(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120265305 A
(43)申请公布日 2025.07.04

(21)申请号 202380081000.6
(22)申请日 2023.09.26
(30)优先权数据
63/378,014 2022.09.30 US
63/432,976 2022.12.15 US
63/471,713 2023.06.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.05.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/075169 2023.09.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/073451 EN 2024.04.04
(71)申请人 辉凌公司
地址 荷兰
(72)发明人 斯坦·布科夫泽 杰夫·哈里斯 祁宏
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 周蕾 张莹
(51)Int.Cl.
A61K 38/095(2006.01)
A61K 38/00(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
C07K 7/16(2006.01)
C07K 7/02(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)

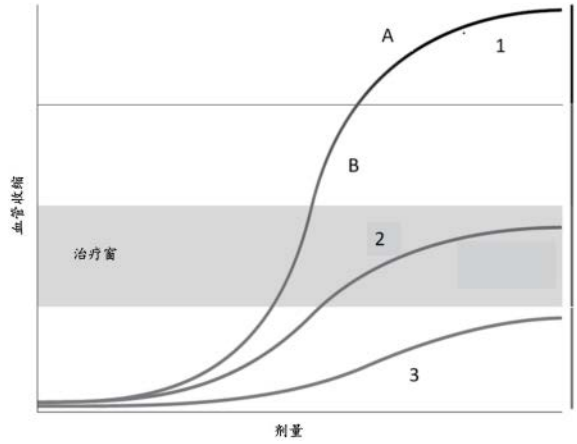
权利要求书11页 说明书117页 附图74页

(54)发明名称

治疗终末期肝病及其相关并发症的混合型血管加压素受体激动剂-拮抗剂

(57)摘要

本文提供了诸如适于皮下施用的组合物以及用于使用混合型V1A受体激动剂-拮抗剂治疗个体的腹水的方法。



CN 120265305 A

1.一种治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,该方法包括向该个体(例如,有需要的)皮下输注包含一定(有效)量的化合物的组合物,该化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。

2.如权利要求1所述的方法,其中该混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂对V1AR的选择性高于V2R。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中该混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂没有V2R活性,诸如在治疗浓度下。

4.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该化合物包含具有激动剂活性的第一部分和具有拮抗剂活性的第二部分。

5.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该化合物具有由式I表示的结构:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头。

6.一种治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,该方法包括向该个体(例如,有需要的)皮下输注组合物,该组合物包含一定(有效)量的具有由式I表示的结构的化合物:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

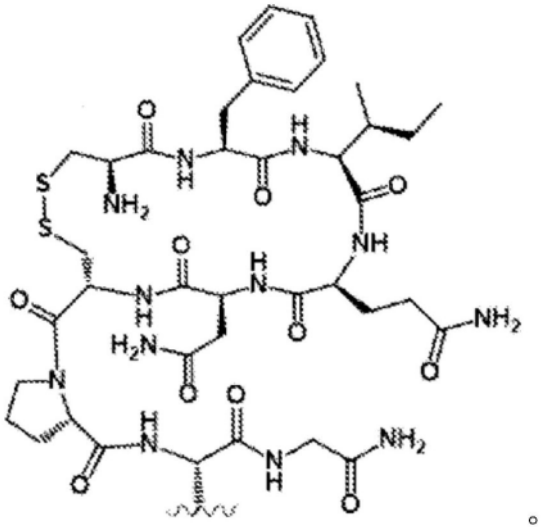
L是接头。

7.如权利要求6所述的方法,其中D1对V1AR的选择性高于V2R。

8.如权利要求6或7所述的方法,其中D1是或包含(例如,环)肽。

9.如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中D1是或包含环九肽。

10.如权利要求6-9中任一项所述的方法,其中D1具有或包含以下结构:

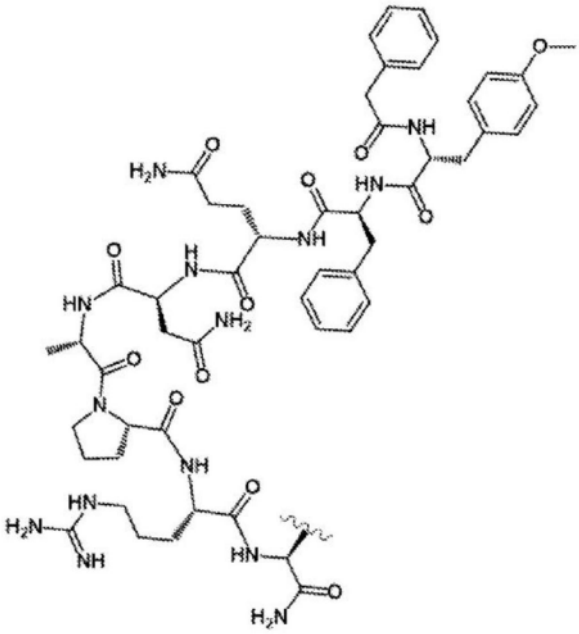


。

11.如权利要求6-10中任一项所述的方法,其中D2是或包含(例如,线性)肽。

12.如权利要求6-11中任一项所述的方法,其中D2是包含约七个或更多个氨基酸残基的线性多肽。

13.如权利要求6-12中任一项所述的方法,其中D2具有或包含以下结构:



。

14.如权利要求6-13中任一项所述的方法,其中L是不可水解接头。

15.如权利要求6-13中任一项所述的方法,其中L包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自由以下组成的组:经取代的或未经取代的烷基和经取代的或未经取代的杂烷基。

16.如权利要求6-15中任一项所述的方法,其中L是键、经取代的或未经取代的烷基或者经取代的或未经取代的杂烷基。

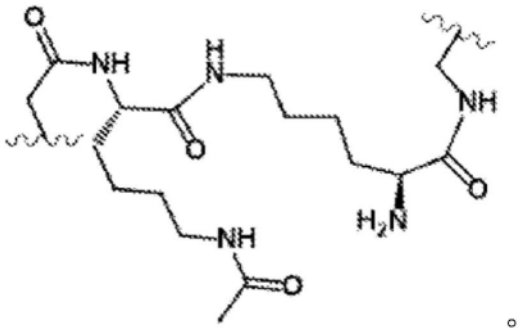
17.如权利要求6-16中任一项所述的方法,其中L是或包含经取代的或未经取代的杂烷基。

18.如权利要求6-17中任一项所述的方法,其中L是被一个或多个取代基取代的杂烷基(例如,烷基胺),每个取代基独立地选自由以下组成的组:氧代基、氨基和经取代的杂烷基

(例如,被氧代基取代的烷基胺)。

19.如权利要求6-18中任一项所述的方法,其中L是或包含一个或多个(例如,经修饰的)氨基酸残基。

20.如权利要求6-19中任一项所述的方法,其中L具有或包含以下结构:



。

21.如权利要求6-20中任一项所述的方法,其中该化合物是化合物1或其药学上可接受的盐。

22.一种治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,该方法包括向该个体(例如,有需要的)皮下输注包含一定(有效)量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

23.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物进一步包含液体媒介物或溶剂(例如,水或水性媒介物)。

24.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括将皮下输注装置固定到该个体的皮肤上,该皮下输注装置包括腔体和中空管体,该组合物被配置在该腔体内,该中空管体包括第一开口和第二开口,该第一开口与该腔体流体接触,并且在将该皮下输注装置固定到该皮肤上后,该第二开口被皮下配置在该个体内。

25.如权利要求24所述的方法,其中该皮下输注装置进一步包括泵,该泵被配置为以恒定或变化的速率向该个体皮下输注该组合物。

26.一种治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,该方法包括向该个体(例如,有需要的)皮下施用包含一定(有效)量的化合物的组合物,该化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。

27.一种治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,该方法包括向该个体(例如,有需要的)皮下施用组合物,该组合物包含一定(有效)量的具有由式I表示的结构的化合物:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头。

28.一种治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,该方法包括向该个体(例如,有需要的)皮下施用包含一定(有效)量的化合物1或其药学

上可接受的盐的组合物。

29.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)该组合物时,少于50%的该式I的化合物降解(例如,皮下)。

30.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)该组合物时,少于30%的该式I的化合物降解(例如,皮下)。

31.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)该组合物时,少于50%的该式I的化合物降解(例如,皮下)以形成M1。

32.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)该组合物时,少于30%的该式I的化合物降解(例如,皮下)以形成M1。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下输注该组合物时,相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,形成更少的M1。

34.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下输注该组合物时,相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,全身性地形成更少的M1。

35.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中当向该个体皮下输注该组合物时,相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,局部地(注射/输注部位)形成更少的M1。

36.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中相对于皮下(推注)注射,向该个体皮下输注该组合物改善耐受性(例如,基于M1形成的减少)。

37.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中向该个体皮下输注该组合物减少不希望的全身性事件(例如,不希望的血管收缩,诸如导致缺血),减少不希望的施用部位事件(例如,局部部位血管收缩,诸如导致施用部位缺血),或两者。

38.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中向该个体连续皮下输注该组合物持续至少一小时。

39.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中以约0.005毫升/小时(mL/h)至约1mL/h的速率向该个体皮下输注该组合物持续施用期。

40.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含缓冲剂。

41.如权利要求40所述的方法,其中该缓冲剂选自由以下组成的组:乙酸盐缓冲液、琥珀酸盐缓冲液和柠檬酸盐缓冲液。

42.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约1毫摩尔(mM)至约1摩尔(M)的缓冲剂。

43.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约5mM至约250mM的缓冲剂。

44.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约5mM至约25mM的缓冲剂。

45.如权利要求1-43中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约50mM至约250mM的缓冲剂。

46.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物具有约4至约8的pH。

47.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物具有约4至约6的pH。

48.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物具有约4.5至约5的pH。

49.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中以约0.001毫克(mg)至约100mg的量向该个体施用该化合物(例如,连续地),诸如在一天或多天的时间段内。

50.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约0.001毫克/毫升(mg/mL)至约100mg/mL的该化合物。

51.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约100mg/mL的该化合物。

52.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物包含浓度为约1mg/mL至约10mg/mL的该化合物。

53.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物进一步包含防腐剂。

54.如权利要求53所述的方法,其中该防腐剂以约1mg/mL至约20mg/mL的量存在。

55.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该组合物进一步包含增溶剂。

56.如权利要求32所述的方法,其中该增溶剂以约1mg/mL至约250mg/mL(例如,约60-80mg/mL)的量存在。

57.如前述权利要求中任一项所述的方法,以约0.1mg/天至约100mg/天的剂量向该有需要的个体(连续)施用该化合物。

58.一种减少有需要的个体的局部血管收缩诸如(注射部位)缺血(的发生率)的方法,该方法包括向该有需要的个体皮下输注组合物,该组合物包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头。

59.一种治疗有需要的个体的终末期肝病(ESLD)的方法,该方法包括向该有需要的个体皮下输注组合物,该组合物包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头,

其中少于50%的该式I的化合物降解(例如,皮下)。

60.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,(例如,在前24小时内,诸如在前4小时内),该

个体的尿量(显著)增加(例如,与媒介物对照相比)。

61.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的尿量增加约25%或更多、50%或更多、100%或更多、200%或更多、300%或更多、400%或更多或者500%或更多(例如,与媒介物对照相比)。

62.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天(例如,3天或更长时间),该个体的尿量高约50%或更多或者100%或更多。

63.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的尿钠(排泄)(显著)增加(例如,与媒介物对照相比)。

64.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的尿钠和/或尿钾(排泄)增加约100%或更多、250%或更多、500%或更多、750%或更多、1000%或更多、1500%或更多或者2000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

65.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的腹水量(显著)减少(例如,与媒介物对照相比)。

66.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的腹水量减少约25%或更多、50%或更多、100%或更多、约200%或更多或者约300%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。

67.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的体重(显著)减少(例如,与媒介物对照相比)。

68.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的体重减少约1%或更多、2.5%或更多、5%或更多或者约10%或更多(例如,与媒介物对照相比)。

69.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天(例如,3天或更长时间(例如,5天)),该个体的体重少至少约1%、至少约2.5%、至少约5%或至少约10%。

70.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐之后,该个体的平均动脉压(MAP)增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

71.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐后,该个体的MAP增加约1%至约10%(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

72.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在向该个体施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐后,该个体的MAP剂量依赖性地增加。

73.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中向该个体(皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐改善该个体的全身性血流动力学。

74.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中向该个体(皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐减少该个体的液体潴留和/或超负荷。

75.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括在第一天和第二天(例如,该第二天为该第一天后的一天或多天)向该个体施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

76.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括在该第一天后的一天或多天向该个体(皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

77.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括每日向该个体(皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐持续两天或更多天(例如,在该第一天后)。

78.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括在该第一天后的连续几天向该个体(皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

79.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括在多天向该个体(皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

80.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该个体接受前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的重复皮下注射。

81.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括每日向该个体皮下施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐一次或两次(例如,持续连续两天或更多天)。

82.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括通过皮下推注注射向该个体施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

83.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括通过(例如,连续)皮下输注向该个体施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

84.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括以约0.01毫克(mg)/天至约100mg/天(例如,约0.01毫克(mg)/天至约10mg/天(例如,约0.01mg/天至约1mg/天))的量向该个体(例如,皮下)施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

85.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该个体患有终末期肝病(ESLD)。

86.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该个体患有腹水。

87.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该个体患有难治性腹水。

88.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该个体已经患上作为ESLD的并发症的(难治性)腹水。

89.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括降低该个体的血清肌酐(sCr)(值)(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

90.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中该方法包括向该个体施用前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,至少直到该个体具有1.5毫克(mg)/分升(dL)或更低的sCr值。

91.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在施用前述权利要求中任一项的化合

物或其药学上可接受的盐后,该个体具有肾功能的改善。

92.如权利要求1、6、22、26-28、58和59中任一项所述的方法,其中该方法包括权利要求2-5、7-21、23-25、29-57和60-91的要素中的任一项。

93.一种药物组合物,该药物组合物包含有效量的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂,该组合物被配制用于皮下施用。

94.如权利要求55所述的组合物,其中该化合物具有由式I表示的结构:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头。

95.如权利要求55或56所述的组合物,其中该化合物是化合物1。

96.一种药物组合物,该药物组合物包含有效量的具有由式I表示的结构的化合物:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头,

该组合物被配制用于皮下施用。

97.一种药物组合物,该药物组合物包含有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该组合物被配制用于皮下施用。

98.如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中该组合物适于全身性递送活性剂,诸如化合物1。

99.一种皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐,

其中:

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

D2是V1AR拮抗剂;并且

L是接头,

其中少于50%的该式I的化合物降解(例如,皮下)。

100.一种皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上

可接受的盐：

D1-L-D2

式I

或其药学上可接受的盐，

其中：

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂；

D2是V1AR拮抗剂；并且

L是接头，

该配制品具有浓度为约0.1mg/mL至约100mg/mL的该式I的化合物。

101.一种皮下配制品，该皮下配制品包含：

a.具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐：

D1-L-D2

式I

其中：

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂；

D2是V1AR拮抗剂；并且

L是接头，以及

b.浓度为约1毫摩尔(mM)至约1M的缓冲剂。

102.如权利要求99-101所述的皮下配制品，该配制品进一步包含：防腐剂。

103.一种皮下配制品，该皮下配制品包含：

a.具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐：

D1-L-D2

式I

其中：

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂；

D2是V1AR拮抗剂；并且

L是接头，以及

b.防腐剂。

104.一种皮下配制品，该皮下配制品包含：

a.具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐：

D1-L-D2

式I

其中：

D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂；

D2是V1AR拮抗剂；并且

L是接头，以及

b.增溶剂。

105.如权利要求99-104所述的皮下配制品，该配制品进一步包含：浓度为约1mg/mL至约100mg/mL的防腐剂(例如，间甲酚)。

106.如权利要求99-105所述的皮下配制品,该配制品进一步包含:量为约1mg/mL至约250mg/mL(例如,约60-80mg/mL)的增溶剂(例如,环糊精)。

107.如权利要求99-106所述的皮下配制品,其中该式I的化合物较不易降解,诸如在皮下施用该配制品的个体的皮下层中。

108.如权利要求99-107所述的皮下配制品,其中少于50%的该式I的化合物降解(例如,在小瓶中和/或皮下),诸如在约一天或两天的时间段内。

109.如权利要求99-108所述的皮下配制品,其中该式I的化合物以约0.1mg/mL至约100mg/mL的浓度存在于该配制品中。

110.如权利要求99-109所述的皮下配制品,其中该式I的化合物以约1mg/mL至约50mg/mL的浓度存在于该配制品中。

111.如权利要求99-109所述的皮下配制品,该配制品进一步包含:浓度为约1毫摩尔(mM)至约1M的缓冲剂。

112.如权利要求99-111所述的皮下配制品,该配制品进一步包含:诸如在25℃下具有约3.0至约6.0的pKa的缓冲剂。

113.如权利要求111或112所述的皮下配制品,其中该缓冲剂选自由以下组成的组:乙酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐和磷酸盐。

114.如权利要求99-113所述的皮下配制品,该皮下配制品具有足以抑制蛋白酶(例如,胰蛋白酶)(例如,使其灭活或失活)的pH,诸如在皮下施用该配制品的个体的皮下层中。

115.如权利要求99-114所述的皮下配制品,该皮下配制品具有约4至约5(例如,约4.5)的pH。

116.如权利要求99-115所述的皮下配制品,该皮下配制品具有约5mM至约200mM(例如,约10mM至约100mM)的离子强度。

117.如权利要求99-116所述的皮下配制品,其中当向个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)时,该皮下配制品的pH没有(显著)改变。

118.一种用于治疗终末期肝病(ESLD)的系统,该系统包括:

(a)组合物,该组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐;以及

(b)装置,该装置被配置为当将该装置定位于个体的皮肤上时向该个体提供该组合物的皮下输注。

119.如权利要求118所述的系统,其中该系统包括用于将该(皮下输注)装置(例如,可逆地)固定到该个体的皮肤表面上的粘性体。

120.如权利要求118或119所述的系统,其中该系统包括腔体和中空管体,该组合物被配置在该腔体内。

121.如权利要求118-120中任一项所述的系统,其中该中空管体包括第一开口和第二开口。

122.如权利要求118-121中任一项所述的系统,其中该第一开口与该腔体流体接触。

123.如权利要求118-122中任一项所述的系统,其中在将该皮下输注装置固定到该个体的皮肤上后,该第二开口被皮下配置在该个体内。

124.如权利要求118-123中任一项所述的系统,其中该(皮下输注)装置进一步包括泵,该泵被配置为以恒定或变化的速率向该个体皮下输注该组合物。

125.如权利要求118-124中任一项所述的系统,其中该系统被配置为在约24小时或更长时间的时间段内向该个体(连续)提供该组合物。

126.如权利要求118-125中任一项所述的系统,其中该装置被配置为接收该组合物的小瓶和/或药筒。

127.如权利要求118-126中任一项所述的系统,其中该装置是皮下输注装置(例如,泵)。

128.如权利要求118-127中任一项所述的系统,其中该组合物是如前述权利要求中任一项所述的组合物或配制品。

治疗终末期肝病及其相关并发症的混合型血管加压素受体激动剂-拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年9月30日提交的美国临时申请号63/378,014、2022年12月15日提交的美国临时申请号63/432,976和2023年6月7日提交的美国临时申请号63/471,713的权益,将这些临时申请各自通过援引以其全文特此并入本文。

背景技术

[0003] 终末期肝病并发症每年导致大约100万例死亡。患有终末期肝病的患者经常患上门静脉高压症。腹水代表最常见的失代偿事件,并且与患上包括细菌感染和急性肾损伤(AKI)在内的另外的并发症的高风险相关。

发明内容

[0004] 失代偿期肝硬化的管理通常涉及使用为完全血管加压素1a受体(V1AR)激动剂的血管收缩剂。完全(血管加压素V2受体(V2R),V1AR)激动剂通过增加内脏小动脉血管收缩来降低门静脉压,从而使血量重新分布到体循环中,这进而可以导致肾小球滤过率增加和肾灌注改善。然而,(非选择性)完全(V2R,V1AR)激动剂(例如,仅具有激动剂部分而没有拮抗剂部分)可能引起不希望的事件,诸如不希望的全身性事件,像导致缺血(例如,器官缺血和/或局部(注射)部位缺血)的血管收缩;施用(例如,注射)部位事件(例如,反应),诸如导致施用部位缺血的局部(部位)血管收缩;或两者(例如,当皮下施用时)。此类事件可能妨碍此类化合物用于门诊环境(例如,在家使用),诸如将其使用限制于在专家密切监测下在住院环境中的静脉内施用和短期应用(例如,从而不适于慢性病和门诊环境)。此外,考虑到完全(V2R,V1AR)激动剂的风险概况,通常需要谨慎的逐步调整和监测以防止危急(serious)不良事件(AE)(诸如与由过度血管收缩引起的组织缺氧和缺血相关的那些)的发生。

[0005] 此外,使用(非选择性)完全(V1AR,V2R)激动剂(像血管加压素)使平均动脉压(MAP)增加10-15mmHg(这与HRS-AKI的逆转强烈相关)是困难的。在一些情形下,实现和/或维持10-15mmHg的MAP增加是当前疗法的治疗目标。由于血管加压素系统的药代动力学和非常陡峭的浓度-反应曲线,它可能更容易给药不足(并且失去临床功效)或者产生过多的血管收缩,这可能导致严重的、潜在危及生命的不良事件(AE)。其次,患有失代偿期肝硬化的个体可能已经具有高的内源性血管加压素水平,这通过V2介导的抗利尿作用促进水潴留。临床血管加压素激动剂首先是V2激动剂,其次在药理学浓度下作为V1a激动剂起作用。固有的V2活性可能导致与临床血管加压素激动剂的液体超负荷和呼吸并发症相关的不良事件概况。

[0006] 在一些实施例中,本文提供了对V1a受体具有选择性的化合物(例如,混合型激动剂-拮抗剂)。在一些实施例中,化合物达到并维持(目标)血管收缩水平,并且避免液体潴留,诸如通过均匀的给药概况。在一些情形下,化合物具有降低的(危急)不良事件发生率和改善的临床功效(例如,与临床血管加压素激动剂相比)。在一些情形下,没有必要逐步调整

化合物,诸如以实现降低的(危急)不良事件发生率和改善的临床功效(例如,与临床血管加压素激动剂相比)。在一些情形下,将本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂)以更高的剂量(与必要剂量相比)施用,并且有效地达到最大功效。相比之下,施用相对较高剂量的非选择性完全(V2,V1a)激动剂(像特利加压素)可能变得有毒并导致(危急)不良事件。

[0007] 在一些情形下,在向本文所述的个体通过皮下施用(例如,皮下输注或皮下(推注)注射)施用包含本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的组合物后,化合物被递送(例如,全身性地)至个体。在一些情形下,在向本文所述的个体通过皮下施用(例如,皮下输注或皮下(推注)注射)施用包含本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的组合物后,化合物在个体中提供全身性作用,诸如平均动脉压(MAP)的调节。

[0008] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)被代谢为完全血管加压素激动剂,诸如当皮下施用时。在一些情形下,完全血管加压素激动剂的形成与个体发生不良事件的较高风险相关,诸如在皮下(推注)注射混合型V1a激动剂-拮抗剂后。在一些情形下,不良事件是全身性事件、局部施用部位事件或两者。在一些实施例中,不良事件与过度血管收缩相关。在一些情形下,完全血管加压素激动剂具有部分活性(与混合型V1a激动剂-拮抗剂相比)。在一些情形下,皮下施用本文所述的混合型V1a激动剂-拮抗剂(例如,通过皮下(推注)注射)提供完全血管加压素激动剂的过量产生(例如,在个体的皮下空间中)。完全血管加压素激动剂的过量产生(例如,在个体的皮下空间中)是不希望的,例如因为较少的母体化合物(例如,本文所述的混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)被全身性地递送,从而增加不希望的(全身性)事件(例如,与过度(局部和/或全身性)血管收缩相关的毒性)(诸如通过完全血管加压素激动剂对V1a受体的完全激动引起)的风险。在施用本文所述的组合物后由完全血管加压素激动剂的过量产生(例如,在个体的皮下空间中)引起的另外的挑战包括有效性降低、副作用增加和/或难以控制(例如,逐步调整)以实现功效。如图32所示,一种或多种血管加压素受体的完全激动可能诱导危急的副作用和/或可能致死。

[0009] 在一些实施例中,本文描述了用于减少完全血管加压素激动剂(例如,M1)的形成(诸如在皮下(推注)注射本文所述的混合型V1a激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)后)的方法和配制品。在一些实施例中,减少完全血管加压素激动剂(例如,M1)的形成(诸如在皮下施用本文所述的混合型V1a激动剂-拮抗剂后)降低个体发生不希望的(全身性)事件(例如,与过度(局部和/或全身性)血管收缩相关的毒性)(诸如通过完全血管加压素激动剂对V1a受体的完全激动引起)的风险。在一些实施例中,减少完全血管加压素激动剂(例如,M1)的形成(诸如在皮下施用本文所述的混合型V1a激动剂-拮抗剂后)增加本文所述的(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂)治疗的有效性,减少副作用(例如,与完全激动剂的过量产生相关),和/或改善本文所述的(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂)治疗的功效控制(例如,逐步调整)。在一些实施例中,皮下输注混合型V1a激动剂-拮抗剂减少代谢物(M1)形成(例如,如全身性地测量的,诸如通过血清/血浆浓度)。在一些实施例中,增加包含混合型V1a激动剂-拮抗剂的组合物的缓冲液浓度减少代谢物(M1)形成(例如,如全身性地测量的,诸如通过血清/血浆浓度),诸如在体外和体内(例如,在皮下施用后)。在一些实施例中,增加组合物中

混合型V1a激动剂-拮抗剂的浓度减少代谢物(M1)形成(例如,如全身性地测量的,诸如通过血清/血浆浓度),诸如在体外和体内(例如,在皮下施用后)。在一些实施例中,诸如当以相对较慢的施用速率施用本文所述的组合物时,皮下输注混合型V1a激动剂-拮抗剂并增加其在组合物中的浓度减少代谢物(M1)形成(例如,如全身性地测量的,诸如通过血清/血浆浓度),诸如在体外和体内(例如,在皮下施用后)。在一些实施例中,皮下输注、组合物的缓冲液浓度增加和组合物中的药物浓度增加的任何组合减少在皮下施用后的代谢物(M1)形成。在一些实施例中,皮下输注本文所述的化合物、增加本文所述的组合物的缓冲液浓度和/或增加本文所述的组合物中的药物浓度改善本文所述的混合型激动剂-拮抗剂的全身性递送。

[0010] 在一些实施例中,本文提供了化合物(例如,混合型V1AR受体激动剂-拮抗剂,诸如化合物1),该化合物降低个体(例如,有需要的)的门静脉压(PP),诸如在皮下施用后,而在宽剂量范围(诸如10μg/kg至500μg/kg)内没有过度血管收缩。

[0011] 在一些实施例中,本文提供了化合物(例如,混合型V1a受体激动剂-拮抗剂,诸如化合物1),该化合物增加个体(例如,有需要的)的平均动脉压(MAP),诸如在皮下施用后。在一些实施例中,MAP的增加达到峰值平台,诸如约+10至+15mmHg的峰值平台(例如,即使在高达100至500μg/kg的剂量下)。相比之下,以类似高的剂量施用本文所述的完全非选择性(V2,V1a)受体激动剂(诸如特利加压素)提供显著更高的MAP增加,诸如远超+10至+15mmHg的治疗窗口。这种大的MAP增加可以显著增加(危急)副作用(在接受治疗的个体中)的可能性。

[0012] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR受体激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)达到治疗上限(例如,当皮下施用时),使得即使在增加化合物的剂量(例如,至高达100至500μg/kg的剂量)后,作用(例如,增加MAP)也没有(显著)改变(例如,增加或减少)。

[0013] 在一些情形下,增加本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2R,V1AR)受体激动剂,诸如特利加压素)的剂量确实提供了作用(例如,MAP)的(显著)变化(例如,增加)。在一些情形下,增加本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1AR)受体激动剂,诸如特利加压素)的剂量继续将作用(例如,MAP)推向在接受化合物的个体中可能有害和/或可能导致(严重)副作用的水平。

[0014] 在一些情形下,增加本文所述的混合型V1a激动剂-拮抗剂(诸如化合物1)的剂量不继续增加个体的MAP(例如,即使在高达100至500μg/kg的剂量下),而增加完全非选择性(V2,V1a)激动剂(诸如特利加压素)的剂量确实继续增加个体的MAP。在一些情形下,安全地皮下使用本文所述的混合型激动剂-拮抗剂(诸如化合物1)来治疗ESLD或其症状和/或并发症,诸如而没有个体发生(危急)副作用和/或具有发展到危险或有害水平的作用(诸如MAP)的风险。在一些情形下,与V1AR激动剂(例如,其不包含分开的V1AR拮抗剂部分)(诸如特利加压素)相比,本文所述的混合型V1AR激动剂-拮抗剂(诸如化合物1)的治疗窗(和安全性概况)得到显著改善。

[0015] 在一些实施例中,本文所述的化合物具有激动剂部分(例如,D1)。在一些实施例中,本文所述的化合物具有拮抗剂部分(例如,D2)。在一些实施例中,本文所述的化合物具有激动剂部分(例如,D1)和拮抗剂部分(例如,D2)。在一些实施例中,拮抗剂部分(例如,D2)没有(激动剂)活性或者具有比激动剂部分(例如,D1)显著更低的(激动剂)活性,诸如具有

比激动剂部分(例如,D1)低至少约1.5x的激动剂活性、比激动剂部分(例如,D1)低至少约2x的激动剂活性、比激动剂部分(例如,D1)低至少约3x的激动剂活性、比激动剂部分(例如,D1)低5x的激动剂活性、比激动剂部分(例如,D1)低至少约10x的激动剂活性或比激动剂部分(例如,D1)低至少约100x的激动剂活性。在一些实施例中,激动和/或拮抗是V1AR的激动和/或拮抗。

[0016] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)不是完全或非选择性(V2,V1a)受体激动剂。在一些实施例中,(皮下)施用本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)是无毒的(在治疗水平下),例如即使在高达100至500μg/kg的剂量下。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)具有宽的治疗指数,并且对V1a受体具有选择性,诸如在治疗剂量下。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)可用于皮下施用。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加接受一个或多个(皮下施用的)剂量的化合物的个体的平均动脉压(MAP)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低接受一个或多个(皮下施用的)剂量的化合物的个体的门静脉压(PP)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加接受一个或多个(皮下施用的)剂量的化合物的个体的MAP并降低其PP。在一些实施例中,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)后,在一段时间后(例如,在约10分钟后)MAP的变化趋于平稳或者达到治疗最大值。在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)后,MAP快速增加,并且在一段时间后(例如,在约20分钟后)达到峰值。在一些实施例中,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)后,PP的变化趋于平稳。在一些实施例中,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)后,在一段时间后(例如,在约10分钟后)MAP和PP的变化趋于平稳或者达到治疗最大值。

[0017] 在一些实施例中,本文提供了适于皮下施用的混合型V1AR受体激动剂-拮抗剂,该混合型V1AR受体激动剂-拮抗剂减少腹水(和/或其产生),诸如通过降低门静脉压并改善过量钠和水的肾排泄(例如,从而减少对穿刺术的需要并改善患者的生活质量)。

[0018] 在一些情形下,全身性血流动力学并发症(诸如门静脉高压症和反射性内脏小动脉血管舒张)是失代偿期肝硬化的体征。在一些情形下,内脏血管舒张使血液汇集在内脏循环中,使液体渗入腹部和周围器官中(腹水),并且使动脉压下降。在一些情形下,诸如在失代偿期肝硬化中,这些血流动力学变化可能导致全身性并发症,包括腹水,诸如难治性腹水。

[0019] 在一些情形下,治疗范式集中于将血压、门静脉压和内脏压重建至将恢复肾功能的水平。在一些情形下,治疗成功是通过将平均动脉压(MAP)相对于呈现时的基线升高10至20mmHg(例如,因为这与改善的肾功能和/或血流动力学参数相关)来测量的。不幸的是,可用的血管活性剂具有有限的功效,或者造成过度血管收缩、液体超负荷或危急呼吸不良事件的危急风险。

[0020] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)是作为混合型激动剂-拮抗剂

的选择性靶向血管加压素V1a分子的血管收缩剂。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的激动剂结构域引起所希望的内脏血管系统的血管收缩(例如,从而减少门静脉血流量和压力和/或改善个体的全身性血流动力学)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的拮抗剂结构域防止V1a介导的血管收缩作用的完全激活,血管收缩作用驱动其他药剂的安全性问题。在一些情形下,诸如在治疗浓度下,本文所述的化合物(例如,化合物1)不激活血管加压素V2受体(例如,其引起不希望的水潴留)。

[0021] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1A激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)可用于治疗ESLD(或其表现)、失代偿期肝硬化和/或其并发症(或症状),诸如抵抗性腹水、难治性腹水或穿刺后诱导的循环功能障碍。

[0022] 在一些情形下,使用本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂来治疗个体(例如,有需要的)的ESLD或其并发症(例如,难治性腹水)。在一些情形下,使用本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂来治疗个体(例如,有需要的)的ESLD或其并发症(例如,难治性腹水),而没有(显著)注射部位反应(例如,局部血管收缩),诸如在皮下注射部位处。在一些情形下,混合型V1A激动剂-拮抗剂适于全身性递送,诸如条件是混合型V1A激动剂-拮抗剂的混合型激动剂-拮抗剂特性防止(显著)注射部位反应(例如,局部血管收缩),诸如在皮下注射部位处。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂没有(功能性)血管加压素2(V2)受体活性,诸如在治疗浓度下。在一些实施例中,混合型V1A受体激动剂-拮抗剂是化合物1。

[0023] 在一些实施例中,治疗ESLD包括治疗疾病本身和/或与其相关的症状或并发症,诸如腹水。在一些实施例中,治疗ESLD包括改善或管理生活质量、延长生命,诸如通过治疗与其相关的症状和/或并发症(例如,腹水和肝失代偿事件)。

[0024] 在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂增加平均动脉压(MAP)。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂增加MAP,而没有(显著)注射部位反应(例如,局部血管收缩),诸如在皮下注射部位处。

[0025] 在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂降低门静脉压,诸如通过增加内脏小动脉血管收缩。

[0026] 在一些实施例中,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂用于治疗ESLD的并发症(例如,肝硬化门静脉高压症),诸如腹水(例如,对治疗难治的腹水)。在一些实施例中,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂用于治疗ESLD的并发症(例如,肝硬化门静脉高压症),诸如难治性腹水。

[0027] 在一些实施例中,化合物1用于治疗ESLD的并发症(例如,肝硬化门静脉高压症),诸如腹水。在一些实施例中,化合物1用于治疗ESLD的并发症(例如,肝硬化门静脉高压症),诸如难治性腹水。

[0028] 在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)提供显著改善的治疗指数(例如,由更低的最大血管收缩作用和更低的组织缺氧风险引起),诸如当与完全非选择性(V2,V1A)受体激动剂相比时。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)提供由完全激动剂产生的最大血管收缩的约一半,诸如而没有任何伴随的缺血体征。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)(诸如当皮下施用时)是(临床上)有效的血管收缩剂,诸如具有低局部毒性至无局部毒性。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)是(临床上)有效的血管收

缩剂(例如,具有有利的益处/风险概况(例如,当皮下施用时),诸如具有低局部毒性至无局部毒性)。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)提供足够的内脏血管收缩以降低升高的门静脉压,同时最小化具有相关不良事件(诸如肠系膜缺血)的其他血管床中的过度血管收缩风险。

[0029] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其体征或症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下施用一定(有效)量的化合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。

[0030] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下输注包含一定(有效)量的化合物的组合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。

[0031] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下注射包含一定(有效)量的化合物的组合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。

[0032] 在一些实施例中,混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂对V1AR的选择性高于V2R。在一些实施例中,混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂没有V2R活性,诸如在治疗浓度下。

[0033] 在一些实施例中,化合物包含具有激动剂活性的第一部分和具有拮抗剂活性的第二部分。

[0034] 在一些实施例中,个体的平均动脉压(MAP)的调节包括使MAP相对于基线升高至少5%。在一些实施例中,个体的平均动脉压(MAP)的调节包括使MAP相对于基线升高至少5mmHg(例如,5mmHg或更多或者10mmHg或更多)。

[0035] 在一些实施例中,化合物具有由式I表示的结构:

[0036] D1-L-D2

[0037] 式I

[0038] 或其药学上可接受的盐,

[0039] 其中:

[0040] D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

[0041] D2是V1AR拮抗剂;并且

[0042] L是接头。

[0043] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其体征或症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下施用一定(有效)量的具有由式I表示的结构的化合物:

[0044] D1-L-D2

[0045] 式I

[0046] 或其药学上可接受的盐,

[0047] 其中:

[0048] D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

[0049] D2是V1AR拮抗剂;并且

[0050] L是接头。

[0051] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其体征或症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下输注组合物,该组合物包含一定(有效)量的具有由式I表示的结构的化合物:

[0052] D1-L-D2

[0053] 式I

[0054] 或其药学上可接受的盐,

[0055] 其中:

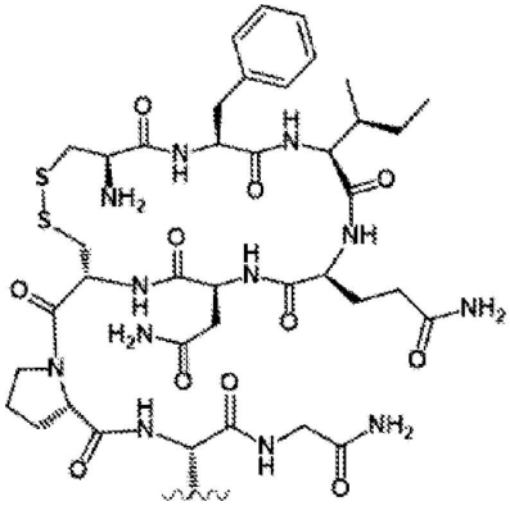
[0056] D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

[0057] D2是V1AR拮抗剂;并且

[0058] L是接头。

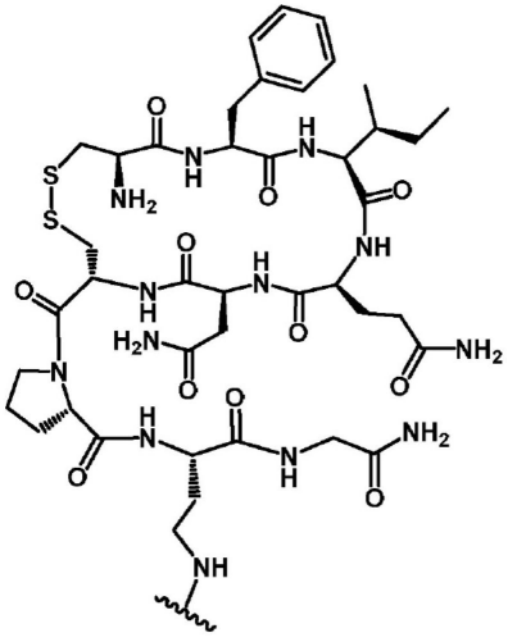
[0059] 在一些实施例中,D1对V1AR的选择性高于V2R。

[0060] 在一些实施例中,D1是或包含(例如,环)肽。在一些实施例中,D1是或包含环九肽。在一些实施例中,D1具有或包含以下结构:

[0061] 

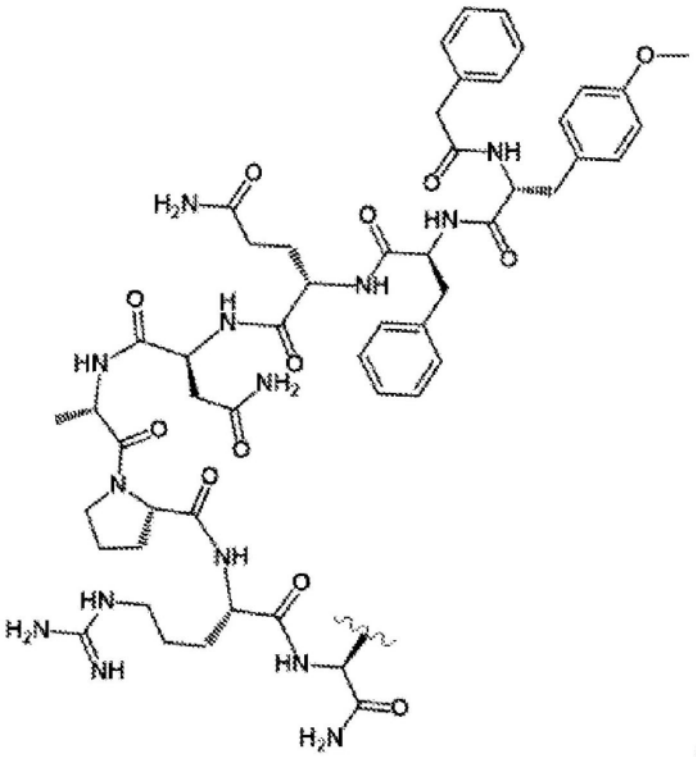
。

[0062] 在一些实施例中,D1具有或包含以下结构:

[0063] 

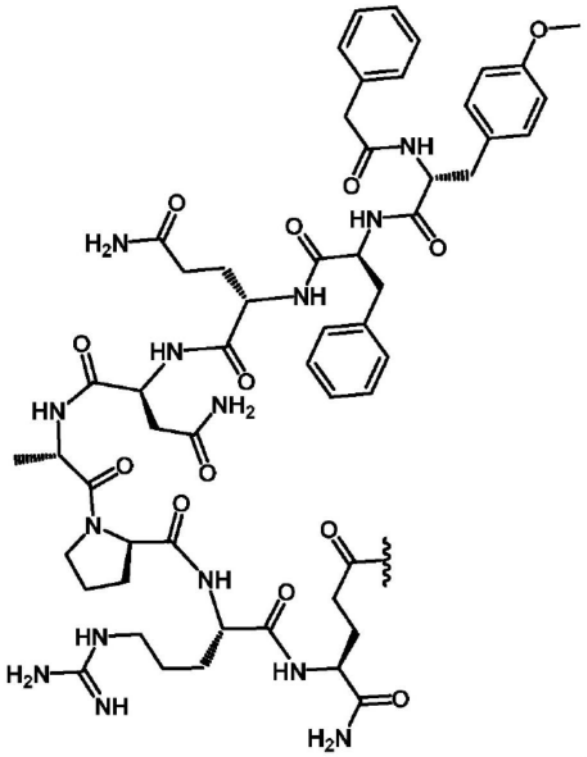
。

[0064] 在一些实施例中,D2是或包含(例如,线性)肽。在一些实施例中,D2是包含约七个或更多个氨基酸残基的线性多肽。在一些实施例中,D2具有或包含以下结构:

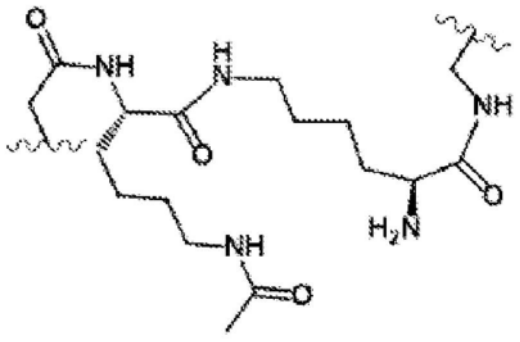
[0065] 

。

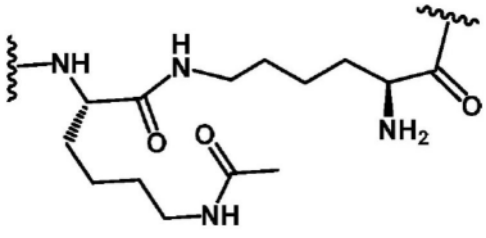
[0066] 在一些实施例中,D2具有或包含以下结构:

[0067] 

[0068] 在一些实施例中,L是不可水解接头。在一些实施例中,L包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自由以下组成的组:经取代的或未经取代的烷基和经取代的或未经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是键、经取代的或未经取代的烷基或者经取代的或未经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是或包含经取代的或未经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是被一个或多个取代基取代的杂烷基(例如,烷基胺),每个取代基独立地选自由以下组成的组:氧代基、氨基和经取代的杂烷基(例如,被氧代基取代的烷基胺)。在一些实施例中,L是或包含一个或多个(例如,经修饰的)氨基酸残基。在一些实施例中,L具有或包含以下结构:

[0069] 

[0070] 在一些实施例中,L具有或包含以下结构:

[0071] 

[0072] 在一些实施例中,化合物是化合物1或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其体征或症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下施用一定(有效)量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0074] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其体征或症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下输注包含一定(有效)量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0075] 在一些实施例中,本文提供了减少有需要的个体的局部血管收缩(诸如(注射部位)缺血)(的发生率)的方法,方法包括向有需要的个体皮下输注包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0076] 在一些实施例中,组合物进一步包含液体媒介物或溶剂(例如,水或水性媒介物)。

[0077] 在一些实施例中,方法进一步包括将皮下输注装置固定到个体的皮肤上,皮下输注装置包括腔体和中空管体,组合物被配置在腔体内,中空管体包括第一开口和第二开口,第一开口与腔体流体接触,并且在将皮下输注装置固定到皮肤上后,第二开口被皮下配置在个体内。

[0078] 在一些实施例中,皮下输注装置进一步包括泵,该泵被配置为以恒定或变化的速率向个体皮下输注组合物。

[0079] 在一些实施例中,相对于皮下(推注)注射,向个体皮下输注组合物改善耐受性(例如,基于M1过量产生的减少,诸如皮下)。在一些实施例中,向个体皮下输注组合物减少不希望的全身性事件(例如,不希望的血管收缩,诸如导致缺血),减少不希望的施用部位事件(例如,局部部位血管收缩,诸如导致施用部位缺血),或两者。

[0080] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的个体的终末期肝病(ESLD)的方法,方法包括向有需要的个体皮下输注包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,其中少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。

[0081] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的个体的终末期肝病(ESLD)的方法,方法包括向有需要的个体皮下注射包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,其中少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。

[0082] 在一些实施例中,诸如当向个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)组合物时,少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,诸如当向个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)组合物时,少于30%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,诸如当向个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)组合物时,少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)以形成M1。在一些实施例中,诸如当向个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)组合物时,少于30%的式I的化合物降解(例如,皮下)以形成M1。在一些实施例中,诸如当向个体皮下输注组合物时,相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,形成更少的M1。在一些实施例中,诸如当向个体皮下输注组合物时,相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,全身性地形成更少的M1。在一些实施例中,诸如当向个体皮下输注组合物时,相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,局部地(注射/输注部位)形成更少的M1。

[0083] 在一些实施例中,向个体连续皮下输注组合物持续至少一小时。在一些实施例中,以约0.005毫升/小时(mL/h)至约1mL/h的速率向个体皮下输注组合物持续施用期。

[0084] 在一些实施例中,以约0.001毫克(mg)至约100mg的量向个体施用化合物(例如,连续地),诸如在一天或多天的时间段内。

[0085] 在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.001毫克/毫升(mg/mL)至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约1mg/mL至约10mg/mL的化合物。

[0086] 在一些实施例中,以约0.1mg/天至约100mg/天的剂量向有需要的个体(连续)施用化合物。

[0087] 在一些实施例中,组合物进一步包含防腐剂。在一些实施例中,防腐剂以约1mg/mL至约20mg/mL的量存在。

[0088] 在一些实施例中,组合物进一步包含增溶剂。在一些实施例中,增溶剂以约1mg/mL至约100mg/mL(例如,约60-80mg/mL)的量存在。

[0089] 在一些实施例中,组合物包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂选自由以下组成的组:乙酸盐缓冲液、琥珀酸盐缓冲液和柠檬酸盐缓冲液。在一些实施例中,组合物包含浓度为约1毫摩尔(mM)至约1摩尔(M)的缓冲剂。在一些实施例中,组合物包含浓度为约5mM至约250mM的缓冲剂。在一些实施例中,组合物包含浓度为约5mM至约25mM的缓冲剂。在一些实施例中,组合物包含浓度为约50mM至约250mM的缓冲剂。

[0090] 在一些实施例中,组合物具有约4至约8的pH。在一些实施例中,组合物具有约4至约6的pH。在一些实施例中,组合物具有约4.5至约5的pH。

[0091] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,(例如,在前24小时内,诸如在前4小时内),个体的尿量(显著)增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约25%或更多、50%或更多、100%或更多、200%或更多、300%或更多、400%或更多或者500%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天(例如,3天或更长时间),个体的尿量高约50%或更多或者100%或更多。

[0092] 在一些实施例中,在实例中所述的时间(诸如在向个体施用本文所述的化合物后4小时或更长时间)测量本文所述的参数,诸如尿量。

[0093] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠(排泄)(显著)增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠和/或尿钾(排泄)增加约100%或更多、250%或更多、500%或更多、750%或更多、1000%或更多、1500%或更多或者2000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0094] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量(显著)减少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约25%或更多、50%或更多、100%或更多、约200%或更多或者约300%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。

[0095] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重(显著)减少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约1%或更多、2.5%或更多、5%或更多或者约10%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天(例如,3天或更长时间(例如,5天)),个体的体重少至少约1%、至少约2.5%、至少约5%或至少约10%。

[0096] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的平均动脉压(MAP)增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的MAP增加约1%至约10%(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的MAP剂量依赖性地增加。

[0097] 在一些实施例中,在向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的舒张压增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0098] 在一些实施例中,在向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的收缩压增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0099] 在一些实施例中,在向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的舒张压和/或收缩压剂量依赖性地增加。

[0100] 在一些实施例中,在向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的脉率和/或外周血流量降低。

[0101] 在一些实施例中,向个体(皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐改善个体的全身性血流动力学。

[0102] 在一些实施例中,向个体(皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐减少个体的液体潴留和/或超负荷。

[0103] 在一些实施例中,方法包括在第一天和第二天(例如,第二天为第一天后的一天或多天)向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,方法进一步包括在第一天后的一天或多天向个体(皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,方法包括每日向个体(皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐持续两天或更多天(例如,在第一天后)。在一些实施例中,方法进一步包括在第一天后的连续几天向个体(皮下)施用本文所述的化合物或化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,方法包括在多天向个体(皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0104] 在一些实施例中,向个体多次皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,诸如在数天的时间里。在一些实施例中,向个体连续施用化合物,诸如在数天的时间段内。

[0105] 在一些实施例中,个体接受本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的重复皮下注射。

[0106] 在一些实施例中,方法包括每日向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐一次或两次(例如,持续连续两天或更多天)。

[0107] 在一些实施例中,方法将包括通过皮下(推注)注射向个体施用本文所述的化合物

或其药学上可接受的盐,诸如其中作为单剂量(例如,一次全部)向个体施用化合物。

[0108] 在一些实施例中,方法包括通过皮下输注向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,方法包括通过连续皮下输注向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0109] 在一些实施例中,方法包括以约0.01毫克(mg)/天至约100mg/天(例如,约0.01毫克(mg)/天至约10mg/天(例如,约0.01mg/天至约1mg/天))的量向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0110] 在一些实施例中,个体患有终末期肝病(ESLD)。

[0111] 在一些实施例中,个体患有腹水。在一些实施例中,个体患有难治性腹水。

[0112] 在一些实施例中,个体已经患上作为ESLD的并发症的(难治性)腹水。

[0113] 在一些实施例中,方法进一步包括降低个体的血清肌酐(sCr)(值)(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,方法包括向个体施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,至少直到个体具有1.5毫克(mg)/分升(dL)或更低的sCr值。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1),至少直到个体的sCr值恢复至正常(例如,基线)。

