 的引述)的大鼠模型中的膀胱功能改进的能力。而且测试标准的 OAB 治疗剂奥昔布宁在该模型中的效力,并测试辣椒碱(C-纤维麻痹剂),以证实在该模型中的病理性 C-纤维活化为膀胱功能障碍的主要触发点。而且,测试用艾替班特预处理(在使用乙酸之前)的效应,以证实 B2R 拮抗剂在该模型中新发现的作用方式与已知的该分子的抗炎功效无关。具体地,目前的研究的特征在于上述试剂对膀胱容量和膀胱收缩间隔的效应(包括分别作为 B2R 和 B1R 拮抗剂实例的艾替班特和 R-715(Allogho 等, Can J Physiol Pharmacol. 1995 Dec; 73(12):1759-64))。

材料与方法

使用经腹膜内以 5 毫升/公斤的 1.2 公克/公斤的聚氨酯麻醉的一组 5 只重达 250 至 300 克的 Wistar 雌性大鼠。将聚乙烯导管(PE50)植入膀胱中,经由与测量膀胱压力(毫米汞柱)的压力传感器连接的 3 向活栓输注食盐水

或乙酸。将食盐水在 37℃下以固定的速度输注至膀胱中，直到在 60 分钟内使膀胱收缩图变稳定为止。接着将 0.2%乙酸输注至膀胱中。在经膀胱内输注乙酸之后的第一次排尿周期之后，将试验物质或载体(5 毫升/公斤)经由股静脉(IV)以 5 分钟经静脉内经一 PE-10 导管给药；在一个治疗组中，在乙酸之后 30 分钟时经静脉内提供艾替班特乙酸盐；在两个治疗组中，将动物以经皮下(s.c.)的 25 毫克/公斤的辣椒碱和经皮下的 50 毫克/公斤的第二剂量(在第一剂量之后 12 小时)处理，以便于在用载体或艾替班特乙酸盐实验之前 4 天切除 C-纤维传入。在基线期间和在服用后连续测量多达 1 小时的下列参数：膀胱容量(毫升)、膀胱收缩间隔(ICI，分钟，被定义成在两次排空周期之间的时间)、排尿压力(毫米汞柱)、排尿体积(毫升，由放在大鼠下的天平所测量的排出的尿液重量所得)和血压(毫米汞柱)。

组	试验样品	途径	浓度 毫克/毫升	剂量		大鼠 (雌性)
				毫升/公斤	毫克/公斤	
1	载体(0.9%NaCl)	i.v.	NA	5	NA	5
2	阿司匹林	i.v.	2	5	10	5
3	奥昔布宁 HCl	i.v.	0.2	5	1	5
4	艾替班特 乙酸盐	i.v.	0.04	5	0.2	5
5	艾替班特 乙酸盐	i.v.	0.2	5	1	5
6	艾替班特 乙酸盐	i.v.	1	5	5	5
7	艾替班特 乙酸盐 ^a	i.v.	0.2	5	1	5
8	R-715	i.v.	0.2	5	1	5
9	载体 ^b (0.9%NaCl)	i.v.	NA	5	NA	5
10	艾替班特 乙酸盐 ^b	i.v.	0.2	5	1	5
a: 在开始经膀胱内输注乙酸之前 30 分钟时经静脉内提供化合物。						
b: 经皮下以 25 毫克/公斤和 50 毫克/公斤的辣椒碱(分别在实验前 5 天和 4 天)治疗						

表 1： 本实验所使用的试验物质的研究设计和浓度

数据分析

使用配对的斯氏试验比较介于在试验物质或用载体治疗之前(基线)和之后的时间。为了表明在试验物质与载体对照组之间的差异,故使用杜奈特氏或未配对的斯氏 t 试验。在 P 值 <0.05 下视为有显著性的差异。

结果与结论

在乙酸输注开始之后,将在不同的时间点上以不同的试剂处理膀胱收缩间隔(ICI)的效应描述在图 1 中。使用乙酸得到显著降低的 ICI。与载体组相反,在用三种不同的艾替班特浓度(0.2 毫克/公斤、1 毫克/公斤和 5 毫克/公斤)和阳性对照(阿司匹林)处理之后 ICI 增加。没有任何对艾替班特的剂量依赖性,最大效应已在所使用的最低剂量 0.2 毫克/公斤下获得。若使用奥昔布宁(标准的 OAB 治疗剂)时,其只对 ICI 显示轻微的正效应。用艾替班特预处理(在经膀胱内输注乙酸之前 30 分钟)强烈地抑制在输注乙酸开始之后立即的 ICI 降低。其证实该模型中新发现的作用方式主要不是由于 B2R 拮抗剂的抗炎特性,因为我们期待立即在输注乙酸开始之后有炎症反应,但是艾替班特在该时间点仍有效。B1R 拮抗剂(R-715)在整个研究期间也有效,但是与艾替班特相比,其对 ICI 的正效应延缓。这完全对应于 B2R 活化作用及其它的触发点诱发的 B1R 表达,如文献所述(Leeb-Lundberg 等, *Pharmacol Rev.* 2005 年 5 月; 57(1):27-77)。用辣椒碱预处理造成 C-纤维的功能性去敏感作用和引起乙酸抑制作用,使触发的 ICI 降低。该发现证实该模型中的膀胱功能障碍主要由病理性 C-纤维活化所触发。因为用艾替班特预处理造成高度类似的膀胱功能改进作用和用艾替班特或 B1R 拮抗剂治疗也变得有效,所以这证实我们新发现的激肽拮抗剂在膀胱功能障碍疾病中的作用方式。

在乙酸输注开始之后,将在不同的时间点上以不同的试剂处理膀胱容量的效应描述在图 2 中。使用乙酸得到显著降低的膀胱容量。在开始治疗之后 41-60 分钟,用艾替班特(0.2 毫克/公斤、1 毫克/公斤和 5 毫克/公斤)、B1R 拮抗剂(R-715)和阳性对照(阿司匹林)治疗会增加膀胱容量,直到达到基线为止。OAB 的标准治疗剂(奥昔布宁)未显示明显的效应。用艾替班特或辣椒碱预处理(在使用乙酸之前 30 分钟)完全阻断乙酸诱发而降低的膀胱容量。这再次证实我们新发现的激肽拮抗剂的作用方式(特别对于 B2R

拮抗剂)。

在乙酸输注开始之后,将在不同的时间点上用不同的试剂处理对排尿压力的效应描述在图3中。没有明显降低排尿压力,显示用艾替班特没有任何会发展出尿滞留症状群的风险。

总结

在用乙酸诱发膀胱功能障碍之后,激肽拮抗剂艾替班特(B2R拮抗剂)和R-715(B1R拮抗剂)能够使两次排尿收缩之间的间隔加倍和能够使膀胱容量加三倍,而没有任何排尿压力的改变。在用激肽拮抗剂处理之后41-60分钟,对于该两种激肽拮抗剂达到基值(在输注乙酸之前)。艾替班特更有效,因为稍微延缓对B1R拮抗剂(R-715)的反应,这可在B2R活化作用之后需要B1R诱发作用来解释。用辣椒碱预处理可证实在该模型中的膀胱功能障碍主要与病理性C-纤维活化有关。用艾替班特预处理引起完全抑制乙酸诱发的膀胱功能障碍,这证实(如果在乙酸输注之后使用时,则与激肽受体拮抗剂的效力一起证实)我们新发现的激肽受体拮抗剂在膀胱功能障碍中的作用方式,特别对于与在人类患者中的膀胱活动过度(OAB)有关联的逼尿肌不稳定性。