[0114] 在一些实施例中,在施用本文所述的化合物后,诸如在完成治疗方案后,个体具有肾功能的改善。

[0115] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含有效量的化合物或其药学上可接受的盐,其中化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂,组合物被配制用于皮下施用。

[0116] 在一些实施例中,化合物具有由式I表示的结构:

[0117] D1-L-D2

[0118] 式I

[0119] 或其药学上可接受的盐,

[0120] 其中:

[0121] D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

[0122] D2是V1AR拮抗剂;并且

[0123] L是接头。

[0124] 在一些实施例中,化合物是化合物1。

[0125] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含有效量的具有由式I表示的结构的化合物:

[0126] D1-L-D2

[0127] 式I

[0128] 或其药学上可接受的盐,

[0129] 其中:

[0130] D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂;

[0131] D2是V1AR拮抗剂;并且

[0132] L是接头,

[0133] 在一些实施例中,药物组合物包含有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,组合

物被配制用于皮下施用。

[0134] 在一些实施例中,组合物适于除静脉内施用之外的施用途径,诸如皮下施用。

[0135] 在一些实施例中,组合物适于全身性递送活性剂,诸如化合物1。

[0136] 在一些实施例中,提供了药物组合物,该药物组合物包含有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,组合物被配制用于皮下施用。

[0137] 在一些实施例中,化合物是化合物1。

[0138] 在一些实施例中,组合物适于全身性递送活性剂,诸如化合物1。

[0139] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。

[0140] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐,配制品具有浓度为约0.1mg/mL至约100mg/mL的式I的化合物。

[0141] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐以及浓度为约1毫摩尔(mM)至约1M的缓冲剂。

[0142] 在一些实施例中,配制品包含浓度为约1毫摩尔(mM)至约1M的缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂具有约3.0至约6.0的pKa,诸如在25℃下。在一些实施例中,缓冲剂选自由以下组成的组:乙酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐和磷酸盐。

[0143] 在一些实施例中,配制品具有足以抑制蛋白酶(例如,胰蛋白酶)(例如,使其灭活或失活)的pH,诸如在皮下施用配制品的个体的皮下层中。在一些实施例中,配制品的pH为约4至约5(例如,约4.5)。

[0144] 在一些实施例中,当向个体皮下施用(例如,通过皮下(推注)注射或皮下输注)时,皮下配制品的pH没有(显著)改变。

[0145] 在一些实施例中,配制品具有约5mM至约200mM(例如,约10mM至约100mM)的离子强度。

[0146] 在一些实施例中,皮下配制品进一步包含防腐剂。

[0147] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐以及防腐剂。

[0148] 在一些实施例中,防腐剂是任何合适的防腐剂,诸如间(m)-甲酚。在一些实施例中,配制品包含浓度为约1mg/mL至约100mg/mL的防腐剂(例如,间甲酚)。

[0149] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐以及增溶剂。

[0150] 在一些实施例中,防腐剂是任何合适的增溶剂,诸如环糊精。在一些实施例中,配制品包含浓度为约1mg/mL至约100mg/mL(例如,约60-80mg/mL)的增溶剂(例如,环糊精)。

[0151] 在一些实施例中,式I的化合物较不易降解,诸如在皮下施用配制品的个体的皮下层中。

[0152] 在一些实施例中,少于50%的式I的化合物降解(例如,在小瓶中和/或皮下),诸如在约一天或多天(例如,约一天、约两天或更长时间)的时间段内。

[0153] 在一些实施例中,式I的化合物以约0.1mg/mL至约100mg/mL的浓度存在于配制品中。在一些实施例中,式I的化合物以约1mg/mL至约50mg/mL的浓度存在于配制品中。

[0154] 在一些情形下,以乙酸盐的形式施用本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)。

[0155] 在一些情形下,将本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)以本文所述的任何实例(诸如实例1-6中的任一个)中所述的形式施用。

[0156] 在一些实施例中,本文提供了用于治疗终末期肝病(ESLD)的系统,系统包括组合物,该组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐;以及装置,该装置被配置为当将装置定位于个体的皮肤上时向个体提供组合物的皮下输注。

[0157] 在一些实施例中,系统包括用于将(皮下输注)装置(例如,可逆地)固定到个体的皮肤表面上的粘性体。在一些实施例中,系统包括腔体和中空管体,组合物被配置在腔体内。在一些实施例中,中空管体包括第一开口和第二开口。在一些实施例中,第一开口与腔体流体接触。在一些实施例中,在将皮下输注装置固定到个体的皮肤上后,第二开口被皮下配置在个体内。

[0158] 在一些实施例中,(皮下输注)装置进一步包括泵,该泵被配置为以恒定或变化的速率向个体皮下输注组合物。

[0159] 在一些实施例中,系统被配置为在约24小时或更长时间的时间段内向个体(连续)提供组合物。

[0160] 在一些实施例中,装置被配置为接收组合物的小瓶和/或药筒。

[0161] 在一些实施例中,装置是皮下输注装置(例如,泵)。

附图说明

[0162] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考阐述说明性实施例的以下具体实施方式以及附图(在本文中也称为“图(Figure)”和“图(FIG.)”)将获得对本发明的特征和优点的更好理解,在这些实施例中利用本发明的原理,在这些附图中:

[0163] 图1展示了针对在第1期(静脉内输注)和第2期(皮下注射)中的每名受试者的在实例1中所述的研究设计。

[0164] 图2示出了在静脉内施用后化合物1浓度的时间过程,第1期。

[0165] 图3A示出了在第1次皮下施用后化合物1浓度的时间过程,第2期。

[0166] 图3B示出了在第5次皮下施用后化合物1浓度的时间过程,第2期。

[0167] 图4A示出了静脉内输注的舒张压(平均值)。

[0168] 图4B示出了静脉内输注的舒张压(平均变化百分比)。

[0169] 图5A示出了重复皮下注射的舒张压(平均值)。

[0170] 图5B示出了重复皮下注射的舒张压(平均变化百分比)。

[0171] 图6A示出了静脉内输注的收缩压(平均值)。

[0172] 图6B示出了静脉内输注的收缩压(平均变化百分比)。

[0173] 图7A示出了皮下注射的收缩压(平均值)。

[0174] 图7B示出了皮下注射的收缩压(平均变化百分比)。

[0175] 图8A示出了平均动脉压随时间的变化(在静脉内输注后平均动脉压相对于基线的平均变化百分比)。

[0176] 图8B示出了平均动脉压随时间的变化(在重复皮下注射后平均动脉压相对于基线

的平均变化百分比)。

[0177] 图9A示出了在静脉内输注后的脉率(平均值)。

[0178] 图9B示出了在静脉内输注后的脉率(平均变化百分比)。

[0179] 图10A示出了在皮下注射后的脉率(平均值)。

[0180] 图10B示出了在皮下注射后的脉率(平均变化百分比)。

[0181] 图11示出了在静脉内输注后在尿液中完整排泄的化合物1的量。

[0182] 图12A示出了在第1次皮下注射后排泄的化合物1的量。

[0183] 图12B示出了在第5次皮下注射后排泄的化合物1的量。

[0184] 图13A示出了在第1次皮下注射化合物1后代谢物M1的平均血浆浓度。

[0185] 图13B示出了在第5次皮下注射化合物1后代谢物M1的平均血浆浓度。

[0186] 图14示出了M1(画圈)相对于化合物1的结构。

[0187] 图15示出了在皮下施用化合物1后的尿量时间过程。

[0188] 图16示出了在皮下施用化合物1后的尿钠排泄时间过程。

[0189] 图17示出了在皮下施用化合物1后的体重时间过程。

[0190] 图18示出了在静脉内施用化合物1后的尿量时间过程。

[0191] 图19示出了在静脉内施用化合物1后的尿钠排泄时间过程。

[0192] 图20示出了在静脉内施用化合物1后的肾小球滤过率时间过程。

[0193] 图21示出了在静脉内施用化合物1后的门静脉压时间过程。

[0194] 图22示出了在静脉内施用化合物1后的心排血量时间过程。

[0195] 图23示出了在静脉内施用化合物1后的平均动脉压时间过程。

[0196] 图24示出了在静脉内施用化合物1后的全身性血管阻力时间过程。

[0197] 图25示出了在皮下施用化合物1后对体重的作用。

[0198] 图26A示出了在皮下施用化合物1后4小时测量的对尿量的作用。

[0199] 图26B示出了在皮下施用化合物1后5至24小时测量的对尿量的作用。

[0200] 图26C示出了在皮下施用化合物1后24小时测量的对尿量的作用。

[0201] 图27示出了在皮下施用化合物1后24小时测量的对净液体平衡的作用。

[0202] 图28A示出了在皮下施用化合物1后4小时测量的对尿钠的作用。

[0203] 图28B示出了在皮下施用化合物1后5至24小时测量的对尿钠的作用。

[0204] 图28C示出了在皮下施用化合物1后4小时测量的对尿钾的作用。

[0205] 图28D示出了在皮下施用化合物1后5至24小时测量的对尿钾的作用。

[0206] 图28E示出了在皮下施用化合物1后4小时测量的对尿肌酐的作用。

[0207] 图28F示出了在皮下施用化合物1后5至24小时测量的对尿肌酐的作用。

[0208] 图29示出了在皮下施用化合物1后对腹水量的作用。

[0209] 图30示出了在皮下施用化合物1后对脾重的作用。

[0210] 图31A示出了在皮下施用化合物1后对BUN的作用。

[0211] 图31B示出了在皮下施用化合物1后对Cl的作用。

[0212] 图31C示出了在皮下施用化合物1后对PHOS的作用。

[0213] 图31D示出了在皮下施用化合物1后对Na的作用。

[0214] 图31E示出了在皮下施用化合物1后对BUN/CREA的作用。

[0215] 图32展示了完全激动剂、部分激动剂和弱激动剂的示例性剂量-反应曲线。图32总体上展示出与曲线1或3相比,用曲线2可以实现血管收缩的更宽的治疗窗。部分A展示了血管收缩可能致死的完全激动剂水平。部分A展示了血管收缩可能诱导危急副作用的完全激动剂水平。

[0216] 图33展示了在皮下施用不同剂量的混合型V1a激动剂-拮抗剂之后,在胆管结扎(BDL)的大鼠中门静脉压随时间的变化(ΔPP)。

[0217] 图34展示了在皮下施用完全非选择性(V2,V1a)激动剂和不同剂量的混合型V1a激动剂-拮抗剂之后,在甲硫氨酸/胆碱缺乏(MCD)饮食大鼠中平均动脉压随时间的变化(ΔMAP)。

[0218] 图35展示了在皮下施用完全非选择性(V2,V1a)激动剂和不同剂量的混合型V1a激动剂-拮抗剂之后,在甲硫氨酸/胆碱缺乏(MCD)饮食大鼠中门静脉压随时间的变化(ΔPP)。

[0219] 图36展示了完全非选择性(V2,V1a)激动剂和混合型V1a激动剂-拮抗剂对人V1a(hV1a)受体的最大可能作用的示例性剂量反应曲线。

[0220] 图37展示了混合型V1a激动剂-拮抗剂对人V1a(hV1a)受体和人V2(hV2)受体的最大可能作用的示例性剂量反应曲线。

[0221] 图38展示了人肠系膜阻力动脉响应于混合型V1a激动剂-拮抗剂的收缩性的示例性剂量反应曲线。

[0222] 图39A示出了在个体(例如,哺乳动物)中静脉内施用(10mg/kg)后化合物1的归一化血浆浓度时间曲线。

[0223] 图39B示出了在个体(例如,哺乳动物)中皮下施用(1.0mg/kg)后化合物1的归一化血浆浓度时间曲线。

[0224] 图40A示出了在静脉内施用后在个体(例如,哺乳动物)中化合物1、血管加压素和媒介物对皮肤血流量(SBF)的剂量反应(基线%)。

[0225] 图40B示出了在静脉内施用后在个体(例如,哺乳动物)中化合物1、血管加压素和媒介物对血乳酸浓度(mM)的剂量反应。

[0226] 图40C示出了在施用媒介物、化合物1或血管加压素(AVP)后个体(例如,哺乳动物)中的血乳酸浓度的比较。

[0227] 图41A示出了在个体(例如,哺乳动物)中在皮下施用化合物1之后的平均动脉压(MAP)。

[0228] 图41B示出了在个体(例如,哺乳动物)中在皮下施用化合物1之后的动脉收缩压。

[0229] 图41C示出了在个体(例如,哺乳动物)中在皮下施用化合物1之后的动脉舒张压。

[0230] 图41D示出了在个体(例如,哺乳动物)中在皮下施用化合物1之后的心率。

[0231] 图42A示出了在个体(例如,哺乳动物)中在静脉内推注(0.05mg/kg)施用之后化合物1的归一化血浆浓度(ng/mL)的时间曲线。

[0232] 图42B示出了在个体(例如,哺乳动物)中在皮下推注(0.5mg/kg)施用之后化合物1的归一化血浆浓度的时间曲线。

[0233] 图43A示出了在个体(例如,哺乳动物)中在施用化合物1之后在480分钟内平均动脉压相对于基线的变化(ΔMAP)。

[0234] 图43B示出了在个体(例如,哺乳动物)中在施用特利加压素之后在480分钟内平均

动脉压相对于基线的变化(ΔMAP)。

[0235] 图44显示在静脉内(IV)输注后,在健康人中几乎没有发生化合物1的代谢(小图A),并且在皮下(推注)注射后,在健康人中化合物1和M1的浓度是大约等摩尔的(小图B)。

[0236] 图45显示在皮下(SC)输注相对较低(小图A和小图B)和较高(小图C和小图D)剂量的化合物1后,在小型猪中几乎没有发生化合物1的代谢。

[0237] 图46描绘了图45的小图A和小图B的化合物1/M1比率。

[0238] 图47显示在相对缓慢地皮下(SC)输注相对较低(小图A和小图B)和较高(小图C和小图D)剂量的化合物1后,在小型猪中几乎没有发生化合物1的代谢。

[0239] 图48描绘了图47的小图A-小图D的化合物1/M1比率。

具体实施方式

[0240] 某些定义

[0241] 如本文和所附权利要求所用,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另外明确规定。因此,例如,提及“一种药剂”包括多种此类药剂,并且提及“该细胞”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种细胞(或多种细胞)及其等效物等。当范围在本文中用于物理特性(诸如分子量)或化学特性(诸如化学式)时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施例。当提及数字或数值范围时,术语“约”意指所提及的数字或数值范围是实验变异性内(或统计实验误差内)的近似值,并且因此数字或数值范围可以在所陈述数字或数值范围的1%与15%之间变化。本文提供的“约”的任何叙述还包括数字本身的披露。术语“包含(comprising)”(以及相关术语诸如“包含(comprise)”或“包含(comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)不旨在排除在其他某些实施例(例如,本文所述的任何物质组合物、组合物、方法或过程等的实施例)中,可以“由所描述特征组成”或“基本上由所描述特征组成”。

[0242] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括在慢性或急性治疗场景中减少、减弱、缓和、改善、管理、缓解或减轻与疾病、疾病状态、病症或适应证(例如,本文提供的)相关的症状。此外,本文所述的疾病或疾病状态的治疗包括使用此类化合物或组合物治疗此类疾病、疾病状态、障碍或适应证的披露。

[0243] 如本文所用,术语“调节(modulate)”或“调节(modulating)”是指个体中生物、化学和/或生物化学反应(诸如生理反应)的变化。在一些情形下,变化是个体的生物、化学和/或生物化学反应的增加。在一些情形下,变化是个体的生物、化学和/或生物化学反应的减少。在一些情形下,在向个体施用本文所述的化合物后(例如,立即、30min或更长时间、1小时或更长时间、6小时或更长时间、12小时或更长时间、24小时或更长时间或者1周或更长时间),观察到变化。

[0244] 如本文所用,术语“不良事件”或“AE”是指个体(诸如参与临床试验的个体)中的不幸医学事件。在一些情形下,AE是不利的和/或非预期的体征、症状或疾病(诸如与试验用药品(IMP)的使用在时间上相关),无论是否被认为是由IMP引起的。例如,AE可以包括意外伤害,用药(药物和/或剂量)的任何变化的原因,任何医学、护理或药学咨询的原因,或入院或外科手术的原因,以及具有或没有临床后果的过给药和用药错误。在一些情形下,基于IMP的药理学作用预期AE。在一些情形下,AE是实验室检查异常、生命体征或者由研究者评估为

临床上显著的体格或妇科检查发现。在一些情形下,治疗前不良事件是在签署知情同意书与第一次施用IMP之间出现或观察到的任何不幸医学事件。在一些情形下,治疗中出现的不良事件是在施用IMP后并且在残留药物作用时间内发生的AE,或者在施用IMP后并且在残留药物作用时间内强度恶化的治疗前不良事件或预先存在的医学状况。在一些情形下,残留药物作用时间是在施用IMP后的估计时间段,在此时间段中基于PK、PD或其他物质特征,产品的作用仍然被认为存在。在一些情形下,残留药物作用是终末半衰期的5倍。在一些情形下,化合物1的终末半衰期为约1.5-2小时。在一些情形下,残留药物作用在第1期中最后一次评估和第2期中随访访视的时间内(如下文实例中所述)。在一些情形下,治疗后出现的不良事件是在IMP的残留药物作用时间后(例如,在第1期中最后一次评估后第2期中第一次施用之前,以及在第2期中的随访访视后)发生的AE。

[0245] "氨基"是指-NH_2基团。

[0246] "氰基"是指-CN基团。

[0247] "硝基"是指-NO_2基团。

[0248] "氧代基"是指=O基团。

[0249] "羟基"是指-OH基团。

[0250] "烷基"通常是指仅由碳原子和氢原子组成的无环烃(例如,直链或支链)或环烃(例如,链)基团,诸如具有一至十五个碳原子(例如,C_1-C_{15}烷基)。除非另外说明,否则烷基是饱和的或不饱和的(例如,烯基,其包含至少一个碳-碳双键)。本文提供的"烷基"的披露旨在包括"烷基"的独立叙述,除非另外说明。本文所述的烷基基团通常是单价的,但是也可以是二价的(其在本文中也可以描述为"亚烷基(alkylene)"或"亚烷基(alkyleny1)"基团)。在某些实施例中,烷基包含一至十三个碳原子(例如,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施例中,烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其他实施例中,烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5烷基)。在其他实施例中,烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4烷基)。在其他实施例中,烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3烷基)。在其他实施例中,烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2烷基)。在其他实施例中,烷基包含一个碳原子(例如,C_1烷基)。在其他实施例中,烷基包含五至十五个碳原子(例如,C_5-C_{15}烷基)。在其他实施例中,烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8烷基)。在其他实施例中,烷基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5烷基)。在其他实施例中,烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5烷基)。在其他实施例中,烷基基团选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键与分子的其余部分附接。通常,烷基基团各自独立地是经取代的或未经取代的。本文提供的"烷基"的每种叙述(除非另外说明)包括不饱和"烷基"基团的具体且明确的叙述。类似地,除非在说明书中另外具体说明,否则烷基基团任选地被以下取代基中的一个或多个取代:卤代基、氰基、硝基、氧代基、硫羰基(thioxo)、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$OC(O)-N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、-$S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三

氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0251] "烷氧基"是指式-O-烷基的通过氧原子键合的基团,其中烷基是如以上所定义的烷基链。

[0252] "烯基"是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳-碳双键并且具有二至十二个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施例中,烯基包含二至八个碳原子。在其他实施例中,烯基包含二至四个碳原子。烯基是任选经取代的,如针对"烷基"基团所述。

[0253] "亚烷基"或"亚烷基链"通常是指将分子的其余部分与基团连接的直链或支链二价烷基基团,诸如具有一至十二个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、正亚丁基等。除非在说明书中另外具体说明,否则亚烷基链是任选经取代的,如本文针对烷基基团所述。

[0254] "芳基"是指通过从环碳原子去除氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环系统的基团。芳族单环或多环烃环系统仅含有一个氢和五至十八个碳原子的碳,其中环系统中的至少一个环是完全不饱和的,即根据休克尔理论,它含有环状离域(4n+2)个π电子的系统。衍生出芳基基团的环系统包括但不限于诸如苯、芴、茚满、茚、萘满和萘的基团。除非在说明书中另外具体说明,否则术语"芳基"或前缀"芳"(诸如在"芳烷基"中)意在包括任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、氰基、硝基、任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基、任选经取代的芳烯基、任选经取代的芳炔基、任选经取代的碳环基、任选经取代的碳环基烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的杂环基烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中以上取代基中的每一个是未经取代的,除非另外指示。

[0255] "芳烷基"或"芳基-烷基"是指式-R^c-芳基的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分是任选经取代的,如以上针对亚烷基链所述。芳烷基基团的芳基部分是任选经取代的,如以上针对芳基基团所述。

[0256] "碳环基"或"环烷基"是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基,其包括稠合的或桥接的环系统,具有三至十五个碳原子。在某些实施例中,碳环基包含三至十个碳原子。在其他实施例中,碳环基包含五至七个碳原子。碳环基通过单键与分子

的其余部分附接。碳环基或环烷基是饱和的(即,仅含有单C-C键)或不饱和的(即,含有一个或多个双键或三键)。饱和环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和碳环基也称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基基团包括例如金刚烷基、降冰片基(即,双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢化萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。除非在说明书中另外具体说明,否则术语“碳环基”意在包括任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的碳环基基团:烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、氧代基、硫羰基、氰基、硝基、任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基、任选经取代的芳烯基、任选经取代的芳炔基、任选经取代的碳环基、任选经取代的碳环基烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的杂环基烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中以上取代基中的每一个是未经取代的,除非另外指示。

[0257] “碳环基烷基”是指式-R^c-碳环基的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基基团是任选经取代的,如以上所定义。

[0258] “碳环基烯基”是指式-R^c-碳环基的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烯基链。亚烯基链和碳环基基团是任选经取代的,如以上所定义。

[0259] “碳环基烷氧基”是指式-O-R^c-碳环基的通过氧原子键合的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基基团是任选经取代的,如以上所定义。

[0260] “卤代基”或“卤素”是指氟、溴、氯或碘取代基。

[0261] “卤代烷基”是指被一个或多个如以上所定义的卤素基团取代的如以上所定义的烷基基团,例如三卤代甲基、二卤代甲基、卤代甲基等。在一些实施例中,卤代烷基是氟烷基,例如像三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施例中,氟烷基基团的烷基部分是任选经取代的,如以上针对烷基基团所定义。

[0262] 术语“杂烷基”是指如以上所定义的烷基基团,其中烷基的一个或多个骨架碳原子被杂原子(具有适当数量的取代基或化合价-例如,$-CH_2-$可以被-NH-或-O-替代)取代。例如,每个经取代的碳原子独立地被杂原子取代,诸如其中碳被氮、氧、硫或其他合适的杂原子取代。在一些情形下,每个经取代的碳原子独立地被氧、氮(例如,-NH-、-N(烷基)-或-N(芳基)-或具有本文所设想的另一个取代基)或硫(例如,-S-、-S(=O)-或$-S(=O)_2-$)取代。在一些实施例中,杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的其余部分附接。在一些实施例中,杂烷基在杂烷基的杂原子处与分子的其余部分附接。在一些实施例中,杂烷基是C_1-C_{18}杂烷

基。在一些实施例中,杂烷基是C_1-C_{12}杂烷基。在一些实施例中,杂烷基是C_1-C_6杂烷基。在一些实施例中,杂烷基是C_1-C_4杂烷基。在一些实施例中,杂烷基包括烷基氨基、烷基氨基烷基、氨基烷基、杂环烷基、杂环烷基、杂环基和杂环烷基烷基,如本文所定义。除非在说明书中另外具体说明,否则杂烷基不包括如本文所定义的烷氧基。除非在说明书中另外具体说明,否则杂烷基基团是任选经取代的,如以上针对烷基基团所定义。

[0263] "杂亚烷基"是指以上所定义的二价杂烷基基团,其将分子的一部分与分子的另一部分连接。除非另外具体说明,否则杂亚烷基是任选经取代的,如以上针对烷基基团所定义。

[0264] "杂环基"是指包含二至十二个碳原子以及一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3至18元非芳族环基团。除非在说明书中另外具体说明,否则杂环基基团是单环、双环、三环或四环环系统,其任选地包括稠合的或桥接的环系统。杂环基基团中的杂原子是任选经氧化的。一个或多个氮原子(如果存在)是任选经季铵化的。杂环基基团是部分或完全饱和的。杂环基基团是饱和的(即,仅含有单C-C键)或不饱和的(例如,在环系统中含有一个或多个双键或三键)。在一些情形下,杂环基基团是饱和的。在一些情形下,杂环基基团是饱和且经取代的。在一些情形下,杂环基基团是不饱和的。此类杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另外具体说明,否则术语"杂环基"意在包括任选地被选自以下的一个或多个取代基取代的如以上所定义的杂环基基团:烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、氧代基、硫羰基、氰基、硝基、任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基、任选经取代的芳烯基、任选经取代的芳炔基、任选经取代的碳环基、任选经取代的碳环基烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的杂环基烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳基烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)_2$、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)$N(R^a)_2$、-R^b-O-R^c-C(O)$N(R^a)_2$、-R^b-$N(R^a)$C(O)OR^a、-R^b-$N(R^a)$C(O)R^a、-R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、-R^b-$S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、-R^b-$S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和-R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中以上取代基中的每一个是未经取代的,除非另外指示。

[0265] "N-杂环基"或"N-附接的杂环基"是指如以上所定义的杂环基基团,其含有至少一个氮并且其中杂环基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂环基基团中的氮原子。N-杂环基基团是任选经取代的,如以上针对杂环基基团所述。此类N-杂环基基团的实例包括但

不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0266] “C-杂环基”或“C-附接的杂环基”是指如以上所定义的杂环基基团,其含有至少一个杂原子并且其中杂环基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂环基基团中的碳原子。C-杂环基基团是任选经取代的,如以上针对杂环基基团所述。此类C-杂环基基团的实例包括但不限于2-吗啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-吡咯烷基或3-吡咯烷基等。

[0267] “杂环基烷基”是指式-R^c-杂环基的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链。如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂环基烷基基团的亚烷基链是任选经取代的,如以上针对亚烷基链所定义。杂环基烷基基团的杂环基部分是任选经取代的,如以上针对杂环基基团所定义。

[0268] “杂环基烷氧基”是指式-O-R^c-杂环基的通过氧原子键合的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链。如果杂环基是含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂环基烷氧基基团的亚烷基链是任选经取代的,如以上针对亚烷基链所定义。杂环基烷氧基基团的杂环基部分是任选经取代的,如以上针对杂环基基团所定义。

[0269] “杂芳基”是指衍生自包含二至十七个碳原子以及一至六个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳族环基团的基团。如本文所用,杂芳基基团是单环、双环、三环或四环环系统,其中环系统中的至少一个环是完全不饱和的,即根据休克尔理论,它含有环状离域(4n+2)个π电子的系统。杂芳基包括稠合的或桥接的环系统。杂芳基基团中的一个或多个杂原子是任选经氧化的。一个或多个氮原子(如果存在)是任选经季铵化的。杂芳基通过一个或多个环的任何原子与分子的其余部分附接。杂芳基的实例包括但不限于氮杂卓基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂卓基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚嗪基、异噁唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另外具体说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选

地被选自以下的一个或多个取代基取代的如以上所定义的杂芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代基、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基、硫羰基、氰基、硝基、任选经取代的芳基、任选经取代的芳烷基、任选经取代的芳烯基、任选经取代的芳炔基、任选经取代的碳环基、任选经取代的碳环基烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的杂环基烷基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),每个R^b独立地是直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中以上取代基中的每一个是未经取代的,除非另外指示。

[0270] "N-杂芳基"是指如以上所定义的杂芳基基团,其含有至少一个氮并且其中杂芳基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基基团是任选经取代的,如以上针对杂芳基基团所述。

[0271] "C-杂芳基"是指如以上所定义并且其中杂芳基基团与分子的其余部分的附接点是通过杂芳基基团中的碳原子的杂芳基基团。C-杂芳基基团是任选经取代的,如以上针对杂芳基基团所述。

[0272] "杂芳基烷基"是指式$-R^c-$杂芳基的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂芳基烷基基团的亚烷基链是任选经取代的,如以上针对亚烷基链所定义。杂芳基烷基基团的杂芳基部分是任选经取代的,如以上针对杂芳基基团所定义。

[0273] "杂芳基烷氧基"是指式$-O-R^c-$杂芳基的通过氧原子键合的基团,其中R^c是如以上所定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处与烷基基团附接。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链是任选经取代的,如以上针对亚烷基链所定义。杂芳基烷氧基基团的杂芳基部分是任选经取代的,如以上针对杂芳基基团所定义。

[0274] 在一些实施例中,本文披露的化合物含有一个或多个不对称中心,并且因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其在绝对立体化学方面被定义为(R)-或(S)-。除非另外说明,否则本披露旨在设想本文披露的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,并且除非另外说明,否则本披露旨在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)两者。同样,还旨在包括所有可能的异构体,以及它们的外消旋形式和光学纯的形式,以及所有互变异构形式。术语"几何异构体"是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语"位置异构体"是指围绕中心环的结构异构体,诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0275] 通常,任选经取代的基团各自独立地是经取代的或未经取代的。本文提供的任选

经取代的基团的每种叙述(除非另外说明)包括未经取代的基团和经取代的基团两者(例如,在某些实施例中经取代的,并且在某些其他实施例中未经取代的)的独立且明确的叙述。除非另外说明,否则本文提供的经取代的基团(例如,经取代的烷基)被一个或多个取代基取代,每个取代基独立地选自由以下组成的组:卤代基、氰基、硝基、氧代基、硫羰基、亚氨基、肟基、三甲基甲硅烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t为1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t为1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t为1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环基烷基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(例如,任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0276] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。本文所述的任一种药理学药剂的药学上可接受的盐旨在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述的化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0277] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和特性的那些盐,其不是生物学上或其他方面不希望的,并且是与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等)形成的。还包括与有机酸(诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、经苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷双酸、芳族酸、脂肪族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等)形成的盐。示例性盐因此包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还设想了氨基酸盐,诸如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如,Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts[药用盐],”Journal of Pharmaceutical Science[药物科学杂志],66:1-19(1997))。在一些实施例中,碱性化合物的酸加成盐是根据熟练技术人员熟悉的方法和技术通过使游离碱形式与足量的所希望的酸接触以产生盐来制备的。

[0278] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和特性的那些盐,其不是生物学上或其他方面不希望的。这些盐是从将无机碱或有机碱添加到游离酸中来制备的。在一些实施例中,药学上可接受的碱加成盐是与金属或胺(诸如碱金属和碱土金属或有机胺)形成的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺,经取代的胺(包括天然存在的经取代的胺),环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己

胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基还原葡糖胺、葡糖胺、甲基还原葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0279] 在一些实施例中,本文披露的化合物含有一个或多个不对称中心,并且因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其在绝对立体化学方面被定义为(R)-或(S)-。除非另外说明,否则本披露旨在设想本文披露的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,并且除非另外说明,否则本披露旨在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)两者。同样,还旨在包括所有可能的异构体,以及它们的外消旋形式和光学纯的形式,以及所有互变异构形式。术语"几何异构体"是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语"位置异构体"是指围绕中心环的结构异构体,诸如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0280] 全身性血流动力学并发症可能指示肝硬化和门静脉高压症(PHT)。由于肝内阻力的增加,个体通常可能发生门静脉压(PP)升高。血流量增加和肝内阻力升高的组合可能导致患上PHT和失代偿期肝硬化的常见表现。当肝静脉压力梯度(HVPG)>5mmHg时,可能发生临床PHT。然后PHT可能导致超动力状态,其特征在于内脏和全身性血管阻力降低,这可能进一步增加门静脉血流量。随着晚期肝硬化的进展,内脏小动脉血管舒张可能使PHT恶化,然后这可能导致HVPG的进一步增加,进一步导致在10mmHg或更高时肾脏灌注不足。肾脏可以感知低灌注压和降低的肾小球滤过率为血容量减少,然后这可能激活肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)和血管加压素系统,导致肾脏内严重的血管收缩以及钠和水潴留。如果肾脏灌注不足足够严重,则它可能导致患上腹水和呈肝肾综合征-急性肾损伤(HRS-AKI)形式的肾损伤。

[0281] 腹水是肝硬化的常见并发症,并且需要穿刺术的腹水是住院治疗的常见肝相关原因。HRS-AKI是肝硬化的严重并发症;预期只有50%的患有HRS-AKI的患者对当前可用的治疗有反应,并且多于一半的患者在90天内死亡。然而在早期干预的情况下,HRS-AKI是可逆的。

[0282] 腹水是终末期肝病(ESLD)的危急且快速进展的结果,其可能导致急性肾衰竭并且通常导致死亡。例如,难治性腹水(其是腹水的终末期形式)每年估计影响多达60,000-100,000名个体(例如,全球),并且与诊断之后3年时大约50%的死亡率相关,1年存活率小于50%。随着(慢性)肝病发病率的增加,预期腹水的患病率也增加。二十多年来,一直没有针对腹水的治疗药物创新,并且没有针对该疾病的FDA批准的治疗。治疗性干预通常仅产生适度的作用和/或不能实现逆转肾衰竭和延长危重患者存活期的目标。通常机械地经由穿刺术或者手术放置分流器(经颈静脉肝内门体分流术[TIPS])对症地管理患者以去除腹水。虽然此类治疗可以提供腹水的症状缓解,但它们不能改善潜在的循环紊乱并且不对存活期产生影响。肝硬化表现还可能导致其他并发症,诸如出血性食管静脉曲张、自发性细菌性腹膜炎和肾衰竭。

[0283] 患有难治性腹水的患者通常具有异常高的内脏血流量,诸如由于过度的肝血管阻力和全身性血管舒张。使内脏血管收缩的血管收缩剂可以通过减少静脉血流量来减少腹水形成。虽然用特利加压素(非选择性血管加压素受体完全激动剂)的研究已经证明腹水形成减少,但此类化合物局限于连续(例如,24小时)静脉内输注,诸如由于注射部位处的局部血

管收缩,这妨碍替代性施用途径(像皮下施用)。

[0284] HRS-AKI的管理通常集中于恢复体循环动脉压以及通过内脏血管收缩来减少PHT,血管加压素系统是靶标,并且长期目标是肝移植。虽然监测和逐步调整具有挑战性,但血管收缩(即,平均动脉压(MAP))的增加已经与血流动力学参数改善相关。血管收缩剂(包括特利加压素、去甲肾上腺素和米多君/奥曲肽)已经被用作患有HRS-AKI的患者的疗法,试图恢复肾灌注和功能。特利加压素(血管加压素类似物)加白蛋白已经被用作HRS-AKI的一线疗法,因为与安慰剂相比,它降低短期死亡率。添加白蛋白以增加循环量。特利加压素被美国食品药品监督管理局批准用于治疗肾功能快速降低的患有HRS的成人。

[0285] 有以下三种血管加压素受体:V1a、V1b和V2。V1a受体在整个循环系统中被发现,并且调节血管收缩。V2受体通过经由介导集合小管中水的重吸收而在肾脏层面发挥抗利尿作用来调节水排泄(aquaresis)。V1b受体发现于垂体前叶和外周组织中,并且一个潜在作用是介导促肾上腺皮质激素的释放,这可以刺激水潴留。血管加压素(也称为精氨酸血管加压素(AVP)或抗利尿激素)是参与水平衡和血管紧张度的肽。在正常生理浓度下,对V1a系统几乎没有活性;只有在超生理浓度下才有有意义的血管收缩。在药理学应用的情况下,可以以浓度依赖性方式实现强烈的血管收缩。

[0286] 精氨酸血管加压素(AVP)是血管加压素V1A、V1B和V2 G蛋白偶联受体(V1AR、V1BR、V2R)的内源性配体。血管加压素系统的稳态功能(诸如调节血液渗透压摩尔浓度和加压作用)是由V2和V1A受体亚型介导的。位于肾集合管中的V2受体的激活在通过抗利尿作用调节液体平衡方面起作用。位于血管平滑肌细胞上的V1A受体的激活提供血管收缩和增加的动脉压。

[0287] 赖氨酸血管加压素(LVP)(特利加压素的活性代谢物)对V1a、V1b和V2受体具有活性,并且是完全激动剂。尽管显著改善了肾功能,但特利加压素的使用与危急不良事件(包括胃肠道障碍、脓毒症和呼吸衰竭)相关。这些不良作用(其可归因于LVP与V1a结合的强度和对V2的脱靶效应)可能导致进一步的水潴留。作为危急副作用可能性的结果,特利加压素携带US FDA关于危急或致命呼吸衰竭的黑框警告。

[0288] 血管加压素受体激动剂的加压活性是临床上感兴趣的,如通过使用AVP及其类似物(例如,特利加压素和鸟氨酸血管加压素)所证明。然而,现有V1A受体完全激动剂的一个显著缺点是当以治疗剂量使用时可能诱导严重的血管收缩和组织灌注不足。V1AR部分激动剂(例如,对V1A受体具有降低的最大功效的化合物)的药理学活性可以用于血流量和/或血压适度增加而没有灌注不足是所希望的多种条件下。例如,此类适应证包括肝肾综合征、难治性腹水、出血性食管静脉曲张、麻醉诱导的低血压、血管舒张性休克、穿刺术诱导的循环功能障碍和自发性细菌性腹膜炎。

[0289] 患有肝硬化的个体经常患上许多临床并发症,其中腹水积累是最重要的并且指示预后不良。在一些情形下,腹水形成是由内源性钠和水潴留系统的稳态激活引起的,试图抵消循环功能障碍(诸如在患有晚期肝病的患者中发生)。在一些情形下,循环功能障碍的特征是存在内脏血管舒张和门静脉高压症。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)在向患有腹水的肝硬化大鼠施用化合物或媒介物之后对腹水量、钠和水排泄、门静脉高压症和全身性血流动力学具有作用。

[0290] 在一些实施例中,在静脉内(IV)和/或皮下(SC)施用包含本文所述的化合物(例

如,混合型V1a激动剂/拮抗剂,诸如化合物1)的组合物后,化合物在个体中被全身性地递送(参见实例1)。在一些实施例中,在静脉内和/或皮下施用化合物后,个体具有全身性作用,诸如MAP的变化。在一些实施例中,通过静脉内输注施用化合物。在一些实施例中,通过皮下(推注)注射施用化合物。虽然在静脉内输注和皮下(推注)注射后观察到的全身性作用是可比较的,但在接受皮下(推注)注射组合物的个体中测量到更多的不良事件(参见实例1)。总体上,化合物被通过静脉内输注接受组合物的个体良好耐受。

[0291] 在一些情形下,在皮下(推注)注射包含本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂/拮抗剂,诸如化合物1)的组合物后,形成代谢物(例如,大量的代谢物M1)(例如,M1的过量产生)(参见图44,小图B)。在一些情形下,在静脉内输注包含本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂/拮抗剂,诸如化合物1)的组合物后,形成极少量的代谢物(例如,少于15%的代谢物M1)(参见图44,小图A)。如本文所讨论,已知本文所述的完全血管加压素受体激动剂(例如,特利加压素)当皮下施用时引起(危急)不良事件。因此,在皮下(推注)注射后完全激动剂(M1)的过量产生提供在静脉内输注与(皮下)推注注射后健康个体中组合物的耐受性概况之间的差异的解释。

[0292] 如本文所述,在一些情形下,通过向个体皮下输注包含本文所述的化合物的组合物来减少代谢物(M1)形成(参见实例3)。另外,在一些情形下,通过增加包含本文所述的化合物的组合物的缓冲液浓度来减少代谢物(M1)形成(参见实例4)。此外,在一些情形下,通过增加包含本文所述的化合物的组合物的母体药物(例如,化合物1)浓度来减少代谢物(M1)形成(参见实例4)。在一些情形下,通过皮下输注、增加缓冲液浓度和增加药物浓度中的任一种或多种的组合来减少代谢物(M1)形成。

[0293] 在一些实施例中,本文提供了治疗有需要的个体的终末期肝病(ESLD)的方法,方法包括向有需要的个体皮下输注包含本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)或其药学上可接受的盐的组合物。在一些实施例中,少于50%的化合物(诸如式I的化合物)降解。在一些实施例中,少于50%的化合物(诸如式I的化合物)皮下降解。

[0294] 在一些实施例中,向个体皮下施用本文所述的组合物,并且少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,向个体通过皮下(推注)注射皮下施用本文所述的组合物,并且少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,向个体通过皮下输注皮下施用本文所述的组合物,并且少于50%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,式I的化合物皮下降解以形成M1。

[0295] 在一些实施例中,诸如在皮下(推注)注射后,多于50%的母体化合物(例如,化合物1)降解(例如,以形成M1)。在一些实施例中,诸如在皮下(推注)注射后,多于60%的母体化合物(例如,化合物1)降解(例如,以形成M1)。在一些实施例中,诸如在皮下(推注)注射后,多于70%的母体化合物(例如,化合物1)降解(例如,以形成M1)。在一些实施例中,诸如在皮下(推注)注射后,多于80%的母体化合物(例如,化合物1)降解(例如,以形成M1)。

[0296] 在一些实施例中,向个体皮下施用本文所述的组合物,并且少于30%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,向个体通过皮下(推注)注射皮下施用本文所述的组合物,并且少于30%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,向个体通过皮下输注皮下施用本文所述的组合物,并且少于30%的式I的化合物降解(例如,皮下)。在一些实施例中,式I的化合物皮下降解以形成M1。

[0297] 在一些实施例中,向个体皮下输注组合物,并且相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,形成更少的M1。

[0298] 在一些实施例中,向个体皮下输注组合物,并且相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,全身性地形成更少的M1。

[0299] 在一些实施例中,向个体皮下输注组合物,并且相对于通过皮下(推注)注射施用的在其他方面相同的组合物的施用,局部地(注射/输注部位)形成更少的M1。

[0300] 在一些实施例中,向个体皮下输注组合物改善耐受性。在一些实施例中,相对于皮下(推注)注射,向个体皮下输注组合物改善耐受性,诸如基于M1过量产生的减少,诸如皮下。

[0301] 在一些实施例中,向个体皮下输注组合物减少不希望的全身性事件,诸如导致缺血的不希望的血管收缩。在一些实施例中,向个体皮下输注组合物减少不希望的施用部位事件,诸如导致施用部位缺血的局部部位血管收缩。在一些实施例中,向个体皮下输注组合物减少不希望的全身性事件和不希望的施用部位事件。

[0302] 在一些实施例中,本文提供了减少有需要的个体的局部血管收缩(的发生率)的方法。在一些实施例中,方法是用于降低有需要的个体的局部血管收缩的发生率的方法。在一些实施例中,方法是减少有需要的个体的缺血(的发生率)的方法。在一些实施例中,方法是减少有需要的个体的注射部位缺血(的发生率)的方法。在一些实施例中,方法包括向有需要的个体皮下输注包含本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)或其药学上可接受的盐的组合物。

[0303] 在一些情形下,使用本文所述的化合物(例如,化合物1)来治疗ESLD的并发症,诸如难治性腹水。

[0304] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,本文所述)的ESLD的方法,方法包括向个体(例如,本文所述)皮下施用一定量的化合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。在一些实施例中,化合物的量是化合物的有效量。

[0305] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,本文所述)的ELSD的症状的方法,方法包括向个体(例如,本文所述)皮下施用一定量的化合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。在一些实施例中,化合物的量是化合物的有效量。

[0306] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,本文所述)的ELSD的并发症的方法,方法包括向个体(例如,本文所述)皮下施用一定量的化合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。在一些实施例中,并发症是腹水。在一些实施例中,并发症是难治性腹水。在一些实施例中,化合物的量是化合物的有效量。

[0307] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)或其症状(例如,并发症)的方法,方法包括向个体(例如,有需要的)皮下输注包含一定(有效)量的本文所述的化合物(诸如本文所述的混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂)的组合物。在一些实施例中,化合物具有由式I表示的结构。在一些实施例中,化合物是化合物1。

[0308] 在一些实施例中,方法进一步包括将皮下输注装置固定到个体的皮肤(例如,皮肤表面)上。在一些实施例中,皮下输注装置包括腔体和中空管体。在一些实施例中,组合物被配置在腔体内。在一些实施例中,中空管体包括第一开口和第二开口。在一些实施例中,第

一开口与腔体流体接触。在一些实施例中,在将皮下输注装置固定到皮肤上后,第二开口被皮下配置在个体内。在一些实施例中,中空管是针,诸如具有适于皮下施用(例如,皮下输注)的任何针号(gauge)。

[0309] 在一些实施例中,皮下输注装置进一步包括泵,该泵被配置为以恒定速率向个体皮下输注组合物。在一些实施例中,皮下输注装置进一步包括泵,该泵被配置为以变化的速率向个体皮下输注组合物。在一些实施例中,速率是流速。在一些实施例中,连续输注是以不足以提供组合物流的流量进行的。在一些实施例中,连续输注是以向个体提供连续滴注的流量进行的。在一些实施例中,以约0.001毫升/小时(mL/h)或更高的速率向个体皮下输注组合物。在一些实施例中,以约1mL/h或更低的速率向个体皮下输注组合物。在一些实施例中,以约0.005mL/h至约1mL/h的速率向个体皮下输注组合物持续施用期。在一些实施例中,以约0.01mL/h至约1mL/h的速率向个体皮下输注组合物持续施用期。在一些实施例中,以约0.04mL/h至约1mL/h的速率向个体皮下输注组合物持续施用期。在一些实施例中,施用期持续至少约一小时。在一些实施例中,施用期持续至少约一天。在一些实施例中,施用期持续至少约一周。在一些实施例中,施用期持续至少约一个月。在一些实施例中,施用期为约一个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约两个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约三个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约四个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约五个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约六个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约九个月或更长时间。在一些实施例中,施用期为约十二个月或更长时间。

[0310] 在一些实施例中,向个体皮下输注本文所述的组合物持续至少一小时。在一些实施例中,向个体皮下输注组合物持续至少一天。在一些实施例中,向个体皮下输注组合物持续至少一周。在一些实施例中,向个体皮下输注组合物持续至少一个月。

[0311] 在一些实施例中,向个体连续皮下输注本文所述的组合物持续至少一小时。在一些实施例中,向个体连续皮下输注组合物持续至少一天。在一些实施例中,向个体连续皮下输注组合物持续至少一周。在一些实施例中,向个体连续皮下输注组合物持续至少一个月。

[0312] 在一些实施例中,以约0.001毫克(mg)至约100mg的量向个体施用本文所述的化合物(例如,连续地)。在一些实施例中,以约0.01mg至约50mg的量向个体施用化合物(例如,连续地)。在一些实施例中,以约0.01mg至约20mg的量向个体施用化合物(例如,连续地)。在一些实施例中,以约0.01mg至约10mg的量向个体施用化合物(例如,连续地)。在一些实施例中,以约0.1mg至约1mg的量向个体施用化合物(例如,连续地)。在一些实施例中,以约0.2mg的量向个体施用化合物(例如,连续地)。在一些实施例中,在一天或多天的时间段内向个体施用组合物。

[0313] 在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约0.001毫克/毫升(mg/mL)或更高的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约100mg/mL或更低的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.001mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.01mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约1mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约50mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约1mg/mL至约50mg/mL的化合物。在一些实施例中,

组合物包含浓度为约0.1mg/mL至约10mg/mL的化合物。在一些实施例中,组合物包含浓度为约1mg/mL至约10mg/mL的化合物。

[0314] 在一些实施例中,以约0.1毫克(mg)/天的剂量向有需要的所描述个体施用本文所述的化合物。在一些实施例中,以约100mg/天的剂量向有需要的所描述个体施用本文所述的化合物。在一些实施例中,以约0.1mg/天至约100mg/天的剂量向有需要的所描述个体施用本文所述的化合物。在一些实施例中,以约0.1mg/天至约50mg/天的剂量向有需要的所描述个体施用本文所述的化合物。在一些实施例中,以约1mg/天至约50mg/天的剂量向有需要的所描述个体施用本文所述的化合物。在一些实施例中,以约1mg/天至约10mg/天的剂量向有需要的所描述个体施用本文所述的化合物。在一些实施例中,向个体连续施用化合物。

[0315] 在一些实施例中,本文提供了调节个体的平均动脉压(MAP)的方法,方法包括向个体皮下施用有效量的化合物,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。在一些实施例中,个体需要增加MAP。在一些实施例中,个体患有终末期肝病(ESLD)或其并发症。在一些实施例中,个体患有腹水。在一些实施例中,个体已经患上作为ESLD的并发症的腹水。在一些实施例中,个体患有难治性腹水。在一些实施例中,个体已经患上作为ESLD的并发症的难治性腹水。

[0316] 在一些实施例中,在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之后,个体的MAP增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在皮下施用化合物1之后,个体的MAP增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0317] 在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约1%或更多(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约5%或更多(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约10%或更多(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约15%或更多(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约20%或更多(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约1%至约20%(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约5%至约20%(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约10%至约20%(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的MAP增加约1%至约10%(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约一小时或多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约两小时或更多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约三小时或更多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约四小时或更多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其

药学上可接受的盐后约五小时或更多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约六小时或更多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约十二小时或更多小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约一至十二小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约一至六小时。在一些实施例中,MAP的增加发生在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后约四至六小时。

[0318] 在一些实施例中,在向个体施用化合物或其药学上可接受的盐后,个体的MAP剂量依赖性地增加。

[0319] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有最大治疗浓度。在一些实施例中,最大治疗浓度包括不提供MAP的剂量依赖性增加的浓度增加。在一些实施例中,本文提供的化合物具有非线性剂量依赖性,诸如高于最大治疗浓度。在一些实施例中,MAP的剂量依赖性增加包括最大治疗浓度。在一些实施例中,剂量依赖性包括对于至少某一剂量范围,作用随着剂量而增加的情况。例如,更高的剂量可以不提供或提供更低的剂量依赖性增加。

[0320] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)是选择性血管加压素V1a受体部分激动剂。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)是混合型激动剂-拮抗剂。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V1AR具有选择性。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V1AR的选择性高于血管加压素2(V2)受体(V2R)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)没有功能性V2R活性。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在治疗浓度下没有功能性V2R活性。在一些实施例中,治疗浓度是足以调节V1AR的浓度。

[0321] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的活性和选择性由表35和表36展示出。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的活性和选择性由图36-图38展示出。

[0322] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V1AR的选择性高于V2R多于10倍。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V1AR的选择性高于V2R多于100倍。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V1AR的选择性高于V2R多于1,000倍。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V1AR的选择性高于V2R多于10,000倍。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)对V2R无活性。

[0323] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)包含具有激动剂活性的第一部分。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)包含具有拮抗剂活性的第二部分。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)包含具有激动剂活性的第一部分和具有拮抗剂活性的第二部分。

[0324] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有约90:10至约10:90的激动剂活性与拮抗剂活性的比率。在一些实施例中,本文提供的化合物具有约50:50的激动剂活性与拮抗剂活性的比率。

[0325] 在一些实施例中,激动剂-拮抗剂是指具有激动剂部分和拮抗剂部分的化合物。在具体实施例中,激动剂部分和拮抗剂部分是分开的。

[0326] 在一些实施例中,V1AR激动剂-拮抗剂具有比V1AR激动剂更宽的治疗窗。在一些实施例中,本文所述的V1AR激动剂-拮抗剂具有选择性V1a激动剂部分和选择性V1a拮抗剂部

分。在一些情形下,选择性V1a激动剂部分或选择性V1a拮抗剂部分与V1AR结合,使得选择性V1a激动剂部分和选择性V1a拮抗剂部分两者不同时与V1AR结合。在一些情形下,V1a拮抗剂部分与选择性V1a激动剂部分竞争结合V1AR。在一些情形下,V1AR激动提供(所希望的)血管收缩作用。在一些情形下,V1AR拮抗防止V1a途径的最大激活。

[0327] 在一些情形下,图32曲线1展示了化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)的浓度-反应曲线,该化合物提供致死水平的血管收缩(例如,在相对较高的剂量下,描绘为图32中的部分A)和/或危急不良事件(例如,在高于治疗水平的剂量下和在低于致死水平的血管收缩的剂量下,描绘为图32中的部分B)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)具有图32线1所展示的浓度-反应曲线。在一些情形下,图32线1展示出本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)具有相对较窄的治疗窗。在一些情形下,图32线1展示出在相对较高的剂量下,本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)提供致死(描绘为图32中的部分A)和/或与危急不良事件(描绘为图32中的部分B)(诸如乳酸升高和/或血管收缩伴缺血)相关的水平的血管收缩。

[0328] 在一些实施例中,图32曲线2展示了具有安全且有效概况的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的浓度-反应曲线。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)具有图32线2所展示的浓度-反应曲线。在一些情形下,图32线2展示出即使在高剂量下,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)也具有相对较大的治疗窗。在一些情形下,图32线2展示出即使在高剂量下,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)也是安全且有效的。

[0329] 在一些情形下,图32曲线3展示了未达到治疗水平的化合物的浓度-反应曲线。在一些情形下,图32曲线3展示了完全激动剂或部分激动剂(诸如对V1AR具有相对较低活性的化合物)的浓度-反应曲线。

[0330] 在一些情形下,图32-图38展示出可以安全使用本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)(在大剂量范围内)来治疗ESLD或其症状和/或并发症。在一些情形下,图32展示出即使在过高浓度下,本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)也在个体中提供最大作用(例如,MAP的变化(增加))(例如,在皮下施用后)。在一些情形下,图32-图38展示出本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体中提供稳健的作用(例如,MAP的变化(增加))(例如,在皮下施用后)。在一些情形下,图32-图38展示出本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)达到、维持并且不高于安全且有效的治疗作用(例如,MAP的变化(增加)),诸如在皮下施用后。在一些情形下,图32-图38展示出本文所述的化合物(例如,混合型V1a激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)(例如,在皮下施用后)在延长的时间段(诸如持续至少10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、70分钟、80分钟、90分钟或100分钟或更长时间)内维持(安全水平的)治疗功效。在一些情形下,图32-图38展示出本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)迅速达到有毒且潜在有害的浓度,诸如在相对较高的剂量下。在一些情形下,图32-图38展示出本文所述的化合物(例如,完全非选择性(V2,V1a)激动剂,诸如特利加压素)完全非选择性(V2,V1a)激动剂的作用快速减弱,诸如在

相对较短的时间段后(例如,在约80min或更长时间后)迅速下降到低于治疗水平。

[0331] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)调节(例如,增加)平均动脉压(MAP)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)皮下施用,并且调节(例如,增加)MAP。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)皮下施用并且调节(例如,增加)MAP,而没有(显著)注射部位反应(例如,局部血管收缩),诸如在皮下注射部位处。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)适于皮下施用用于治疗ESLD的一种或多种并发症,诸如难治性腹水。

[0332] 在一些实施例中,个体的平均动脉压(MAP)的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至少5%。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至少10%。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至少15%。在一些实施例中,基线为施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平。在一些情形下,基线为与对照(诸如安慰剂)相比的水平。

[0333] 在一些实施例中,个体的平均动脉压(MAP)的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至多5%。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至多10%。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至多15%。在一些实施例中,基线为施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平。在一些情形下,基线为与对照(诸如安慰剂)相比的水平。

[0334] 在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高至少5mmHg。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高1mmHg或更多。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高5mmHg或更多。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高10mmHg或更多。在一些实施例中,个体的MAP的调节包括使MAP相对于基线(例如,诸如在施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平)升高约20mmHg或更多。在一些实施例中,基线为施用本文所述的化合物(例如,化合物1)之前的水平。

[0335] 在一些实施例中,本文提供了调节个体(例如,如上文所述)的平均动脉压(MAP)的方法,方法包括向个体皮下施用有效量的具有由式I表示的结构的化合物:D1-L-D2。在一些实施例中,D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂。在一些实施例中,D2是V1AR拮抗剂。在一些实施例中,L是接头。在一些实施例中,以药学上可接受的盐向个体施用化合物。

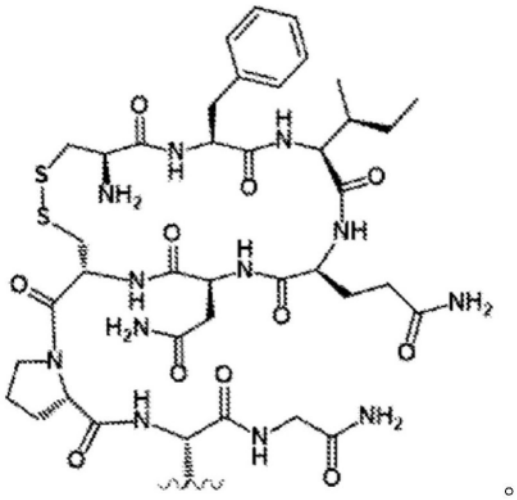
[0336] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)具有由式I表示的结构:D1-L-D2。在一些实施例中,D1是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂。在一些实施例中,D2是V1AR拮抗剂。在一些实施例中,L是接头。在一些实施例中,以药学上可接受的盐向个体施用化合物。

[0337] 在一些实施例中,D1对V1AR具有选择性。在一些实施例中,D1对V1AR的选择性高于

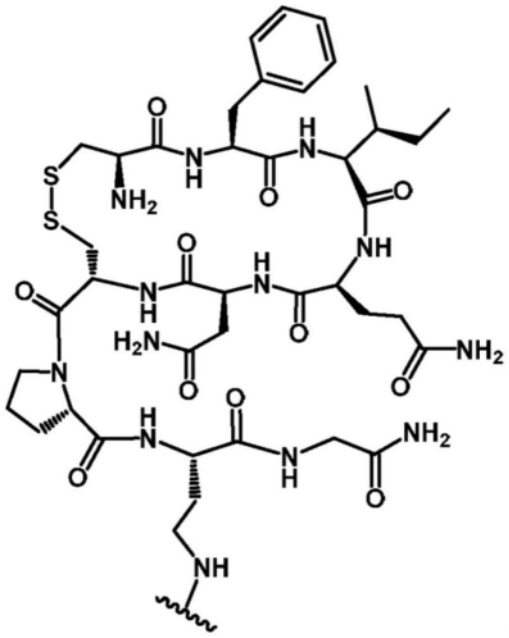
V2R。在一些实施例中,D1对V1AR的选择性高于V2R多于10倍。在一些实施例中,D1对V1AR的选择性高于V2R多于100倍。在一些实施例中,D1对V1AR的选择性高于V2R多于1,000倍。在一些实施例中,D1对V1AR的选择性高于V2R多于10,000倍。在一些实施例中,D1对V2R无活性。

[0338] 在一些实施例中,D1包含肽。在一些实施例中,D1是肽。在一些实施例中,D1包含环肽。在一些实施例中,D1是环肽。在一些实施例中,D1包含环九肽。在一些实施例中,D1是环九肽。

[0339] 在一些实施例中,D1具有或包含以下结构:

[0340] 

[0341] 在一些实施例中,D1具有或包含以下结构:

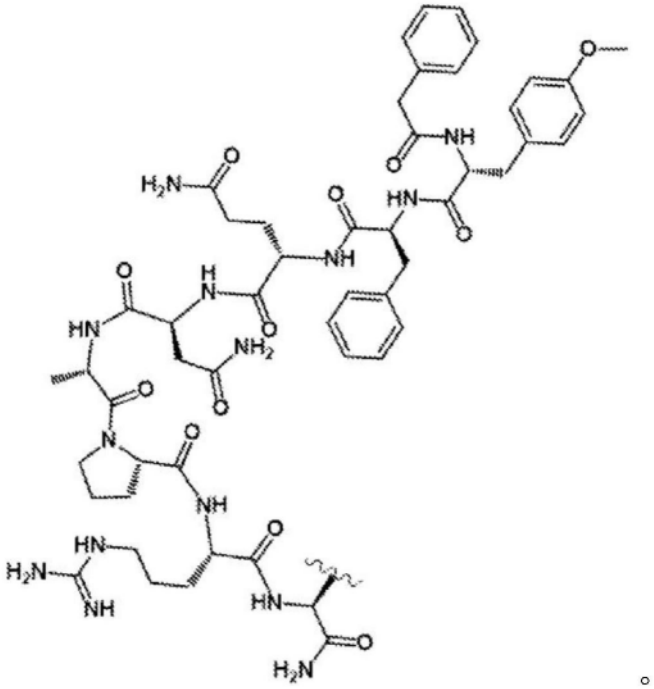
[0342] 

[0343] 在一些情形下,D2对V1AR具有选择性。在一些实施例中,D2对V1AR的选择性高于V2R。在一些情形下,D2对V1AR的选择性高于V2R多于10倍。在一些情形下,D2对V1AR的选择性高于V2R多于100倍。在一些情形下,D2对V1AR的选择性高于V2R多于1,000倍。在一些情形下,D2对V1AR的选择性高于V2R多于10,000倍。在一些情形下,D2对V2R无活性。

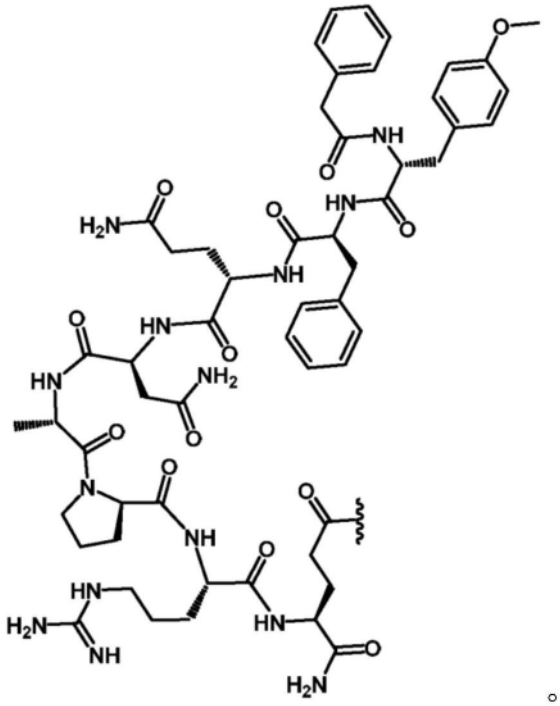
[0344] 在一些实施例中,D1和D2中的至少一个对V1AR具有选择性。在一些实施例中,D1和D2中的至少一个对V1AR的选择性高于V2R。

[0345] 在一些实施例中,D2包含肽。在一些实施例中,D2是肽。在一些实施例中,D2包含线性肽。在一些实施例中,D2是线性肽。在一些实施例中,是包含约七个或更多个氨基酸残基的线性多肽。在一些实施例中,D2包含七个至十二个氨基酸残基。

[0346] 在一些实施例中,D2具有或包含以下结构:

[0347] 

[0348] 在一些实施例中,D2具有或包含以下结构:

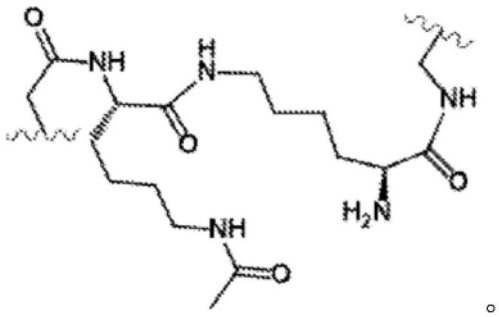
[0349] 

[0350] 在一些实施例中,L是不可水解接头。

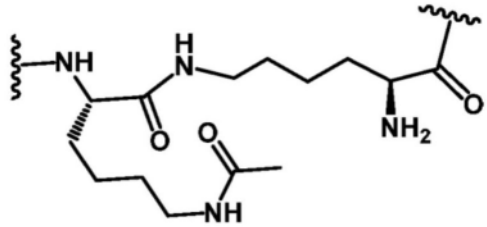
[0351] 在一些实施例中,L包含肽键。在一些实施例中,L包含一个或多个氨基酸残基。在一些实施例中,L是一个或多个氨基酸残基。在一些实施例中,L包含一个或多个经修饰的氨基酸残基。在一些实施例中,L是一个或多个经修饰的氨基酸残基。

[0352] 在一些实施例中,L包含一个或多个接头基团,每个接头基团独立地选自由以下组成的组:经取代的或未经取代的烷基和经取代的或未经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是键、经取代的或未经取代的烷基或者经取代的或未经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是或包含经取代的或未经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是被一个或多个取代基取代的杂烷基,每个取代基独立地选自由以下组成的组:氧代基、氨基和经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是被一个或多个取代基取代的烷基胺,每个取代基独立地选自由以下组成的组:氧代基、氨基和经取代的杂烷基。在一些实施例中,L是被氧代基取代的烷基胺。

[0353] 在一些实施例中,L具有或包含以下结构:

[0354] 

[0355] 在一些实施例中,L具有或包含以下结构:

[0356] 

[0357] 在一些实施例中,本文所述的化合物是化合物1或其药学上可接受的盐。

[0358] 在一些情形下,化合物1是甘氨酰胺,L-半胱氨酰基-L-苯丙氨酰基-L-异亮氨酰基-L-谷氨酰胺酰基-L-天冬酰胺酰基-L-半胱氨酰基-L-脯氨酰基-N4-(苯乙酰基-O-甲基-D-酪氨酰基-L-苯丙氨酰基-L-谷氨酰胺酰基-L-天冬酰胺酰基-L-丙氨酰基-L-脯氨酰基-L-精氨酰基-L-异谷酰基-N5-乙酰基-L-赖氨酰基-L-ε-赖氨酰基)-L-2,4-二氨基丁酰基-,环(1→6)-二硫化物。

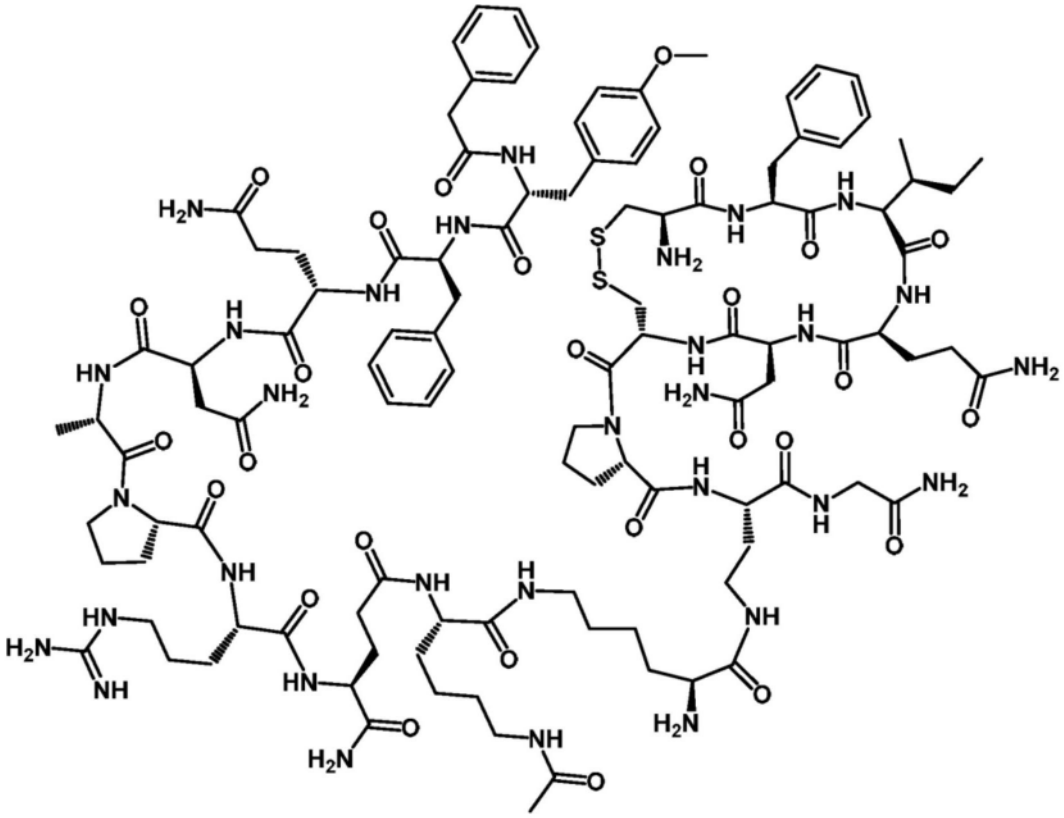
[0359] 在一些情形下,化合物1具有$C_{110}H_{161}N_{31}O_{27}S_2$的经验分子式。

[0360] 在一些情形下,化合物1具有2413.78u的平均分子量。

[0361] 在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)是白色至灰白色粉末。

[0362] 在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)在水中具有至少10mg/mL的溶解度。

[0363] 在一些实施例中,化合物1具有由式(I-A)表示的结构:

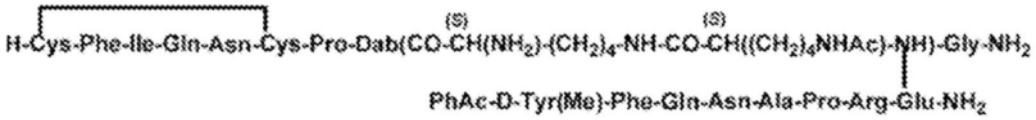
[0364] 

式 (I-A)

[0365] 或其药学上可接受的盐。

[0366] 在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)是诸如含有天然和非天然氨基酸(诸如来自非动物来源)的20聚体单环支链肽。在一些情形下,本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)在Cys^1与Cys^6残基之间具有S-S桥。在一些情形下,支链通过位置8侧链氨基官能团连接。

[0367] 在一些情形下,本文提供了具有由式(I-B)表示的结构的化合物:

[0368] 

式 (I-B)

[0369] 或其药学上可接受的盐,

[0370] 其中:

[0371] Dab是2,4-二氨基丁酸,D-Tyr(Me)是O-甲基-D-酪氨酸,并且

[0372] PhAc是苯乙酸(例如,其中L-2,4-二氨基丁酸,N-ε-乙酰基-L-赖氨酸,L-异谷氨酰胺和O-甲基-D-酪氨酸是非天然的,并且N末端部分被苯乙酸取代)。

[0373] 在一些情形下,作为药学上可接受的盐提供本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)。在一些情形下,作为乙酸盐提供本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)。在一些情形下,以实例1中所述的形式施用本文提供的混合型V1A激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)。

[0374] 在一些实施例中,本文所述的化合物是美国专利号9,644,000或美国专利号9,

388,214中任一个中所述的任何化合物,将这些专利中的每一个通过援引以其全文(特别是针对本文提供的化合物)并入本文。

[0375] 在一些情形下,化合物1具有$C_{110}H_{161}N_{31}O_{27}S_2(AcOH)_z$的经验分子式,其中z为任何整数(例如,从1-100)。

[0376] 在一些实施例中,本文提供了调节个体(例如,如本文所述)的平均动脉压(MAP)的方法,方法包括向个体皮下施用有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0377] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含一定量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,化合物的量是化合物的有效量。在一些实施例中,化合物是混合型血管加压素受体1A(V1AR)激动剂-拮抗剂。在一些实施例中,组合物被配制用于皮下施用。在一些实施例中,化合物具有由式I表示的结构。在一些实施例中,化合物是化合物1。

[0378] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0379] 在一些实施例中,少于50%的化合物(诸如式I的化合物)降解。在一些实施例中,少于50%的化合物(诸如式I的化合物)降解以形成M1。在一些实施例中,少于50%的化合物(诸如式I的化合物)皮下降解。在一些实施例中,少于50%的化合物(诸如式I的化合物)皮下降解以形成M1。

[0380] 在一些实施例中,少于30%的化合物(诸如式I的化合物)降解。在一些实施例中,少于30%的化合物(诸如式I的化合物)降解以形成M1。在一些实施例中,少于30%的化合物(诸如式I的化合物)皮下降解。在一些实施例中,少于30%的化合物(诸如式I的化合物)皮下降解以形成M1。

[0381] 在一些实施例中,本文所述的组合物进一步包含液体媒介物或溶剂(例如,水或水性媒介物)。

[0382] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品具有浓度为约0.001毫克(mg)/毫升(mL)或更高的本文所述的化合物,诸如具有由式I表示的结构的化合物。在一些实施例中,皮下配制品具有浓度为约100mg/mL或更低的本文所述的化合物,诸如具有由式I表示的结构的化合物。在一些实施例中,皮下配制品具有浓度为约0.001mg/mL100mg/mL的本文所述的化合物,诸如具有由式I表示的结构的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约0.01mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约0.1mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约1mg/mL至约100mg/mL的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约0.1mg/mL至约50mg/mL的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约1mg/mL至约50mg/mL的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约0.1mg/mL至约10mg/mL的化合物。在一些实施例中,皮下配制品包含浓度为约1mg/mL至约10mg/mL的化合物。

[0383] 在一些实施例中,如本文实例中所述配制化合物。在一些实施例中,化合物被配制为水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至少约0.01mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至少约0.1mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至少约1mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至少约10mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合

物被配制为具有浓度为至多约50mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至多约10mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至多约1mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至多约0.1mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为至多约0.01mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为约0.01mg/mL至约50mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为约0.01mg/mL至约10mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,化合物被配制为具有浓度为约1mg/mL至约10mg/mL的化合物的水溶液。在一些实施例中,用乙酸盐缓冲液配制组合物。在一些实施例中,以4.5的pH配制组合物。在一些实施例中,用甘露糖醇配制组合物。

[0384] 在一些实施例中,将添加剂(例如,防腐剂)添加到(例如,皮下)组合物中,该组合物具有约3-6(例如,4.5)的pH并且包含至少约1毫摩尔(mM)乙酸盐缓冲液(例如,约5mM乙酸钠至约150mM乙酸钠)和约10毫克/毫升(mg/mL)至约100mg/mL甘露糖醇(例如,约43.6mg/mL甘露糖醇)。在一些情形下,添加剂为防腐剂。在一些情形下,将防腐剂添加到(例如,皮下)组合物中,该组合物具有约4.5的pH并且包含约10mM乙酸钠和约43.6mg/mL甘露糖醇。

[0385] 在一些实施例中,本文提供了包含化合物1的组合物。在一些实施例中,组合物适于皮下施用。在一些实施例中,配制品适于皮下(推注)注射。在一些实施例中,以单剂量(例如,一次全部)将皮下(推注)注射提供给个体。在一些实施例中,配制品适于皮下输注。

[0386] 在一些实施例中,本文所述的组合物包含添加剂。在一些实施例中,本文所述的组合物是皮下组合物,并且包含添加剂。在一些实施例中,添加剂选自由以下组成的组:防腐剂、增溶剂(例如,环糊精)、缓冲剂和螯合剂(例如,乙酸锌或乙二胺四乙酸(EDTA))。在一些实施例中,添加剂为防腐剂。

[0387] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物以及防腐剂。

[0388] 在一些实施例中,本文所述的组合物进一步包含防腐剂。在一些实施例中,防腐剂是任何合适的防腐剂,诸如间(m)-甲酚、苯酚、氯丁醇或苄醇。在一些实施例中,防腐剂以约0.1mg/mL或更多的量存在于组合物中。在一些实施例中,防腐剂以约50mg/mL或更少的量存在于组合物中。在一些实施例中,防腐剂以约0.1mg/mL至约50mg/mL的量存在于组合物中。在一些实施例中,防腐剂以约1mg/mL至约20mg/mL的量存在于组合物中。

[0389] 在一些情形下,即使在相对较高浓度的防腐剂下,本文所述的包含防腐剂的组合物也没有显示出与任何筛选的防腐剂(例如,防腐剂与化合物1之间)的物理相互作用(例如,聚集)。

[0390] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物以及增溶剂。

[0391] 在一些实施例中,本文所述的组合物进一步包含增溶剂。在一些实施例中,防腐剂是任何合适的增溶剂,诸如环糊精(例如,磺丁基醚-β-环糊精(SBECD))。在一些实施例中,增溶剂以约0.1mg/mL或更多的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约500mg/mL或更少的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约250mg/mL或更少的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约100mg/mL或更少的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约0.1mg/mL至约250mg/mL的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约

0.1mg/mL至约100mg/mL的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约1mg/mL至约250mg/mL的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约1mg/mL至约100mg/mL的量存在于组合物中。在一些实施例中,增溶剂以约60mg/mL至约80mg/mL的量存在于组合物中。

[0392] 在一些实施例中,组合物进一步包含缓冲剂。在一些实施例中,缓冲剂具有约3.0至约6.0的pKa,诸如在25℃下。在一些实施例中,缓冲剂选自由以下组成的组:乙酸盐缓冲液、琥珀酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和柠檬酸盐缓冲液。在一些实施例中,组合物进一步包含乙酸盐缓冲液。在一些实施例中,乙酸盐缓冲液是乙酸盐和乙酸的组合。在一些实施例中,组合物进一步包含琥珀酸盐缓冲液。在一些实施例中,琥珀酸盐缓冲液是琥珀酸盐和琥珀酸的组合。在一些实施例中,组合物进一步包含柠檬酸盐缓冲液。在一些实施例中,柠檬酸盐缓冲液是柠檬酸盐和柠檬酸的组合。

[0393] 在一些实施例中,本文提供了皮下配制品,该皮下配制品包含具有由式I表示的结构的化合物以及浓度为约1毫摩尔(mM)至约1M的缓冲剂。

[0394] 在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约1毫摩尔(mM)或更高的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约1摩尔(M)或更低的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约1mM至约1M的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约1mM至约500mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约1mM至约250mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约50mM至约250mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约50mM至约150mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约100mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约1mM至约50mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约5mM至约25mM的缓冲剂。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约10mM的缓冲剂。

[0395] 在一些实施例中,本文所述的组合物具有足以抑制蛋白酶(例如,胰蛋白酶)(例如,使其灭活或失活)的pH,诸如在皮下施用配制品的个体的皮下层中。

[0396] 在一些实施例中,当向个体皮下施用时,本文所述的组合物的pH没有(显著)改变。在一些实施例中,当通过皮下(推注)注射向个体皮下施用时,本文所述的组合物的pH没有(显著)改变。在一些实施例中,当通过皮下输注向个体皮下施用时,本文所述的组合物的pH没有(显著)改变。

[0397] 在一些实施例中,本文所述的组合物具有至少约3的pH。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约9或更低、8或更低、7或更低、6或更低、5或更低或者4或更低的pH。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约4至约8的pH。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约4至约6的pH。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约4.5至约5的pH。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约4的pH。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约4.5的pH。

[0398] 在一些实施例中,本文所述的组合物具有约1mM或更高的离子强度。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约1M或更低的离子强度。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约1mM至约500mM的离子强度。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约5mM至约200mM的离子强度。在一些实施例中,本文所述的组合物具有约5mM至约10mM至约100mM的离子强度。

[0399] 在一些实施例中,本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)(例

如,基本上)较不易(例如,蛋白酶)降解。在一些实施例中,在皮下施用包含化合物的组合物的个体的皮下层中,本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)(例如,基本上)较不易(例如,蛋白酶)降解。

[0400] 在一些实施例中,本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)在本文所述的组合物中是稳定的。在一些实施例中,少于50%的本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)在小瓶中降解。在一些实施例中,少于50%的本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)在至少约一周(例如,约一周或更长时间、两周或更长时间、三周或更长时间或者四周或更长时间)的时间段内在小瓶中降解。在一些实施例中,少于50%的本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)皮下降解。在一些实施例中,少于50%的本文所述的化合物(诸如具有由式I表示的结构的化合物)在至少约一小时(例如,约一小时或更长时间、六小时或更长时间、十二小时或更长时间或者二十四小时或更长时间)的时间段内皮下降解。

[0401] 在一些实施例中,本文所述的组合物(诸如具有酸性pH、相对较高的缓冲液(例如,乙酸盐缓冲液)浓度和/或相对较高浓度的本文所述的化合物(例如,化合物1))在皮下(例如,注射或输注)施用后是良好耐受的(参见实例3和实例4)。

[0402] 在一些实施例中,本文所述的组合物具有足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成的pH和/或缓冲液(例如,乙酸盐缓冲液)浓度。在一些情形下,包含相对较高缓冲液浓度(例如,50mM或更多的缓冲液)的组合物延长局部环境(例如,在注射部位处或附近)维持足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成的某一pH(例如,约3或更高的pH)的时间量。在一些情形下,当(皮下)注射时,具有酸性pH(例如,1至6的pH)的组合物产生不希望的作用,此类作用包括注射部位烧灼感、刺痛、疼痛等。预期(皮下)注射具有相对酸性的pH或延长局部环境(例如,在注射部位处或附近)维持某一(例如,酸性)pH的时间量的缓冲液浓度的组合物将延长此类不希望的作用。相比之下,本文所述的具有相对酸性的pH(例如,4或4.5的pH)和/或延长局部环境(例如,在注射部位处或附近)维持某一(例如,酸性)pH的时间量的缓冲液浓度的组合物当皮下施用(例如,通过注射或输注)时不产生(显著的)不希望的作用。在一些情形下,较高的缓冲液浓度抑制、减少或消除M1的形成,以提供用于吸收本文所述的化合物的足够量的时间,诸如由于在施用后局部环境的pH是酸性的(例如,4.5)的时间延长。在一些实施例中,本文提供的组合物的延长局部环境(例如,在注射部位处或附近)维持某一(例如,酸性)的时间量的缓冲液浓度为约50mM或更高。在一些实施例中,当皮下施用(例如,通过注射或输注)时,本文提供的组合物的足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成的pH是酸性的。在一些实施例中,当皮下施用(例如,通过注射或输注)时,本文提供的组合物的足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成的pH为约3或更高。在一些实施例中,当皮下施用(例如,通过注射或输注)时,本文提供的组合物的足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成的pH为约4或4.5。

[0403] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,适于静脉内或皮下施用的组合物)包

含浓度为约10mM或更高的乙酸盐缓冲液。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约50mM或更高的乙酸盐缓冲液。

[0404] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,适于静脉内或皮下施用的组合物)具有约3或更高的pH。

[0405] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,适于静脉内或皮下施用的组合物)包含浓度为10mM的乙酸盐缓冲液,并且具有4.5的pH。在一些实施例中,组合物适于静脉内施用。在一些实施例中,组合物不包含防腐剂。在一些实施例中,组合物适于皮下施用。在一些实施例中,组合物适于皮下输注。

[0406] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,适于皮下施用的组合物)包含浓度为100mM(或更高)的乙酸盐缓冲液,并且具有约4或4.5的pH。在一些实施例中,组合物适于皮下施用。在一些实施例中,组合物适于皮下(推注)注射。在一些实施例中,组合物适于皮下输注。

[0407] 在一些实施例中,本文所述的组合物(例如,适于静脉内或皮下施用的组合物)包含浓度为约10mM或更高的乙酸盐缓冲液。在一些实施例中,本文所述的组合物包含浓度为约50mM或更高的乙酸盐缓冲液。

[0408] 在一些实施例中,本文所述的组合物包含足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成的浓度的化合物。在一些情形下,包含相对较高药物浓度(例如,0.1毫克/毫升(mg/mL)或更高)的组合物用药物饱和局部环境(例如,在注射部位处或附近),使得更多的药物在大量形成药物的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂)前被吸收。在一些实施例中,当皮下施用(例如,通过注射或输注)时,具有相对较高浓度的本文提供的化合物的本文所述的组合物足以抑制、减少或消除本文所述的化合物(例如,化合物1)的不希望的代谢物(诸如完全(V1a)激动剂,像M1)的形成。在一些实施例中,组合物中的药物浓度(例如,本文所述的化合物的浓度)为约0.1mg/mL或更高。

[0409] 在一些实施例中,本文提供的组合物具有约0.1mg/mL或更高的浓度的本文所述的化合物。在一些实施例中,本文提供的组合物具有约1mg/mL或更高的浓度的本文所述的化合物。在一些实施例中,本文提供的组合物具有约100mg/mL或更低的浓度的本文所述的化合物。在一些实施例中,本文提供的组合物具有约0.1mg/mL至约100mg/mL的浓度的本文所述的化合物。在一些实施例中,本文提供的组合物具有约0.1mg/mL至约10mg/mL的浓度的本文所述的化合物。在一些实施例中,组合物适于皮下施用。在一些实施例中,组合物适于皮下(推注)注射。在一些实施例中,组合物适于皮下输注。在一些实施例中,本文提供的组合物具有约0.1mg/mL或更低的浓度的本文所述的化合物。在一些实施例中,组合物适于静脉内施用。

[0410] 在一些实施例中,本文所述的组合物适于皮下输注。在一些实施例中,以减少(注射部位)损伤或创伤的方式向个体施用适于皮下输注的组合物。在一些实施例中,向个体在某一(延长的)时间段内施用适于皮下输注的组合物。在一些实施例中,以某一(相对较慢的)速率(诸如滴注)向个体施用适于皮下输注的组合物。在一些实施例中,以足以提供组合物的滴注(例如,不是流)的速率施用组合物。在一些实施例中,以约0.1毫升/小时(mL/h)或更低的速率诸如在延长的时间段(例如,约24小时或更长时间的时间段)内施用组合物。

[0411] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含一定量的具有由式I表示的结构的化合物。在一些实施例中,组合物被配制用于皮下施用。在一些实施例中,化合物的量是化合物的有效量。

[0412] 在一些实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含一定量的化合物1或其药学上可接受的盐,组合物被配制用于皮下施用。在一些实施例中,化合物的量是化合物的有效量。

[0413] 在一些实施例中,本文所述的组合物适于全身性递送本文所述的活性剂,诸如具有由式I表示的结构的化合物。在一些实施例中,本文所述的组合物适于在门诊环境(诸如在家中)中施用本文所述的活性剂,诸如具有由式I表示的结构的化合物。在一些实施例中,本文所述的组合物适于全身性递送化合物1。在一些实施例中,本文所述的组合物适于在门诊环境(诸如在家中)中施用化合物1。

[0414] 在一些实施例中,本文提供了用于治疗终末期肝病(ESLD)的系统,系统包括组合物,该组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐;以及装置,该装置被配置为当将装置定位于个体的皮肤上时向个体提供组合物的皮下输注。

[0415] 在一些实施例中,系统包括用于将(皮下输注)装置固定到个体的皮肤表面上的粘性体。在一些实施例中,系统包括用于将(皮下输注)装置可逆地固定到个体的皮肤表面上的粘性体。

[0416] 在一些实施例中,系统包括腔体和中空管体。在一些实施例中,组合物被配置在腔体内。在一些实施例中,其中中空管体包括第一开口和第二开口。在一些实施例中,第一开口与腔体流体接触。在一些实施例中,在将皮下输注装置固定到个体的皮肤上后,第二开口被皮下配置在个体内。在一些实施例中,中空管是针,诸如具有适于皮下施用(例如,皮下输注)的任何针号。

[0417] 在一些实施例中,系统不包括粘性体。在一些实施例中,装置不附着到个体的皮肤表面上。在一些实施例中,腔体与注射端口附接。在一些实施例中,系统不包括粘性体,并且腔体与注射端口附接。

[0418] 在一些实施例中,(皮下输注)装置进一步包括泵,该泵被配置为以恒定或变化的速率向个体皮下输注组合物(例如,如本文所述)。在一些实施例中,系统被配置为在约24小时或更长时间的时间段内向个体提供组合物。在一些实施例中,系统被配置为在约24小时或更长时间的时间段内向个体连续提供组合物。

[0419] 在一些实施例中,装置被配置为接收组合物的小瓶和/或药筒。

[0420] 在一些实施例中,装置是皮下输注装置。在一些实施例中,装置是泵。

[0421] 在一些情形下,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含有效量的第一化合物或其药学上可接受的盐和有效量的第二化合物或其药学上可接受的盐,其中第一化合物是血管收缩剂,并且其中第二化合物充分阻断第一化合物的(例如,局部)血管收缩作用,诸如向个体(例如,有需要的)的循环系统和/或内部器官(例如,肾脏)提供第一化合物的充分摄取。在一些实施例中,药物组合物是可注射的。在一些情形下,药物组合物适于玻璃体内施用。在一些情形下,药物组合物适于皮下施用。在一些情形下,第一化合物是血管加压素受体1A(V1AR)激动剂。在一些情形下,第一化合物是选择性V1AR激动剂。在一些情形下,第二化合物是V1AR拮抗剂。在一些情形下,第二化合物是选择性V1AR拮抗剂。在一些情形下,第

二化合物是血管舒张剂。

[0422] 在一些情形下,诸如在实例6中所述的四氯化碳模型中,向个体(例如,有需要的)施用(例如,皮下)的本文所述的化合物(例如,化合物1)改善个体(例如,有需要的)的肾灌注、肾排泄功能和全身性血流动力学(例如,相对于媒介物治疗的动物)。

[0423] 在一些情形下,皮下施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)改善排泄性肾功能(参见实例6)。在一些情形下,通过皮下注射每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)改善排泄性肾功能(参见实例6)。在一些情形下,通过皮下推注注射每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)改善排泄性肾功能(参见实例6)。在一些情形下,在三天内通过皮下注射每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)改善排泄性肾功能(参见实例6)。

[0424] 在一些情形下,诸如在实例6中所述的胆管结扎(BDL)和腹水模型中,向个体(例如,有需要的)施用(例如,皮下)的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少个体(例如,有需要的)的腹水量、脾血管舒张、液体潴留、体重和/或净液体平衡(例如,相对于媒介物治疗的动物)。在一些情形下,诸如在实例6中所述的胆管结扎(BDL)和腹水模型中,向个体(例如,有需要的)施用(例如,皮下)的本文所述的化合物(例如,化合物1)在个体(例如,有需要的)中提供改善的尿钾和尿钠排泄(例如,相对于媒介物对照)。

[0425] 在一些情形下,诸如在实例6中所述的胆管结扎(BDL)和腹水模型中,重复皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供腹水量的减少、内脏血管舒张的减少、液体潴留的减少和/或在施用化合物后不立即出现低钠血症的情况下显著的尿钾和尿钠排泄。在一些实施例中,重复皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供尿钾排泄的显著减少(例如,与媒介物对照相比),诸如在施用化合物后5-24小时。

[0426] 在一些情形下,皮下施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下推注施用来施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用每日施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下推注施用每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续连续几天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续两天或更多天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续五天或更多天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少腹水量、脾重和体重(例如,相对于媒介物对照)。

[0427] 在一些情形下,皮下施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下推注施用来施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用每日施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用每日两次施用

的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下推注施用每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续连续几天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续两天或更多天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续五天或更多天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)增加尿量、尿钠排泄和尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。

[0428] 在一些情形下,皮下施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下推注施用来施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用每日施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下推注施用每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续连续几天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续两天或更多天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。在一些情形下,经由皮下施用持续五天或更多天每日两次施用的本文所述的化合物(例如,化合物1)减少尿钾排泄(例如,相对于媒介物对照)。

[0429] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,诸如在前24小时内,个体的尿量显著增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,诸如在前4小时内,个体的尿量显著增加(例如,与媒介物对照相比)。

[0430] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约25%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约50%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约100%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约200%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约300%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约400%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约500%或更多(例如,与媒介物对照相比)。

[0431] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约25%或更少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体

皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约50%或更少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约100%或更少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约200%或更少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约300%或更少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约400%或更少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约500%或更少(例如,与媒介物对照相比)。

[0432] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约10%至约1000%(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约50%至约500%(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿量增加约100%至约500%(例如,与媒介物对照相比)。

[0433] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天,个体的尿量高约10%或更多。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天,个体的尿量为约50%或更多。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后至少一天,个体的尿量高约100%或更多。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的尿量更高持续两天或更多天。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐后,个体的尿量更高持续三天或更多天。

[0434] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠显著增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄显著增加(例如,与媒介物对照相比)。

[0435] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾显著增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄显著增加(例如,与媒介物对照相比)。

[0436] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用

本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄显著减少(例如,与媒介物对照相比)。

[0437] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约100%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约250%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约750%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约1000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约1500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约2000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0438] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%至约5000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%至约2500%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约100%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约100%至约1000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0439] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约100%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约250%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约750%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例

中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约1000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约1500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约2000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0440] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%至约5000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%至约2500%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约10%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约100%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钠排泄增加约100%至约1000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0441] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约10%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约100%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约250%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约750%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约1000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约1500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约2000%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0442] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约10%至约5000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约10%至约2500%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约10%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小

时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约100%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄增加约100%至约1000%(例如,与媒介物对照相比,诸如在治疗的前4小时内)。

[0443] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约10%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约100%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约250%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约500%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。

[0444] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约10%至约5000%(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约10%至约2500%(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约10%至约2000%(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约10%至约500%(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的尿钾排泄减少约10%至约100%(例如,与媒介物对照相比,诸如治疗后约5小时)。

[0445] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量显著减少(例如,与媒介物对照相比)。

[0446] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约10%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约50%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约100%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约200%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约300%或更多(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。

[0447] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约10%至约1000%(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量

时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约10%至约500%(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的腹水量减少约50%至约300%(例如,与媒介物对照相比,诸如当治疗3天后测量时)。

[0448] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重显著减少(例如,与媒介物对照相比)。

[0449] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约1%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约2.5%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约5%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约10%或更多(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在施用化合物后至少一天测量体重的变化。在一些实施例中,在施用化合物后两天或更多天测量体重的变化。在一些实施例中,在施用化合物后三天或更多天测量体重的变化。在一些实施例中,在施用化合物后四天或更多天测量体重的变化。在一些实施例中,在施用化合物后五天或更多天测量体重的变化。

[0450] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,血浆化学标记存在统计学差异。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,血浆化学标记BUN、Cl、PHOS、Na和/或BUN/CREA比率存在统计学差异。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,血浆化学标记ALB、ALP、ALT、AST、BCARB、Ca、CHOL、CPK、CREA、DBIL、GGT、GLOB、GLU、IBIL、K、LDH、TBIL和TPRO不存在统计学差异。

[0451] 在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约1%至约10%(例如,与媒介物对照相比)。在一些实施例中,在向个体皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐之后,个体的体重减少约1%至约5%(例如,与媒介物对照相比)。

[0452] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)是安全的(例如,在人中)(例如,参见实例1)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)是良好耐受的(例如,在人中)(例如,参见实例1)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)是安全且良好耐受的(例如,在人中)(例如,参见实例1)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)所具有的药效学概况具有与V1a受体的混合型激动剂-拮抗剂一致的亚最大的部分激动。

[0453] 在一些情形下,在1期、双盲、安慰剂对照、剂量组内随机化试验中测试本文所述的化合物(例如,化合物1),以研究向年龄在18至45岁的健康成人施用的化合物的安全性、耐受性以及药代动力学和药效学(PD)概况(参见实例1)。在一些情形下,试验包括2个治疗期:第1期(6h静脉内[IV]输注在0.1至0.9mg剂量范围内的化合物或安慰剂)和第2期(每日一次

皮下[SC]注射化合物0.1、0.3mg或安慰剂持续连续5天)。在一些情形下,第1期包括32名男性和女性。在一些情形下,8名男性和5名女性继续进入第2期。在一些情形下,诸如在静脉内施用后,如通过AUC和C_{max}所测量的暴露在所研究的剂量范围内是大致剂量成比例的。在一些情形下,诸如在皮下施用后,T_{max}为0.3h,暴露是超过成比例的,并且生物利用度为18%,而在重复施用后没有任何明显的积累。在一些情形下,在静脉内和皮下施用后,本文所述的化合物(例如,化合物1)的终末半衰期($t_{1/2}$)分别为约1.5h和1.0h,诸如表明吸收对于皮下施用后的消除不是限速的。在一些情形下,在所有剂量组中,用本文所述的化合物(例如,化合物1)治疗的受试者的舒张压和(在较小程度上)收缩压(BP)增加,而脉率降低。在一些情形下,在静脉内和皮下施用后平均动脉压(MAP)的总体变化与舒张BP的变化类似。在一些情形下,通过超声心动图测得的心排血量的绝对变化显现是剂量依赖性的,在0.9mg静脉内剂量后平均降低3%-12%,并且在任何剂量下个体降低≤20%-25%。在一些情形下,不良事件(AE)包括腹痛和腹泻,肠系膜缺血的实验室测试呈阴性并且没有报告肠系膜缺血的病例。在一些情形下,AE与治疗相关,严重程度总体上为轻度或中度,并且可归因于预期的药理学作用。

[0454] 在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的舒张压增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的舒张压增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0455] 在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的收缩压增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的收缩压增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0456] 在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的舒张压和/或收缩压剂量依赖性地增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的舒张压和/或收缩压剂量依赖性地增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0457] 在一些实施例中,本文提供的化合物具有最大治疗浓度。在一些实施例中,最大治疗浓度包括不提供血压(诸如舒张压、收缩压和/或MAP)的剂量依赖性增加的浓度增加。在一些实施例中,本文提供的化合物具有非线性剂量依赖性,诸如高于最大治疗浓度。在一些实施例中,血压(诸如舒张压、收缩压和/或MAP)的剂量依赖性增加包括最大治疗浓度。在一些实施例中,剂量依赖性包括对于至少某一剂量范围,作用随着剂量而增加的情况。例如,更高的剂量可以不提供或提供更低的剂量依赖性增加。

[0458] 在一些实施例中,从收缩压和舒张压的测量结果计算MAP。在一些实施例中,当考虑单个心动周期期间的压力时,计算MAP。在一些实施例中,MAP为1/3(收缩压-舒张压)+舒张压。

[0459] 在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的脉率降低(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的外周血流量减少(例如,

与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,在施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)后,个体的脉率和外周血流量降低(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。

[0460] 在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)改善个体的全身性血流动力学。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)改善个体的全身性血流动力学。

[0461] 在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)减少个体的液体潴留。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)减少个体的液体超负荷。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)减少个体的液体潴留和超负荷。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)减少个体的液体潴留。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)减少个体的液体超负荷。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)减少个体的液体潴留和超负荷。

[0462] 在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)降低个体的血清肌酐(sCr)(值)(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1),至少直到个体具有1.5毫克(mg)/分升(dL)或更低的sCr值。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1),至少直到个体的sCr值恢复至正常(例如,基线)。

[0463] 在一些情形下,静脉内(i.v.)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供约1.5小时的终末半衰期,清除率和分布容积分别为约13L/h和约15-20L。在一些情形下,在皮下(s.c.)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后的t_{max}为约0.3小时,终末半衰期为约1小时(例如,在重复施用后没有任何积累)。在一些情形下,在皮下(s.c.)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后的生物利用度为约18%。

[0464] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在静脉内施用之后具有暴露(借助AUC和C_{max})的成比例的增加。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在皮下施用之后超过近似比例性。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在女性中比在男性中具有更高的暴露,诸如在静脉内输注和皮下注射后。

[0465] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)被代谢为代谢物M1(参见图14)。M1具有作为在图14中画圈的结构的自由形式的结构。在一些实施例中,M1是完全(V1A)激动剂。在一些实施例中,M1具有1405.68g/mol的分子量。在一些实施例中,M1具有$C_{60}H_{98}N_{19}O_{16}S_2^+$的化学式。与化合物1相比,M1(对V1a)具有(显著)更低的活性。具体地,M1对V1a的活性是化合物1的约十分之一。

[0466] 在一些情形下,诸如在静脉内施用后的单名受试者中,在施用化合物1的个体的血

浆中发现M1。在一些情形下,诸如在所有研究的受试者中,在皮下施用后在与化合物1可比较的浓度下,发现M1。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在皮下注射后运输至循环期间被代谢(例如,代谢为M1)。如上文所讨论,已知本文所述的完全激动剂当皮下施用时是有毒的并且导致(危急)不良事件。因此,完全激动剂(例如,M1)的形成(诸如当通过皮下(推注)注射施用本文所述的化合物时)是不希望的,诸如当用于本文所述的目的时。

[0467] 在一些情形下,与静脉内输注本文所述的化合物(例如,化合物1)相比,舒张压和(在较小程度上)收缩压的非剂量依赖性增加更显著(例如,伴随脉率的反射性降低)。在一些情形下,在静脉内和皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,外周血流量减少。

[0468] 在一些情形下,接受一定剂量的本文所述的化合物(例如,化合物1)的个体具有不良事件(AE)(例如,与治疗相关)。在一些情形下,AE发生在皮下治疗期开始时。在一些情形下,与静脉内施用相比,在皮下施用后有更多的AE。在一些情形下,与男性相比,在女性中有更多的AE。在一些情形下,AE具有轻度或中度强度。在一些情形下,AE具有重度强度。在一些情形下,重度强度的AE是轻度强度的肌钙蛋白I升高。

[0469] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)诱导舒张压的可逆增加。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)诱导收缩压的可逆增加。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)诱导MAP的可逆增加。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)诱导舒张压和MAP的可逆增加。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)诱导心率和心排血量的降低。在一些情形下,ECG、临床化学、血液学、止血和尿液分析参数的评价没有提供本文所述的化合物(例如,化合物1)的任何安全性问题。

[0470] 在一些情形下,诸如当以单次静脉内输注施用时,本文所述的化合物(例如,化合物1)是安全且良好耐受的(例如,在男性和女性两者中),诸如在约0.9mg或更少的剂量下。在一些情形下,最大耐受皮下剂量(MTD)为约0.1mg的本文所述的化合物(例如,化合物1)。

[0471] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的药代动力学参数(例如,对于0.1mg至0.9mg静脉内剂量组,在血浆中)提供剂量比例性。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的药代动力学参数(例如,对于0.1mg至0.9mg静脉内剂量组,在血浆中)提供,非剂量依赖性PK参数在剂量组之间是可比较的(参见实例1)。在一些情形下,与女性相比,男性以更高的速率清除本文所述的化合物(例如,化合物1)。在一些情形下,与女性相比,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)的男性具有更低的化合物C_{max}。在一些情形下,与女性相比,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)的男性具有更低的化合物AUC。在一些情形下,与女性相比,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)的男性具有更低的化合物C_{max}和AUC。

[0472] 在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,t_{max}在第一剂量与第五剂量之间是一致的。在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,$t_{1/2}$在第一剂量与第五剂量之间是一致的。在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,t_{max}和$t_{1/2}$在第一剂量与第五剂量之间是一致的。在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,AUC在第一剂量与第五剂量之间是可变的。在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,C_{max}在第一剂量与第五剂量之间是可变的。在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,AUC和C_{max}在第一剂量与第五剂量之间是可变的。在一些情形下,AUC

和C_{max}的剂量比例性是成比例的(例如,仅对于在第五次施用时的C_{max})。

[0473] 在一些情形下,在静脉内施用后,本文所述的化合物(例如,化合物1)的终末半衰期为约1.5小时。在一些情形下,在皮下施用后,本文所述的化合物(例如,化合物1)的终末半衰期为约1小时。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的终末半衰期在男性和女性中是可比较的(例如,表明吸收对于皮下施用后的消除不是限速的,诸如得到在皮下施用后到C_{max}的时间较短(约0.3小时)且在男性和女性两者中类似的支持)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的生物利用度为约18%。在一些情形下,在皮下施用后代谢物的形成(诸如产生可比较浓度的代谢物和化合物)提供约18%的生物利用度。在一些情形下,在静脉内施用后,尿液中未改变的排泄剂量的分数约<10%。在一些情形下,在皮下施用后,尿液中本文所述的化合物(例如,化合物1)的未改变的排泄剂量的分数约<5%。在一些情形下,尿液中本文所述的化合物(例如,化合物1)的未改变的排泄剂量的分数在整个剂量范围内(例如,实例1中提供的研究的)是恒定的。