在本申请书、权利要求、序列表和/或附图中所公开的本发明的特征可单独和以其任何组合作为理解具有各种形式的本发明的材料。

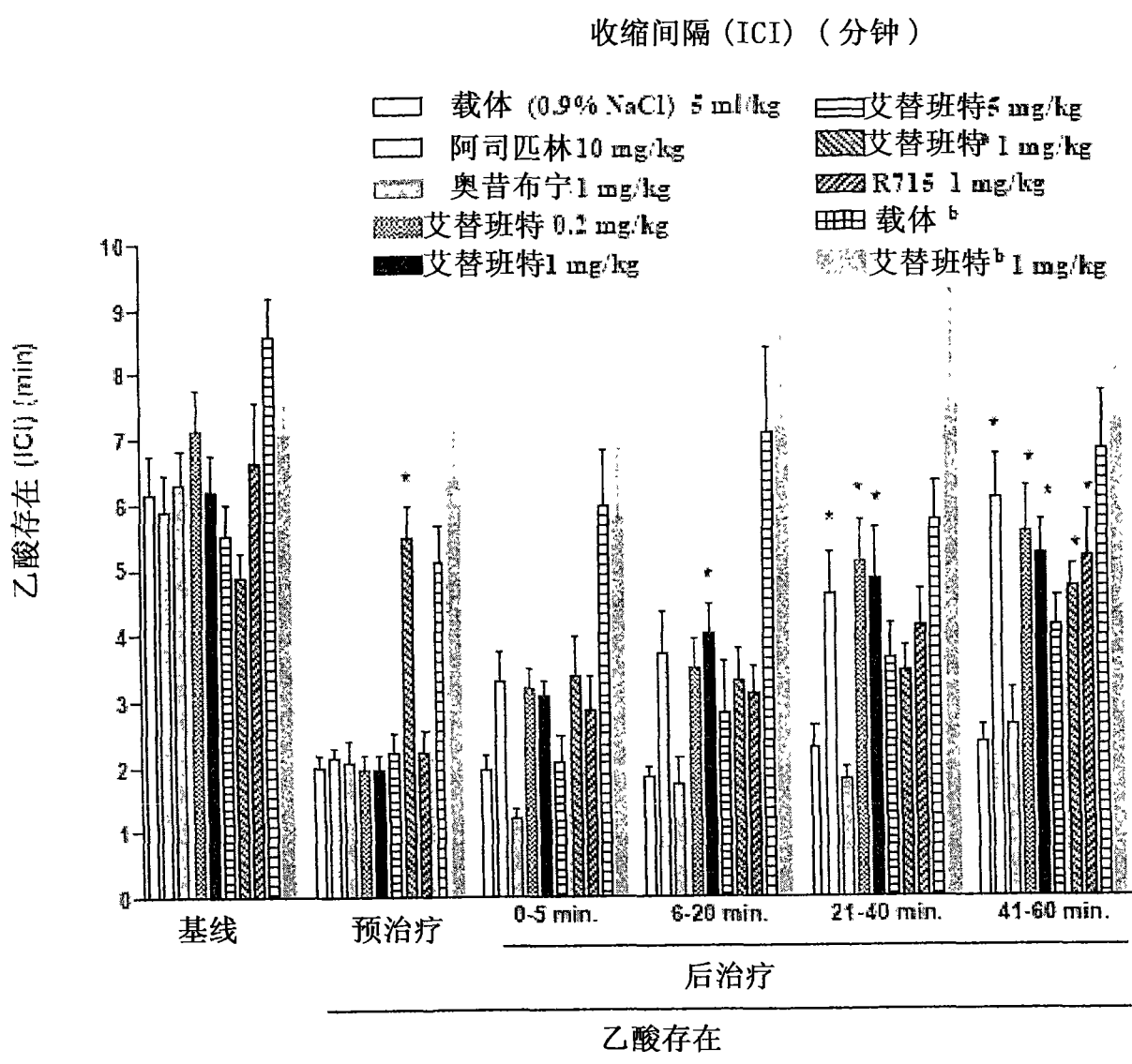


图 1

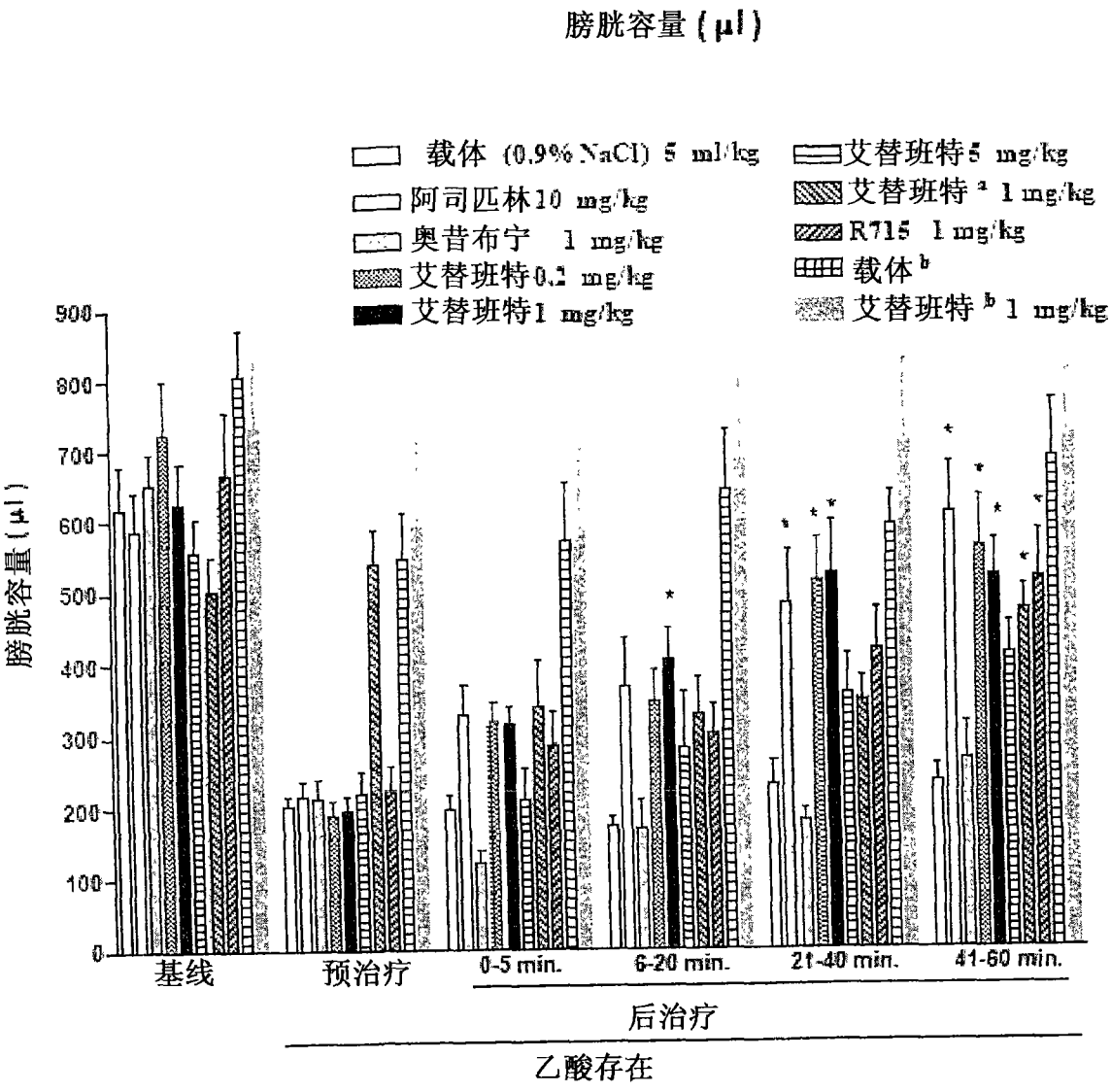