[0474] 在皮下施用后血浆中代谢物M1(完全激动剂)的存在(但是在静脉内施用后仅以非常低的浓度(<1%的化合物1)存在)证明,化合物1在皮下组织与体循环之间的路径上的某处被代谢。在一些情形下,在静脉内施用与皮下施用后,M1的半衰期长于化合物1。在一些情形下,与静脉内施用相比,在皮下施用后化合物1的半衰期更短(例如,分别为约2小时和4小时)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在肾脏中被代谢。

[0475] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)对血压和心率的药效学作用是如血管加压素V1a特异性激动剂所预期的。在一些情形下,向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供个体的舒张压的增加。在一些情形下,向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供个体的收缩压的增加。在一些情形下,向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供个体的MAP的增加。在一些情形下,向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供个体的脉搏的降低。在一些情形下,向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供个体的外周血流量的减少。在一些情形下,对血压和心率的作用是非剂量依赖性的(例如,在最低剂量组中观察到的变化与在较高剂量组中观察到的大致相同)。在一些情形下,与静脉内给予的相同剂量相比,皮下注射提供更显著的PD作用(例如,尽管皮下施用之后的C_{max}低约50%)。在一些情形下,在皮下施用后血浆中的活性代谢物M1(例如,完全(V1a)激动剂)(显著)导致总(例如,局部和/或全身性)V1a血管加压活性,诸如在通过皮下(推注)注射施用本文所述的化合物后具有(危急)不良事件的个体中。在一些情形下,增加的M1形成(诸如在皮下(推注)注射后)提供显著减少化合物1的(全身性)递送,诸如导致不希望的作用(例如,由于活性剂(例如,本文所述的M1或混合型V1a激动剂-拮抗剂)递送较少和/或血管收缩量增加,这可能增加患上缺血、发绀、疼痛、炎症和/或坏死的风险)。

[0476] 在一些情形下,与本文所述的其他(例如,非选择性)血管加压素受体激动剂相比,本文所述的化合物(例如,化合物1)的安全性评价提供改善的概况。在一些情形下,平均心排血量的绝对变化是剂量依赖性的。在一些情形下,平均心排血量的相对变化在剂量之间是可比较的(例如,并且与安慰剂充分分开)。在一些情形下,个体的心排血量的降低为约20%-25%(例如,如在所有活性剂治疗组(包括安慰剂组)中观察到的,在静脉内施用和皮下施用后)。在一些情形下,心排血量的降低继发于降低的心率。在一些情形下,ECG评价不指示本文所述的化合物(例如,化合物1)的任何影响。在一些情形下,临床实验室参数没有

显示出心脏或肠系膜缺血的任何迹象(例如,或对肝脏或肾脏的负作用)。

[0477] 在一些情形下,(例如,静脉内或皮下)接受本文所述的部分激动剂(例如,化合物1)的个体中的不良事件与本文所述的化合物(例如,化合物1或血管加压素)的药理学血管加压活性是可比较的。例如,与静脉内施用相比,皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供(显著)更多的AE(参见实例1)。此外,在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后AE的频率在治疗5天内降低。例如,在一些情形下,在第1天,与静脉内施用相比,皮下施用提供多约0.5倍的AE/施用(例如,尽管与静脉内接受0.45mg或更高剂量的受试者有35名相比,皮下接受0.3mg的受试者仅有3名)。另外,与静脉内施用相同化合物相比,皮下施用本文所述的部分激动剂(例如,化合物1)提供多约3倍的AE/施用(参见实例1)。鉴于(1)在皮下施用化合物1后形成M1(完全(V1a)激动剂),(2)已知完全血管加压素激动剂是有毒的并导致不良事件,(3)在皮下施用M1后化合物1和M1以约等摩尔浓度存在,以及(4)在皮下施用后对化合物1的暴露(借助C_{max}和AUC)低于静脉内输注后,在皮下施用后血浆中M1(而非化合物1)的存在导致在皮下施用化合物1后的总V1a血管加压活性和(例如,放大的)药理学作用和/或AE概况。

[0478] 此外,鉴于与高得多的浓度的化合物1相比,血管加压素受体完全激动剂M1的存在导致血管收缩相关AE的数量增加,进一步证明(与化合物1的在宽浓度范围内类似的药效学和不良作用组合),化合物1是部分激动剂和/或混合型激动剂-拮抗剂。此外,实例1中研究的观察结果也证明,混合型激动剂-拮抗剂作用机制将个体中的一种或多种(局部血管收缩)作用封顶(并且将此类作用限制在低于最大可能水平的水平)。作为此解释的进一步支持,用特利加压素(V1A受体完全激动剂)的研究已经证明,血压增加大于实例1中提供的那些(例如,进一步支持化合物1的最大药效学作用是“封顶的”,并且化合物1是V1A受体部分激动剂和/或混合型激动剂-拮抗剂)。

[0479] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的药理学作用归因于血管加压素V1a受体激动。在一些情形下,对利尿和止血没有任何作用证明对V1a受体有高度特异性(例如,提供所希望的药理学概况)。

[0480] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的终末半衰期为约1.5小时(在静脉内施用后)。

[0481] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的总清除率为约13L/h(在静脉内施用后)。

[0482] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的终末半衰期为约1小时(在皮下施用后)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的t_{max}为约0.3小时(在皮下施用后)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)的生物利用度为约18%(没有本文所述的化合物(例如,化合物1)的任何表观积累,诸如在重复皮下施用后)。

[0483] 在一些情形下,在静脉内施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,本文所述的化合物(例如,化合物1)的暴露的增加(例如,借助AUC和C_{max})对于AUC和C_{max}大致成比例。

[0484] 在一些情形下,在静脉内输注本文所述的化合物(例如,化合物1)后,本文所述的化合物(例如,化合物1)的暴露(借助AUC和C_{max})在女性中比在男性中更高。

[0485] 在一些情形下,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供接受化合物的个体的舒张压的增加。在一些情形下,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供接受化合物的

个体的收缩压的增加。在一些情形下,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供接受化合物的个体的MAP的增加。在一些情形下,施用本文所述的化合物(例如,化合物1)提供接受化合物的个体的脉率的反射性降低(例如,以表观非剂量依赖性方式)。

[0486] 在一些情形下,在静脉内和皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后,外周血流量减少。

[0487] 在一些情形下,诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)期间,产生活性代谢物M1(完全(V1a)激动剂),诸如在与化合物1可比较的浓度下。

[0488] 在一些实施例中,诸如在实例6中所提供的研究中所述,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低门静压(PP)(在皮下施用后),而诸如在宽剂量范围(例如,10μg/kg至500μg/kg的化合物1)内没有过度血管收缩,参见图33和图35。在一些实施例中,诸如在实例6中所提供的研究中所述,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低PP(在皮下施用后),诸如在宽剂量范围(例如,10μg/kg至500μg/kg的化合物1)内,参见图33和图35。

[0489] 在一些实施例中,本文提供的方法进一步包括评价(例如,个体的)生物样品。在一些实施例中,方法进一步包括评价个体的生物样品的生物标记,诸如实例6中所述的生物标记。在一些实施例中,将生物标记(例如,生物标记的量或水平)与对照或标准品(例如,生物标记的量或水平)进行比较。

[0490] 在一些实施例中,在第一时间点和第二时间点评价本文所述的生物标记,诸如实例6中所述的生物标记。在一些实施例中,使用第二时间点来确定诸如本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的反应性或功效。在一些实施例中,第二时间点是终点。在一些情形下,使用终点来确定足以实现本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的所希望的反应性或功效的生物标记的量或水平。在一些实施例中,本文提供的方法进一步包括向个体施用本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1),至少直到(个体的)生物标记的水平或量达到终点。在一些实施例中,方法包括在(个体的)生物标记的水平或量达到终点后继续施用化合物。

[0491] 在一些实施例中,与第一时间点相比,在第二时间点本文所述的生物标记(诸如实例6中所述的生物标记)的水平或量更高(例如,高至少5%、高至少15%、高至少25%、高至少35%、高至少45%、高至少55%、高至少65%、高至少75%、高至少85%、高至少95%或更高)。

[0492] 在一些实施例中,与第一时间点相比,在第二时间点本文所述的生物标记(诸如实例6中所述的生物标记)的水平或量更低(例如,低至多95%、低至多85%、低至多75%、低至多65%、低至多55%、低至多45%、低至多35%、低至多25%、低至多15%、低至多5%或更低)。

[0493] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)对本文所述的生物标记(例如,实例5或实例6中所述的生物标记)的水平具有作用(例如,增加或减少)。在一些实施例中,本文所述的生物标记选自由以下组成的组:平均动脉压(MAP)、(血浆)醛固酮、(血浆)肾素、腹水量、体重、尿量、(净)液体平衡、尿钠、尿钾、门静脉压、心排血量、全身性血管阻力、BUN、BUN/CREA、PHOS、脾重、皮肤血流量(SBF)、血乳酸浓度、心率、动脉收缩压、动脉舒张压和血液pH。在一些实施例中,本文所述的生物标记为MAP。在

一些实施例中,本文所述的生物标记为醛固酮。在一些实施例中,本文所述的生物标记为肾素。在一些实施例中,本文所述的生物标记为腹水量。在一些实施例中,本文所述的生物标记为体重。在一些实施例中,本文所述的生物标记为尿量。在一些实施例中,本文所述的生物标记为净液体平衡。在一些实施例中,本文所述的生物标记为尿钠。在一些实施例中,本文所述的生物标记为尿钾。在一些实施例中,本文所述的生物标记为脾重。在一些实施例中,本文所述的生物标记为动脉收缩压。在一些实施例中,本文所述的生物标记为动脉舒张压。在一些实施例中,本文所述的生物标记为心率。在一些实施例中,本文所述的生物标记为门静脉压。在一些实施例中,本文所述的生物标记为皮肤血流量(SBF)。在一些实施例中,本文所述的生物标记为血乳酸浓度。在一些实施例中,本文所述的生物标记为血液pH。在一些实施例中,本文所述的生物标记为肾小球滤过(率)的增加。在一些实施例中,本文所述的生物标记为肾血流量的增加。

[0494] 在一些实施例中,诸如实例6中所述,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,有需要的)的醛固酮增多症。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,有需要的)的醛固酮(例如,在血清中)。在一些实施例中,本文提供的化合物使个体(例如,有需要的)的醛固酮(例如,在血清中)减少至少20%(例如,至少30%、至少40%、至少50%、至少60%)。在一些实施例中,本文提供的化合物使个体(例如,有需要的)的醛固酮(例如,在血清中)减少不多于90%(例如,不多于80%、不多于70%、不多于60%)。在一些实施例中,本文提供的化合物使个体(例如,有需要的)的血清中的醛固酮减少多于50%(例如,与对照(例如,媒介物)和/或第一时间点相比)。

[0495] 在一些情形下,门静脉高压症和/或醛固酮增多症的减少提供利尿作用和促尿钠排泄作用(参见实例6)。在一些实施例中,利尿作用和促尿钠排泄作用与腹水的(例如,总)排出(mobilization)(例如,改善)相关,诸如在本文所述的化合物的皮下治疗三天后。

[0496] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,有需要的)的腹水量,诸如在治疗5天后,如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的腹水量减少至少30%(例如,至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的腹水量减少不多于95%(例如,不多于90%、不多于85%、不多于80%、不多于75%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的腹水量减少约30%至约95%。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的腹水量减少约67%。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的腹水量减少约80%。在一些实施例中,将腹水量的减少与对照(例如,媒介物)和/或第一时间点进行比较。

[0497] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,有需要的)的尿量(排泄)(参见实例6)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,有需要的)的尿钠(排泄)(参见实例6)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗

剂,诸如化合物1)增加个体(例如,有需要的)的尿量和尿钠排泄,诸如在治疗的前24小时期间(参见实例6)。在一些情形下,尿量和尿钠排泄的增加(完全)排空个体(例如,有需要的)的腹膜腔中积累的腹水。在一些实施例中,尿量和尿钠排泄的增加提供个体(例如,有需要的)的腹水量的减少。在一些实施例中,在治疗24小时内,个体(例如,有需要的)的尿量和/或尿钠排泄增加。

[0498] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加尿量,如实例6中所述。在一些实施例中,将尿量与基础测量结果进行比较(并且大于基础测量结果),诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿量增加至少20%(例如,至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿量增加约75%。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿量增加至少100%(至少150%、至少200%、至少250%、至少300%、至少350%)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿量增加约430%。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿量增加至多750%(例如,至多500%、至多400%、至多300%)。在一些实施例中,在治疗的前4小时内,个体(例如,有需要的)的尿量增加。在一些实施例中,在治疗1天后,个体(例如,有需要的)的尿量增加。

[0499] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)提供个体(例如,有需要的)的正净液体平衡,诸如实例6中所述。在一些实施例中,个体(例如,有需要的)的尿量大于液体摄入。

[0500] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,有需要的)的尿钠排泄和/或尿钾排泄,诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钠排泄增加至少20%(例如,至少100%、至少250%、至少500%、至少750%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钠排泄增加至多1000%(例如,至多750%、至多500%、至多250%、至多100%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钠排泄增加约600%。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钾增加至少10%(例如,至少20%、至少30%、至少40%、至少50%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钾增加至多100%(例如,至多75%、至多50%、至多40%、至多30%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钾增加约20%。在一些实施例中,将尿钠排泄和/或尿钾排泄与基础测量结果进行比较(并且大于基础测量结果)。在一些实施例中,在治疗的前4小时内,个体(例如,有需要的)的尿钠排泄和/或尿钾排泄增加。在一些实施例中,在治疗1天后,个体(例如,有需要的)的尿钠排泄和/或尿钾排泄增加。

[0501] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,有需要的)的尿钾排泄,诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钾排泄减少至少10%(例如,至少20%、至少30%、至少40%、至少50%)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,

混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钾排泄减少至多100％(例如,至多75％、至多50％、至多40％、至多30％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿钾排泄减少约20％。在一些实施例中,将尿钾排泄与基础测量结果进行比较(并且大于基础测量结果)。

[0502] 在一些实施例中,在个体(例如,有需要的)中,尿钠排泄增加(诸如在治疗的前4小时内),并且尿钾排泄减少(诸如在治疗后5小时或更多小时)。

[0503] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,有需要的)的体重,诸如实例6中所提供。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的体重减少至少5％(例如,至少7％、至少9％、至少11％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的体重减少至多15％、至多13％、至多11％、至多9％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的体重减少约14％。在一些实施例中,将个体的体重与基础测量结果进行比较(并且小于基础测量结果)。在一些实施例中,在治疗约1天或更长时间(诸如3天)后,个体(例如,有需要的)的体重减少。

[0504] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少脾重,诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的脾重减少至少2％(至少4％、至少8％、至少12％、至少15％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的脾重减少至多20％(例如,至多18％、至多16％、至多14％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的脾重减少约16％。在一些实施例中,将个体的脾重与基础测量结果进行比较(并且小于基础测量结果)。在一些实施例中,在治疗约1天或更长时间后(诸如之后5天),个体(例如,有需要的)的脾重减少。

[0505] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低个体(例如,有需要的)的肌酐水平,诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的肌酐水平降低至少30％(例如,至少40％、至少50％、至少60％、至少70％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的肌酐水平降低至多80％(例如,至多70％、至多60％、至多50％、至多40％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使肌酐水平降低约50％。在一些实施例中,个体(例如,有需要的)的肌酐水平降低约80％。在一些实施例中,将个体的肌酐水平与基础测量结果进行比较(并且小于基础测量结果)。在一些实施例中,在治疗约1天或小时后(诸如之后约5至25小时),个体(例如,有需要的)的肌酐水平降低。

[0506] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平,诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平增加至少30％(例如,至少40％、至少50％、至少60％、至少70％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需

要的)的尿肌酐水平增加至多80％(例如,至多70％、至多60％、至多50％、至多40％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿肌酐水平增加约50％。在一些实施例中,个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平增加约80％。在一些实施例中,将个体的尿肌酐水平与基础测量结果进行比较(并且小于基础测量结果)。在一些实施例中,在治疗约1天或小时后(诸如之后约5至25小时),个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平增加。

[0507] 在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平,诸如实例6中所述。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平降低至少30％(例如,至少40％、至少50％、至少60％、至少70％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平降低至多80％(例如,至多70％、至多60％、至多50％、至多40％)。在一些实施例中,本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使尿肌酐水平降低约50％。在一些实施例中,个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平降低约80％。在一些实施例中,将个体的尿肌酐水平与基础测量结果进行比较(并且小于基础测量结果)。在一些实施例中,在治疗约1天或小时后(诸如之后约5至25小时),个体(例如,有需要的)的尿肌酐水平降低。

[0508] 在一些情形下,在治疗(诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)后)的前24小时内,在个体中鉴定出一种或多种利尿作用和/或促尿钠排泄作用,如实例6中所提供的研究中所述。在一些情形下,在治疗(诸如在皮下施用本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)后)的前24小时后,在个体中未鉴定出一种或多种利尿作用和/或促尿钠排泄作用,如实例6中所提供的研究中所述。在一些实施例中,在用此处所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)治疗24小时后,观察到尿量和钠排泄恢复至基线水平。在一些情形下,尿量和钠排泄恢复至基线水平是个体的腹膜腔中不再有过量液体(可供去除)的迹象。在一些情形下,在施用本文所述的化合物后,有极少液体超负荷或者钠或水潴留,诸如证明本文提供的化合物(诸如混合型V1AR激动剂拮抗剂(例如,化合物1))缺乏V2受体活性。

[0509] 在一些情形下,低钠血症是在用血管加压素受体激动剂(诸如特利加压素或去氨加压素)治疗期间观察到的潜在风险。在一些实施例中,皮下施用在此所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)不导致低钠血症,诸如尽管在第一剂量之后尿钠排泄显著增加(例如,相对于媒介物治疗的受试者)。在一些实施例中,在5天内重复施用本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)不导致低钠血症。在一些情形下,低钠血症在大鼠中被定义为血钠水平小于120mEq/L。

[0510] 在一些实施例中,施用本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)对与肾脏钠和水潴留相关的因素提供有益的作用,诸如而没有副作用或非特异性毒性。在一些实施例中,施用在此所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)对血管收缩提供亚最大作用,诸如证明有治疗有效性和安全性改善的双重益处,诸如通过过度血管收缩的风险降低。

[0511] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合

物1)减少个体(例如,有需要的)的门静脉高压症。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的门静脉压降低至少0.1mmHg(例如,至少0.5mmHg、至少1mmHg、至少2mmHg、至少3mmHg、至少4mmHg)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,有需要的)的门静脉压降低至多5mmHg(例如,至多4mmHg、至多3mmHg、至多2mmHg、至多1mmHg)。

[0512] 在一些实施例中,诸如在实例6中所提供的研究中所述,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加平均动脉压(MAP)(在皮下施用后),诸如在宽剂量范围(例如,10μg/kg至500μg/kg的化合物1)内,参见图34。在一些实施例中,诸如在实例6中所提供的研究中所述,MAP的增加达到峰值平台或治疗上限(例如,MAP增加约10至约15mmHg),参见图34。在一些实施例中,诸如在实例6中所提供的研究中所述,MAP的增加达到峰值平台或治疗上限(例如,MAP增加约10至约15mmHg),伴随PP降低(约2至约14mmHg),参见图34。在一些情形下,即使在剂量(例如,100μg/kg或500μg/kg的化合物1)增加5倍后,本文所述的化合物也不产生作用的有意义的进一步改变,诸如MAP的增加,参见图34。

[0513] 在其他情形下,施用完全非选择性(V2,V1a)受体激动剂(诸如特利加压素)提供MAP的显著更高的增加(并且超出10-15mmHg的治疗窗口),诸如尽管PP的降低与本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的那些类似,参见图34。

[0514] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压、动脉收缩压和动脉舒张压,诸如在皮下施用后(例如,参见图41A-图41C)。在一些情形下,血压最大增加的发生和幅度与个体(例如,哺乳动物)中本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的剂量相关,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)增加至少约10mmHg(例如,至少15mmHg、至少20mmHg、至少30mmHg、至少40mmHg),诸如在皮下施用后(例如,参见图43A)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)增加至多约50mmHg(例如,至多40mmHg、至多30mmHg、至多20mmHg、至多10mmHg),诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)增加约10mmHg至约50mmHg,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)增加约20mmHg,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)增加约40mmHg,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)增加约25mmHg,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)并且使增加维持至少75分钟(例如,至少150分钟、至少300分钟),诸如在皮下施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)提供个体(例如,哺乳动物)的与媒介物存在统计学差异的平均动脉压(MAP)的变化,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的

化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体(例如,哺乳动物)的MAP并且MAP没有恢复至基线值,诸如在皮下施用后。

[0515] 在一些实施例中,完全拮抗剂(诸如特利加压素)增加个体(例如,哺乳动物)的平均动脉压(MAP)(例如,参见图43B)。在一些实施例中,在静脉内施用后,完全拮抗剂(诸如特利加压素)增加平均动脉压(MAP),并且作用仅持续短的时间段,诸如小于90分钟(例如,不长于30、75或90分钟)(例如,参见图43B)。在一些实施例中,完全拮抗剂(诸如特利加压素)提供对MAP的瞬时作用(例如,参见图43B)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供跨50倍剂量范围的MAP的增加,在一些情形下,这可以代表对动脉压的最大作用。

[0516] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低个体(例如,哺乳动物)的心率,诸如在皮下施用之后,参见图41D。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的心率降低至少2%(例如,至少5%、至少10%、至少15%),诸如在皮下施用后(例如,参见图41D)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的心率降低至多20%(例如,至多15%、至多10%、至多5%),诸如在皮下施用后(例如,参见图41D)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的心率降低约5%,诸如在皮下施用后(例如,参见图41D)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)提供与个体(例如,哺乳动物)的心率的可测量的降低相关的MAP的变化,诸如在皮下施用后(例如,参见图41D、图43A)。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1),收缩压和舒张压的变化与个体(例如,哺乳动物)的MAP的变化相关,诸如在皮下施用后(例如,参见图41A-图41C)。

[0517] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有至少50分钟(例如,至少70分钟、至少90分钟、至少110分钟、至少130分钟)的终末半衰期($t_{1/2term}$),诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有至多150分钟(例如,至多130分钟、至多110分钟、至多90分钟、至多70分钟)的终末半衰期($t_{1/2term}$),诸如在皮下注射后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有约50至约150分钟的终末半衰期($t_{1/2term}$),诸如在皮下注射后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有约110分钟的终末半衰期($t_{1/2term}$),诸如在皮下注射后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有至少1分钟(例如,至少5分钟、至少10分钟、至少15分钟、至少20分钟)的消除半衰期($t_{1/2elim}$),诸如在静脉内施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有至多60分钟(例如,至多40分钟、至多20分钟、至多10分钟)的消除半衰期($t_{1/2elim}$)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有约1分钟至约40分钟的消除半衰期($t_{1/2elim}$)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体

(例如,哺乳动物)中具有约20分钟的消除半衰期($t_{1/2elim}$)。在一些实施例中,在皮下施用后化合物的终末半衰期($t_{1/2term}$)大于消除半衰期($t_{1/2elim}$)。

[0518] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有至少40%(例如,至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%)的生物利用度,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有至多75%(例如,至多70%、至多60%、至多50%、至多40%)的生物利用度。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有约40%至约70%的生物利用度。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有约60%的生物利用度。

[0519] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中具有与肾小球滤过率(例如,5-15mL/min/kg)类似的清除率,诸如在皮下施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)具有至少5mL/min/kg(例如,至少7mL/min/kg、至少10mL/min/kg、至少13mL/min/kg)的滤过率。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)具有至多25mL/min/kg(例如,至多22mL/min/kg、至多18mL/min/kg、至多15mL/min/kg)的滤过率。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)具有约20mL/min/kg的滤过率。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)具有约10mL/min/kg的滤过率。

[0520] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量,诸如在静脉内施用后(例如,参见图40A)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量减少至多60%(例如,至多55%、至多50%、至多45%、至多40%)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量减少至少10%(例如,至少20%、至少30%、至少40%、至少50%)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量减少约20%至约60%。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)使个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量减少约40%。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)减少个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量,小于血管加压素减少个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量,诸如在静脉内施用后,例如参见图40A。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在静脉内施用后使个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量减少约40%,并且血管加压素在静脉内施用后使个体(例如,哺乳动物)的皮肤血流量减少约90%,证明与完全非选择性(V2,V1a)激动剂(例如,血管加压素或特利加压素)相比,本文所述的混合型V1AR激动剂-拮抗剂(诸如化合物1)更适于静脉内施用,诸如通过减少阻止药物适于全身性递送的(显著)注射部位反应(例如,局部血管收缩)。在一些情形下,与血管加压素相比本文提供的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的皮肤血流量的更少的减少证明与血管加压素相比有更少的局

部血管收缩。

[0521] 在一些情形下,增加的血清乳酸水平是无氧代谢和组织缺氧的临床标记,并且被用作血管收缩和组织缺血的发展的替代标记。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)不(显著)增加个体的血乳酸浓度,诸如在静脉内施用后(例如,参见图40B)。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)不(显著)增加个体的血乳酸水平,而类似剂量的血管加压素显著增加个体的血乳酸水平,诸如在静脉内施用后(例如,参见图40B-图40C)。在一些情形下,血管加压素使个体的血乳酸水平增加至少2倍(例如,3倍、4倍),诸如在静脉内施用后(例如,参见图40B)。

[0522] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低血浆浓度(例如,线性地)(参见例如,图39A-图39B、图42A-图42B)。

[0523] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)增加个体的血液pH,诸如在静脉内施用后。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)降低个体的血液pH,诸如在静脉内施用后。

[0524] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至少20mL/kg(例如,至少40mg/kg、至少60mg/kg、至少80mg/kg、至少100mg/kg)的中央室的初始表观容积(V_c),诸如在静脉内施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至多150mg/kg(例如,至多130mg/kg、至多110mg/kg、至多90mg/kg)的中央室的初始表观容积(V_c),诸如在静脉内施用后。

[0525] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至少120mL/kg(例如,至少130mL/kg、至少140mL/kg、至少150mL/kg)的稳态分布容积(V_{ss}),诸如在静脉内施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至多200mL/kg(例如,至多180mL/kg、至多160mL/kg、至多140mL/kg)的稳态分布容积(V_{ss}),诸如在静脉内施用后。

[0526] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至少200ng/mL/mg/kg(例如,至少300ng/mL/mg/kg、至少500ng/mL/mg/kg、至少600ng/mL/mg/kg、至少700ng/mL/mg/kg)的最大血浆浓度(C_{max})/单位剂量,诸如在皮下施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至多1000ng/mL/mg/kg(例如,至多900ng/mL/mg/kg、至多700ng/mL/mg/kg、至多500ng/mL/mg/kg、至多400ng/mL/mg/kg)的最大血浆浓度(C_{max})/单位剂量,诸如在皮下施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至少5分钟(例如,至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟)的到最大血浆浓度的时间(T_{max}),诸如在皮下施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至多60分钟(例如,至多50分钟、至多40分钟、至多30分钟、至多20分钟)的到最大血浆浓度的时间(T_{max}),诸如在皮下施用后。

[0527] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物

1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至少40,000min·ng/mL/mg/kg(例如,至少45,000min·ng/mL/mg/kg、至少50,000min·ng/mL/mg/kg、至少55,000min·ng/mL/mg/kg、至少60,000min·ng/mL/mg/kg)的曲线下面积(AUC)/单位剂量,诸如在皮下施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至多70,000min·ng/mL/mg/kg(例如,65,000min·ng/mL/mg/kg、60,000min·ng/mL/mg/kg、55,000min·ng/mL/mg/kg、50,000min·ng/mL/mg/kg)的曲线下面积(AUC)/单位剂量,诸如在皮下施用后。

[0528] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至少10mL/min/kg(例如,至少12mL/min/kg、至少15mL/min/kg、至少18mL/min/kg)的表观总体清除率(CL/F),诸如在皮下施用后。在一些情形下,本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中提供至多30mL/min/kg(例如,至多28mL/min/kg、至多25mL/min/kg、至多22mL/min/kg、至多20mL/min/kg)的表观总体清除率(CL/F),诸如在皮下施用后。

[0529] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病的并发症(诸如腹水(例如,难治性腹水))的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0530] 在一些实施例中,本文所述的个体患有肝硬化门静脉高压症。在一些实施例中,本文所述的个体患有终末期肝病(ESLD)。在一些实施例中,本文所述的个体患有腹水。在一些实施例中,本文所述的个体患有难治性腹水。在一些实施例中,本文所述的个体已经患上作为ESLD的并发症的腹水。在一些实施例中,本文所述的个体已经患上作为ESLD的并发症的难治性腹水。

[0531] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)提供显著改善的治疗指数(例如,由更低的最大血管收缩作用和更低的组织缺氧风险引起),诸如当与完全(V1A)受体激动剂相比时。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)提供由完全激动剂产生的最大血管收缩的约一半,诸如而没有任何伴随的缺血体征。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)是(临床上)有效的血管收缩剂(例如,具有有利的益处/风险概况,诸如具有低器官毒性至无器官毒性)。

[0532] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的终末期肝病(ESLD)的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0533] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的ESLD的并发症的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0534] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的腹水的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0535] 在一些实施例中,个体患有难以治疗的形式的腹水。在一些实施例中,个体患有复发性腹水。在一些实施例中,个体患有非反应性腹水。在一些实施例中,个体患有部分反应性腹水。在一些实施例中,个体患有治疗抵抗性腹水。在一些实施例中,个体患有治疗非反

应性腹水。在一些实施例中,个体患有利尿剂抵抗性腹水。在一些实施例中,个体患有利尿剂难治性腹水。

[0536] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(例如,有需要的)的难治性腹水的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0537] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(诸如已经患上作为肝硬化的并发症的腹水的个体)的腹水的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0538] 在一些实施例中,本文提供了治疗个体(诸如已经患上作为肝硬化的并发症的肝肾综合征-急性肾损伤(HRS-AKI)的个体)的急性HRS-AKI的方法,方法包括向个体施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0539] 在一些实施例中,个体患有肝病(ESLD)。在一些实施例中,个体患有作为终末期肝病(ESLD)的并发症的腹水。在一些实施例中,个体已经患上作为终末期肝病(ESLD)的并发症的难治性腹水。

[0540] 在一些实施例中,个体患有(例如,失代偿期)肝硬化。在一些实施例中,个体患有失代偿期肝硬化。在一些实施例中,个体患有失代偿期肝硬化伴腹水。

[0541] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约5μg至约55μg。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约8μg至约50μg。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约20μg至约35μg。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约25μg至约35μg。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约30μg。在一些实施例中,在一段时间内(诸如在数小时内(例如,连续持续长达24h))施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续数天(例如,长达10天)。

[0542] 在一些实施例中,向个体静脉内施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,通过静脉内输注向个体施用化合物1或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0543] 在一些实施例中,向个体皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,通过皮下注射向个体施用化合物1或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0544] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约5μg/h或更多。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约55μg/h或更少。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约5μg/h至约55μg/h。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约8μg/h至约50μg/h。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约20μg/h至约

35μg/h。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约25μg/h至约35μg/h。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的治疗有效量为约30μg/h。

[0545] 在一些实施例中,在第一天和第二天向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,在第一天后的一天或多天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,在第一天个体接受初始(例如,静脉内输注)剂量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,在第一天个体接受初始(例如,静脉内输注)剂量的本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)以使个体适应血管收缩,然后诸如在第二天接受第一指定(例如,皮下)治疗剂量。

[0546] 在一些实施例中,以约0.01毫克(mg)或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.1mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.3mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.45mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.6mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.9mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约10mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约20mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约30mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约40mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约50mg或更多的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.01mg至约50mg的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.01mg至约10mg的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。在一些实施例中,以约0.01mg至约1mg的量向个体(例如,有需要的)施用本文提供的化合物。

[0547] 在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.01毫克(mg)或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.1mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.3mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.45mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.6mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.9mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约10mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约20mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约30mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约40mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约50mg或更多。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.01mg至约50mg。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.01mg至约10mg。在一些实施例中,初始(例如,静脉内输注)剂量为约0.01mg至约1mg。

[0548] 在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.01毫克(mg)或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.1mg或更多。在一些

实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.3mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.45mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.6mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.9mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约10mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约20mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约30mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约40mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约50mg或更多。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.01mg至约50mg。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.01mg至约10mg。在一些实施例中,在初始剂量之后(例如,皮下)施用的剂量为约0.01mg至约1mg。

[0549] 在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的初始(例如,静脉内输注)剂量为低剂量。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的初始(例如,静脉内输注)剂量为约5μg/h至约15μg/h的剂量。在一些实施例中,本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)的初始(例如,静脉内输注)剂量为约8μg/h的剂量。

[0550] 在一些实施例中,在第一天向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)(例如,通过静脉内输注)持续约4h至约8h的时间段。在一些实施例中,在第一天向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)(例如,通过静脉内输注)持续约6h的时间段。

[0551] 在一些实施例中,在第一天向个体施用第一剂量的化合物或其药学上可接受的盐,并且在第二天向个体施用第二剂量。在一些实施例中,第一剂量和第二剂量包含相同量的化合物或其药学上可接受的盐。

[0552] 在一些实施例中,以约0.01毫克(mg)/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.1mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.3mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.45mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.6mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.9mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约10mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约50mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约100mg/天或更多的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约100mg/天或更少的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合

物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约50mg/天或更少的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约10mg/天或更少的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约1mg/天或更少的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.1mg/天或更少的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.01mg/天至约100mg/天的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.01mg/天至约10mg/天的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,以约0.01mg/天至约1mg/天的量向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。

[0553] 在一些实施例中,在多天(例如,持续5天)向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,方法包括在一天或多天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,在随后几天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,方法包括在连续几天和/或非连续几天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,方法包括在一天或连续多天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,方法包括在一天或非连续多天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,方法包括在第一天后的一天或连续多天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,方法包括在第一天后的一天或非连续多天向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0554] 在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续至少两天。在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续五天或更多天。在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续十天或更多天。

[0555] 在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续一周或更长时间。

[0556] 在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续一个月或更长时间。

[0557] 在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续一年或更长时间。

[0558] 在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续长达11天,诸如持续在第一天后的长达10

天。在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续4至10天。在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续在第一天后的4至10天。在一些实施例中,方法包括向个体(例如,皮下)施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)持续长达9天。在一些实施例中,天是连续几天。在一些实施例中,天是非连续几天。在一些实施例中,方法包括在24h时间段内向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)(例如,经由连续静脉内输注)。

[0559] 在一些实施例中,方法包括每天在24h时间段内经由连续静脉内输注向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)(持续长达9天)。在一些实施例中,方法包括向个体皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)(例如,持续长达5天)。在一些实施例中,以多达约2毫克(mg)/天的量向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,以约0.2mg/天至约2mg/天的量向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,以约0.5mg/天至约1.5mg/天的量向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。在一些实施例中,以约1.2mg/天的量向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)。

[0560] 在一些实施例中,个体(例如,本文所述)接受本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)的重复皮下注射。在一些实施例中,每日一次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,每日一次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续两天或更多天。在一些实施例中,每日一次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续三天或更多天。在一些实施例中,每日一次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续四天或更多天。在一些实施例中,每日一次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续五天或更多天。

[0561] 在一些实施例中,每日两次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,每日两次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续两天或更多天。在一些实施例中,每日两次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续三天或更多天。在一些实施例中,每日两次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续四天或更多天。在一些实施例中,每日两次向个体(例如,本文所述)皮下施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)持续连续五天或更多天。

[0562] 在一些实施例中,经由皮下推注注射向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。

[0563] 在一些实施例中,经由皮下输注向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物

或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。在一些实施例中,经由连续皮下输注向个体(例如,本文所述)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1)。

[0564] 除非另外说明,否则用于皮下施用的组合物意指当皮下施用时适于活性剂或API(例如,化合物1)的全身性递送的组合物。

[0565] 除非另外说明,否则配制意指包含赋形剂(诸如稳定剂或稀释剂)的组合物。

[0566] 除非另外说明,否则本文提供的本文所述的化合物(例如,化合物1)的重量(例如,剂量)是基于化合物的游离碱(例如,不是化合物的药学上可接受的盐)计算的。在一些情形下,向接受本文提供的治疗的个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)的可接受的盐。

[0567] 在一些情形下,接受本文所述的治疗的个体在接受治疗时和/或之后实现本文所述(诸如实例中所述)的一个或多个结局测量结果。在一些情形下,接受本文所述的治疗的个体满足实例中提供的一项或多项入选标准。在一些情形下,接受本文所述的治疗的个体满足实例中提供的每项入选标准。在一些情形下,接受本文所述的治疗的个体未能满足实例中提供的一项或多项排除标准。在一些情形下,接受本文所述的治疗的个体未能满足实例中提供的每项排除标准。在一些实施例中,向接受本文所述的治疗的个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1),直到满足一个或多个主要和/或次要结局测量结果,诸如实例中提供的主要和/或次要结局测量结果。在一些情形下,向个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1),直到连续几天(例如,连续2天或更多天)个体具有1.5毫克(mg)/分升(dL)或更低的sCr值。在一些实施例中,向个体(例如,本文所述)(例如,皮下)施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐(例如,化合物1),至少直到个体的sCr值恢复至正常(例如,基线)。

[0568] 除非另外说明,否则可以在向接受本文所述的治疗的个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)之前立即、之前几小时、之前几天或之前几周测量本文所述的测量结果(诸如sCr、MAP的测量结果等)。

[0569] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr的降低。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr的大大降低。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr的显著降低。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr值的约10%或更多的降低,诸如与治疗前的基线测量结果相比。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr值的约50%或更少的降低,诸如与治疗前的基线测量结果相比。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr值的约10%至约50%的降低,诸如与治疗前的基线测量结果相比。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr值的约20%至约50%的降低,诸如与治疗前的基线测量结果相比。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr值的约30%至约50%的降低,诸如与治疗前的基线测量结果相比。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有sCr值的约40%至约50%的降低,诸如与治疗前的基线测量结果相比。在一些情形下,与用其他治疗选择治疗后sCr值的降低相比,在用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐)治疗后sCr值的降低显著更多。

[0570] 在一些实施例中,向接受本文所述的治疗的个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐),直到个体连续几天具有1.5毫克(mg)/分升(dL)或更低的sCr值。在一些实施例中,向接受本文所述的治疗的个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)或药学上可接受的盐(例如,乙酸盐),直到个体连续2天或更多天具有

1.5mg/dL或更低的sCr值。

[0571] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体的平均动脉压(MAP)增加。在一些实施例中,与治疗前的基线测量结果相比,接受本文所述的治疗的个体的MAP增加。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体的MAP增加(例如,与治疗前的基线测量结果相比)约15mmHg或更少。

[0572] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体的平均动脉压(MAP)降低。在一些实施例中,与治疗前的基线测量结果相比,接受本文所述的治疗的个体的MAP降低。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体的MAP降低(例如,与治疗前的基线测量结果相比)约15mmHg或更少。

[0573] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体的MAP在很大程度上(例如,显著地)保持不变(例如,与治疗前的基线测量结果相比)。在一些实施例中,与治疗前的基线测量结果相比,接受本文所述的治疗的个体的MAP在很大程度上(例如,显著地)保持不变。

[0574] 在一些情形下,本文提供了调节个体(例如,有需要的)的平均动脉压(MAP)的方法,方法包括:(a)(例如,静脉内或皮下)施用有效量的第一化合物或其药学上可接受的盐,第一化合物是血管收缩剂(例如,血管加压素受体1A(V1AR)激动剂(例如,选择性V1AR激动剂));以及(b)(例如,静脉内或皮下)施用第二化合物(例如,V1AR拮抗剂(例如,选择性V1AR拮抗剂)或血管舒张剂)或其药学上可接受的盐,其中第二化合物充分阻断第一化合物(对个体)的(局部)血管收缩作用,从而向个体的循环系统和/或内部器官(例如,肾脏)提供第一化合物的充分摄取。在一些情形下,诸如在施用之后,第一化合物使施用部位附近或施用部位处的一个或多个血管收缩,从而防止第一化合物向个体的内部器官(例如,肾脏)的充分摄取。在一些情形下,向个体同时施用第一化合物和第二化合物。在一些情形下,施用第二化合物减少第一化合物的局部血管收缩作用,但是不减少第一化合物对个体的内部器官(例如,肾脏)的血管收缩作用。在一些情形下,施用第二化合物减少第一化合物的局部血管收缩作用,使得治疗有效量的第一化合物被递送至个体的内部器官(例如,肾脏)。在一些情形下,个体患有ESLD。在一些情形下,个体患有腹水。在一些情形下,个体患有难治性腹水。在一些情形下,个体患有急性肾损伤(AKI)。在一些情形下,个体患有肝肾综合征(HRS)(例如,HRS-1型、HRS-2型、HRS-非AKI(HRS-NAKI)或HRS-慢性肾病(HRS-CKD))。在一些情形下,个体患有HRS-AKI。

[0575] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在治疗前(诸如在随机化时(诸如在治疗前几天))具有高达35的终末期肝病模型(MELD)得分。

[0576] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在治疗前(诸如在随机化时(诸如在治疗前几天))具有高达约500mg/dL的蛋白尿。

[0577] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在治疗前(诸如在随机化时(诸如在治疗前几天))在2升(L)或更少时具有至少约90%的氧流量。

[0578] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在治疗前(诸如在随机化时(诸如在治疗前几天))在2升(L)时具有至少约90%的脉搏血氧计读数。

[0579] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有高达140mmHg的收缩压。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有高达100mmHg的舒张压。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体具有140mmHg或更低的收缩压和100mmHg或更低的舒张压。在一些情

形下,在治疗前(诸如在随机化时(诸如在治疗前几周))测量个体的收缩压和/或舒张压。

[0580] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体正在接受白蛋白。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体正在接受白蛋白,并且在治疗前已经进行适当的利尿剂停用。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体正在接受白蛋白,并且在治疗前几天已经进行适当的利尿剂停用。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体正在接受白蛋白,并且在治疗前至少48h已经进行适当的利尿剂停用。

[0581] 在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体缺乏持续的肾功能改善。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在利尿剂停用后缺乏持续的肾功能改善。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在用白蛋白进行血浆扩容后缺乏持续的肾功能改善。在一些实施例中,接受本文所述的治疗的个体在利尿剂停用和用白蛋白进行血浆扩容后缺乏持续的肾功能改善。

[0582] 在一些情形下,接受本文所述的治疗的个体需要本文所述的治疗。

[0583] 虽然已经在本文中示出并描述了本发明的优选实施例,但对本领域技术人员将清楚的是此类实施例仅通过举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应当理解,本文所述的本发明的实施例的各种替代方案可以用于实践本发明。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并且由此覆盖在这些权利要求及其等效物的范围内的方法和结构。

[0584] 实例

[0585] 实例1:在静脉内(IV)和皮下(SC)施用后混合型V1AR激动剂-拮抗剂在健康人和大鼠中的耐受性、药代动力学(PK)和药效学(PD)

[0586] 概况

[0587] 概括地说,在通过静脉内输注和皮下(推注)注射向健康大鼠和人施用包含本文所述的化合物(例如,混合型V1AR激动剂-拮抗剂,诸如化合物1)的组合物后,测量化合物的全身性暴露。另外,在通过静脉内输注和皮下(推注)注射向健康大鼠和人施用组合物后,测量全身性作用,诸如平均动脉压(MAP)的调节。

[0588] 虽然在静脉内输注和皮下(推注)注射后观察到的全身性作用是可比较的,但在接受皮下(推注)注射组合物的个体中测量到更多的不良事件。总体上,化合物被通过静脉内输注接受组合物的个体良好耐受。

[0589] 在通过皮下(推注)注射施用组合物后,在健康人和大鼠中测量到大量的代谢物(M1-完全(V1a)激动剂)。具体地,在健康人和大鼠两者中,在皮下(推注)注射组合物后测量到约80%-90%的代谢物M1。相比之下,在静脉内输注组合物后几乎没有测量到M1。如本文所讨论,已知本文所述的完全血管加压素受体激动剂(例如,特利加压素)当皮下施用时引起(危急)不良事件。因此,在皮下(推注)注射后化合物向完全激动剂(M1)的大量代谢转化提供在静脉内输注与(皮下)推注注射后健康个体中组合物的耐受性概况之间的差异的解释。以下所述的另外的研究展示出在皮下施用包含本文所述的混合型V1AR激动剂-拮抗剂(诸如化合物1)的组合物后减少完全激动剂(M1)形成的方式。

[0590] 试验设计概要

[0591] 一项双盲、安慰剂对照、剂量组内随机化试验,其研究以静脉内输注和多次皮下注射施用的化合物1在健康男性和女性中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学。试验包括

两个治疗期,第1治疗期和第2治疗期(参见图1)。

[0592] 研究分两期进行,其中将第1期中的治疗以静脉内输注施用,并且将第2期中的治疗以皮下注射施用。试验包括5个递增剂量小组(panel),每个剂量小组包括8名健康受试者(6名接受活性剂,2名接受安慰剂)。每个剂量小组使用新的受试者队列。

[0593] 第1治疗期:受试者接受化合物1或安慰剂的6小时静脉内输注。在每个剂量水平下,将待输注的前两名受试者随机化以接受化合物1或安慰剂(各一名),最小观察期为24小时。如果如研究者所判断的,没有出现安全性问题,则根据随机化和以交错给药方式的方案,将该剂量组中的其余受试者随机化并且进行治疗。剂量递增包括0.1、0.3、0.45、0.6和0.9毫克(mg)的化合物1。

[0594] 第2治疗期:在2-18天的停药期(resting period)后,每名受试者接受与第1期相同的治疗,每日一次皮下剂量,持续5天。选择剂量以防止暴露超出静脉内暴露。由于更高剂量存在超出最大耐受剂量的风险,在0.3mg剂量小组后停止剂量递增。对于每名受试者,治疗期为2天加6天,并且从筛选访视到治疗后随访访视的研究的总持续时间不超出8周。在剂量组中的所有受试者完成后,SRC评价了化合物的安全性和耐受性。

[0595] 在双盲环境(即,未向参与研究的受试者或人员透露活性剂治疗或安慰剂治疗)中,将所有受试者分配到活性剂治疗或安慰剂。进行随机化和设盲以减少关于报告例如AE的任何偏差。

[0596] 选择在6小时内的单次静脉内输注和持续5天的每日一次皮下剂量作为施用途径和治疗持续时间(例如,以研究化合物1的全暂定剂量范围)。选择来自静脉内施用的同一受试者继续进行皮下施用,以获得所概述的小组中的生物利用度(F)的尽可能可靠的估计。

[0597] 待以每个剂量水平输注的前两名受试者是一名接受活性化合物1,并且一名接受安慰剂,最小观察期为24小时,以便降低与在早期临床开发中对物质的暴露相关的风险。考虑到研究受试者的安全性,选择对前一剂量水平进行安全性评估的序贯剂量递增设计。

[0598] 最初计划的递增剂量分别为0.1、0.3、1、3、6和10mg。在前述研究中,以6小时静脉内输注施用0.3mg导致C_{max}浓度高达约6ng/mL。基于来自前述研究的数据,估计计划的皮下(s.c.)剂量(0.1、0.3、1、3、6和10mg)达到但不超出相应静脉内输注获得的C_{max}水平。以皮下注射施用0.3mg导致C_{max}浓度高达约2.5ng/mL。剂量和/或输注速率可以基于来自SRC的建议进行调整。

[0599] 研究者仅在第2治疗期在第1天至第5天皮下施用研究药物之后立即,之后0.5、4和24小时评估注射部位反应。待评估的注射部位反应是红斑、疼痛、瘙痒、水肿、瘀伤和苍白,各自待评估为无、轻度、中度或重度。除了上述那些之外或持续超过24小时的注射部位反应被分类为不良事件(AE)。

[0600] 在第1期中,在筛选时,在第-1天,在给药前以及在开始静脉内施用化合物1后1、2、4、6、8、12和24小时收集用于临床化学参数的安全性实验室评价的血液样品。在筛选时,在第-1天以及在开始静脉内施用化合物1后6、12和24小时收集用于血液学和止血参数的血液样品。

[0601] 对于第2期中的皮下施用,在第-1天,在给药前,以及在施用化合物1后2和6小时以及在随访时收集用于临床化学参数的样品。在第-1天,以及第1天施用后2和4小时,在第2天-第4天给药前和施用后3小时,在第5天给药前和施用后2和6小时以及在随访时收集用于

血液学和止血参数的血液样品。记录实际取样时间。

[0602] 在第1期中,在筛选时,在第-1天,在给药前以及在开始静脉内施用化合物1后0-4小时、4-8小时、8-12小时和12-24小时的收集期时收集用于尿液分析参数的安全性实验室评价的尿液样品。对于第2期中的皮下施用,在第-1天、在给药前、在第1天至第5天施用化合物1后2和6小时以及在随访时收集尿液分析样品。通过试纸测试(dip-stick test)的方式在当地进行尿液分析。在试纸的任何结果异常的情况下,进行新的尿液测试。在试纸的任何结果异常且临床显著的情况下,要进行新的尿液测试。如果确认结果异常,则可以由研究者自行决定是否开始进一步检查。将临床上显著的异常发现报告为AE。测量化合物1在血浆和尿液中的代谢物模式。

[0603] 在健康大鼠中使用类似研究来评价在静脉内推注与皮下(推注)注射后化合物1的代谢物形成之间的差异。

[0604] 合格性

[0605] 研究的个体满足表1中提供的入选标准。

[0606] 表1

[0607]

入选标准
签署书面知情同意书
为健康男性和女性，18-45 岁
体重指数（BMI）为 18.5-32.0 kg/m^2（包含端值）
人免疫缺陷病毒（HIV）-1、HIV-2、乙型肝炎（表面抗原）、丙型肝炎抗体的血清学呈阴性

[0608]

根据病史、体格检查、12 导联 ECG、血压以及血液和尿液的实验室概况是健康的
收缩压和舒张压低于正常范围的上限，即< 140/90
在筛选时和在两期的第-1 天的妊娠测试呈阴性
同意在研究期间使用适当的避孕方法直到随访访视，如果不禁欲的话。适当的避孕方法包括避孕套、阴道隔膜、节育环（coil）（宫内节育器）、手术绝育、输精管切除术、口服避孕药、长效（depot）孕酮注射
在筛选时和在两期的第-1 天的尿液药物筛选和酒精呼气测试呈阴性
为非吸烟者或轻度吸烟者（平均每周< 7 支香烟），或者在研究开始之前> 6 个月停止吸烟或者变成轻度吸烟者且没有长期、重度吸烟（> 10 包年）的历史

[0609] 将具有表2中提供的排除标准中的任一项的个体排除在研究之外。

[0610] 表2

[0611]

排除标准
有肾系统、肝系统、胃肠系统、心血管系统、肌肉骨骼系统或妇科系统的临床上显著的疾病的存在或病史，或者有临床上显著的精神疾病、免疫性疾病、内分泌疾病或代谢性疾病的存在或病史
在最近 5 年内，患除了充分管理的皮肤的基底细胞癌和鳞状细胞癌之外的恶性疾病
为妊娠或哺乳的女性
有严重过敏或过敏反应的存在或病史
对化合物 1 配制品的任何组分有超敏感性
在筛选时或第-1 天有病史、体格检查、生命体征、12 导联 ECG、临床化学、血液学、止血、尿液分析中的任何临床相关异常发现，一名或多名研究者认为这可能会因受试者参与研究而使他/她处于风险中或在解释研究数据方面存在困难
在药物的 2 周或 5 个半衰期（以化合物 1 的剂量之前较长者为准）内摄入处方药、非处方药或草药。 允许根据标签服用对乙酰氨基酚、色甘酸盐和口服避孕药
在筛选前的最近 12 周或更长时间内摄入 IMP，如果研究者判断可能影响当前研究的结局的话

[0612]

在给药第一天前的最近 12 周内献血或大失血（≥ 500 mL）
在最近两年内有滥用酒精或药物的历史，或当前滥用酒精或药物
先前参与过此研究
有妨碍充分理解或合作的心智失能或语言障碍
研究者认为出于任何其他原因不适合参与研究

[0613] 如果在剂量小组中至少两名接受活性剂治疗的受试者中满足如通过第二次测量确认的表3中提供的预定标准中的一项或多项,则要终止剂量递增。

[0614] 表3

[0615]

排除标准
收缩压相对于基线值增加50％或更多
收缩压为180mmHg或更高
舒张压为105mmHg或更高
平均动脉压(MAP)为130mmHg或更高
心排血量降低25％或更多,如通过超声心动图估计的
有高血压危象的体征或症状

[0616] 受试者

[0617] 在此试验中筛选了85名受试者,将其中64名随机化并且给药。在第1期静脉内(i.v.)施用中,有5个剂量组(0.1、0.3、0.45、0.6和0.9mg),并且在第2期皮下(s.c.)施用中,有2个剂量组(0.1和0.3mg)。0.1mg和0.3剂量组(静脉内输注、随后皮下施用)最初包括8名受试者,其中6名接受活性剂治疗并且其中2名接受安慰剂。0.1mg剂量组中的所有受试者接受静脉内施用和皮下施用两者,而在0.3mg剂量组中,输注的6名受试者中仅3名继续皮下施用。0.45、0.6和0.9mg剂量组(静脉内施用)各自包括16名受试者,其中12名接受活性剂治疗并且其中4名接受安慰剂。0.1、0.45、0.6和0.9mg剂量组中接受活性剂治疗的所有受试者完成了试验,而0.3mg剂量组中接受活性剂治疗的1名受试者由于第1次皮下施用后的AE(1例肌钙蛋白I水平升高事件)而中止试验。由于在0.3mg剂量组中的3名受试者后决定终止皮下施用,因此其余3名受试者被定义为完成。接受安慰剂的所有受试者完成了试验。

[0618] 治疗

[0619] 在第1期中,受试者以恒定速率接受单次6小时静脉内输注化合物1或安慰剂。第一剂量小组的静脉内剂量是在前述试验中给出明显的药理学活性信号的最低剂量。在静脉内输注期间化合物1的计划剂量和实际剂量提供于表4中。通过使用活塞驱动的注射器自动输注泵进行施用。记录每名受试者的施用量。

[0620] 表4

[0621]

组	计划剂量(毫克(mg))	实际剂量(毫克(mg))
第1组	0.1	0.1
第2组	0.3	0.3
第3组	1*	0.45
第4组	3*	0.6
第5组	6*	0.9
第6组	10*	---

[0622] *由于预期的在较高剂量下超出最大耐受剂量的风险,女性和男性受试者两者在0.3mg剂量小组后的剂量递增变为以较小增量的递增(即,0.45、0.6和0.9mg)。

[0623] 在第2期中,受试者在腹部的不同位置处接受与第1期相同的治疗,每日一次的皮下注射,持续5天(表5)。基于来自先前试验的数据选择皮下剂量。

[0624] 表5

[0625]

组	计划剂量(毫克(mg))	实际剂量(毫克(mg))
第1组	0.1	0.1
第2组	0.3	0.3
第3组	1*	---
第4组	3*	---
第5组	6*	---
第6组	10*	---

[0626] *由于较高剂量超出最大耐受剂量的可能性,女性和男性受试者两者在0.3mg剂量小组后停止剂量递增。

[0627] 配制品

[0628] 在一些情形下,化合物1被配制为化合物1在具有甘露糖醇(例如,用于等渗性)的10mM乙酸盐缓冲液pH 4.5中的无菌制造的水溶液,1mg/mL至约10mg/mL。在一些情形下,将包含化合物1的配制品填充到玻璃小瓶(1.5mL可抽出体积)中,并且用橡皮塞和塑料盖密封。在一些情形下,在施用之前,将包含化合物1的配制品用0.9%氯化钠注射液稀释至适当的浓度。

[0629] 在一些情形下,将化合物1配制成试验用药品(IMP),如表6所展示。在一些情形下,将化合物1用5%右旋糖稀释至所希望的浓度,并且对于每个剂量组将安慰剂稀释至相同程度。

[0630] 表6

[0631]

	IMP	安慰剂
化合物1	10mg/mL	---
乙酸钠缓冲液	10mM,pH 4.5	10mM,pH 4.5
甘露糖醇	44.3mg/mL	47.2mg/mL

[0632] 目的和终点

[0633] 在一些情形下,研究的目的是表征静脉内给药与皮下给药之间的差异。在先前的单盲研究中,尽管施用相同剂量和类似暴露,但与静脉内施用相比,在皮下施用后观察到不良事件(AE)和药效学心血管变化的差异。

[0634] 在一些情形下,研究的目的是获得化合物1在健康受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效学的一般数据。

[0635] 在一些情形下,研究的目的是确定以连续静脉内输注施用的单剂量的化合物1的安全性和耐受性。

[0636] 在一些情形下,研究的目的是确定以每日皮下注射施用的多剂量的化合物1的安全性和耐受性。

[0637] 在一些情形下,研究的目的是确定化合物1的单剂量静脉内和多剂量皮下药代动力学。

[0638] 在一些情形下,研究的目的是研究化合物1在血浆和尿液中的代谢物模式。

[0639] 在一些情形下,研究的目的是研究化合物1在健康受试者中的药代动力学与药效学之间的关系。

[0640] 在一些情形下,研究终点是:生命体征(例如,卧位血压、脉搏和体温)、心电图(ECG)(例如,间期、节律和形态学)、心脏功能(例如,使用超声心动图的心排血量)、外周血流量/组织灌注(例如,通过皮肤颜色)、静脉血气(例如,乳酸)、尿排出量、临床化学、血液学、止血和尿液分析、不良事件(AE)(例如,类型、频率和强度)、药代动力学(例如,AUC、AUC_t、AUCτ、%Extrap AUC、C_{max}、t_{max}、CL、V_z、$t_{1/2}$、MRT、V_{ss}、F、Ae和CLR)以及血浆和尿液中的代谢物模式。

[0641] 结果

[0642] 总体上,当通过静脉内输注和皮下(推注)注射向健康个体施用时,化合物1被全身性递送并且产生全身性作用。然而,虽然在通过静脉内输注向健康人施用化合物1后,几乎没有发生M1的形成(例如,约0-15%)(图44,小图A),但在通过皮下(推注)注射施用化合物1后,在健康人中化合物1和M1的浓度是约等摩尔的(图44,小图B)。具体地,人和大鼠数据两

者表明,在皮下(推注)注射后,约80%-90%的化合物1转化为M1(例如,在皮下空间中)。这些结果证明,在皮下(推注)注射而非静脉内输注后形成大量的M1(完全(V1)激动剂),提供了为什么与通过静脉内输注接受化合物1的健康人相比,经由皮下(推注)注射施用化合物1的健康人经历更多不良事件的解释。

[0643] 耐受性和不良事件(AE)的总结:

[0644] 在第1期中在静脉内输注后,在接受活性剂治疗的48名受试者中的35名中发生94例治疗中出现的不良事件(TEAE),并且在接受安慰剂的16名受试者中的5名中发生8例TEAE。在第2期中在皮下施用后,在接受活性剂治疗的9名受试者中发生87例TEAE,并且在接受安慰剂的4名受试者中的3名中发生4例TEAE。在第1期中,由接受活性剂治疗的34名受试者报告的TEAE中的87例和由接受安慰剂的3名受试者报告的TEAE中的6例被认为是药物不良反应(ADR)(例如,被评估为合理可能地与治疗相关)。由0.1mg剂量组中的1名受试者报告的一例AE被判断为是严重的。没有发生危急AE,并且任何AE也没有导致死亡或试验中止。在第2期中,由接受活性剂治疗的9名受试者报告的所有87例TEAE和由接受安慰剂的3名受试者报告的所有4例TEAE被认为是ADR。由0.1mg剂量组中的3名受试者报告的3例AE和由0.3mg组中的1名受试者报告的2例AE被判断为是严重的,并且由0.3mg组中的1名受试者报告的1例AE被判断为是危急的并且导致此受试者的试验中止。没有AE导致死亡。在女性以及男性中并且在静脉内施用以及皮下施用期间的大多数TEAE具有轻度或中度强度。六例事件被报告为具有重度强度;在静脉内输注0.1mg后报告的一例心动过缓事件,在皮下施用0.1mg后报告的3例腹痛事件,以及1例腹痛事件和1例背痛事件(两者由同一受试者在皮下施用0.3mg后报告)。在皮下施用0.3mg后报告的一例肌钙蛋白I水平升高事件被报告为是危急的。

[0645] 药代动力学:

[0646] 静脉内:在所有剂量组中,在6小时静脉内输注后达到最大血清浓度的中值时间在5与6小时之间(参见图2)。AUC和C_{max}随着剂量的增加而增加,并且AUC和C_{max}的剂量比例性分析指示在0.1-0.9mg剂量范围内两个参数有比例性。与其他剂量组(其具有约1.2-1.3小时的类似平均$t_{1/2}$)相比,在0.6和0.9mg剂量组中的调和平均终末半衰期略微更长(约1.5和1.7小时)。其他非剂量依赖性药代动力学参数在五个剂量之间是可比较的。

[0647] 化合物1静脉内输注的药代动力学结果示于表7中。

[0648] 表7

[0649]

	0.1 mg (N = 5)	0.3 mg (N = 6)	0.45 mg (N = 12)	0.6 mg (N = 11)	0.9 mg (N = 12)
	AUC (h*ng/mL)				
平均值 (SD)	7.01 (1.00)	24.9 (3.62)	34.5 (5.05)	47.5 (9.60)	72.5 (10.7)
几何平均值	6.96 (14)	24.6 (14)	34.1 (15)	46.5 (21)	71.8 (15)

[0650]

（CV%）					
Min；Max	6.16；8.73	20.4；30.3	25.7；43.0	29.1；66.8	55.8；95.3
C_{max}（ng/mL）					
平均值（SD）	1.19（0.12）	4.49（0.66）	6.26（0.90）	8.45（1.52）	12.8（2.02）
几何平均值（CV%）	1.18（10）	4.45（15）	6.20（15）	8.32（18）	12.7（16）
Min；Max	1.09；1.39	3.55；5.30	4.76；7.83	5.66；11.7	9.26；16.5
t_{max}（h）					
平均值（SD）	5.4（0.5）	5.2（1.2）	5.0（1.0）	5.4（0.9）	5.3（1.2）
中值	5.0	5.5	5.0	6.0	6.0
Min；Max	5.0；6.0	3.0；6.0	3.0；6.0	3.0；6.0	3.0；6.0
$T_{1/2}$（h）					
平均值（SD）	1.3（0.4）	1.3（0.3）	1.4（0.3）	1.5（0.2）	2.0（0.7）
调和平均值	1.2	1.2	1.3	1.5	1.7
Min；Max	0.9；1.7	1.0；1.7	0.8；1.7	1.3；1.9	1.1；3.2
总 CL（L/h）					
平均值（SD）	14.5（1.8）	12.3（1.7）	13.3（2.1）	13.2（3.0）	12.7（1.8）
几何平均值（CV%）	14.4（14）	12.2（15）	13.2（15）	12.9（22）	12.5（15）
Min；Max	11.5；16.2	9.9；14.7	10.5；17.5	9.0；20.6	9.4；16.1
肾 CL（L/h）					
平均值（SD）	0.87（0.07）	0.66（0.09）	0.89（0.28）	0.95（0.23）	0.95（0.39）
几何平均值（CV%）	0.87（9）	0.66（15）	0.84（41）	0.93（26）	0.89（39）
Min；Max	0.78；0.92	0.52；0.76	0.36；1.23	0.56；1.31	0.49；1.92
V_{ss}（L）					
平均值（SD）	21.8（2.2）	15.0（3.9）	15.5（3.2）	16.3（6.3）	15.5（2.4）
几何平均值（CV%）	21.7（10）	14.5（30）	15.2（21）	15.4（33）	15.3（15）

[0651]

Min；Max	19.6；25.0	9.0；19.2	10.5；22.3	10.7；32.3	12.7；19.3

[0652] 皮下:在第1次和第5次施用后,AUC和C_{max}都随着剂量的增加而增加(参见图3A和图3B),在0.3mg剂量组中终末半衰期略微更长(参见表8)。在任何剂量组中,在重复施用后,没有化合物1积累的迹象(参见表8)。在第1次和第5次皮下施用后,在0.1和0.3mg剂量组两者中,中值t_{max}为大约0.3-0.4小时(参见表8)。根据第1期中的静脉内数据和第2期中的重复皮下施用来估计化合物1的绝对皮下生物利用度。在重复皮下注射后化合物1的生物利用度被估计为18%。化合物1皮下注射的药代动力学结果示于表8中。在第1次和第5次施用的皮下剂量后AUC和C_{max}的剂量比例性分析指示仅在第5剂量后C_{max}可能有剂量比例性,而第1次和第5次施用后的AUC以及第1次施用后的C_{max}指示大于且高于成比例。

[0653] 表8

[0654]

	第 1 次施用		第 5 次施用	
	0.1 mg	0.3 mg	0.1 mg	0.3 mg
AUC（h*ng/mL）				
n	3	3	2	2
平均值（SD）	0.88（0.19）	7.90（5.01）	0.70（0.02）	3.36（2.69）
几何平均值（CV%）	0.87（22）	6.40（109）	0.70（3）	2.77（113）
Min；Max	0.73；1.10	2.33；12.0	0.69；0.72	1.46；5.26
C_{max}（ng/mL）				
n	6	3	6	2
平均值（SD）	0.46（0.17）	2.99（2.03）	0.43（0.14）	1.52（0.79）
几何平均值（CV%）	0.43（41）	2.45（98）	0.42（28）	1.42（58）
Min；Max	0.24；0.72	1.01；5.07	0.32；0.69	0.97；2.08
t_{max}（h）				

[0655]

n	6	3	6	2
平均值（SD）	0.3（0.1）	0.4（0.5）	0.3（0.1）	0.4（0.2）
中值	0.3	0.3	0.3	0.4
Min；Max	0.3；0.5	0.1；1.0	0.1；0.5	0.3；0.5
$t_{1/2}$（h）				
n	3	3	2	2
平均值（SD）	1.1（0.2）	1.6（0.7）	1.0（0.3）	1.4（0.6）
调和平均值	1.1	1.4	1.0	1.3
Min；Max	1.0；1.4	1.1；2.4	0.8；1.2	1.0；1.9

[0656] 药效学：

[0657] 舒张压(静脉内)：在静脉内输注期间响应于所有五个剂量的化合物1舒张压增加(图4A和图4B)，在约2小时后达到平台。绝对增加以及相对增加在所有剂量之间是可比较的，对于0.1、0.3、0.45、0.6和0.9mg剂量，最大平均增加分别为15(25％)、16(24％)、12(17％)、13(19％)和12(19％)mmHg，个体间变化很大。在输注结束之后，舒张压在约两小时内恢复至接近基线值。

[0658] 舒张压(皮下)：在皮下施用后，在0.1mg和0.3mg剂量组两者中舒张压有可逆的增加，所有施用类似(图5A和图5B)。在5天的施用内，对于0.1和0.3mg剂量，最大平均增加分别为16-21(30％-40％)和8-16(10％-22％)mmHg(图5A和图5B)，然而个体间变化大。5次施用中的每一次后的平均绝对水平和平均变化类似，没有显示此药效学作用的累积效应或致敏/脱敏的迹象。

[0659] 收缩压(静脉内)：与舒张压相比，化合物1对收缩压的作用在绝对方面以及相对方面不太显著，对于0.1、0.3、0.45、0.6和0.9mg剂量，静脉内输注后的最大平均增加分别为13(13％)、12(11％)、12(11％)、12(11％)和13(13％)mmHg，所有剂量的增加是可比较的(图6A和图6B)。

[0660] 收缩压(皮下)：在皮下施用0.1和0.3mg剂量后，收缩压有可逆的增加，然而与舒张压相比不太显著(图7A和图7B)。在5天的施用内，对于0.1和0.3mg剂量，最大平均增加分别为10-17(11％-18％)和4-19(4％-17％)mmHg，然而个体间变化大。在5次施用中的每一次后类似的平均绝对水平和平均变化表明此药效学作用没有累积效应或致敏/脱敏。

[0661] 平均动脉压：在静脉内输注和皮下注射后平均动脉压的总体变化与舒张压的情况类似(图8A和图8B)(例如，因为在计算中，后者参数与收缩压相比具有更大的权重)。在5天的皮下施用内，对于0.1、0.3、0.45、0.6和0.9mg剂量，静脉内输注后的最大平均增加分别为13(18％)、14(18％)、12(14％)、13(15％)和12(16％)mmHg，并且对于0.1和0.3mg剂量，为14-18(21％-27％)和6-18(6％-21％)mmHg。

[0662] 脉率：在静脉内输注后以及在重复皮下施用后观察到脉率的可逆降低(图9A、图9B、图10A和图10B)。对于0.1、0.3、0.45、0.6和0.9mg剂量，静脉内输注后的最大平均降低分别为17(25％)、17(21％)、17(23％)、13(19％)和14(21％)bpm。在5天的皮下施用内，对于

0.1和0.3mg剂量,降低分别为18-20(26%-29%)和16-21(22%-28%)bpm。在输注结束后,脉率快速恢复至基线。在输注期间,接受安慰剂治疗的受试者的脉率也显示出小的降低(图9A、图9B、图10A和图10B)。

[0663] 外周血流量:在静脉内输注后,主要在0.45、0.6和0.9mg剂量组中,在接受活性剂治疗的18名受试者中报告了苍白。总体上,在静脉内输注结束后约4-6小时,皮肤颜色恢复至正常。在静脉内输注后30和90分钟,在0.45mg剂量组中,在1名受试者中报告了充血。在第1剂量后在皮下剂量组(0.1mg和0.3mg)中约30%的受试者报告了苍白,皮肤颜色总体上在施用后4小时恢复至正常。在施用第2和第3剂量后的前2小时期间,两个剂量组中的单名受试者也报告了苍白,但是在第4次和第5次施用后没有报告。

[0664] 心排血量:与安慰剂相比,在接受活性剂治疗的受试者(除了在0.1mg剂量组中的受试者之外)中,在第1期中在静脉内输注期间心排血量降低,然而,评估的超声心动图参数没有明显的剂量相关趋势或变化。在0.1mg剂量组中,在静脉内输注后,一例中度心排血量降低事件被报告为AE。心排血量的变化都不满足预定义的停止标准。类似地,在皮下施用后,在两个剂量组中观察到接受活性剂治疗的受试者的心排血量参数的略微降低。在重复皮下施用后评估的任何超声心动图参数没有报告异常值。

[0665] 尿量:在任何剂量组中,在静脉内输注或皮下注射后,尿量没有明显的剂量相关趋势或变化。在女性和男性两者中的剂量组内观察到尿量的大的个体差异。

[0666] 化合物1在尿液中的排泄(静脉内):在所有五个剂量组中,在静脉内输注后长达24小时,化合物1在尿液中排泄。在每个剂量组中,在开始输注后4-8小时期间排泄最大量的化合物1(分别为约3、9、16、24和37μg)(图11)。总的来说,在静脉内施用后,少于10%的剂量在尿液中完整排泄。

[0667] 注射部位反应:接受活性剂治疗的数名受试者报告了轻度严重程度的红斑、苍白和瘙痒,大多数事件在皮下(推注)注射后立即发生。在施用后30min,在0.1mg剂量组中,1名受试者报告了中度水肿和轻度疼痛。

[0668] 化合物1在尿液中的排泄(皮下):在皮下注射后,在注射第1和第5 0.1mg剂量后的长达8小时,并且在第1和第5 0.3mg剂量后长达24小时,化合物1在尿液中排泄。在两个剂量组中,在第1次和第5次施用后的前4小时期间,都排泄最大量的化合物1(图12A和图12B)。在第1次施用后,分别排泄约2和3μg化合物1,并且在第5次施用后排泄约0.3和1.5μg(图12A和图12B)。总的来说,少于5%的剂量在尿液中未变化地排泄。

[0669] 代谢:使用高分辨质谱法对来自0.1、0.6和0.9mg静脉内剂量组和两个皮下组的人血浆的分析指示在静脉内和皮下施用后都存在活性代谢物M1(完全(V1a)激动剂),仅单次观察到代谢物M5。由于分析方法干扰,不可能分析人尿液中的代谢物。在静脉内施用后,代谢物M1仅以低浓度存在于0.6mg剂量组中的男性中的一名受试者和女性中的4名受试者中,而它存在于0.9mg剂量组中的所有女性和6名男性中的5名中,尽管有少数低于LOQ的例外(图44,小图A)。平均C_{max}刚好高于LOQ,在0.1-0.25ng/mL范围内,发生在大约5小时并且对应于约1%-2%的伴随化合物1浓度,调和平均终末半衰期为约4小时。相比之下,在皮下施用0.1mg和0.3mg化合物1后,在第一次以及最后一次施用后,在两个剂量组中,M1浓度和暴露与化合物1是可比较的(图44,小图B)(图13A、图13B、图3A、图3B;表9,与表7相比)。t_{max}为约0.5-1.5小时,调和平均终末半衰期为约1.5-2小时。代谢物M1(皮下注射)的PK变量的总结

示于表9中。

[0670] 表9

[0671]

	第 1 次施用		第 5 次施用	
	0.1 mg	0.3 mg	0.1 mg	0.3 mg
AUC（h*ng/mL）				
n	4	3	6	1
平均值（SD）	2.60（0.74）	7.55（3.79）	2.70（0.32）	11.35（--）
几何平均值（CV%）	2.51（30）	6.71（71）	2.68（12）	11.35（--）
Min；Max	1.71；3.50	3.20；10.2	2.39；3.10	11.35
C_{max}（ng/mL）				
n	6	3	6	2
平均值（SD）	0.93（0.22）	2.01（1.24）	1.01（0.23）	2.24（1.95）
几何平均值（CV%）	0.90（23）	1.63（107）	0.98（24）	1.76（134）
Min；Max	0.70；1.28	0.60；2.93	0.74；1.27	0.86；3.62
t_{max}（h）				
n	6	3	6	2
平均值（SD）	0.8（0.6）	0.8（0.3）	0.8（0.3）	1.5（0.7）
中值	0.5	1.0	0.8	1.5
Min；Max	0.3；2.0	0.5；1.1	0.5；1.0	1.0；2.0
$t_{1/2}$（h）				
n	4	3	6	1
平均值（SD）	1.6（0.5）	2.0（0.5）	1.6（0.6）	2.1

[0672]

调和平均值	1.5	1.9	1.4	2.1
Min；Max	1.0；2.1	1.5；2.4	0.8；2.2	2.1

[0673] 实例2:有效且具选择性的混合型V1AR激动剂-拮抗剂

[0674] 在一些情形下,下文提供的结合数据证明,化合物1以其激动剂部分或其拮抗剂部分与给定受体结合,并且在化合物1占据的血管加压素受体群体中,一部分被激动剂部分占据而另一部分被拮抗剂部分占据,诸如导致受体的有效部分激动并且限制观察到的最大血

管收缩。

[0675] 方法和材料

[0676] 细胞系。用表达大鼠(r)或人(h)V1a、V1b、V2或OT受体的细胞系进行研究。对于用人受体的实验,使用稳定表达lacZ-Zeocin™融合基因的人胚肾(HEK)-flp-in细胞来进行hV1a和hV1b的表达。设计这些细胞与含有目的基因(此处为hV1a或hV1b)的Flp-ln™表达载体和Flp重组酶表达质粒pOG44一起使用。对于hV2和hOTR,使用瞬时表达hV2的HEK-293细胞。对于用大鼠受体的实验,使用内源性表达rV1a的A7r5大鼠胸主动脉平滑肌细胞(ATCC)、稳定表达rV1b的FLP-In293(HEK-293)细胞、用rV2瞬时转染的HEK-293细胞(ATCC)和瞬时表达rOTR的中国仓鼠卵巢(CHO)-K1细胞(ATCC)。

[0677] 细胞维持。在加湿气氛中在5% CO_2下在37℃下,将HEK-flp-in细胞维持在含有10%(v/v)热灭活胎牛血清(FBS)、4mM GlutaMAX™-I和25μg/mL潮霉素B的杜尔贝科改良伊格尔培养基(DMEM)中。用于hV1b表达细胞的培养基还含有100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素。在加湿气氛中在5% CO_2下在37℃下,将瞬时表达hV2的HEK-293细胞维持在含有10%(v/v)热灭活的FBS和4mM L-谷氨酰胺或GlutaMAX-I的DMEM中。在加湿气氛中在5% CO_2下在37℃下,将稳定表达hOTR的CHO-K1细胞维持在含有5%(v/v)热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺或GlutaMAX-I和900μg/mL G418硫酸盐的DMEM-F12中。在加湿气氛中在5% CO_2下在3℃下,将A7r5细胞维持在含有10%(v/v)热灭活的FBS、4mM GlutaMAX-1的DMEM中。在测定之前一天,使用胰蛋白酶EDTA将细胞从培养瓶中取出,收获在用于细胞培养的培养基中,并且接种到384孔(对于V1a)或96孔(对于其他受体)聚d-赖氨酸处理的板中,对于rV1a在20μL/孔中以7.5×10^4个细胞接种,对于hV1a在20μL/孔中以2.5×10^4个细胞接种,并且对于所有其他受体在100μL/孔中以$4\text{-}5\times10^4$个细胞接种。

[0678] 测试化合物。在基于细胞的功能性测定中使用化合物1(97.3%肽纯度)和AVP(参考激动剂)。将化合物在100% DMSO中制备为10mM储备浓度(或对于AVP为5mM),在-20℃下储存,并且允许就在测定前解冻。将化合物在细胞培养基中连续稀释为10×工作溶液。在每个研究中,还使用由补充有0.1%(v/v)DMSO的稀释培养基组成的空白作为对照。在0.1%下没有观察到DMSO的抑制作用。对于收缩性测定,将化合物1配制为在生理盐溶液(PSS;120mM NaCI,4.6mM KCI,1.5mM $NaH_2PO_4\cdot1H_20$,0.7mM Na_2HPO_4,11.5mM D-葡萄糖,25mM $NaHCO_3$,2.4mM $CaCI_2$,1.2mM $MgCI_2$[pH 7.35-7.45])中的23.5μM储备溶液。将储备溶液在PSS中连续稀释至这样的浓度,其允许在将化合物以从最低浓度到最高浓度的累积方式添加到测试装置中后进一步1/100稀释以获得最终测试浓度。

[0679] 基于细胞的功能性测定。为了检测由测试化合物与内源性rV1a受体或稳定表达的hV1a受体结合产生的活性,进行荧光成像板读数器(FLIPR)钙测定。简言之,在添加不同浓度的测试化合物后立即测量细胞内钙敏感染料的实时荧光。使用V1a的内源性配体AVP作为参考激动剂。使用报告基因测定来监测对人和大鼠V1b、V2和OT受体的激动剂诱导的活性。将表达目的受体的细胞用在响应于受体激活的转录调节元件的控制下的萤光素酶报告基因瞬时转染。在与不同浓度的测试化合物一起孵育5h后确定萤光素酶基因的表达。使用AVP作为V1b测定中的参考激动剂,使用去氨加压素(dDAVP)作为V2R测定中的参考激动剂,并且卡贝缩宫素是OT受体测定中的参考激动剂。对于V1a受体反应,确定实时钙迹线的曲线下面积,表示为相对荧光单位。对于V1b、V2和OT受体反应,萤光素酶活性以发光计数/秒表示。化

合物效力表示为产生半最大反应的浓度(EC_{50}),通过使用ActivityBase™软件对浓度-反应曲线进行四参数非线性回归分析来计算。功效相对而言表示为相对于每个测定的参考激动剂(对于V1a和V1b为AVP,对于V2R为dDAVP,并且对于OTR为卡贝缩宫素)的最大反应的最大可能作用百分比(%MPE)。

[0680] 动脉收缩性测定。从人肠系膜组织中分离出阻力动脉,并且将其在立体显微镜下精细解剖,同时浸泡在维持在37℃下的卡波金(carbogen)充气PSS中。将动脉段(2mm)固定在压力肌动描记器系统中的含有充气PSS的7mL组织浴槽中的两个玻璃套管之间。将动脉逐渐加压至60mmHg。动脉收缩性通过钾诱导的去极化来稳定,三次连续暴露于具有高钾浓度的溶液(具有124.34mM KCI而没有NaCl的PSS;124K+PSS),每次随后用充气PSS洗涤浴槽。然后生成化合物的累积浓度-反应曲线(CCRC)。将动脉浸泡在含有初始化合物浓度(0.1nM化合物1)的充气PSS中,并且当计算最终浓度时考虑已经在室中的化合物的量,将每个随后的剂量添加到浴槽中而不排干。所使用的浓度为0.1、0.3、1、3、10、32和100nM化合物1。在每个测试的动脉段中仅生成单个CCRC。收缩活性经由响应于每次124K+PSS去极化和每个化合物浓度的数字视频边缘检测来测量动脉外径而确定。在整个实验中,使用DMT血管采集套件软件连续收集血管直径数据。对于每次124K+PSS刺激或每个化合物浓度,收集数据,直到在进行下一实验步骤前判断血管直径已经达到平台。通过使用Microsoft Excel模板来分析每个动脉制剂的血管直径(以毫米计)。首先使用响应于三个124K+PSS去极化循环收集的数据来确定动脉稳定性。然后使用由最后一次刺激(第3次124K+PSS)诱导的收缩作为每个动脉的内部参考反应(即,100%收缩)以报告收缩活性。将不能用三个去极化诱导的收缩循环稳定的动脉排除在研究之外。

[0681] 结果

[0682] 基于细胞的功能性测定:当检查化合物1对hV1a受体的作用时,相对于AVP的活性,活性达到39%MPE的平均值,平均EC_{50}为0.71nM(表35),这表明化合物1作为V1a受体的部分激动剂起作用。%MPE在约1nM化合物1的浓度下趋于平稳,%MPE响应于浓度的进一步增加没有进一步增加(图36)。部分激动表明,用化合物1治疗导致患有门静脉高压症的个体的内脏血管系统的血管收缩,诸如减少门静脉血流量和压力,并且改善患者的全身性血流动力学,缺血风险比完全(V1a)激动剂低。此外,化合物1在宽范围的浓度下对hV1a受体具有选择性,与V1a受体相比,对hV1b、hV2和hOT受体的EC_{50}高得多(表35)。对于大鼠血管加压素受体的效力和活性,观察到类似结果(表36)。化合物1对hV1a和hV2受体的活性的剂量-反应曲线也不同,化合物1对hV1a显示出比对hV2高约600倍的效力(图37)。虽然与V1a受体(39%MPE)相比,化合物1对V2引起更高的最大反应(74%MPE),但这在比对V1a受体引起最大反应的最低浓度高约1000倍的浓度下发生(图37),在最低浓度下没有观察到V2反应。因此,在临床相关浓度下,化合物1对人V2受体几乎没有活性。

[0683] 表35

[0684]

		EC_{50}（nM）			%MPE		
受体	测试化合物	平均值	95% CI	N	平均值	95% CI	N
hV1a	化合物 1	0.71	0.45-1.1	12	39	31-47	13
	AVP	0.07	0.06-0.08	278	100	—	284
hV1b	化合物 1	134	92-194	9	72	66-78	9
	AVP	4.3	3.9-4.7	347	100	—	360
hV2	化合物 1	420	278-634	13	74	67-82	13
	AVP	0.05	0.04-0.07	120	95	92-97	137
hOTR	化合物 1	6.9	4.5-11	6	33	29-37	8
	AVP	15	9.1-25	4	106	81-130	4

[0685] 表36

[0686]

		EC_{50}（nM）			%MPE		
受体	测试化合物	平均值	95% CI	N	平均值	95% CI	N
rV1a	化合物 1	0.22	0.06-0.83	7	30	25-35	7
	AVP	0.08	0.06-0.09	197	100	—	206
rV1b	化合物 1	75	43-130	8	97	86-109	8
	AVP	16	14-18	37	100	—	38

[0687]

rV2	化合物 1	4.6	4.2-5.0	13	83	71-94	13
	AVP	0.04	0.03-0.05	67	98	96-101	63
rOTR	化合物 1	2.1	1.1-4.0	6	95	79-111	6
	AVP	0.93	0.48-1.8	10	82	74-160	17

[0688] 动脉收缩性测定:将人肠系膜阻力动脉用化合物1处理导致相对于用钾达到的最大去极化(预期接近由内源性配体AVP引起的收缩)减弱的最大反应(40.0%)(图38),这有助于证实化合物1作为V1a受体的部分激动剂起作用。

[0689] 实例3:在皮下输注后M1形成减少

[0690] 为了减少皮下施用后的代谢物(M1)形成,通过皮下输注向健康个体施用本文所述的化合物(例如,化合物1)。与皮下(推注)注射相比,在向健康大鼠和小型猪皮下输注包含本文所述的化合物(例如,化合物1)的组合物后,几乎没有发生代谢物M1的形成(例如,少于20%)。本文提供的结果证明,可以通过皮下输注包含本文所述的化合物(例如,化合物1)的组合物来显著减少代谢物(M1)形成。

[0691] 方案-在大鼠和小型猪中的单剂量皮下输注研究

[0692] 在24小时的时间段内向36只大鼠连续输注(经由微型渗透泵皮下)包含6毫克/毫

升(mg/mL)的化合物1的组合物。向每只大鼠施用200微升(μL)的组合物,总剂量为4.8mg/kg的化合物1。用于微型泵的切口在脊柱的颅右侧,可以插入套管针或止血钳以产生皮下袋,并且将泵插入皮下袋中,微型泵的递送端口指向颅侧。经由手术植入填充有测试物品的泵将剂量给予至中背区域。在插入植入物之后,将描绘围绕泵的4cm x 4cm区域,并且将其指定为测试部位。此后将根据需要描绘和标记测试部位。

[0693] 在不同时间点(包括0.25小时(h)、1h、3h、7h、24h、25h、27h和29h)从每只大鼠收集血液样品。使用经验证的分析程序分析血浆样品的化合物1和M1的浓度。

[0694] 使用类似方法来评价在皮下输注后小型猪中化合物1和M1的浓度。

[0695] 结果

[0696] 总体上,在大鼠和小型猪中的皮下输注研究证明,在皮下输注化合物1后M1形成大大减少(与皮下(推注)注射相比)。出乎意料的是,在大鼠和小型猪中在皮下输注后,少于约20%的化合物1转化为M1。没有报告相关不良事件。

[0697] 具体地,在向健康小型猪皮下输注化合物1后,几乎没有形成M1(图45-图48)。此外,M1形成在治疗的前24小时内相对较高,或者在整个研究持续时间内始终较低(图45-图48)。出乎意料的是,虽然将化合物1的剂量从约20微克/小时/千克(μg/h/kg)增加两倍至约60μg/h/kg没有显著减少小型猪中的M1形成(比较图45小图A与图45小图C),但当化合物1的剂量增加两倍并且输注速率降低时,在小型猪中观察到M1形成的显著减少(比较图46与图48小图B)。此外,在较低剂量下降低输注速率减少前24h内的M1形成(比较图46与图48小图A)。因此,这些结果证明,当以较高剂量和较低输注速率施用化合物1时,几乎没有形成M1,并且通过降低皮下输注速率可以实现M1形成的进一步减少。

[0698] 总的来说,本文所述的结果证明,皮下输注是可以用于在哺乳动物中减少M1形成的替代性皮下施用途径。

[0699] 实例4:皮下配制品开发

[0700] 缓冲液选择和缓冲液浓度

[0701] 如以上实例1中所讨论,发现在健康志愿者中皮下(推注)注射后的代谢物(M1-完全(V1a)激动剂)浓度和化合物1浓度是约等摩尔的(图44,小图B)。相比之下,在向健康志愿者静脉内输注化合物1后,几乎没有形成M1(图44,小图A)。本文描述了减少M1形成的一种或多种配制品。

[0702] 为了评价缓冲液浓度如何影响本文所述的部分V1a激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)的降解(诸如在存在胰蛋白酶的情况下),增加皮下配制品的缓冲液浓度。总体上,与较低的缓冲液浓度(诸如约10mM的浓度)相比,较高的缓冲液浓度(诸如约100mM的浓度)提供显著更高的母体化合物的回收百分比。在一些情形下,具有约10mM或更高的缓冲液浓度的组合物提供约60%或更高的母体化合物的回收百分比。在一些情形下,具有约100mM或更高的缓冲液浓度的组合物提供约90%或更高的母体化合物的回收百分比。

[0703] 方案

[0704] 为了模拟在局部皮下环境中(例如,皮下注射后)组合物的稀释浓度,使用针对pH和缓冲液浓度的作用的保守方法。

[0705] 例如,将包含化合物1的组合物用甘露糖醇、酸性缓冲液(乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐等)配制至目标pH(例如,3-7的pH)。使用用磷酸盐缓冲液pH 7.0的6x稀释液来模拟来

自注射体积的每个方向(上、下、左、右、前和后)的1体积体液。将胰蛋白酶添加到每个测试孔中。将每个测试孔在37℃下孵育30分钟。然后将每个测试孔用甲酸淬灭,并且分析母体回收百分比(%)和(胰蛋白酶)抑制%。

[0706] 将所有配制品用PBS(pH:7.4)以1比7稀释以模拟注射期间的皮下环境。

[0707] 结果

[0708] 乙酸盐、琥珀酸盐和柠檬酸盐缓冲液的回收百分比和胰蛋白酶抑制百分比示于表I-A和表I-B中。

[0709] 结果表明,具有约4-4.5的pH并且包含至少约30mM琥珀酸盐缓冲液的组合物提供约75%或更高的母体化合物(例如,化合物1)的回收百分比。另外,结果表明,具有约4-4.5的pH并且包含至少约30mM柠檬酸盐缓冲液的组合物提供约70%或更高的母体化合物(例如,化合物1)的回收百分比。此外,结果表明,具有约4-4.5的pH并且包含至少约30mM乙酸盐缓冲液的组合物提供约60%或更高的母体化合物(例如,化合物1)的回收百分比。

[0710] 总的来说,结果表明,较高的缓冲液浓度(例如,100mM)增加本文所述的皮下组合物中母体化合物的回收百分比。例如,在约100mM的缓冲液浓度下化合物1的回收提供约80%或更高的回收百分比,诸如在一些情况下化合物1的回收百分比大于90%。总体上,胰蛋白酶在具有较大缓冲液浓度的环境中受到更多的抑制。

[0711] 表I-A

[0712]

配制品	缓冲液强度和 pH 预稀释度	pH（预消化物）	% 回收	% 抑制
1	未稀释的 10 mM 磷酸盐（pH 7.0）	6.87	53.5	n.d.
2	10 mM 乙酸盐（pH 4.5）	6.98	49.2	-4.3
3	30 mM 乙酸盐（pH 4.5）	6.67	60.2	6.7
4	50 mM 乙酸盐（pH 4.5）	6.38	66.4	12.9
5	100 mM 乙酸盐（pH 4.5）	5.5	84.3	30.8
6	10 mM 乙酸盐（pH 4.0）	6.92	52	-1.5
7	30 mM 乙酸盐（pH 4.0）	6.49	64.5	11
8	50 mM 乙酸盐（pH 4.0）	6.03	75.8	22.3
9	100 mM 乙酸盐（pH 4.0）	4.97	92.1	38.6

[0713]

[0714] n.d.:未确定

[0715] 表I-B

[0716]

配制品	缓冲液强度	pH（配制品）	pH（预消化物）	% 回收	% 抑制
10	10 mM 磷酸盐	7	6.82	51.5	n.d.
11	10 mM 琥珀酸钠	4.59	6.81	51.9	0.4
12	30 mM 琥珀酸钠	4.57	6.26	67.4	15.9
13	50 mM 琥珀酸钠	4.51	5.71	79.2	27.7
14	100 mM 琥珀酸钠	4.5	5.14	90.0	38.5
15	10 mM 琥珀酸钠	4.07	6.72	57.4	6.0
16	30 mM 琥珀酸钠	4.01	5.91	78.1	26.6
17	50 mM 琥珀酸钠	3.98	5.27	88.0	36.5
18	100 mM 琥珀酸钠	3.99	4.7	95.1	43.6
19	10 mM 磷酸盐	6.95	6.82	43.3	n.d.
20	10 mM 柠檬酸钠	4.48	6.65	47.3	4.0

[0717]

21	30 mM 柠檬酸钠	4.5	6.04	65.6	22.3
22	50 mM 柠檬酸钠	4.51	5.59	76.5	33.2
23	100 mM 柠檬酸钠	4.5	5.15	84.9	41.6
24	10 mM 柠檬酸钠	4	6.55	48.1	4.8
25	30 mM 柠檬酸钠	4	5.73	72.0	28.7
26	50 mM 柠檬酸钠	4.01	5.17	85.5	42.2
27	100 mM 柠檬酸钠	4	4.67	92.7	49.4

[0718] 在皮下施用后M1形成随着缓冲液浓度的增加而减少

[0719] 如以上所讨论,虽然在皮下施用本文所述的化合物(例如,化合物1)后可能形成不希望的代谢物(例如,M1),但可以通过使用较高的缓冲液浓度来显著减少此类代谢物的形成(在存在胰蛋白酶的情况下)。

[0720] 为了评价组合物的缓冲液浓度在哺乳动物(诸如大鼠)中如何影响部分V1a激动剂-拮抗剂(例如,化合物1)的降解,向大鼠皮下(推注)注射包含相对较高或较低缓冲液浓度的组合物。总体上,与包含较低缓冲液浓度(诸如约10mM的浓度)的组合物相比,较高的缓冲液浓度(诸如约100mM的浓度)提供显著减少的代谢物(例如,M1)形成。此外,与较低的缓冲液浓度(诸如约10mM的浓度)相比,较高的缓冲液浓度(诸如约100mM的浓度)总体上提供显著更高的母体化合物的生物利用度。

[0721] 结果

[0722] 结果表明,与具有相同pH但缓冲液浓度为约10mM的组合物相比,具有约4-4.5的pH并且包含约100mM或更多的缓冲液(例如,乙酸盐缓冲液、琥珀酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液)的组合物显著改善皮下(推注)注射后母体化合物(例如,化合物1)的生物利用度。

[0723] 另外,结果表明,与具有相同pH但缓冲液浓度为约10mM的组合物相比,具有约4-4.5的pH并且包含约100mM或更多的缓冲液(例如,乙酸盐缓冲液、琥珀酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液)的组合物总体上显著减少皮下(推注)注射后的代谢物(例如,M1)形成。

[0724] 总的来说,结果证明,与包含相对较低缓冲液浓度(例如,10mM)的组合物相比,包含相对较高缓冲液浓度(例如,100mM)的组合物具有更好的母体化合物(例如,化合物1)的PK概况(例如,生物利用度)。例如,在通过皮下(推注)注射施用具有约10mM缓冲液浓度的组合物后,化合物1的生物利用度为约13%。相比之下,在通过皮下(推注)注射施用具有约100mM缓冲液浓度的组合物后,化合物1的生物利用度为约37%。另外,在通过皮下(推注)注射施用具有约10mM缓冲液浓度的组合物后形成的M1的相对量比在通过皮下(推注)注射施用具有约100mM缓冲液浓度的组合物后形成的M1的相对量多至少约15%。在一些情况下,在通过皮下(推注)注射施用包含相对较高缓冲液浓度的组合物(与具有较低缓冲液浓度的组合物相比)后,形成的M1的相对量少约50%。

[0725] 防腐剂

[0726] 添加剂(诸如防腐剂)可以延长药物配制品(诸如本文所述的皮下配制品)的稳定性(例如,保质期)。相比之下,静脉内组合物通常不需要防腐剂,因为它们是在现场配制的(例如,在施用组合物前不久)。

[0727] 方案

[0728] 在40℃下在短期稳定性研究中筛选四种防腐剂(间甲酚、苯酚、氯丁醇和苄醇)持续六周,如通过HPLC色谱图分析所测量。具体地,将防腐剂添加到5毫克/毫升(mg/mL)或10mg/mL具有约4.5的pH并且包含约10mM乙酸钠和约43.6mg/mL甘露糖醇的组合物中。通过回收率、纯度、降解和物理稳定性评价所得组合物。在一些情形下,将回收率、纯度、降解和物理稳定性与具有约4.5的pH并且包含约10mM乙酸钠和约43.6mg/mL甘露糖醇的对照组合物进行比较。

[0729] 结果

[0730] 在间甲酚、苯酚、氯丁醇和苄醇中,间甲酚在六周时间段期间具有更好的浓度回收

率和纯度概况。例如,当组合物的浓度增加到10mg/mL时,间甲酚维持类似浓度回收率和纯度,而其他三种防腐剂展现出较低的浓度回收率和纯度。在40℃下持续两周,与对照组合物相比,间甲酚和苯酚配制品中存在略微更多的杂质。在40℃下持续两周,氯丁醇和苄醇配制品展现出存在较高水平的降解产物和杂质。在40℃下持续两周,在间甲酚和苯酚配制品中没有观察到新的杂质。相比之下,在40℃下持续两周,在氯丁醇和苄醇配制品中观察到新的杂质。在40℃下持续六周,所有配制品是澄清且无色的。选择间甲酚作为本文所述的皮下(例如,推注或输注)组合物的防腐剂。

[0731] 实例5:混合型V1AR激动剂-拮抗剂在动物中的药代动力学和药效学分析

[0732] 总体上,本文所述的健康大鼠和猴中的PK/PD结果提供了本文所述的化合物的混合型激动剂-拮抗剂活性的另外的支持。具体地,在静脉内和皮下(推注)注射后,本文所述的化合物(例如,化合物1)被全身性递送至健康大鼠和猴两者中,如通过所报告的全身性作用(例如,平均动脉压(MAP)的变化)所证明。此外,在通过皮下(推注)注射施用化合物的个体中观察到注射部位反应,诸如发红、皮肤刺激、红斑或痂。此类注射部位反应可以通过在注射部位处形成本文所述的完全激动剂(例如,M1)来解释,进一步突出了皮下施用本文所述的化合物后M1形成的不希望性。

[0733] 材料和方法

[0734] 在健康大鼠中的药代动力学

[0735] 使用大鼠模型作为评估化合物1的PK/PD的模型。研究各自使用四只成年雄性Sprague Dawley大鼠来进行,将这些大鼠在实验前在自由获取食物和水的受控环境中饲养≥3天。将化合物1溶解于5%甘露糖醇中,并且对于两个研究,在大鼠中静脉内和皮下施用配制品后≤2h施用。

[0736] 静脉内(IV)施用

[0737] 经由颈静脉(用于化合物施用)和颈动脉(用于血液收集)对四只大鼠进行插管。将含有三种化合物(包括化合物1)的溶液(盒式给药)注射到颈静脉导管中(0.1mg/mL每种化合物,0.3mL/动物;标称剂量为0.1mg/kg化合物1)。在施用后2、6、10、15、20、30、45、60、90和120min使用自动血液取样系统(Instech实验室自动血液取样装置,第2代)收集血液样品。

[0738] 皮下(SC)施用

[0739] 经由颈动脉对四只成年雄性Sprague Dawley大鼠进行插管(用于血液收集)。将三种化合物(包括化合物1)通过皮下推注单独施用至每只动物背面的中腰区(平行单独施用每种化合物1.0mg/mL,0.3mL/动物;标称剂量为1.0mg/kg化合物1)。在施用后5、10、20、40、60、90、120、180、240和300min的标称时间使用如上所述的自动血液取样系统收集血液样品。使用K_2EDTA作为抗凝剂从全血制备血浆。样品的随后生物分析包括化合物提取和使用标准LC/MS方法确定血浆浓度。

[0740] 在健康大鼠中的药效学

[0741] 皮肤血流量和血乳酸

[0742] 使用总共48只成年雄性Wistar大鼠在多个实验中进行此研究。在研究当天,将化合物以允许以20μL/kg/min的输注速率施用所希望的剂量的浓度(0.15-150pmoL/μL)溶解于2.5%右旋糖和0.45%氯化钠中。经由静脉内导管以六个顺序递增的剂量输注化合物。一组施用媒介物的动物在整个研究中接受赋形剂,并且根据与施用化合物1的动物的剂量-反

应类似定时的间隔来报告数据。

[0743] 在实验当天,将动物麻醉并且安装仪器。进行气管造口术以允许辅助呼吸,并且放置三个导管。将激光多普勒探针定位于动物的下腹部皮肤的剃毛部分上用于血流量测量。开始通气,并且记录皮肤血流量(SBF)的主要参数的基线读数。还记录次级参数的读数:(1)血乳酸浓度、(2)平均动脉压(MAP)和(3)血液pH。使用NOTOCORD-hem™(干细胞生物学与再生医学研究所(Instem))连续进行SBF和MAP的数据收集,并且在每个化合物剂量下采集血液样品并且立即使用i-STAT®计进行分析。

[0744] 在最终剂量施用后,将动物安乐死,并且记录最终SBF测量结果以检测在动物心脏停止搏动后来自流量探针的任何信号,以控制不归因于血流量的信号。在整个程序中监测动物体温、脉搏和通气充足性。

[0745] 生命体征

[0746] 使用六只成年雄性Sprague Dawley大鼠(年龄约11周)进行研究。压力导管是聚氨酯管,其延伸出装置主体并且插入下腹主动脉中。植入后立即给予一次术后镇痛注射(氟尼辛,5mg/动物;Finadyne®,先灵-葆雅公司(Schering-Plough)),并且以24h的间隔给予一次。将手术伤口用聚维酮碘(Vétédine®,威隆股份有限公司(Vetoquinol SA))消毒持续连续4天。在手术后,使动物在第一次研究施用(第0天)前恢复约2周。

[0747] 将动物使用拉丁方设计随机分配,并且根据表37中的时间表进行施用。

[0748] 表37

[0749]

	动物					
	1	2	3	4	5	6
第 0 天	对照	DL1	DL2	DL3	DL4	对照
第 4 天	DL1	DL2	DL3	DL4	对照	DL1
第 7 天	DL2	DL3	DL4	对照	DL1	DL2
第 11 天	DL3	DL4	对照	DL1	DL2	DL3
第 14 天	DL4	对照	DL1	DL2	DL3	DL4

[0750] 对照=0mg/kg/天;DL1=0.1mg/kg/天;DL2=0.6mg/kg/天;DL3=4.0mg/kg/天;DL4=20mg/kg/天,DL,剂量水平