图 2

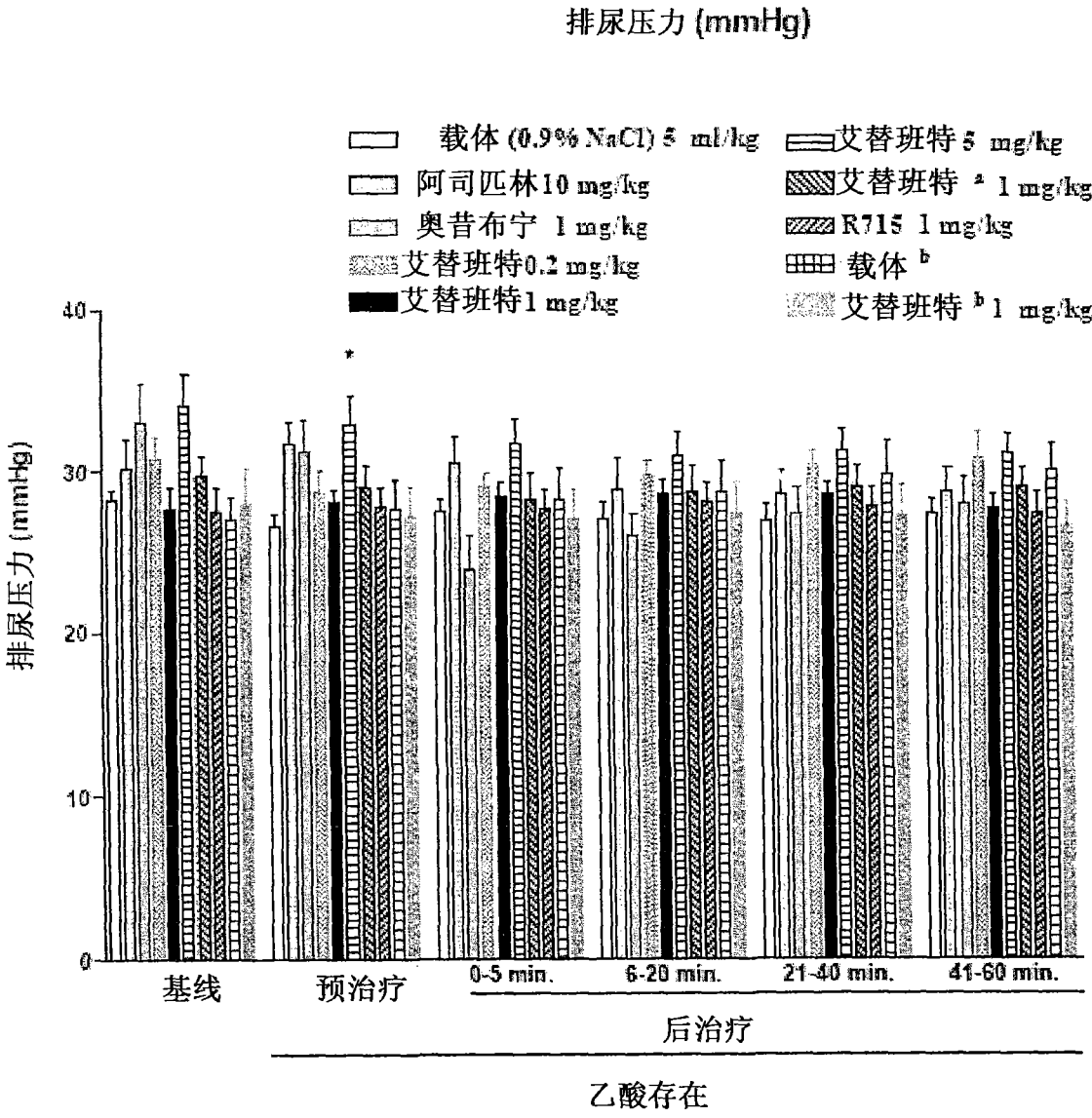


图 3