[0751] 将动物在实验前在自由获取食物和水的受控环境中饲养≥8天,并且在遥测手术(通过连续吸入异氟烷麻醉;在氧气中诱导和维持麻醉)前禁食≥16h。在遥测手术与施用的第一天之间有≥13天。将发射器主体在无菌条件下植入腹腔中。

[0752] 用媒介物#2无菌生理盐水(0.9% NaCl)进行对照施用。将DL4的化合物1制备为在0.1%(v/v)乙酸注射用水溶液中的储备溶液。施用DL1、DL2和DL3的动物接受用无菌生理盐水(0.9% NaCl)稀释的储备溶液以达到所需浓度。

[0753] 每日至少观察动物两次。在施用当天,在施用之前和之后立即检查动物,并且在给药后(在≥4h分析时间点后)至少检查一次,以检测任何临床体征或对施用的反应。每周进行全面临床检查。

[0754] 使用NOTOCORD-Hem™软件收集并分析血流动力学参数和体温;分别以50和500Hz连续取样体温和动脉压信号。在第0天、第4天、第7天、第11天和第14天在施用前≥1.5h并且在施用后≥24h开始记录所有动物的体温和血流动力学参数。

[0755] 健康大鼠PD生命体征的遥测信息

[0756] 遥测系统由以下(国际数据科学公司(DSI);明尼苏达州圣保罗)可植入装置(型号TL11M2-C50-PXT)、信号接收器(型号RPC-1,位于每个笼的底部)、数据交换矩阵(型号DEM,集中来自所有动物的信号)、环境压力参考(型号APR-1,允许气压校正)和微型计算机(PC型,具有采集卡)组成。

[0757] 在健康猴(n=3)中的药代动力学和药效学

[0758] 静脉内和皮下化合物1施用的研究各自使用三只成年雄性食蟹猴来进行。对于两个研究,将化合物1溶解于盐水(0.9% NaCl)中,并且在配制后2h内施用。在给药之前和之后进行临床观察。静脉内施用

[0759] 技术人员每日监测动物的病患或痛苦的任何体征。经由导管(将其在注射后立即用盐水(约1mL)冲洗)推注施用化合物1(0.49mg/mL,0.5mL/动物,标称剂量为0.05mg/kg)。在给药之前将动物禁食食物和水,直到给药后≥3h。在给药前和施用后继续至180min的时间从股静脉或隐静脉收集血液样品(0.5mL,在EDTA中)。

[0760] 皮下施用

[0761] 研究使用三只成年雄性食蟹猴来进行。将猴称重,并且将化合物1在笼侧推注施用至动物的背部(4.88mg/mL,0.5mL/动物,标称剂量为0.5mg/kg)。在给药之前将动物禁食食物和水,直到给药后≥3h。

[0762] 在给药前和施用后继续至480min的多个时间从股静脉或隐静脉收集血液样品(0.5mL,在EDTA中)。作为PD分析的一部分,还测量乳酸浓度,并且从给药前、施用后15min、施用后40min、施用后90min、施用后180min和施用后360min样品作为EDTA全血收集,在收集后立即使用Lactate Plus(诺尔生物医药公司(Nova Biomedical))计进行测量。对于血液样品分析,从全血制备血浆。随后的生物分析包括化合物提取,随后是标准LC/MS方法以确定每个样品中的化合物浓度。

[0763] 化合物1相比于特利加压素在健康猴(n=6)中的药效学

[0764] 研究的活体部分使用六只非初用(non-naive)成年雄性食蟹猴在多个给药时期内来进行。先前(在研究开始前3-4周)将动物安装留置压力遥测装置,并且进行训练以限制在椅子上。动物可随意获取食物和饮用水。

[0765] 将测试品以40mg/mL的最大储备浓度溶解于水(化合物1)或盐水(0.9% NaCl;特利加压素)中,并且在-15℃下储存。在施用当天,将储备溶液在盐水中稀释。训练带有留置压力遥测装置的动物以限制在椅子上持续8h时间段。

[0766] 在施用当天,限制动物,并且在施用前≥2h开始连续收集遥测测量结果。获得动脉压(舒张压和收缩压)、心率和体温的基线值。在推注施用(对于化合物1为皮下,对于特利加压素为静脉内)后,在给药后8h内收集遥测测量结果。

[0767] 使用总共六只猴在19个给药时期(各四只动物)内收集本文报告的数据。将动物以交叉设计重复给药,每轮至少一只动物接受媒介物;接受媒介物的动物在各轮之间变化。在给药时期之间使用48h至72h的洗脱期。在给药前约1h(覆盖基线期)和给药后长达3h通过摄

像机观察动物。

[0768] 在一些情形下,本文提供的数据证明,本文所述的化合物(例如,化合物1)适于在个体(例如,哺乳动物)中皮下(例如,推注)施用,诸如在大鼠和猴中在不同剂量下。在一些情形下,本文提供的数据证明,本文所述的化合物(例如,化合物1)适于在个体(例如,哺乳动物)中静脉内(例如,推注)施用,诸如在不同剂量下。在一些情形下,本文提供的数据证明,本文所述的化合物(例如,化合物1)在个体(例如,哺乳动物)中是良好耐受的(例如,当皮下施用时),诸如在大鼠和猴中在不同剂量下。在一些情形下,本文提供的数据还证明,本文所述的化合物(例如,化合物1)增加个体(例如,哺乳动物)的MAP,这种增加随时间持续(例如,在皮下施用后)。在一些情形下,本文提供的数据还证明,本文所述的化合物(例如,化合物1)降低个体(例如,哺乳动物)的心率,诸如在皮下施用后。在一些情形下,收缩压(SBP)和舒张压(DBP)的变化反映出MAP的总体变化。在一些情形下,本文提供的数据还证明,本文所述的化合物(例如,化合物1)在健康个体(例如,与MAP增加(其不是由SBP相比于DBP的差异变化驱动的)一致的哺乳动物)中具有有差异的药理学概况。

[0769] 结果

[0770] 在静脉内和皮下施用后化合物1在健康大鼠中的药代动力学表征

[0771] 血浆浓度-时间曲线示于图39A和图39B中。对于静脉内施用,在120min后,平均血浆浓度以基本上线性的方式从约800ng/mL降低至2ng/mL。对于皮下施用,将平均(SD)血浆浓度相对于1.0mg/kg的剂量(n=4)归一化。化合物1的平均归一化血浆浓度最初为约100ng/mL,在30min后增加至大约300ng/mL,并且在300min后缓慢降低至大约50ng/mL。

[0772] 在静脉内和皮下推注施用后化合物1的PK参数示于表38中。对于进行静脉内施用的那些动物,来自在0.10mg/kg标称剂量下的四只动物的V_c、V_{ss}、$t_{1/2}$和CL的平均值为104mL/kg、164mL/kg、19min和10mL/min/kg。以下参数由化合物1的皮下施用(n=4,标称剂量为1.0mg/kg)得出:T_{max} 35min;$t_{1/2Term}$ 113min;AUC_∞/单位剂量59,965min·ng/mL/mg/kg;CL/F 19mL/min/kg;和F_{sc} 59%。

[0773] 在单剂量静脉内推注施用(盒式施用)之后,化合物1在成年雄性大鼠中是良好耐受的。经由平行单独施用,经由皮下推注施用,它也是良好耐受的。

[0774] 表38

[0775]

药代动力学参数	平均值 ±SD
静脉内推注	
V_c, mL/kg	104 ± 29
V_{ss}, mL/kg	164 ± 21
$t_{½Elim}$, min	19 ± 3

[0776]

CL，mL/min/kg	10 ± 1
皮下推注	
C_{max}/单位剂量，ng/mL/mg/kg	345 ± 116
T_{max}，min	35 ± 19
$t_{½Term}$，min	113 ± 31
AUC_{∞}/单位剂量，min·ng/mL/mg/kg	59,965 ± 29,227
CL/F，mL/min/kg	19 ± 7
F_{sc}，%	59 ± 29

[0777] CL,清除率;CL/F,表观总体清除率;F_{sc},在通过皮下剂量途径施用之后到达体循环的给药物质的分数(皮下生物利用度);$t_{1/2Elim}$,消除半衰期;$t_{1/2Term}$,终末半衰期;V_c,中央室的初始表观容积;V_{ss},稳态分布容积。

[0778] 化合物1被设计为选择性V1a部分激动剂,在单个分子中使用激动剂部分和拮抗剂部分以实现有效的部分激动,证明药理学概况有差异。在一些情形下,化合物1以其激动剂取向或拮抗剂取向与V1a受体结合,每个分子一次仅结合一个受体。在一些情形下,激动剂结构域与V1a受体的结合驱动所希望的血管收缩作用。在一些情形下,拮抗剂结构域以竞争性方式的结合防止V1a受体库的最大激活。化合物1的基于细胞的功能性测定为这种部分激动提供了支持,化合物对人或大鼠V2受体没有活性(如本文其他地方所述)。这种作用机制得到本文所述的药代动力学和药效学研究的结果的进一步支持。例如,在大鼠中皮下施用后化合物1的观察到的终末半衰期($t_{1/2Term}$)(113min)大于静脉内消除半衰期($t_{1/2Elim}$;在大鼠中为19min),并且在皮下给药后的生物利用度为59%。此外,在雄性Sprague Dawley大鼠中,化合物1的清除率与肾小球滤过率(GFR;5-15mL/min/kg)类似。此外,在SBF测定中,血管加压素显示出有效的完全(V1a)激动,而化合物1作为有效的部分V1a激动剂起作用(图40A-图40C)。

[0779] 在静脉内和皮下施用后化合物1在健康大鼠中的药效学表征

[0780] 皮肤血流量

[0781] 静脉内施用的结果示于图40A-图40C中。在静脉内施用化合物1和AVP后,SBF显示出剂量相关的降低(图40A)。化合物1和AVP的E_{max}(95% CI)分别为38.6%(34.6-42.7)和91.8%(85.5-98.0)。化合物1和AVP的ED_{50}(95% CI)分别为25.2pmoL/kg/min(15.1-35.4)和12.6pmoL/kg/min(9.18-16.0)。对于化合物1(n=11)和AVP(n=13),皮肤流量相对于基线的最大变化百分比(SEM)分别为-42.1%(3.9%)和-89.5%(1.9%)。

[0782] 这些数据显示化合物1和AVP两者有效降低麻醉大鼠的SBF;然而,AVP是有效的完全激动剂,而化合物1作为有效的部分激动剂起作用,相对于基线的最大降低为大约40%。

[0783] 血乳酸

[0784] 血乳酸浓度的剂量-反应示于图40B中。在以范围为10pmoL/kg/min至3000pmoL/kg/min的剂量施用化合物1(n=11)后,平均(SEM)血乳酸浓度没有增加。在施用AVP(n=13)后,平均(SEM)血乳酸浓度增加,从3pmoL/kg/min下的1.34mM(0.18)开始增加到600pmoL/

kg/min下的4.27mM(0.39)。

[0785] 在测试的最高剂量下,与化合物1和媒介物相比,在施用AVP后的血乳酸浓度显著升高(p<0.05;图40C)。因为血清乳酸水平的增加是无氧代谢和组织缺氧的临床标记,它们可以被用作严重血管收缩和组织缺血的发展的替代标记。在此研究中,无论剂量如何直至测试的最大剂量,化合物1对血乳酸水平没有作用,而AVP(血管加压素)显著升高血乳酸水平。

[0786] 动脉压

[0787] 在四个剂量(0.1、0.6、4.0和20mg/kg;图41A-图41D)下测试皮下施用的结果。与测试前值相比,在所有皮下施用化合物1的组中,动脉压值(平均血压、收缩压和舒张压[MBP/SBP/DBP]组成部分)有统计学上显著的增加,直至4h(在0.1mg/kg剂量下)、直至6h(在0.6和4.0mg/kg剂量下)和直至24h(20mg/kg;图41A-图41D)。对于动脉压的每个组成部分,增加的幅度类似。血压最大增加的发生时间和幅度两者依赖于化合物1的剂量。具体地,与平均动脉压组成部分的相应平均测试前值相比,分别在施用0.1和0.6mg/kg后1h和2h,最大增加为+22mmHg;在4mg/kg剂量后3h和4h,最大增加为+38mmHg;并且在20mg/kg剂量后4h,最大增加为+46mmHg。在24h时间点,所有血压组成部分仍然有约18%的升高。对于最高剂量水平(20mg/kg),在评价期结束时,动脉压值没有恢复至测试前值。

[0788] 心率

[0789] 与对照组(338和326bpm;图41D)相比,在3h和4h用4.0(分别为291和278bpm)和20(分别为306和285bpm)mg/kg剂量水平皮下施用化合物1之后观察到心率的略微降低。

[0790] 安全性和耐受性

[0791] 出于安全性考虑,在施用对照或化合物1的动物中在皮下施用之后没有发生死亡。在施用4和20mg/kg剂量水平的化合物1的六只雄性中的三只中,在注射部位处有局部反应。反应被描述为发红、皮肤刺激、红斑或痂。用不同剂量水平(直至20mg/kg)的化合物1的四次施用不影响体重增加。

[0792] 在静脉内和皮下施用后化合物1在健康猴中的药代动力学表征

[0793] 在静脉内施用之后,将平均(SD)血浆浓度相对于0.05mg/kg的剂量归一化(图42A)。在180min后,从约500至5ng/mL的降低基本上是线性的(n=3)。对于皮下施用,将血浆浓度相对于0.50mg/kg的剂量(n=3)归一化。如图42B所示,化合物1的平均归一化血浆浓度最初为约300ng/mL,在15min后增加至约400ng/mL,并且在480min后缓慢降低至约3ng/mL。

[0794] 在静脉内/皮下推注施用后化合物1的PK参数示于表39中。对于在0.05mg/kg标称剂量下的静脉内施用(n=4),V_c为45mL/kg,V_{ss}为153mL/kg,$t_{1/2Elim}$为44min,并且CL为4.6mL/min/kg。对于在0.5mg/kg标称剂量下的三只动物,来自皮下注射的相应PK参数如下,对于C_{max}、T_{max}、$t_{1/2Term}$、AUC_{∞}/单位剂量、CL/F和F_{sc}:801ng/mL/mg/kg;12min;70min;60,864min·ng/mL/mg/kg;19mL/min/kg;和30%。

[0795] 表39

[0796]

药代动力学参数	平均值 ±SD
静脉内推注	

[0797]

V_c，mL/kg	45 ± 23
V_{ss}，mL/kg	153 ± 42
$t_{½Elim}$，min	44 ± 5
CL，mL/min/kg	4.6 ± 1.8
皮下推注	
C_{max}/单位剂量，ng/mL/mg/kg	801 ± 220
T_{max}，min	12 ± 6
$t_{½Term}$，min	70 ± 4
AUC_{∞}/单位剂量，min·ng/mL/mg/kg	60,864 ± 25,980
CL/F，mL/min/kg	19 ± 11
F_{sc}，%	30 ± 21

[0798] CL,清除率;CL/F,表观总体清除率;F_{sc},在通过皮下剂量途径施用之后到达体循环的给药物质的分数(皮下生物利用度);$t_{1/2Elim}$,消除半衰期;$t_{1/2Term}$,终末半衰期;V_c,中央室的初始表观容积;V_{ss},稳态分布容积。

[0799] 本文提供的针对非人灵长类动物的药代动力学和药效学数据支持化合物1的有效的部分V1a激动。在静脉内施用后,在食蟹猴中化合物1的清除率与GFR(2-4mL/min/kg)类似。在猴中,在皮下施用后化合物1的观察到的$t_{1/2Term}$(70min)大于静脉内$t_{1/2Elim}$(44min),并且在皮下给药后的生物利用度为30%。

[0800] 化合物1(皮下)在健康猴中的药效学表征

[0801] 在这些动物中,血乳酸浓度是可变的,并且相对于化合物1皮下施用之前测量的浓度,在给药后15、40、90、180或360min时没有显著增加。给药前平均血乳酸浓度为2.8mM(+/-0.9),并且从15至360min,范围为2.0(±-1.0)至3.9(±-0.4)mM。

[0802] 皮下施用化合物1的结果展示于图43A-图43B中。化合物1显示出MAP相对于基线的增加(图43A),平均而言最大值在施用组中类似,并且在施用后5-15min时发生。对于0.01、0.05和0.5mg/kg,相应最大ΔMAP值为36.1±2.1、34.9±1.1和41.6±6.5mmHg。与施用媒介物的动物(媒介物皮下:给药后5min时最大ΔMAP=25.9±1.6mmHg)相比,施用化合物1的动物的ΔMAP是显著且持久的。在0.01、0.05和0.5mg/kg施用组中,高于20mmHg的相对于基线的增加分别持续施用后平均150、75和300min。

[0803] 在这些非人灵长类动物中,以在0.01与0.5mg/kg之间的剂量单次皮下推注施用化合物1引起动脉压的大的(例如,显著)增加。平均而言,在化合物1施用组中,MAP相对于基线的最大增加类似。相比之下,以在0.03与0.34mg/kg之间的剂量单次静脉内推注施用特利加压素对MAP产生强烈但瞬时的作用。

[0804] 在施用后30min与5h之间,对于0.01、0.05和0.5mg/kg组,MAP的平均增加分别如下:20.6、18.4和24.8mmHg。为了比较,在施用媒介物(皮下)的动物中,MAP的平均增加仅为0.8mmHg。显著地,在0.5mg/kg化合物1施用组中,在整个8h测量中,平均而言,ΔMAP维持高

于14mmHg。

[0805] 与施用媒介物的动物相比,在0.5mg/kg化合物1组中,在施用后5至420min,ΔMAP存在统计学差异。对于0.01和0.05mg/kg化合物1组,分别在施用后15至240min和15至210min,ΔMAP相比于施用媒介物的动物存在统计学差异。

[0806] 特利加压素诱导MAP相对于基线的增加,平均而言,在施用组中,最大值发生在施用后5-30min时(图43B)。以下分别为剂量0.03、0.09、0.17和0.34mg/kg的最大MAP值:29.6±3.6、29.9±6.2、50.8±5.6和41.2±7.5mmHg。静脉内施用媒介物的动物在给药后5min时显示出22.2±3.5mmHg的最大ΔMAP。与施用媒介物的动物相比,在0.03、0.09、0.17和0.34mg/kg施用组中,平均而言,MAP相对于基线的高于20mmHg的增加分别在施用后30、75或90min后没有持续。在30min与5h之间,在施用组中,随着剂量增加,MAP的平均增加分别为6.0、5.8、14.6和14.7mmHg;施用媒介物的动物增加3.5mmHg。在所有特利加压素施用组中,平均而言,到施用后150min(2.5h)时ΔMAP可忽略不计。

[0807] 在非人灵长类动物中,在化合物1施用后动脉压的增加随时间持续,并且伴随心率的可测量的降低。在跨50倍剂量范围的化合物1施用组中观察到MAP相对于基线的类似最大增加,在一些情形下,这可以代表此V1a受体部分激动剂对动脉压的最大作用。相比之下,在此研究中施用的剂量的特利加压素对MAP产生强烈但瞬时的作用,在施用组中,MAP相对于基线的最大增加发生在5-30min时,其到施用后150min(2.5h)时可忽略不计。

[0808] 对于每只动物和每个给药时期,收缩压、舒张压和平均动脉压、心率和体温的给药前值在通常根据ERBC验证数据观察到的值的正常范围内。当检查来自每个给药时期的视频记录时,在施用时或在施用后3h期间没有观察到临床体征。

[0809] 化合物1在健康个体中的耐受性

[0810] 虽然数只动物在皮下(推注)注射化合物1后经历注射部位反应,但在一些情形下,在所有测试的剂量水平下,向清醒大鼠单次皮下施用化合物1是良好耐受的。在以4和20mg/kg的剂量水平皮下施用化合物1之后3h和4h,研究动物显示出心率略微降低。心动过缓是对外周血管收缩的潜在反应,表明心率的变化与施用相关。然而,心率的这种降低与任何不良事件不相关,并且在此水平下,将不可能是临床上显著的。在施用测试的最高剂量之后≤24h,化合物1施用还诱导剂量相关的动脉压增加,这在临床上是不显著的。在非人灵长类动物中,没有注意到对体温的明显化合物1相关作用,并且在单剂量皮下和静脉内推注施用之后化合物1是良好耐受的。

[0811] 实例6:用皮下施用混合型V1AR激动剂-拮抗剂来治疗终末期肝病(腹水)

[0812] 以下所述的结果证明,在皮下施用后,本文所述的混合型V1a激动剂/拮抗剂(例如,化合物1)可以用于减少终末期肝病(ESLD)的体征和症状。

[0813] 两个研究(1)四氯化碳诱导的肝硬化和腹水大鼠模型和(2)胆管结扎和腹水大鼠模型证明,本文提供的化合物(例如,化合物1)具有与选择性V1a混合型激动/拮抗一致的生理活性。在一些情形下,本文提供的数据显示本文提供的化合物(例如,化合物1)减少个体(例如,有需要的)的门静脉高压症和醛固酮增多症,这种减少提供稳健的利尿作用和促尿钠排泄作用。这些作用与皮下治疗三天后腹水的排出相关。

[0814] 在一些情形下,化合物1提供对血管收缩的亚最大作用,诸如通过过度血管收缩的风险降低突出了治疗有效性和安全性改善的双重益处。在一些情形下,施用化合物1对与肾

脏钠和水潴留相关的因素产生所希望的有益作用,而没有明显的不想要的作用或非特异性毒性。

[0815] 从CCl_4诱导的腹水模型(研究1)获得的数据得到来自研究2(胆管结扎腹水大鼠模型)的数据证实。在一些情形下,研究2证明,腹水量和动物体重有统计学上显著的减少,并且尿量有显著的增加(相对于媒介物治疗的动物)。在一些情形下,化合物1的所希望的生理作用证明了其混合型激动/拮抗,并且在本文所述的不同体内模型中是一致的。

[0816] 研究1-四氯化碳(CCl_4)诱导的肝硬化和腹水大鼠模型

[0817] 在一些情形下,本文所述的CCl_4诱导的大鼠模型是用于治疗肝损伤和与其相关的并发症(诸如腹水)的ESLD模型。在一些情形下,本文所述的CCl_4诱导的大鼠模型是用于治疗与肝损伤相关的腹水的模型,其是ESLD模型。在一些实施例中,本文所述的CCl_4诱导的大鼠模型是失代偿期肝硬化模型。

[0818] 材料

[0819] 动物:使90只在接收时重200-220克的雄性Wistar大鼠(查尔斯河实验室(Charles River Laboratories),西班牙股份有限公司(Espana S.A))经受肝硬化诱导程序;通过每周两次(星期一和星期五)吸入施用高剂量CCl_4,并且将苯巴比妥(0.3g/L)添加到饮用水中。在一些情形下,此模型中的肝损伤是由肝脏中产生的肝毒性CCl_4代谢物引起的。在一些情形下,微粒体酶氧化系统的苯巴比妥诱导放大了肝坏死的强度。从44只患有腹水的肝硬化大鼠的治疗收集数据。在整个研究中,允许动物自由获取食物和水。

[0820] 研究设计

[0821] 研究由3个治疗队列组成,如表10所详述。将患上并维持腹水持续2周的动物随机分配到治疗组中。使用Ringer Braun盐水溶液作为媒介物。经由股静脉施用静脉内推注。队列1和队列2研究化合物1在患有腹水的肝硬化大鼠中诱导的肾排泄功能作用;队列3研究化合物1在患有腹水的肝硬化大鼠中诱导的血流动力学作用。

[0822] 表10

[0823]

队列	治疗组	施用	N
1	媒介物	200 μL/kg，皮下推注，q.d.持续 3 天	5
	化合物 1	100 μg/kg，皮下推注，b.i.d.持续 3 天	5
2	媒介物	200 μL/kg，单次静脉内推注	9
	化合物 1	100 μg/kg，单次静脉内推注	9
3	媒介物	200 μL/kg，单次静脉内推注	8
	化合物 1	100 μg/kg，单次静脉内推注	8

[0824] b.i.d(每日两次),每天两次;q.d.(每日一次),每天一次。

[0825] 实验方案

[0826] 在体内肝硬化腹水大鼠模型中评价化合物1的作用。此研究在医院门诊部(西班牙巴塞罗那)进行。收集测量结果和/或样品用于另外的实验参数(例如,水摄入、尿液渗透压摩尔浓度、血清样品、组织样品等),但是没有报告数据。

[0827] 队列1:将动物放置到代谢笼中进行连续尿液收集,并且通过皮下推注施用100μg/kg FE 204205或媒介物持续3天(关于细节参见表3)。在治疗之前(第0天)和在治疗施用过程中每日进行体重、尿量和尿钠含量的测量。在治疗3天后,通过抽吸测量腹水量,并且通过异氟烷过给药处死动物。

[0828] 队列2:将动物麻醉,并且对左股动脉和静脉进行插管。通过耻骨弓上切开暴露膀胱,并且进行插管用于尿液收集。经由颈静脉施用先导剂量的PAH(4mg/动物),随后恒定输注(2mL/h)含有4mg/mL PAH的林格溶液。在输注30分钟后,获得基线30分钟尿液收集用于尿量、尿钠含量、尿肌酐含量和PAH测量。在30分钟尿液收集的中间,经由股动脉导管获得血液样品(0.8mL)用于PAH和肌酐测量。然后通过单次静脉内推注向动物施用100μg/kg的化合物1或媒介物。在150分钟内进行五次30分钟尿液收集,在每次30分钟尿液收集的中间收集血液样品。在血液取样之后,将浓集细胞用林格溶液重构,并且在3分钟的时间段内再注射。

[0829] 队列3:将动物麻醉,并且对左股动脉和静脉进行插管。将股动脉导管与传感器连接用于平均动脉压(MAP)测量。分离右颈静脉,并且将导管放置在右心房中;经由左颈动脉入路使热电偶前进穿过主动脉弓以监测动脉内温度和心排血量(CO)。在多通道系统(Powerlab)中测量并记录MAP和CO。在使用弹簧式Hamilton注射器将200μL/动物的林格溶液(20℃-23℃)推注施用至右心房之后,通过热稀释来测量CO。产生中线腹部切口(2cm),并且通过回结肠静脉对门静脉进行插套管以测量门静脉压(PP)。通过股静脉给予林格溶液的恒定输注(2mL/h)。在输注30分钟后,记录PP、MAP、CO和全身性血管阻力(SVR)的基线30分钟值。在30分钟数据收集的中间,经由股动脉导管获得血液样品(0.8mL)用于血清醛固酮测量。然后通过单次静脉内推注向动物施用100μg/kg的化合物1或媒介物,连续记录MAP和PP;以30分钟间隔评估CO和SVR。在150分钟内记录PP、MAP、CO和SVR的五次30分钟数据收集,在每次30分钟数据收集的中间收集血液样品。在血液取样之后,将浓集细胞用林格溶液重构,并且在3分钟的时间段内再注射。

[0830] 结果

[0831] 将化合物1在3天内通过皮下推注每日施用两次(100μg/kg)(队列1)或者通过单次静脉内推注施用(100μg/kg)(队列2和队列3),诸如以在体内肝硬化和腹水大鼠模型中评估混合型V1AR激动剂-拮抗剂。在一些情形下,评估媒介物的作用以进行比较。

[0832] 皮下推注施用,每日两次,持续3天:对肾排泄功能的作用:在治疗之前(基础)和在施用过程中每日进行体重、尿量和尿钠含量的测量。在治疗3天后,通过抽吸测量腹水量。在治疗的前24小时观察到强的利尿作用(表11,图15)和促尿钠排泄作用(表12,图16)。图15是在治疗之前(基础)和治疗3天期间测量的每个治疗组中5只重复动物(n)的尿量的平均值±SEM。不可见的误差条包括在符号内,***p<0.001,与FE 204205治疗的组内的基础值相比,通过重复测量MANOVA和Newman-Keuls事后检验确定;###p<0.001,与治疗同一天的媒介物治疗的组相比,通过非配对t检验确定。图16是在治疗之前(基础)和治疗3天期间测量的每个治疗组中5只重复动物(n)的尿钠排泄的平均值±SEM。不可见的误差条包括在符号内,***p<0.001,与FE 204205治疗的组内的基础值相比,通过重复测量MANOVA和Newman-Keuls事后检验确定;###p<0.001,与治疗同一天的媒介物治疗的组相比,通过非配对t检验确定。

[0833] 表11

[0834]

尿量（mL/天）						
	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
治疗日	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
基础	9.7	2.2	5	6.1	0.8	5
第 1 天	51.6	4.8	5	3.7	0.6	5
第 2 天	21.8	7.5	5	6.6	1.2	5
第 3 天	16.6	7.5	5	6.5	3.1	5

[0835] 表12

[0836]

钠排泄（mEq/天）						
	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
治疗日	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
基础	0.6	0.2	5	0.3	0.1	5
第 1 天	8.2	1.1	5	0.2	0.1	5
第 2 天	1.1	0.2	5	0.5	0.2	5
第 3 天	0.3	0.1	5	0.6	0.2	5

[0837] 相对于媒介物治疗的动物,在化合物1治疗的动物中观察到动物体重减轻(表13,图17)(诸如根据观察到的利尿和尿钠排出增多)和腹水的显著排出(表14)。在治疗第1天观察到的体重减少在整个研究中维持。图17是在治疗之前(基础)和治疗3天期间测量的每个治疗组中5只重复动物(n)的动物体重的平均值±SEM。不可见的误差条包括在符号内,***p<0.001,与FE 204205治疗的组内的基础值相比,通过重复测量MANOVA和Newman-Keuls事后检验确定;#p<0.05,与治疗同一天的媒介物治疗的组相比,通过非配对t检验确定。

[0838] 表13

[0839]

体重（g）						
治疗日	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
基础	461	9	5	451	20	5
第 1 天	402	4	5	452	22	5
第 2 天	397	4	5	454	22	5
第 3 天	396	5	5	449	24	5

[0840] 表14

[0841]

腹水量（mL）						
	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
	6.0	4.8	5	18.6	5.1	5

[0842] 静脉内推注施用:对肾排泄功能的作用:在基线(时间0)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔进行尿量、尿钠含量以及尿液和血清中的肌酐含量的测量。使用肌酐测量结果作为确定GFR的标记。单剂量静脉内施用化合物1与肾灌注和肾排泄功能的显著改善相关。再次观察到利尿作用(表15,图18)和促尿钠排泄作用(表16,图19),以及相对于媒介物组,化合物1治疗组的GFR增加(表17,图20)。图18是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中6-9只重复动物(n)的尿量的平均值±SEM。不可见的误差条包括在符号内,*p<0.05,与FE 204205治疗的组内的基线值相比,通过重复测量MANOVA和Newman-Keuls事后检验确定;#p<0.05,##p<0.01,###p<0.001,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过非配对t检验确定。图19是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中6-9只重复动物(n)的尿钠排泄的平均值±SEM。不可见的误差条包括在符号内,*p<0.05,与FE 204205治疗的组内的基线值相比,通过重复测量MANOVA和Newman-Keuls事后检验确定;#p<0.05,##p<0.01,###p<0.001,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过非配对t检验确定。图20是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中3-9只重复动物(n)的GFR的平均值±SEM。#p<0.05,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过重复测量MANOVA和非配对t检验事后分析确定。

[0843] 表15

[0844]

尿量（μL/min）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	8.4	1.4	6	5.5	1.1	6
30	16.4	2.7	6	6.4	1.2	6
60	26.5	7.8	6	7.2	1.2	6
90	26.2	4.2	9	7.4	1.0	9
120	32.3	5.2	9	5.8	0.9	9
150	32.7	6.1	9	5.6	0.6	9

[0845] 表16

[0846]

钠排泄（μEq/min）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	0.4	0.1	6	0.3	0.1	6
30	1.1	0.2	6	0.3	0.0	6
60	4.1	1.5	6	0.4	0.1	6
90	5.3	1.2	9	0.5	0.1	9
120	7.0	1.3	9	0.5	0.1	8
150	7.2	1.7	9	0.4	0.1	9

[0847] 表17

[0848]

肾小球滤过率（mL/min）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	3.2	0.4	6	1.9	0.4	3
30	4.4	0.8	6	2.7	0.6	5
60	4.1	0.2	5	2.4	0.6	5
90	4.6	0.3	8	2.8	0.5	9
120	4.9	0.4	8	3.0	0.5	8
150	3.8	0.3	9	3.3	0.4	7

[0849]

[0850] 静脉内推注施用:血流动力学作用:在基线(时间0)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔进行PP、MAP、CO和SVR的测量。为了确定静脉内施用化合物1是否与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制相关,在化合物1治疗的动物相比于媒介物治疗的动物的子集中比较研究结束时的血清醛固酮水平。相对于媒介物治疗的动物,单剂量静脉内施用化合物1显著降低PP(表18,图21),降低CO(表19,图22),并且导致增加的MAP(表20,图23)和SVR(表21,图24)。图21是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中6-8只重复动物(n)的门静脉压的平均值±SEM。不可见的误差条包括在符号内,**p<0.01,***p<0.001,与FE 204205治疗的组内的基线值相比,通过重复测量MANOVA和Newman-Keuls事后检验确定;#p<0.05,##p<0.01,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过非配对t检验确定。图22是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中6-8只重复动物(n)的门静脉压的平均值±SEM。#p<0.05,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过重复测量MANOVA和非配对t检验事后分析确定。图23是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中5-7只重复动物(n)的平均动脉

压的平均值±SEM。#p<0.05,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过重复测量MANOVA和非配对t检验事后分析确定。图24是在基线(时间零)和治疗施用后150分钟内以30分钟间隔测量的每个治疗组中5-7只重复动物(n)的SVR的平均值±SEM。#p<0.05,与治疗后同一时间的媒介物治疗的组相比,通过重复测量MANOVA和非配对t检验事后分析确定。

[0851] 表18

[0852]

门静脉压时间过程（mmHg）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	14.1	0.8	8	14.3	0.4	8
30	13.9	0.7	7	14.1	0.6	6
60	12.8	0.6	7	13.4	0.6	6
90	11.5	0.4	7	13.4	0.7	6
120	10.6	0.2	6	13.3	0.9	6
150	9.7	0.2	6	13.3	0.8	6

[0853] 表19

[0854]

心排血量 - 门静脉压（mL/min）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	173	12	8	180	18	7
30	178	19	7	202	26	7
60	177	11	7	209	30	7
90	158	17	7	203	33	7
120	140	12	6	205	18	7
150	139	15	6	189	20	7

[0855] 表20

[0856]

平均动脉压（mmHg）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	79	3	7	79	3	8
30	84	5	6	84	3	7

[0857]

60	91	6	6	86	3	7
90	98	6	6	84	3	7
120	93	7	5	84	3	7
150	92	6	5	83	4	7

[0858] 表21

[0859]

全身性血管阻力（mmHg * min/mL）						
时间	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
（min）	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	0.49	0.04	7	0.47	0.05	7
30	0.54	0.09	6	0.45	0.05	7
60	0.54	0.07	6	0.46	0.07	7
90	0.71	0.12	6	0.47	0.07	7
120	0.72	0.14	5	0.43	0.05	7
150	0.74	0.14	5	0.47	0.05	7

[0860] 门静脉高压症和全身性血流动力学的改善发生在研究结束时血清醛固酮水平降低大于50％的情况下(表22)。在失代偿期肝硬化的情况下血管活性系统的激活诱导肾血管收缩以及肾钠和水潴留。这些发现证明了内源性血管收缩剂的失活,如由肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制所指示。在接受媒介物的肝硬化大鼠中,没有观察到在化合物1治疗的大鼠中观察到的血清醛固酮水平多于50％的降低。

[0861] 表22

[0862]

血清醛固酮（ng/dL）						
	100 μg/kg 化合物 1			媒介物		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
	264	77	7	786	154	5

[0863] 研究2-胆管结扎(BDL)和腹水大鼠模型

[0864] 在一些情形下,胆管结扎(BDL)在大鼠和其他哺乳动物(例如,猴)中诱导胆汁淤积性肝硬化。在双重结扎和切除胰腺外胆总管之后,在数周内发生胆汁性肝硬化。除了血流动力学变化(诸如PHT和降低的内脏血管阻力)之外,BDL大鼠患上腹水和肾损害。在一些实施例中,本文所述的BDL大鼠模型是失代偿期肝硬化模型。

[0865] 材料:

[0866] 动物:重300-400克的雄性Sprague Dawley大鼠,由供应商(哈兰公司(Harlan),印第安纳州)在7周龄时进行胆管结扎(BDL)。在运送之前,在BDL手术时,向BDL大鼠施用50μg维生素K1,然后每周施用一次以降低出血并发症的潜在死亡率。BDL手术包括4次结扎和1次切开:将两个结扎线围绕中叶的胆管分支放置,将第三个结扎线围绕左外叶的胆管分支放置,将第四个结扎线围绕三个先前结扎的分支的尾侧的胆总导管放置,并且紧邻在第四个

结扎线的颅侧且最初中叶结扎线的尾侧处对胆总管进行切开。

[0867] 化合物配制和施用:将化合物1配制为在水中的储备溶液(15mg粉末/mL),并且在4℃下储存。通过用盐水稀释储备溶液来制备工作溶液(100μg粉末/mL,99.5μg FB/mL)。在研究过程中,将工作溶液在4℃下储存,并且在施用前温热至室温持续30分钟。将化合物1以1mL/kg的剂量体积通过注射皮下施用至动物的下背部。动物接受化合物1或媒介物,每天两次,在5天内;在第五天的早晨进行最后一次施用,总共9次施用;在第5天在第二次施用前处死动物。

[0868] 实验方案

[0869] 简言之,在化合物施用前5周对大鼠进行胆总管结扎,此时腹水明显,并且应当已经形成肝硬化。将动物分成两个治疗组,皮下接受化合物1(99.5μg FB/kg,N=8)或媒介物(0.9%盐水,N=9),每天两次,在5天内;在第五天的早晨进行最后一次治疗,总共9次施用。

[0870] 每日对动物称重。在第一次治疗施用后,将动物放置到代谢笼中持续24小时用于尿液收集和水/食物摄入的测量。设置每个代谢笼用于经由放置在尿液收集小瓶上方的力传感器连续测量自发排尿量,以监测和记录排尿量的时间过程。每次大鼠排尿时,来自校准的力传感器的数据。在前24小时连续监测尿液产生。在以下两个时间点收集尿液:第一次施用后4小时(4小时的尿液)和第一次施用后5至24小时(20小时的尿液)。在第一次施用后24小时记录食物和水摄入。只能使用16个代谢笼,没有收集媒介物组中的一只动物的尿液、水和食物摄入数据。将动物放回它们的饲养笼中进行研究的其余部分,并且在第五天的第二次治疗前处死。经由心穿刺术从每只动物收集血液样品。进行剖腹术并收集腹水液,并且通过移液管测量体积。从每只动物解剖脾脏,去除任何过量的脂肪或结缔组织,并且对脾脏称重。

[0871] 用于最终报告的收集参数是:

[0872] 体重(g):在治疗施用的每天(第1-5天)

[0873] 尿量(4h)(mL):在第1天第一次治疗施用之后的前4小时收集的尿量

[0874] 尿量(5-24h)(mL):在第1天第一次治疗施用之后5至24小时收集的尿量

[0875] 水摄入(mL):在第1天第一次治疗施用之后24小时内测量的水摄入

[0876] 腹水量(mL):在9次治疗施用(b.i.d.)之后在第5天动物处死后测量的腹水量

[0877] 脾重(g):在9次治疗施用(b.i.d.)之后在第5天动物处死后测量的脾重

[0878] 血液化学:ALB(g/dL)、ALB/GLOB比率、ALP(IU/L)、ALT(IU/L)、阴离子间隙、AST(IU/L)、BCARB(mEq/L)、BUN(g/dL)、BUN/CREA比率、CA(g/dL)、CHOL(g/dL)、Cl(mEq/L)、CPK(IU/L)、CREA(g/dL)、DBIL(g/dL)、GGT(IU/L)、GLOB(g/dL)、GLU(g/dL)、IBIL(g/dL)、K(mEq/L)、LDH(IU/L)、Na(mEq/L)、Na/K比率、PHOS(g/dL)、TBIL(g/dL)、TPRO(g/dL);在9次治疗施用(b.i.d.)之后在第5天测量

[0879] 尿液电解质浓度:在第1天第一次治疗施用之后4小时和5-24小时收集的尿液中测量的尿肌酐(mg/dL)、尿钠(mEq/L)和尿钾(mEq/L)

[0880] 结果

[0881] 为了评估化合物1在BDL和腹水大鼠模型中的体内作用,向成年雄性BDL大鼠每日皮下推注施用两次化合物1(以99.5μg FB/kg)或媒介物持续5天。每日测量动物体重,在治疗的前24小时测量两次尿量和电解质,在治疗24小时后确定净液体平衡,并且在9次治疗施

用后在第五天测量腹水量、脾重和血液化学。

[0882] 在研究期内每个治疗组的动物体重的平均值提供于表23中,并且图示于图25中。与媒介物治疗的动物相比,化合物1提供体重的减少,该组的最终体重为329.8±2.9g(平均值±SEM),与369.6±6.6g相比;差异为39.8g。在一些情形下,化合物1治疗组的动物体重的减少发生在第1天与第2天之间。在一些情形下,化合物1治疗组的动物体重的减少发生在第2天和第3天。在研究第1天与第2天之间,化合物1治疗组的平均动物体重减少32.2g,而媒介物治疗组仅显示出0.8g的减少。在第2天与第3天之间,化合物1治疗组的平均动物体重进一步减少5.6g,而媒介物治疗组的平均体重增加2.3g。在整个研究过程中,相对于第1天的值,化合物1治疗组的体重保持减少。如通过重复测量MANOVA和随后对比所确定,动物体重在研究第1天平衡,并且在第2天至第5天在治疗组之间变得显著不同。

[0883] 表23

[0884]

动物体重(g)							
研究日	化合物1			媒介物			*p**
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	
1	362.4	4.7	8	362.7	6.5	9	0.9682
2	330.2	6.2	8	361.9	7.4	9	0.0053
3	324.6	4.4	8	364.2	6.7	9	0.0002
4	329.0	2.1	8	371.0	6.4	9	<0.0001
5	329.8	2.9	8	369.6	6.6	9	<0.0001

[0885] *使用重复测量MANOVA比较施用5天内的动物体重;受试者之间治疗的MANOVA结局是显著的(p(Prob>F)=0.0013),表中的p值来自进行的随后对比(ANOVA与Tukey-Kramer HSD事后分析)以比较第1天至第5天的治疗组。

[0886] 在4小时、5至24小时(20小时的尿液)和24小时(4小时和5至24小时体积的总和)测量的每个治疗组的尿量的平均值提供于表24中,并且图示于图26A、图26B和图26C中。与媒介物治疗的动物相比,化合物1在治疗的前24小时提供尿量的增加,该组的尿量为41.0±4.3mL(平均值±SEM),与23.5±3.4mL相比;增加为74%。在一些情形下,化合物1治疗组在24小时的尿量的增加来自第一次治疗施用后前4小时观察到的增加的体积(相对于媒介物治疗的动物增加367%),并且在5至24小时的作用稍微进一步增加(相对于媒介物治疗的动物增加46%)。如通过单因素方差分析所确定,在第一次治疗施用后的前4小时和24小时,在治疗组之间尿量显著不同。

[0887] 皮下施用化合物1持续三天诱导在治疗的前24小时期间尿量和尿钠排泄的增加。化合物1完全排空腹膜腔中积累的腹水或显著减少腹水量。因此,这些动物在整个研究中还显示出轻微的体重减轻。在前24小时之后,在治疗的剩余两天期间没有观察到V1a受体部分激动剂的进一步利尿作用或促尿钠排泄作用。在前24小时后,观察到尿量和钠排泄恢复至基线水平,提供了在腹膜腔中没有更多的可用于去除的液体并且动物已经达到新的平衡的迹象。重要的是,没有液体超负荷或者钠或水潴留的证据,进一步证明化合物1几乎没有V2

受体活性。

[0888] 表24

[0889]

尿量（mL）								
样品时间（h）	化合物 1			媒介物			Δ（%）	*p**
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N		
4	9.8	0.5	8	2.1	0.3	8	367	< 0.0001
5-24	31.2	4.2	8	21.4	3.4	8	46	0.092
24	41.0	4.3	8	23.5	3.4	8	74	0.0067

[0890] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;p<0.05被认为是显著的。在媒介物组中N=8(而不是9),因为只有16个代谢笼可用于尿液收集。

[0891] 在24小时从每只动物计算的尿量和测量的水摄入来确定净液体平衡。每个治疗组的净液体平衡的平均值提供于表25中,并且图示于图27中。与媒介物治疗的动物相比,化合物1在治疗的前24小时引起净液体平衡的减少。媒介物治疗组的所有动物潴留水,如通过正净液体平衡所确定,而化合物1治疗组的所有动物的排尿量大于水摄入。净液体平衡的差异与在化合物1治疗组中在第1天与第2天之间观察到的体重减轻一致,诸如支持体重作为液体潴留的标记。如通过单因素方差分析所确定,在治疗组之间在第一次施用后24小时的净液体平衡显著不同。

[0892] 表25

[0893]

净液体平衡（mL）						
化合物 1			媒介物			*p**
平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	
-24.3	3.9	8	10.0	2.3	8	< 0.0001

[0894] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;p<0.05被认为是显著的。在媒介物组中N=8(而不是9),因为只有16个代谢笼可用于尿液收集和水摄入测量。

[0895] 在第一次治疗施用后4小时和5至24小时(20小时的尿液)收集的尿液样品中测量尿液电解质浓度。每个治疗组的尿液电解质浓度的平均值示于表26中。从测量的电解质浓度和尿量计算来自每只动物的尿液中的总电解质含量。在4小时和5至24小时(20小时的尿液)测量的每个治疗组的电解质含量的平均值提供于表27中,并且图示于图28A、图28B、图28C、图28D、图28E和图28F中。

[0896] 表26

[0897]

尿液电解质含量	样品时间（h）	化合物 1			媒介物			Δ（%）	p*
		平均值	SEM	N	平均值	SEM	N		
钠	4	262.4	7.0	8	38.9	14.4	7	574	< 0.0001
（mEq/L）	5-24	41.7	15.2	8	28.1	6.1	8	49	0.4185
钾	4	115.1	7.0	8	93.9	19.4	7	23	0.3002
（mEq/L）	5-24	30.3	10.4	8	95.6	15.1	8	-68	0.0031
肌酐	4	27.9	2.0	8	114.6	11.1	7	-76	< 0.0001
（mg/dL）	5-24	36.7	7.9	8	78.6	13.8	8	-53	0.0194

[0898] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;p<0.05被认为是显著的。在媒介物组中,在5-24h,N=8(而不是9),因为只有16个代谢笼可用于尿液收集;在媒介物组中,在4h,N减少到7,因为将来自两只动物的尿液合并以获得足够的体积用于电解质确定。

[0899] 表27

[0900]

尿液电解质含量	样品时间（h）	化合物 1			媒介物			Δ（%）	p*
		平均值	SEM	N	平均值	SEM	N		
钠	4	2.6	0.2	8	0.1	0.0	7	2342	< 0.0001
（mEq）	5-24	1.1	0.3	8	0.6	0.1	8	85	0.1841
钾	4	1.1	0.0	8	0.2	0.1	7	394	< 0.0001
（mEq）	5-24	0.8	0.2	8	1.9	0.3	8	-60	0.0067
肌酐	4	2.7	0.1	8	2.5	0.3	7	8	0.5376
（mg）	5-24	9.5	0.8	8	14.0	0.6	8	-32	0.0009

[0901] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;p<0.05被认为是显著的。在媒介物组中,在5-24h,N=8(而不是9),因为只有16个代谢笼可用于尿液收集;在媒介物组中,在4h,N减少到7,因为将来自两只动物的尿液合并以获得足够的体积用于电解质确定。

[0902] 与媒介物治疗的动物相比,化合物1在治疗的前4小时提供尿钠(2342%,p<0.0001)和尿钾(394%,p=<0.0001)含量的显著增加。在治疗的前4小时,在两个治疗组之间尿肌酐含量没有显著不同。在较晚的尿液收集时间,即在第一次治疗施用后5至24小时(20小时的尿液),相对于媒介物治疗的动物,在化合物1治疗的动物中,尿钠含量不存在统计学差异,而尿钾(-60%,p=0.0067)和尿肌酐(-32%,p=0.0009)含量显著降低。

[0903] 在研究结束时确定的每个治疗组的腹水量的主要终点的平均值提供于表28中,并且图示于图29中。与媒介物治疗的动物相比,化合物1引起腹水量的81%的显著减少,该组的腹水量为3.8±1.8mL(平均值±SEM),与19.8±3.5mL相比。如通过单因素方差分析所确定,在治疗组之间在每日两次施用5天之后的腹水量显著不同。

[0904] 表28

[0905]

腹水量（mL）							
化合物 1			媒介物			Δ（%）	*p**
平均值	SEM	N	平均值	SEM	N		

[0906]

3.8	1.8	8	19.8	4.5	9	-81	0.0067

[0907] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;p<0.05被认为是显著的。

[0908] 每个治疗组的脾重的平均值提供于表29中,并且图示于图30中。相对于在862只健康的13周龄雄性Sprague Dawley大鼠(0.72g±0.14,平均值±SD)中报告的情况,两个治疗组中大于2g的平均脾重显著增加。在一些情形下,BDL和腹水大鼠具有增加的脾重,BDL大鼠具有比其他门静脉高压症大鼠模型(例如,由于部分门静脉结扎引起的肝前性门静脉高压症,和四氯化碳诱导的肝硬化)更大的脾重,并且腹水大鼠具有比非腹水大鼠更大的脾重。在以下动物中观察到与此处报告的那些可比较的脾重:进行BDL已3周的相似年龄(11周)的雄性Sprague Dawley,为2.10g±0.80(平均值±SD,N=5),与同一研究中的0.84±0.07(N=5)的假手术组脾重相比;以及进行BDL已5周的动物,为2.50g±0.20(平均值±SEM,N=9),与同一研究中的0.53±0.06(N=9)的假手术组脾重相比。

[0909] 表29

[0910]

脾重（g）							
化合物 1			媒介物			Δ（%）	*p**
平均值	SEM	N	平均值	SEM	N		
2.3	0.1	8	2.7	0.1	9	-16	0.0433

[0911] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;p<0.05被认为是显著的。

[0912] 与媒介物治疗的动物相比,化合物1施用提供脾重的16%的减少(表29,图30)。如通过单因素方差分析所确定,在治疗组之间在每日两次施用5天之后的脾重显著不同。在一些情形下,脾重与脾脏面积和脾血流量相关(例如,并且可以被认为是门静脉高压症的综合量度)。

[0913] 在研究结束时收集血液样品用于综合血液化学分析。在治疗组之间具有统计学显著性的所有分析的血液化学标记的平均值提供于表30中,并且图示于图31A、图31B、图31C、图31D和图31E中。BUN、Cl、PHOS、Na和BUN/CREA比率在各组之间存在统计学差异。为了比较,正常的13周龄雄性Sprague Dawley大鼠中这些参数的报告的血液化学值提供于表31中。

[0914] 表30

[0915]

血液化学	化合物 1			媒介物			Δ（%）	*p**
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N		
BUN（g/dL）	34	4	8	21	2	9	64	0.0114
Cl（mEq/L）	100	1	8	103	1	9	-3	0.0373
PHOS（g/dL）	5.1	0.3	8	6.4	0.3	9	-21	0.0070
Na（mEq/L）	139	0	8	141	0	9	-1	0.0139
BUN/CREA 比率	141	17	8	78	7	9	81	0.0022

[0916] *使用单因素方差分析统计比较治疗组;$p<0.05$被认为是显著的。

[0917] 表31

[0918]

血液化学	平均值	SD	N	范围：	最小值：	最大值：
BUN（g/dL）	16.97	2.78	129		12.1	26.1
Cl（mEq/L）	107.57	2.59	129		97.0	116.0
PHOS（g/dL）	7.36	1.09	129		5.6	10.3
Na（mEq/L）	144.19	3.56	129		129.0	155.0

[0919] 13周龄雄性Sprague Dawley大鼠。

[0920] 尽管在治疗组之间存在统计学差异,但两组的Cl和Na值在正常大鼠中观察到的值的范围(表31)内。相对于媒介物治疗的动物,在化合物1治疗组中BUN显著增加(64%),并且化合物1治疗组的平均值超出正常大鼠报告的范围。然而,成年雄性Sprague Dawley大鼠中BUN的尿毒症水平在60-100mg/dL的范围内。两个治疗组的肌酐值类似(0.3g/dL和0.3g/dL,$p=0.3624$)。在一些情形下,在治疗组之间BUN/CREA比率的统计学差异来自BUN的差异。两个治疗组的肌酐值在正常大鼠中观察到的值的范围(0.25-0.83mg/dL)内。除了BUN升高之外,肌酐水平升高也通常存在于肾功能障碍的任何适应证中。相对于媒介物治疗的动物,在化合物1治疗组中PHOS显著降低(-21%),并且化合物1治疗组的平均值低于正常大鼠报告的范围。

[0921] 低钠血症(在用血管加压素受体激动剂(诸如特利加压素或dDAVP)治疗期间观察到的潜在风险)在大鼠中由低于120mEq/L的血钠水平定义。值得注意的是,尽管相对于媒介物治疗的动物,在第一次施用化合物1之后观察到尿钠排泄的显著增加(表26,图28A、图28B和图28C),在5天内重复施用化合物不能提供低钠血症。化合物1治疗的动物和媒介物治疗的动物的平均血钠水平分别为139和141mEq/L。

[0922] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在BDL大鼠模型中调节病理生理学。在一些情形下,使用BDL来阻断胆汁酸的肠肝再循环,胆汁酸的肠肝再循环可能提供严重的肝损伤、肝实质中的胶原积累和PP的过度升高(14-20mmHg)。

[0923] 在施用化合物1之后,观察到的PP相对于基线降低。基于重复测量MANOVA,在四个

治疗组中的任何之间观察到的PP值没有显著不同。在所有治疗组中,在化合物1施用之后,发生门静压相对于基线的剂量相关降低(ΔPP),随着剂量进一步增加,达到平台(表32,图33)。在化合物1 10、25、100和500μg/kg治疗组中,最大ΔPP(平均值±SEM)分别为7min时的-1.8±0.2mmHg、10min时的-3.3±0.2mmHg、3min时的-4.4±0.2mmHg和7min的-4.9±0.6mmHg。在所有治疗组中,PP的变化在整个测试期(在30min)保持负的:分别为-1.2±0.2、-2.9±0.5、-3.4±0.2和-3.6±0.7mmHg。当比较ΔPP的结果时,在10μg/kg(16.9±0.7mmHg)与500μg/kg(20.1±0.7mmHg)化合物1治疗组之间在基线(时间0)观察到的PP值存在统计学差异。这是通过单因素方差分析与Tukey-Kramer HSD事后分析来确定的(p=0.045)。

[0924] 表32

[0925]

时间（min）	ΔPP（mmHg）											
	10 μg/kg，SC			25 μg/kg，SC			100 μg/kg，SC			500 μg/kg，SC		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	0.0	0.0	9	0.0	0.0	7	0.0	0.0	14	0.0	0.0	8
1	-0.2	0.1	9	-0.6	0.3	7	-2.1	0.3	14	-3.5	0.5	8
2	-0.7	0.1	9	-1.7	0.4	7	-4.2	0.3	14	-4.4	0.5	8

[0926]

3	-1.2	0.2	9	-2.8	0.3	7	-4.4	0.2	14	-4.6	0.5	8
5	-1.7	0.2	9	-3.1	0.2	7	-4.1	0.2	14	-4.8	0.5	8
7	-1.8	0.2	9	-3.2	0.2	7	-4.1	0.2	14	-4.9	0.6	8
10	-1.7	0.2	9	-3.3	0.2	7	-4.0	0.2	14	-4.8	0.6	8
15	-1.7	0.2	9	-3.3	0.3	7	-3.6	0.2	13	-3.8	0.7	8
20	-1.5	0.2	9	-3.1	0.4	7	-3.5	0.2	13	-3.8	0.6	8
30	-1.2	0.2	9	-2.9	0.5	7	-3.4	0.2	13	-3.6	0.7	7

[0927] PP,门静脉压;SC,皮下

[0928] 研究3-甲硫氨酸/胆碱缺乏(MCD)饮食肝硬化和门静脉高压症大鼠模型

[0929] 在一些情形下,使用胆碱和甲硫氨酸低的饮食(即,甲硫氨酸/胆碱缺乏(MCD)饮食)作为已建立的大鼠模型以诱导肝硬化及其并发症,诸如PHT和PP升高。

[0930] 在一些情形下,本文所述的MCD饮食大鼠模型是用于治疗肝损伤和与其相关的并发症(诸如腹水)的ESLD模型。

[0931] 材料

[0932] 动物:在多个测试日内对三十只成年雄性Wistar大鼠(哈兰公司,印第安纳波利斯)进行研究,并且在研究开始时称重为200-250g。将动物每笼两只饲养在自由获取MCD饮食和水的受控环境中。

[0933] 组合物和剂量:将本文提供的化合物以1mL/kg的剂量体积通过注射皮下施用至动物的下背部。经由用于测量压力的股导管动脉内施用特利加压素。本文提供的化合物的剂量为500、100、25和10μg/kg。特利加压素剂量为100μg/kg。

[0934] 实验方案

[0935] 施用:在每个研究的实验测量当天,将动物麻醉,并且冲洗导管以维持或恢复通畅。然后将导管与连接到数据采集站的流体压力传感器连接。在施用化合物之前,获得压力读数的稳定基线,施用盐水,并且再取5-15min的压力读数以巩固基线读数并且提供每只动物的媒介物对照。在接受MCD饮食≥8周后,成年雄性Wistar大鼠经历在门静脉和/或股动脉中手术放置导管。允许动物恢复≥5天。将化合物以化合物1(500、100和25μg/kg)皮下注射或特利加压素(100μg/kg)动脉内注射推注施用。通过流体传感器测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和PP。从时间0(化合物施用时间)至施用之后90min连续记录测量结果,除非技术困难(诸如导管失去通畅)导致在90min之前实验停止。对三十只动物重复给药,在施用之间恢复≥1天。总共使用86次测量,每只动物1-8次重复施用。

[0936] 数据分析:将由NOTOCORD-hem™记录的数据转移到Microsoft Excel中用于分析。将数据评价为相对于基线的变化(Δ)。将MAP和PP报告为在两个研究中在施用后0(化合物施用)、1、2、3、5、7、10、15、20和30min以及在MCD研究中在施用后60和90min的标称时间的目的时间点之后在第一个收缩期(PP和SBP)或舒张期(DBP)开始10s内记录的平均压力值(mmHg)。汇编了在多个测试日内收集的数据。报告了每个化合物剂量和时间点的PP、MAP、ΔPP和ΔMAP的平均值、SEM和N。

[0937] 从SBP和DBP计算MAP:MAP=[(2×DBP)+SBP]/3。

[0938] 每只动物中在每个时间点的PP和MAP相对于基线的变化(delta Δ)计算如下:ΔPP=每个时间的PP-基线(时间0)的PP,并且ΔMAP=每个时间的MAP-基线(时间0)的MAP。

[0939] 统计分析:使用JMP软件对观察到的PP和MAP数据进行统计分析。使用重复测量MANOVA比较四个处理组中在时间0至90min(MCD研究)和0至30min(BDL研究)的来自每只动物的数据。每个时间过程测量被认为是独立的;在任何重复施用前,允许动物恢复。如果没有收集每个时间点的数据,则不进行校正或外推。如果p≥0.05(Prob>F),则受试者之间治疗的MANOVA结局被认为是不显著的;在MCD研究中,进行随后对比以比较治疗组。使用单因素方差分析来统计确定来自时间0的数据以比较每个治疗组的起始值。在这种ANOVA是显著(p<0.05)的情况下,使用Tukey-Kramer HSD事后分析来比较治疗组。

[0940] 结果

[0941] 在一些情形下,本文所述的化合物(例如,化合物1)在PHT的MCD模型中调节疾病生理学。

[0942] 在一些情形下,使用接受MCD饮食的大鼠检查化合物1和特利加压素对MAP的作用。在测试前给予饮食持续9-19周。化合物1和特利加压素两者导致MAP增加。对于25、100和500μg/kg化合物1治疗组,观察到的最高绝对MAP值(平均值±SEM)分别为79.2±1.4、86.8±2.5和90.4±3.7mmHg。与化合物1治疗组相比,动脉内施用特利加压素(100μg/kg)导致MAP的更大的增加,观察到的最高MAP为116.6±4.1mmHg。

[0943] 在一些情形下,以不同剂量施用的化合物1提供作用的显著差异。例如,化合物1治疗组的使用重复测量MANOVA观察到的MAP显示出25与100μg/kg化合物1治疗组之间的显著

差异(p＝0.03)。此外,100与500μg/kg化合物1治疗组之间没有显著差异(p＝0.63)。另外,动脉内施用特利加压素与皮下施用500μg/kg的化合物1之间MAP显著不同(p<0.01)。

[0944] 在研究中,在25、100和500μg/kg治疗组中,化合物1的最大平均动脉压平均变化(ΔMAP)值(平均值±SEM)分别为5.3±1.1、11.3±1.8和14.7±2.6mmHg(表33,图34)。在动脉内施用特利加压素之后,最大ΔMAP(33.5±2.6mmHg)大于任何化合物1治疗组。图34展示出相对于特利加压素,化合物1具有相对较大的治疗窗(在大剂量范围内并且在延长的时间段内),诸如用于改变(增加)MAP。图34展示出化合物1可用于治疗ESLD或其症状和/或并发症,诸如在大剂量范围内和在延长的时间段内。图34还展示出特利加压素可以迅速达到有毒且潜在有害的浓度,例如提供高于安全和/或治疗水平的MAP的快速增加(高达约35mmHg的增加)。图34还展示出特利加压素的作用可以快速减弱,例如在相对较短的时间段后(例如,在约80min或更长时间后)迅速下降到低于治疗水平。

[0945] 表33

[0946]

时间（min）	ΔMAP（mmHg）											
	化合物 1									特利加压素		
	25 μg/kg，SC			100 μg/kg，SC			500 μg/kg，SC			100 μg/kg，IA		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	0.0	0.0	13	0.0	0.0	23	0.0	0.0	17	0.0	0.0	13
1	1.1	0.2	13	2.0	0.5	22	2.2	0.5	17	6.1	0.8	13
2	1.9	0.5	13	3.5	0.7	22	4.5	0.7	17	10.8	1.2	13
3	2.6	0.6	13	4.4	0.7	22	6.4	0.9	17	18.1	2.1	13
5	3.5	0.7	13	7.0	1.2	22	9.1	1.4	17	26.3	2.8	13
7	4.0	0.9	12	8.5	1.5	21	12.1	1.8	17	30.1	2.9	13
10	4.8	1.0	13	9.9	1.4	22	14.7	2.6	17	32.0	2.5	13
15	5.3	1.1	13	11.0	1.6	23	13.6	2.8	17	32.9	2.7	13
20	5.2	1.3	13	11.3	1.8	23	13.7	3.2	16	33.5	2.6	13
30	4.4	1.5	13	10.6	2.2	20	11.4	3.0	17	31.7	2.5	13
60	3.0	1.7	13	10.9	3.5	17	9.1	2.5	17	13.3	2.6	13
90	3.1	1.8	12	9.2	3.1	17	10.2	3.0	16	5.2	2.1	13

[0947]

[0948] IA,动脉内;MAP,平均动脉压;SC,皮下

[0949] 另外,对于特利加压素组相比于每个化合物1治疗组,观察到的MAP基线值(时间0)存在统计学差异。通过单因素方差分析与Tukey-Kramer HSD事后分析确定值(p＝0.02相比于25μg/kg,p＝0.03相比于100μg/kg,p＝0.46相比于500μg/kg化合物1)。

[0950] 在一些情形下,化合物1提供门静脉压(PP)的降低。例如,在用化合物1或特利加压

素治疗之后,PP有降低。在四个治疗组中的任何之间观察到的PP值没有显著不同,如通过重复测量MANOVA所确定。在化合物1 25、100和500μg/kg治疗组中,最大ΔPP(平均值±SEM)分别为-2.3±0.2、-2.5±0.3和-3.9±0.8mmHg(表34,图35)。在动脉内施用特利加压素之后的变化为-2.8±0.8mmHg。在治疗组之间在基线(时间0)观察到的PP值不存在统计学差异,如通过单因素方差分析与Tukey-Kramer HSD事后分析所确定。

[0951] 表34

[0952]

时间（min）	ΔPP（mmHg）

[0953]

	化合物 1									特利加压素		
	25 μg/kg，SC			100 μg/kg，SC			500 μg/kg，SC			100 μg/kg，IA		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
0	0.0	0.0	19	0.0	0.0	24	0.0	0.0	13	0.0	0.0	6
1	-0.3	0.1	19	-0.5	0.2	24	-1.2	0.2	13	-1.5	0.4	6
2	-0.8	0.2	19	-1.2	0.3	24	-1.9	0.4	13	-2.1	0.4	6
3	-1.3	0.3	19	-1.6	0.4	24	-2.5	0.5	13	-2.3	0.4	6
5	-1.8	0.4	19	-2.1	0.4	24	-2.9	0.6	13	-2.4	0.4	6
7	-1.9	0.3	19	-2.5	0.3	23	-3.3	0.8	13	-2.5	0.4	6
10	-2.1	0.3	19	-2.5	0.3	24	-2.9	0.7	13	-2.4	0.5	6
15	-2.2	0.3	19	-2.4	0.3	23	-3.5	0.8	12	-2.5	0.6	6
20	-2.3	0.2	19	-2.3	0.3	23	-3.8	0.7	12	-2.6	0.6	6
30	-2.3	0.3	18	-2.2	0.2	20	-3.9	0.8	12	-2.5	0.8	6
60	-2.2	0.3	16	-2.0	0.2	17	-3.4	0.8	11	-2.8	0.8	6
90	-1.8	0.3	14	-1.7	0.2	16	-3.7	1.0	8	-0.8	0.3	5

[0954] IA,动脉内;PP,门静脉压;SC,皮下。

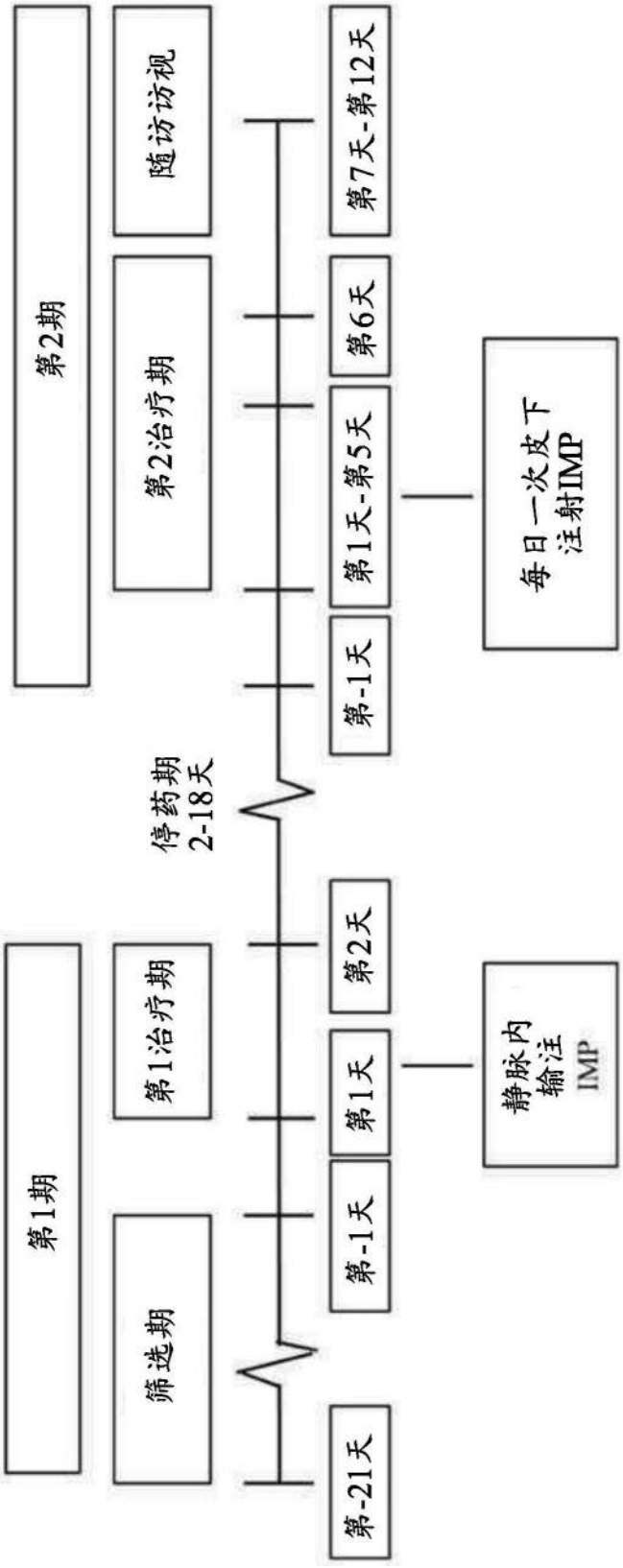

第1期
第2期
筛选期
第1治疗期
第2治疗期
随访访视
停药期
2-18天
第-21天
第-1天
第1天
第2天
第-1天
第1天-第5天
第6天
第7天-第12天
静脉内
输注
IMP
每日一次皮下
注射IMP

图1

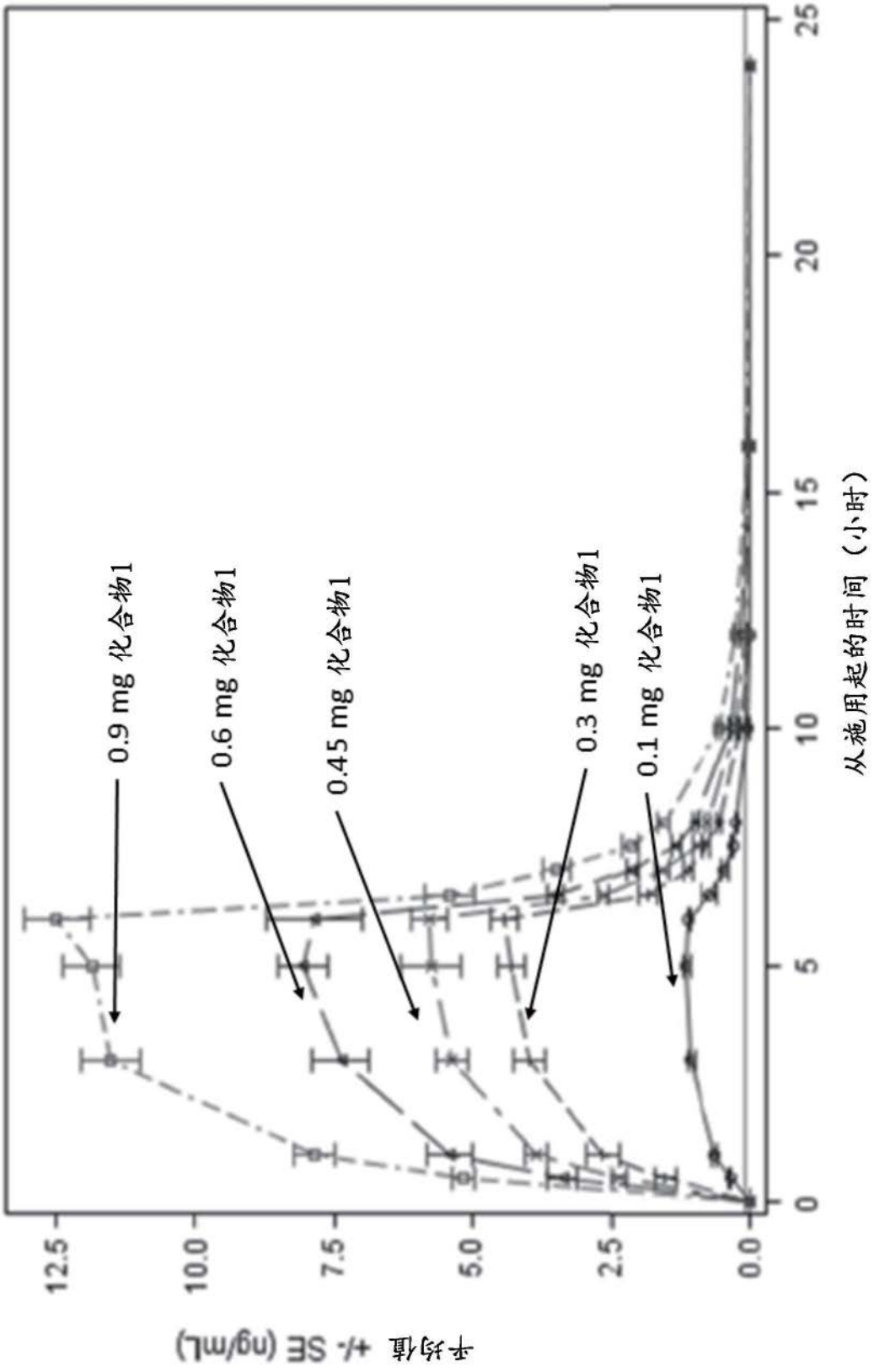

0.9 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.45 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
平均值 +/- SE (ng/mL)
从施用起的时间（小时）
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
0
5
10
15
20
25

图2

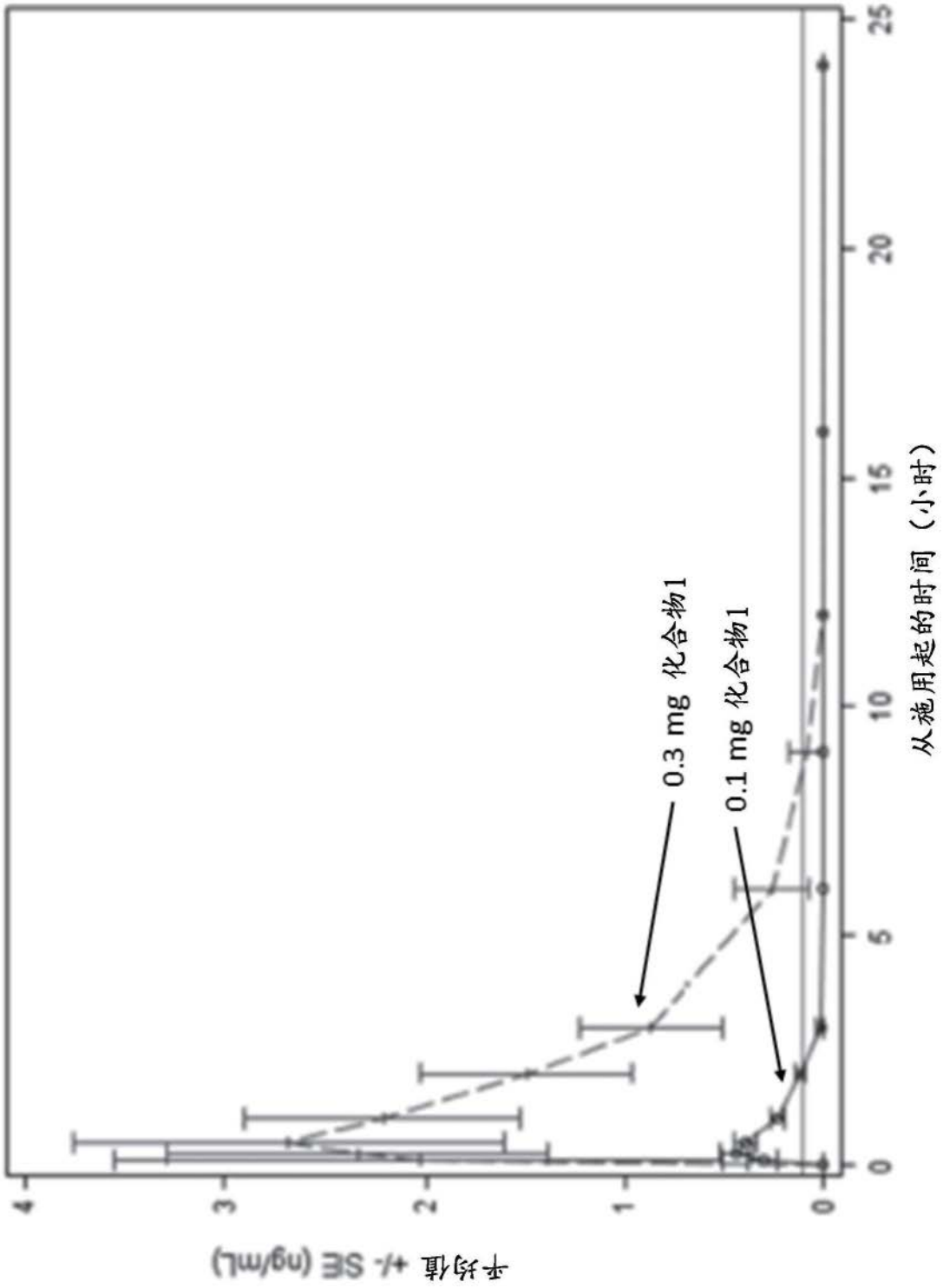


图3A

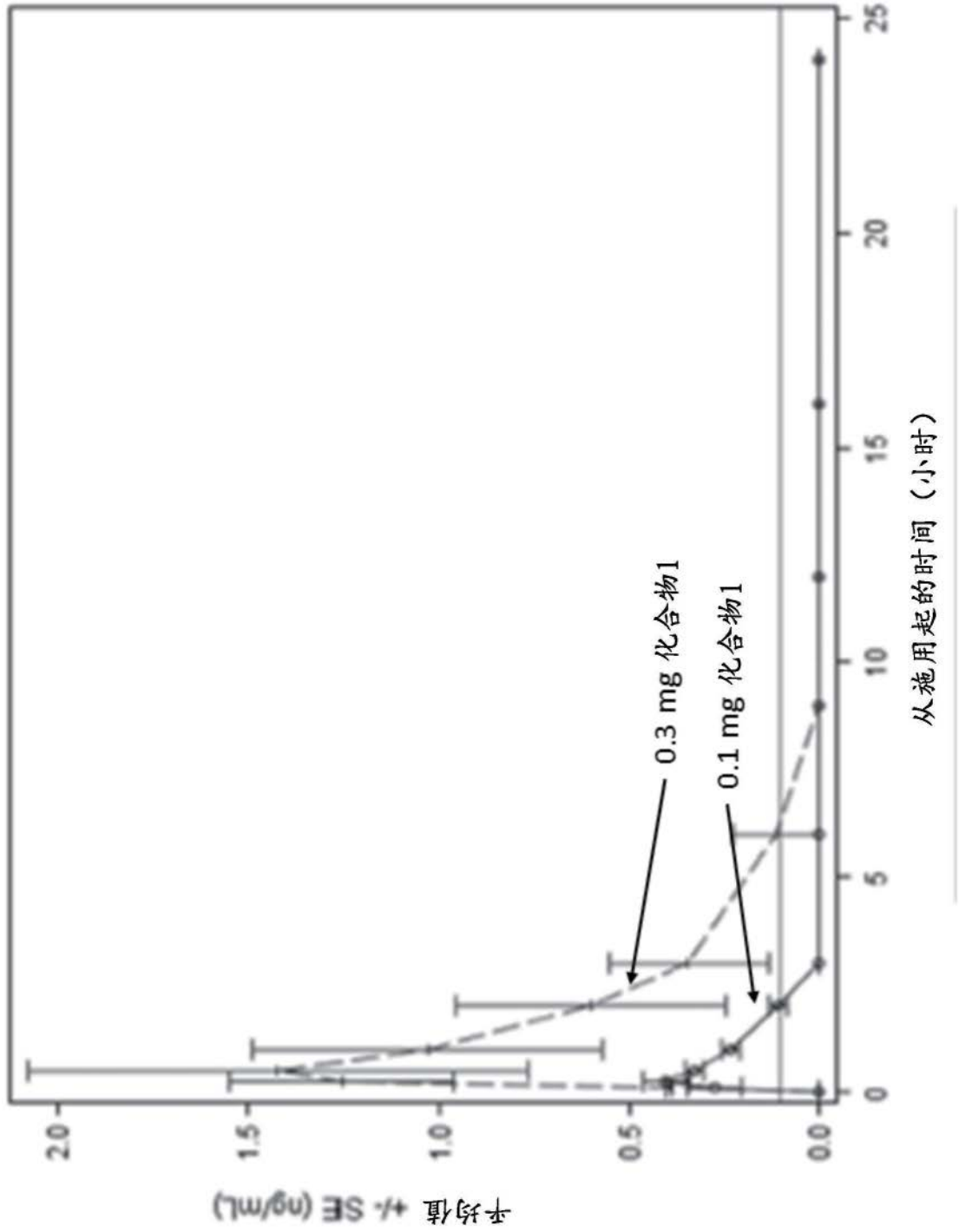

平均值 +/- SE (ng/mL)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25
从施用起的时间（小时）
0.3 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1

图3B

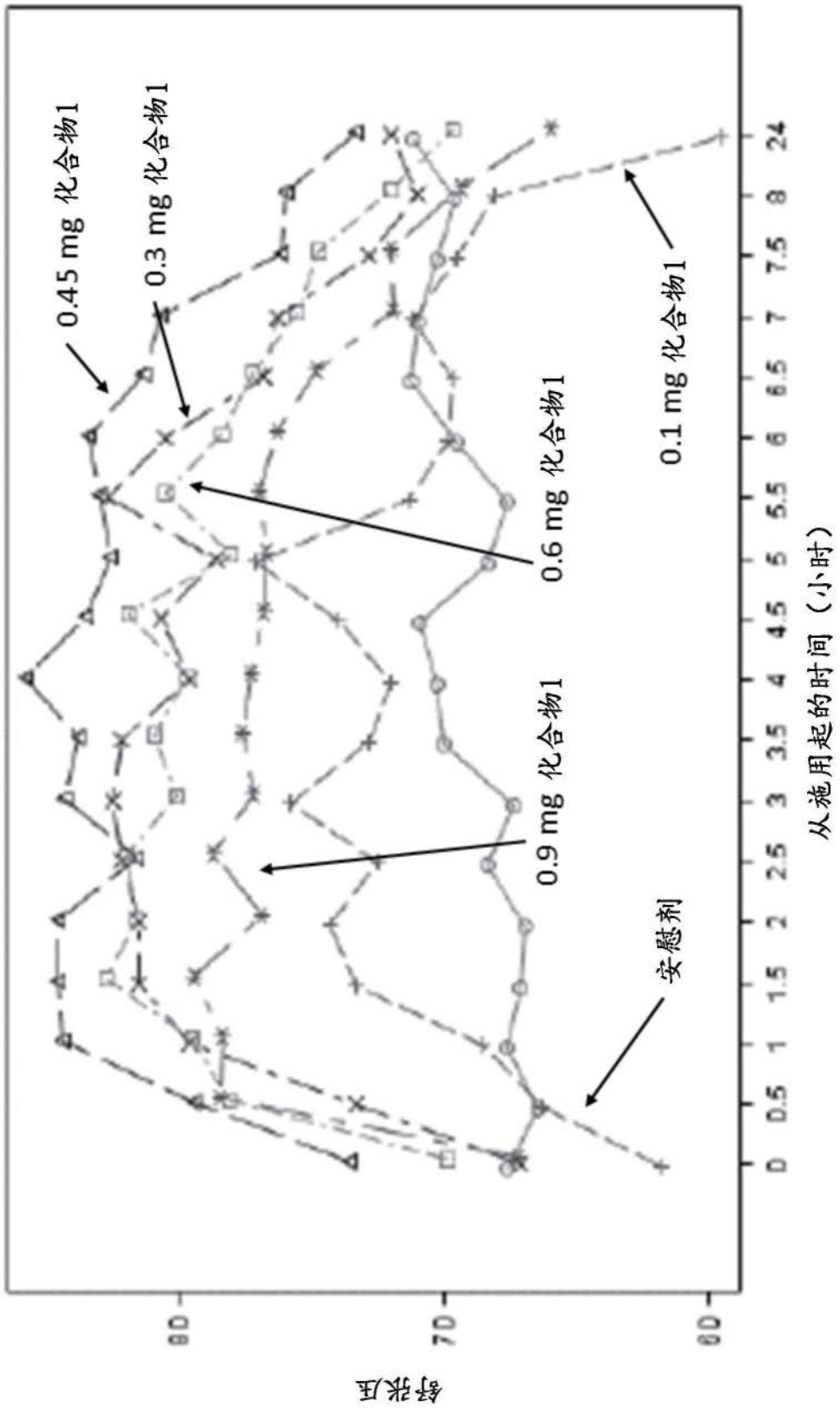

舒张压
80
70
60
0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 24
从施用起的时间（小时）
0.45 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
安慰剂

图4A

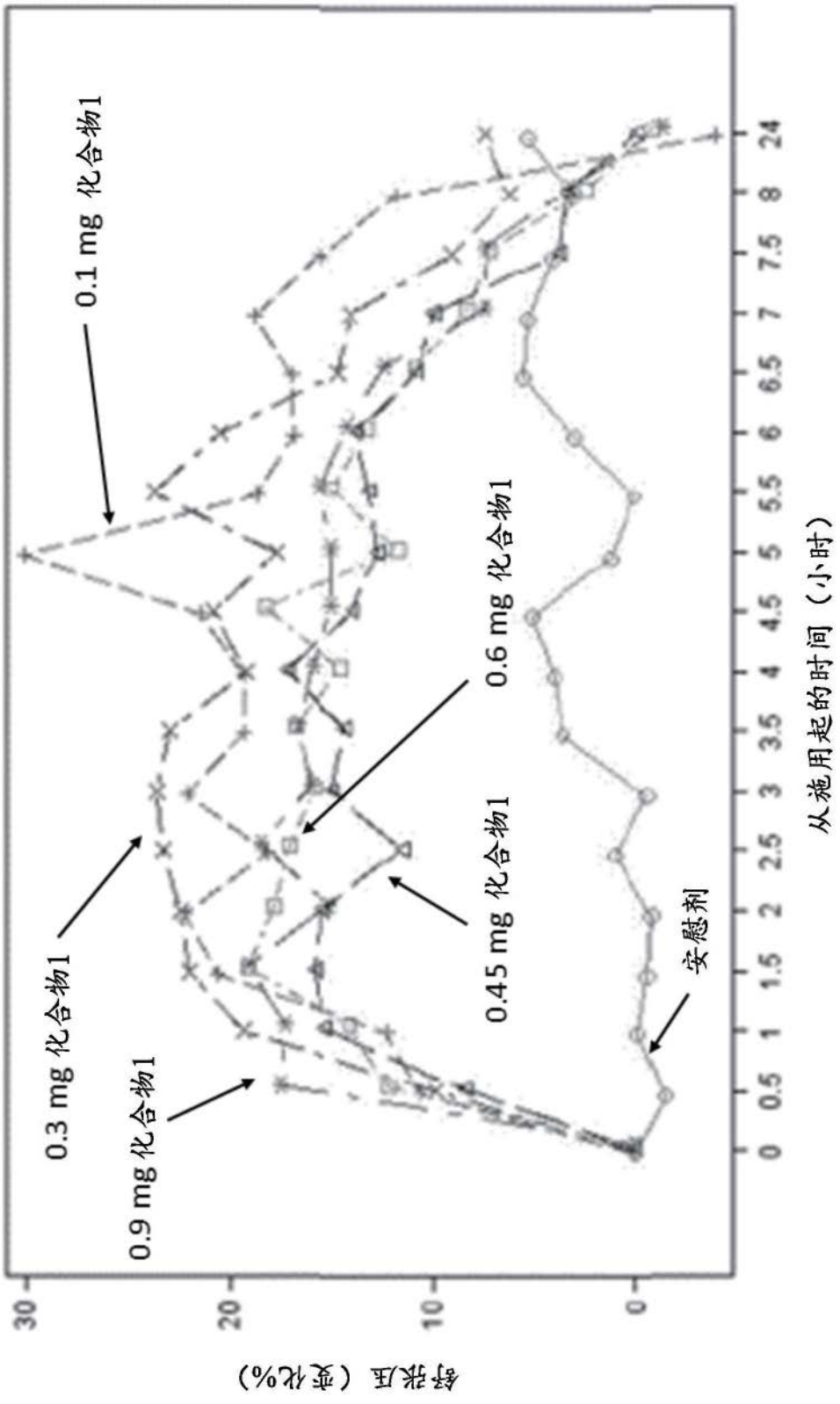

0.1 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.45 mg 化合物1
安慰剂
舒张压（变化%）
从施用起的时间（小时）
30
20
10
0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
24

图4B

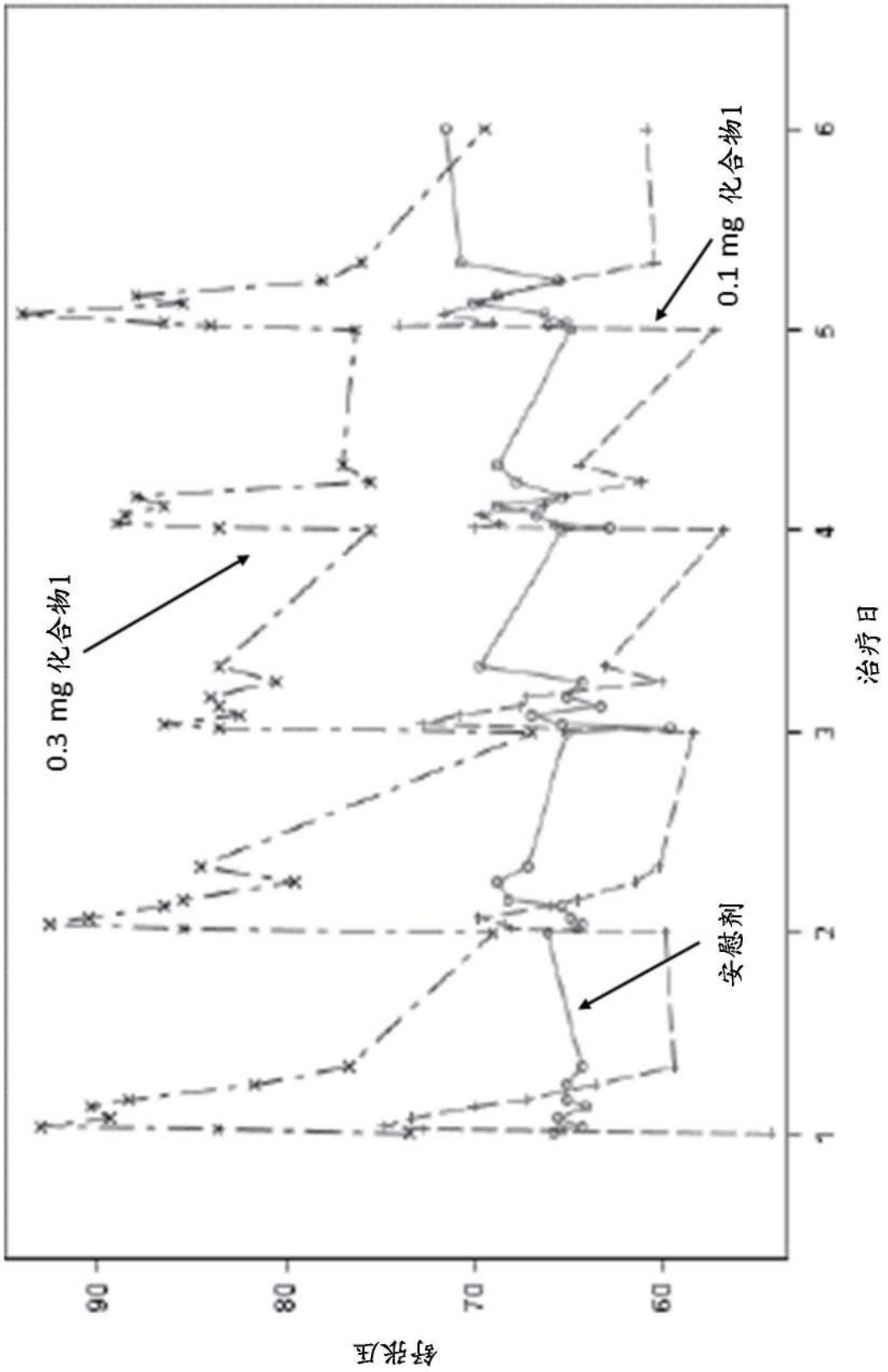


图5A

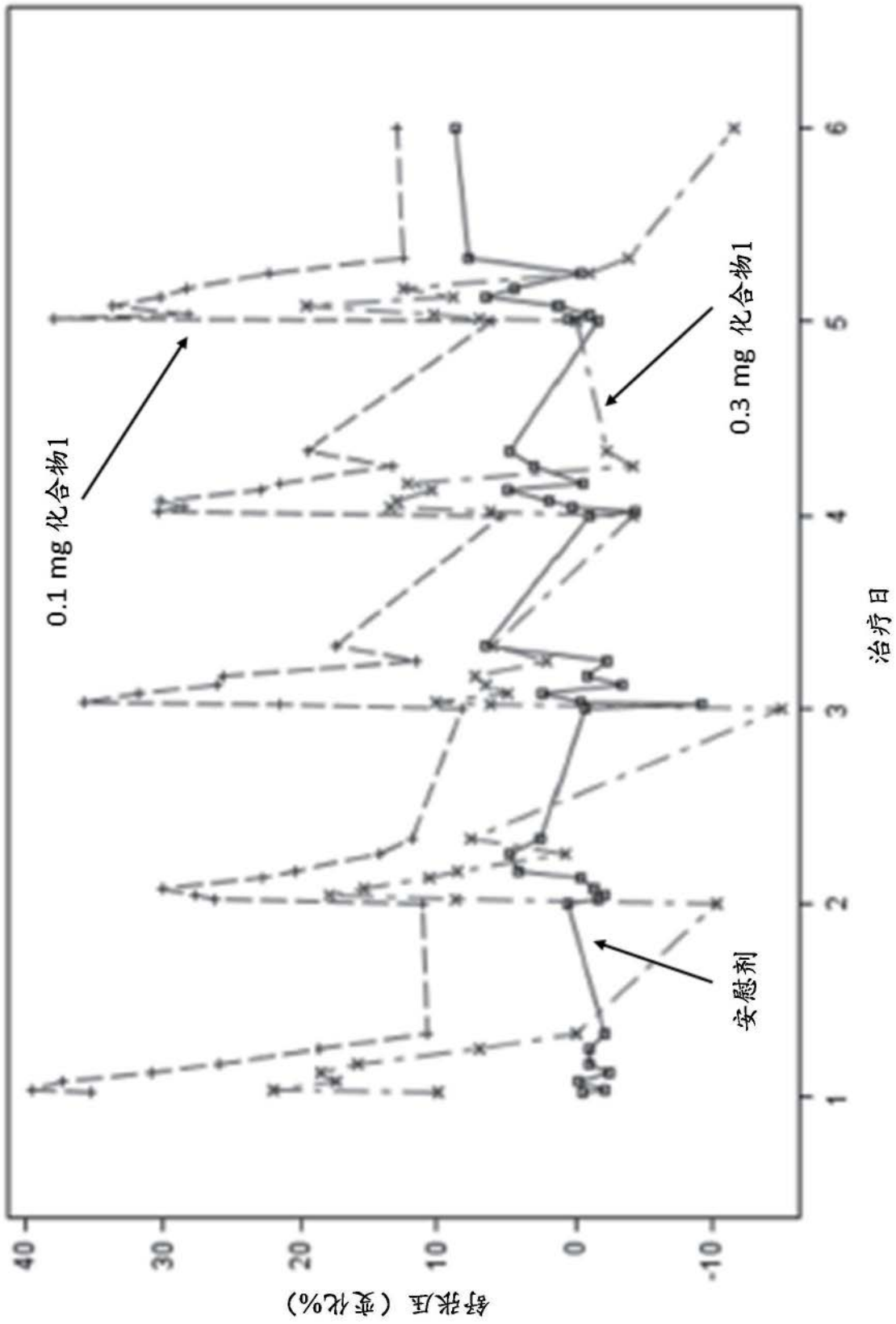


图5B

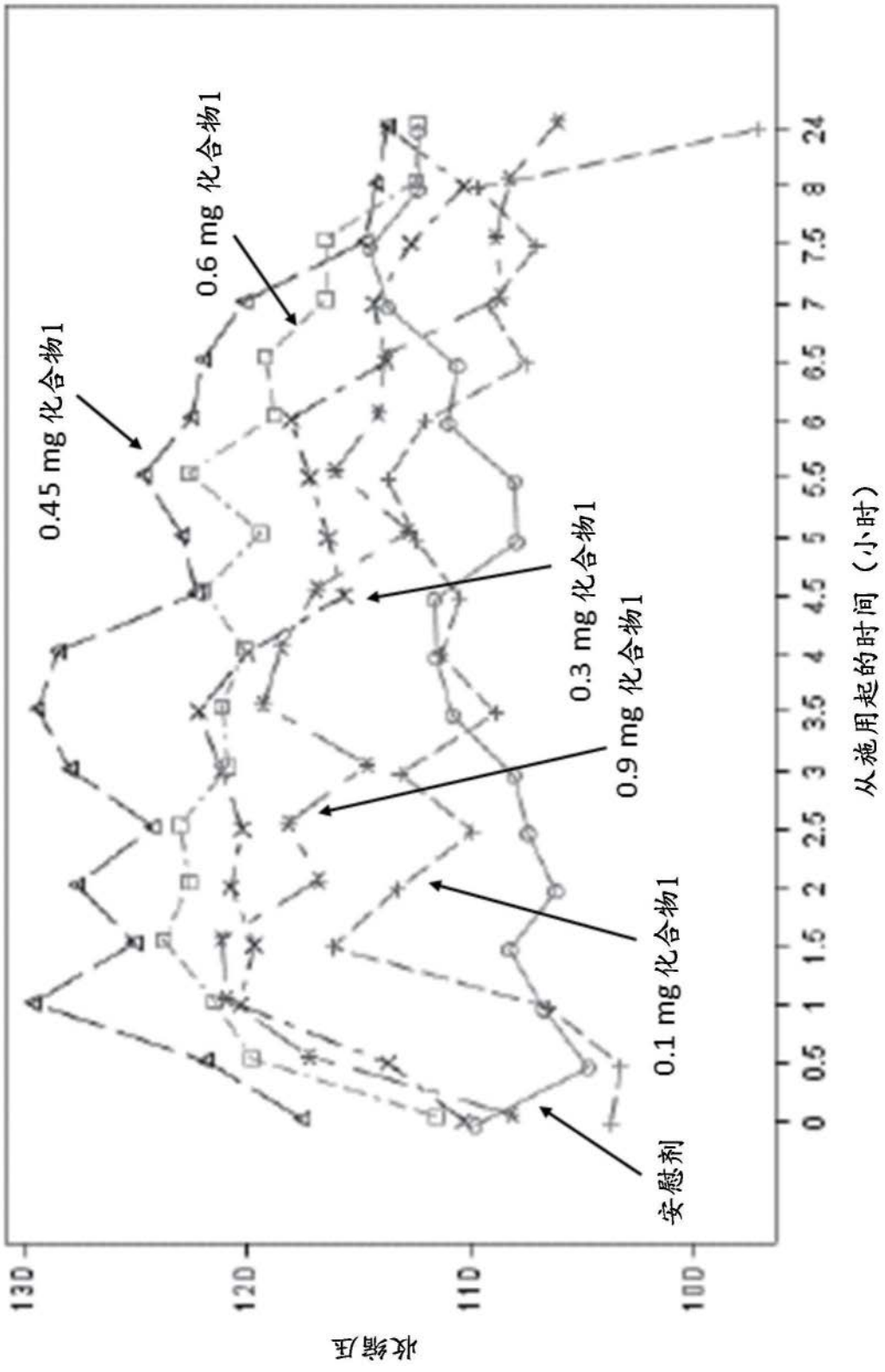

0.45 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
安慰剂
收缩压
130
120
110
100
0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 24
从施用起的时间（小时）

图6A

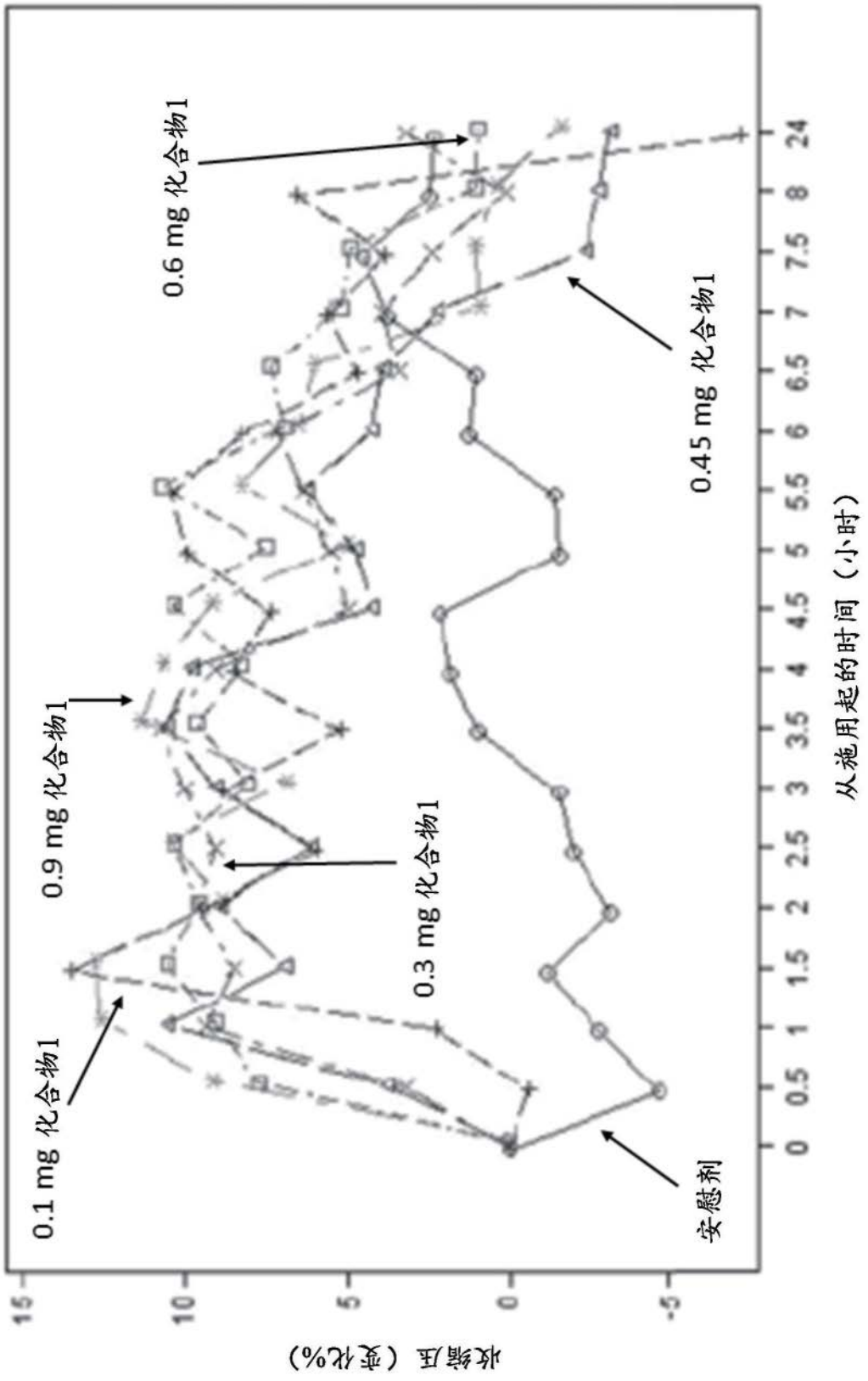

0.6 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.45 mg 化合物1
安慰剂
收缩压（变化%）
从施用起的时间（小时）
15
10
5
0
-5
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
24

图6B

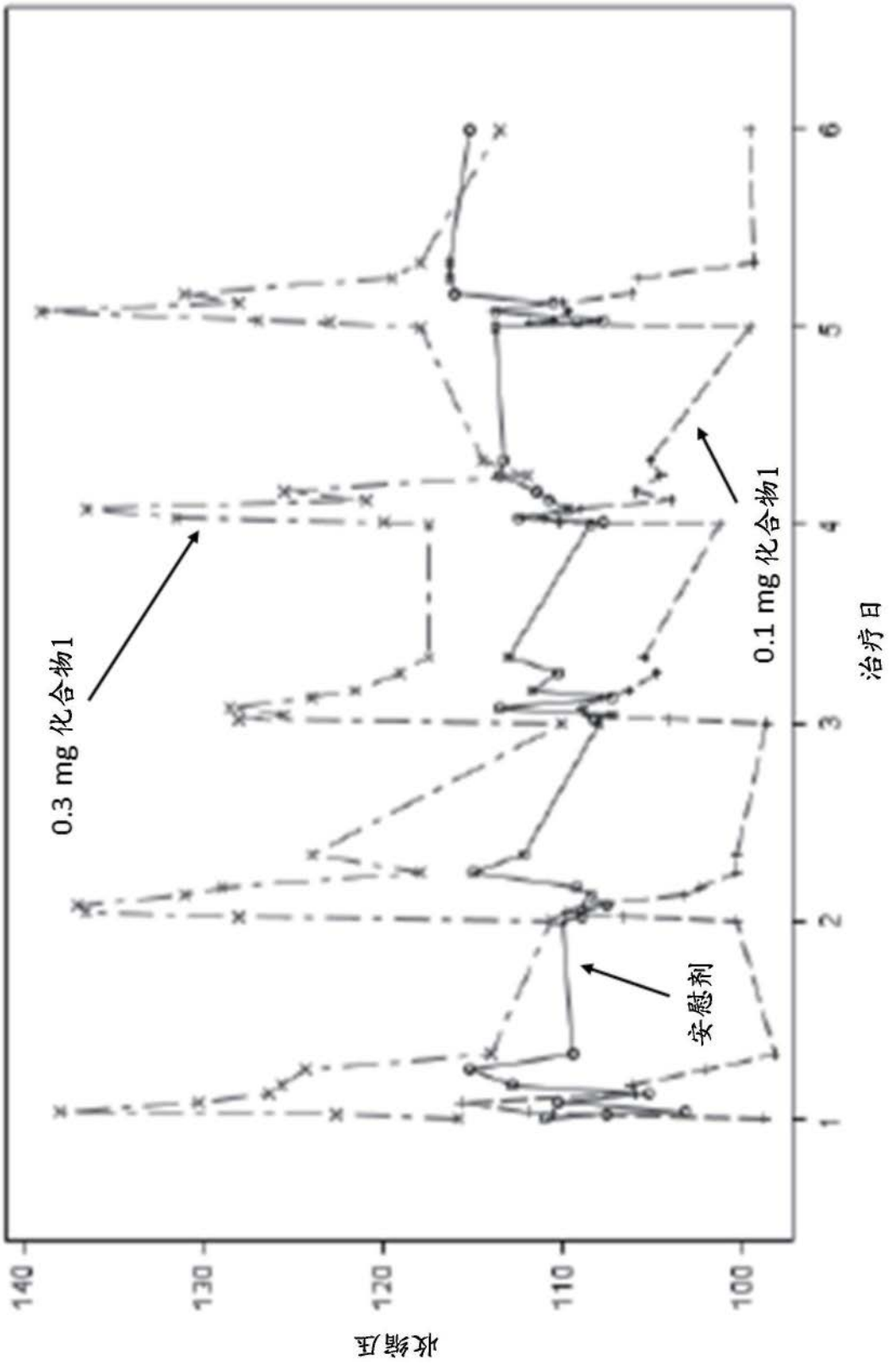


图7A

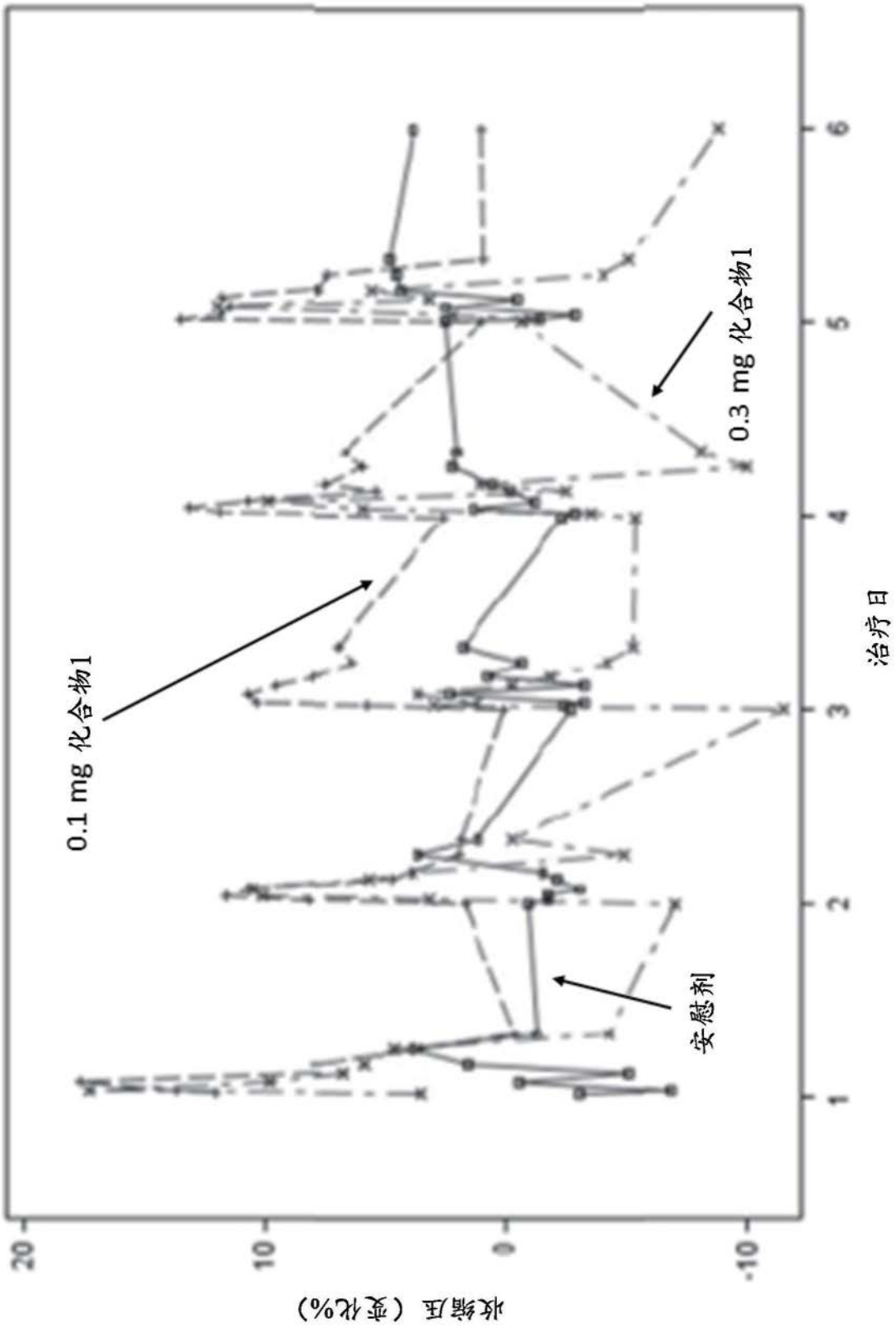


图7B

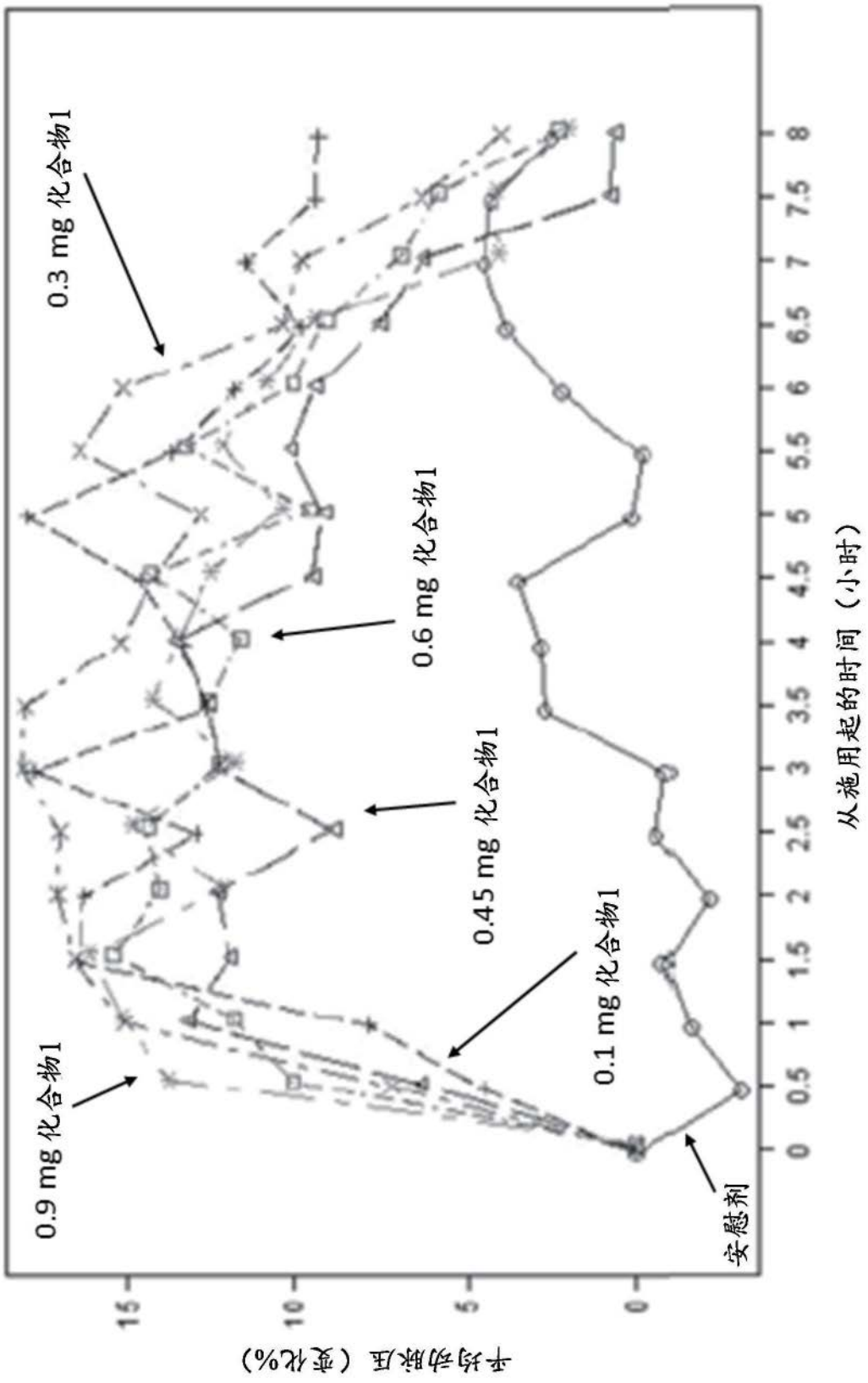

0.3 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.45 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
安慰剂
0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8
从施用起的时间（小时）
0 5 10 15
平均动脉压（变化%）

图8A

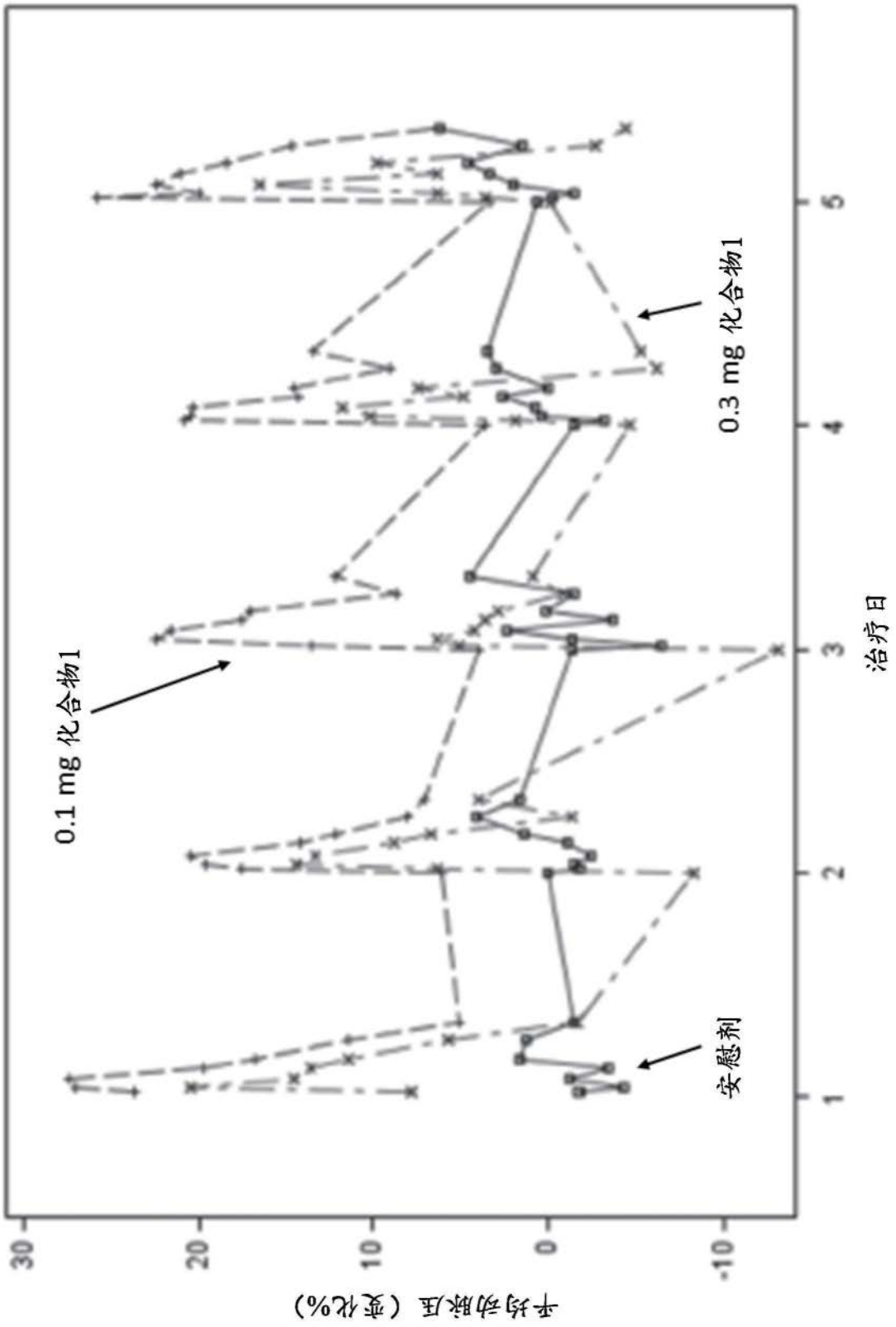


图8B

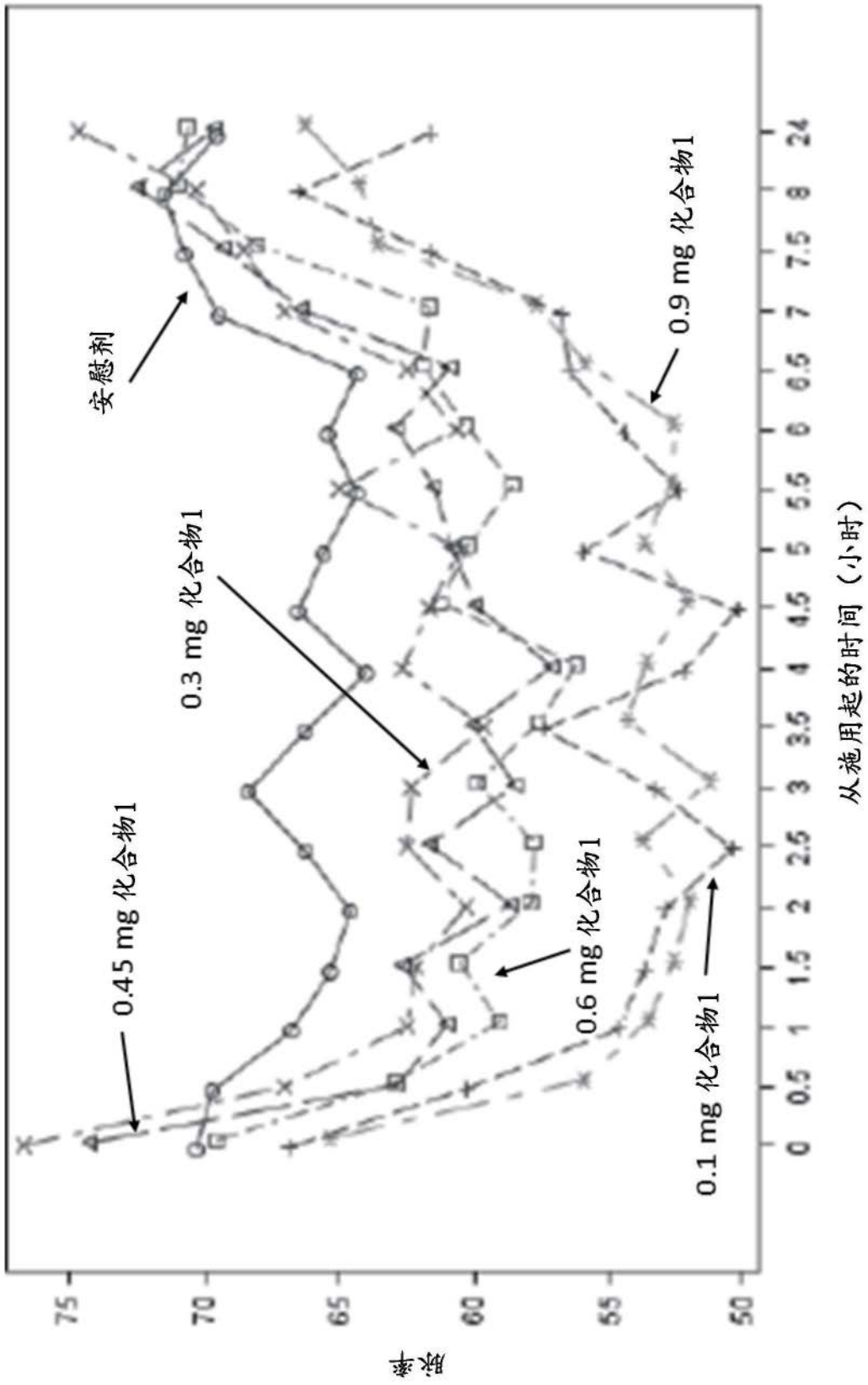

安慰剂
0.45 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
肥率
从施用起的时间（小时）
75
70
65
60
55
50
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
24

图9A

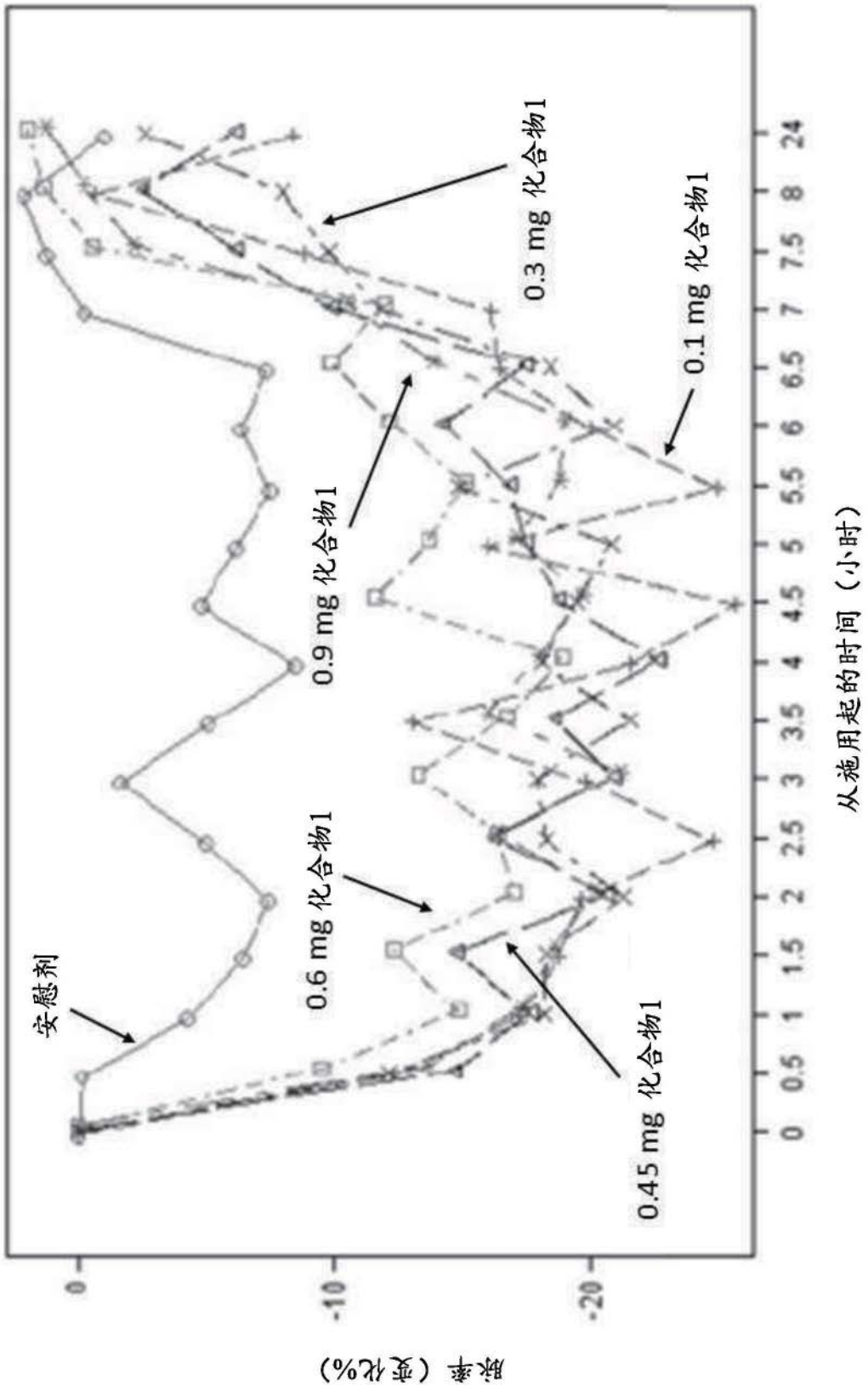

0
-10
-20
0 0.5 1 1.5 2 2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 24
从施用起的时间（小时）
安慰剂
0.6 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
0.45 mg 化合物1

图9B

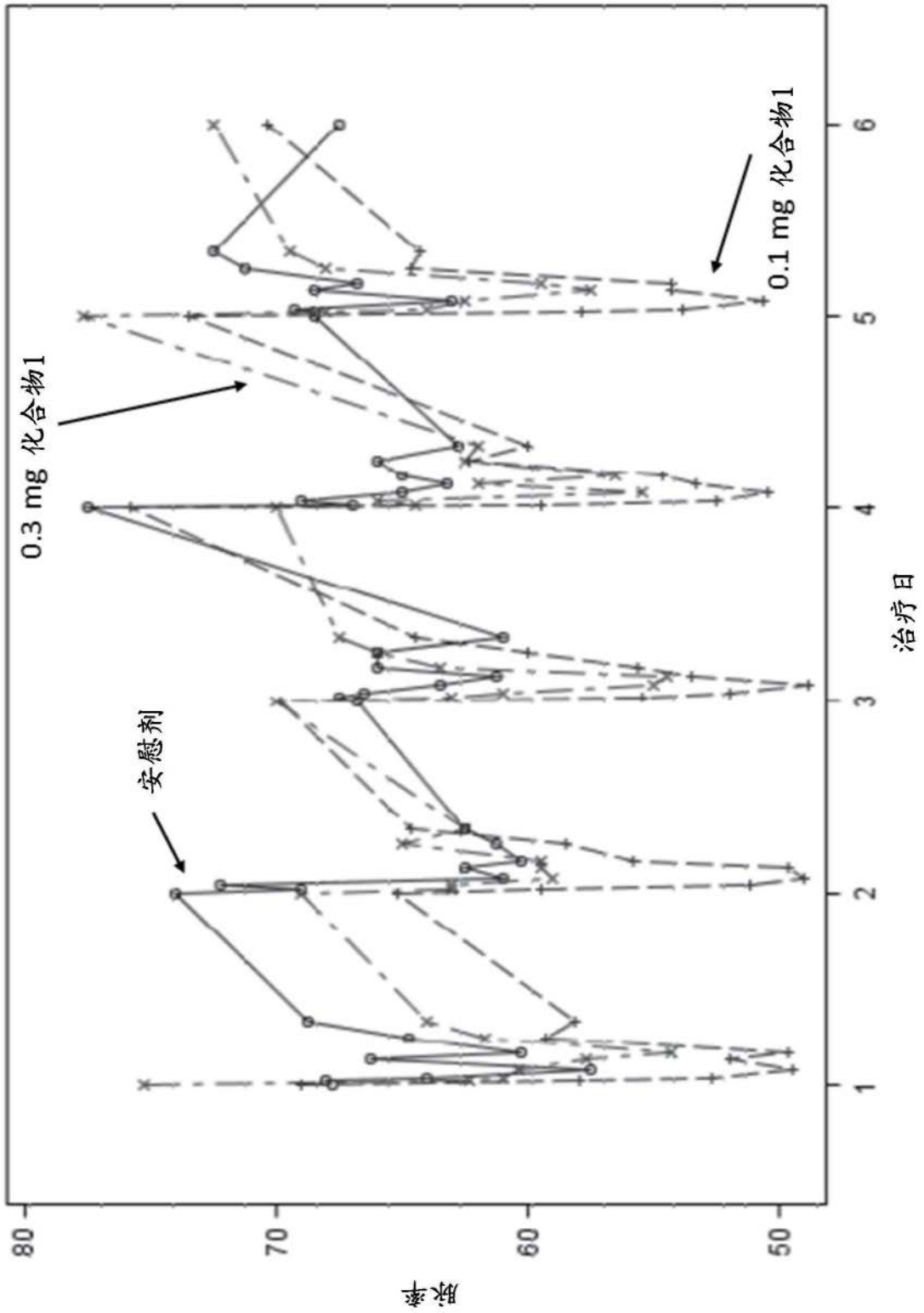


图10A

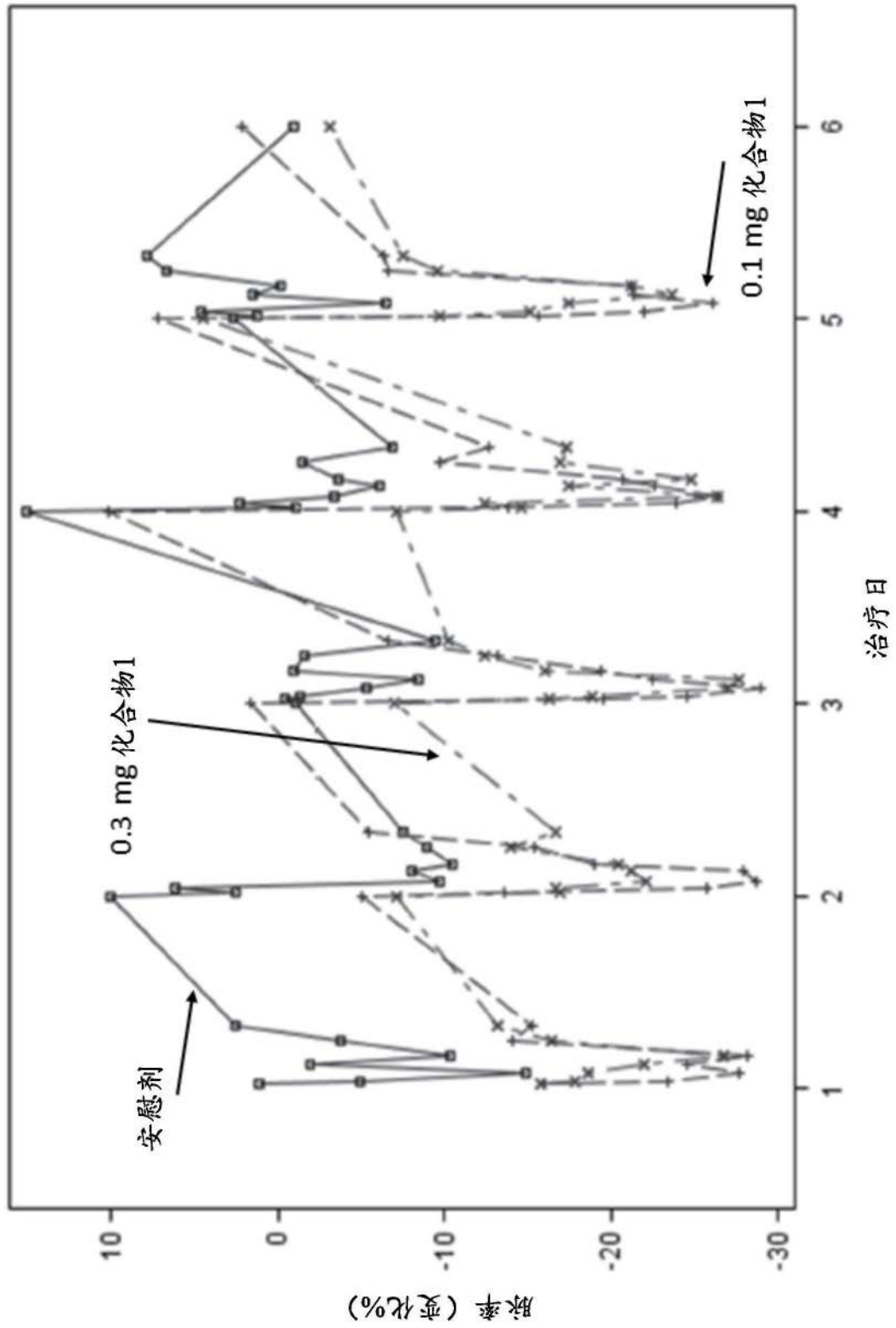


图10B

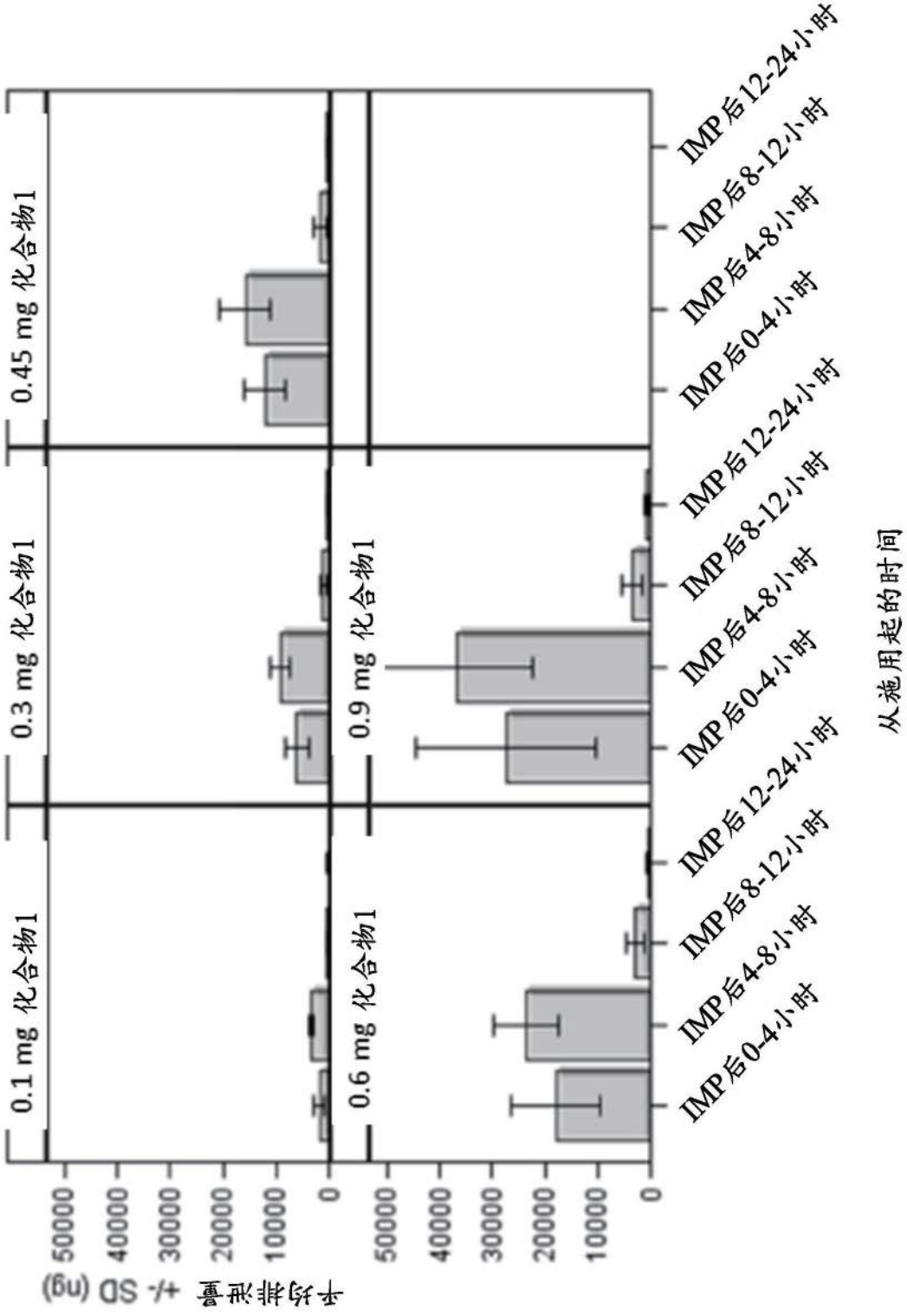

0.1 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
0.45 mg 化合物1
0.6 mg 化合物1
0.9 mg 化合物1
平均排泄量 +/- SD (ng)
50000
40000
30000
20000
10000
0
IMP后0-4小时
IMP后4-8小时
IMP后8-12小时
IMP后12-24小时
从施用起的时间

图11

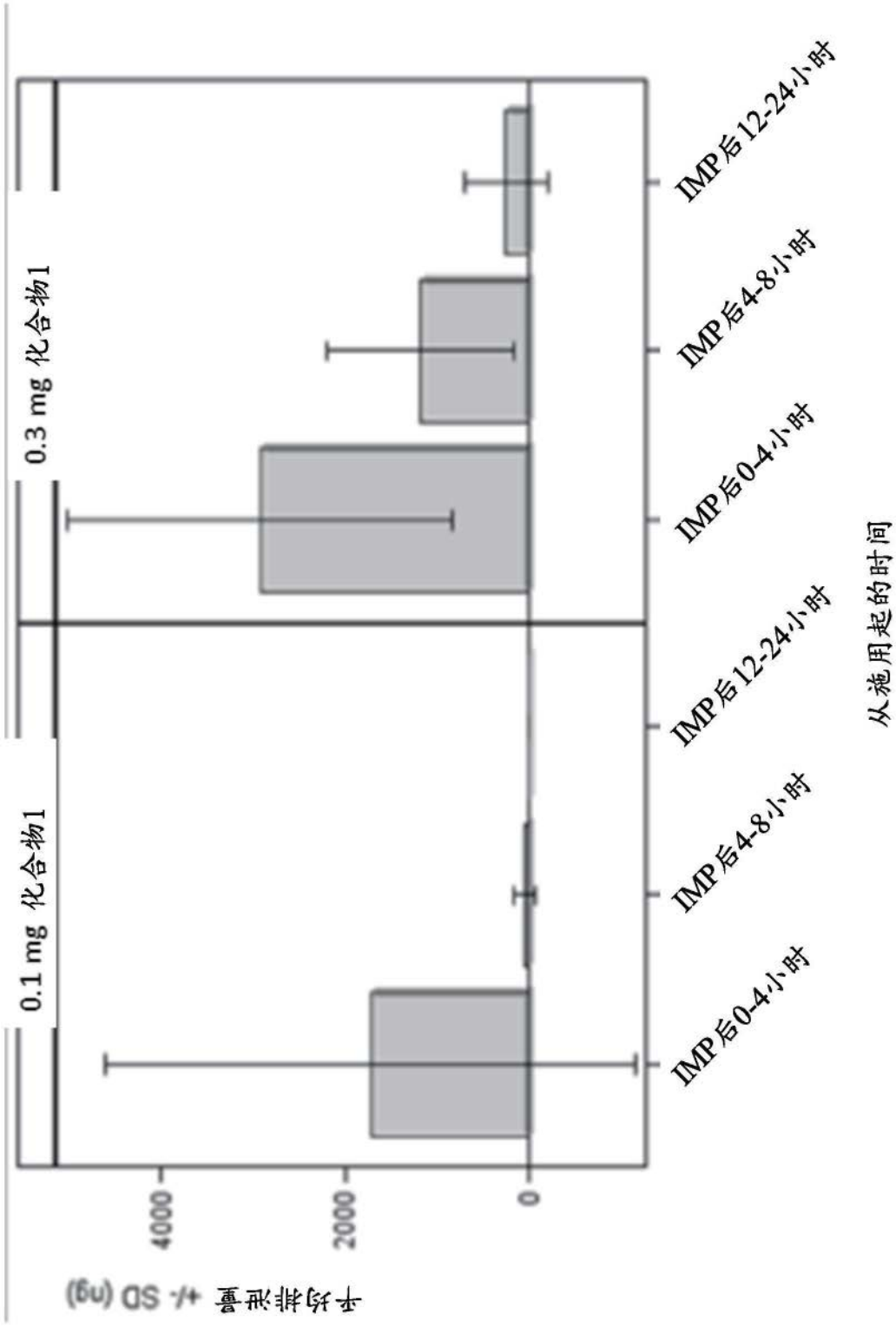

平均排泄量 +/- SD (ng)
4000
2000
0
0.1 mg 化合物1
0.3 mg 化合物1
IMP后0-4小时
IMP后4-8小时
IMP后12-24小时
IMP后0-4小时
IMP后4-8小时
IMP后12-24小时
从施用起的时间

图12A

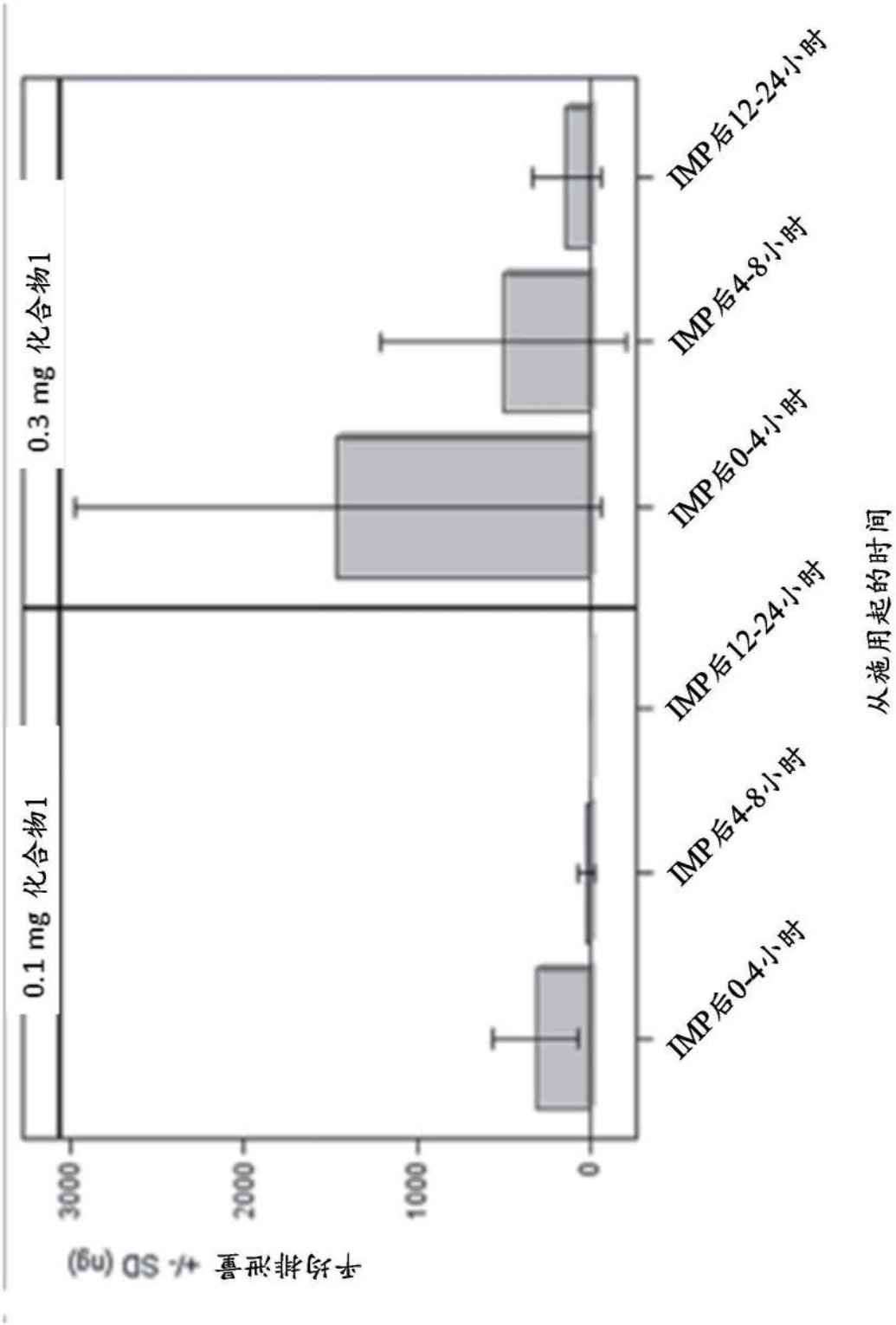

0.3 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1
IMP后12-24小时
IMP后4-8小时
IMP后0-4小时
IMP后12-24小时
IMP后4-8小时
IMP后0-4小时
从施用起的时间
3000
2000
1000
0
平均排泄量 +/- SD (ng)

图12B

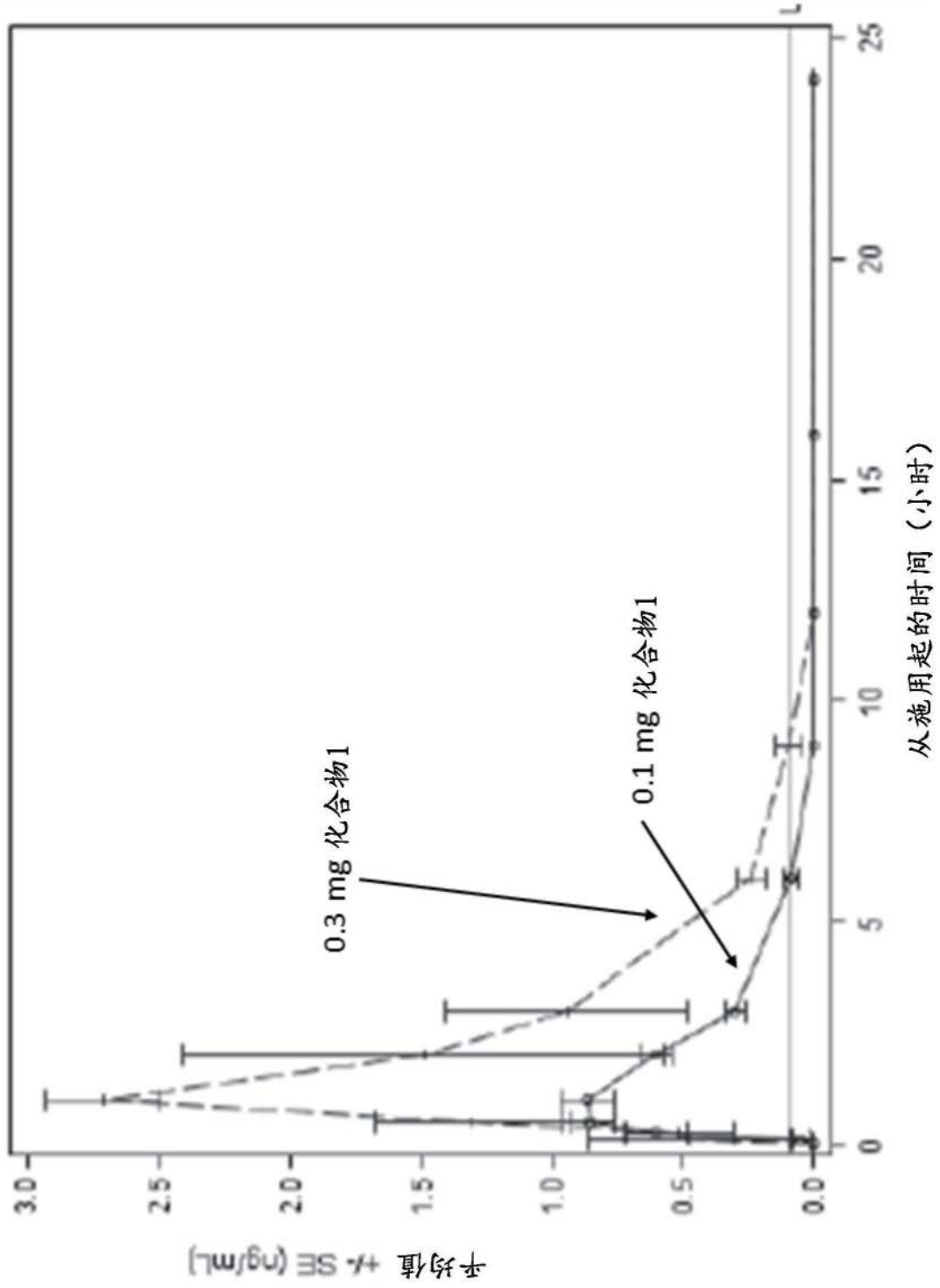

平均值 +/- SE (ng/mL)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25
从施用起的时间（小时）
0.3 mg 化合物1
0.1 mg 化合物1

图13A

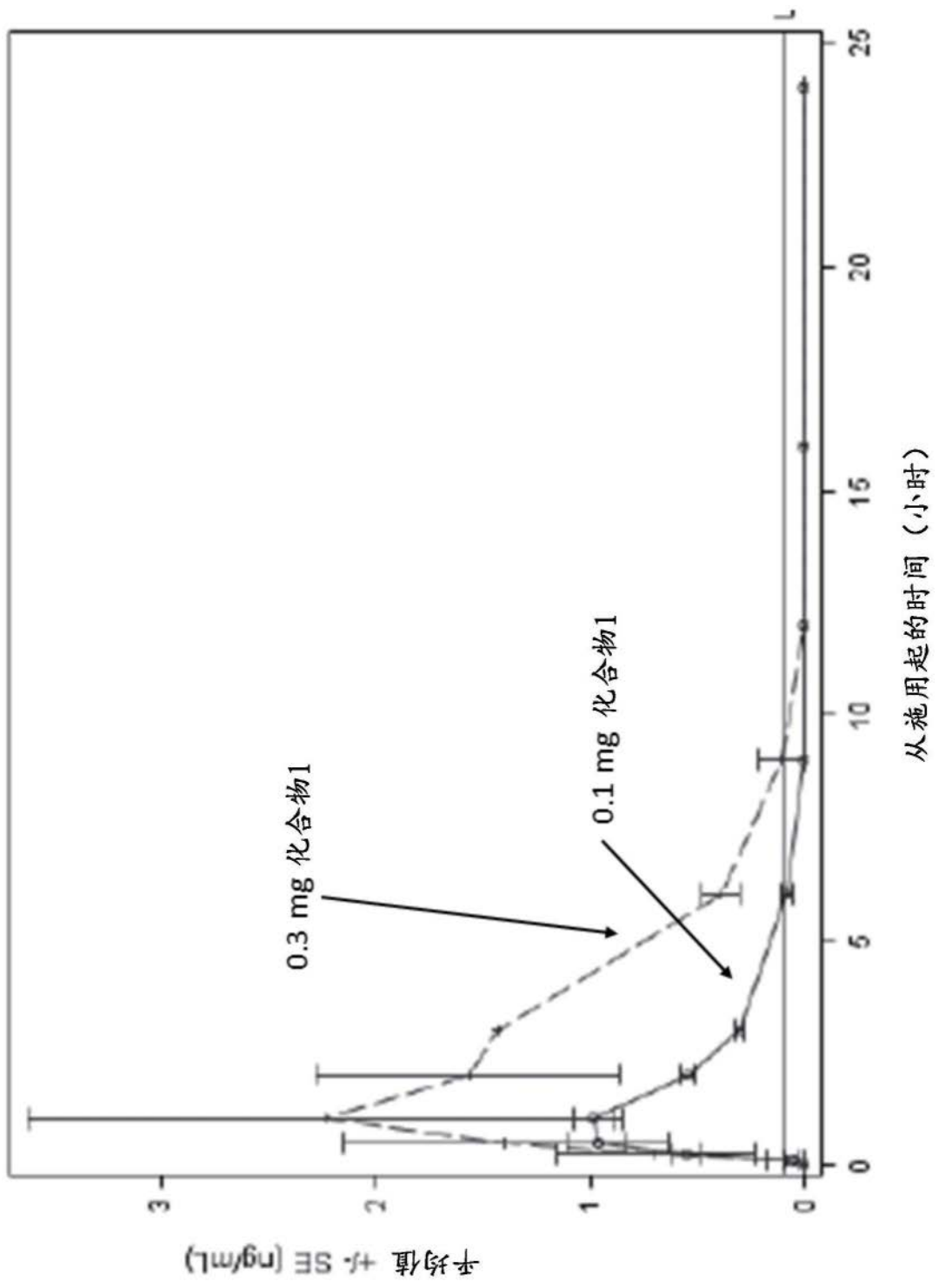


图13B

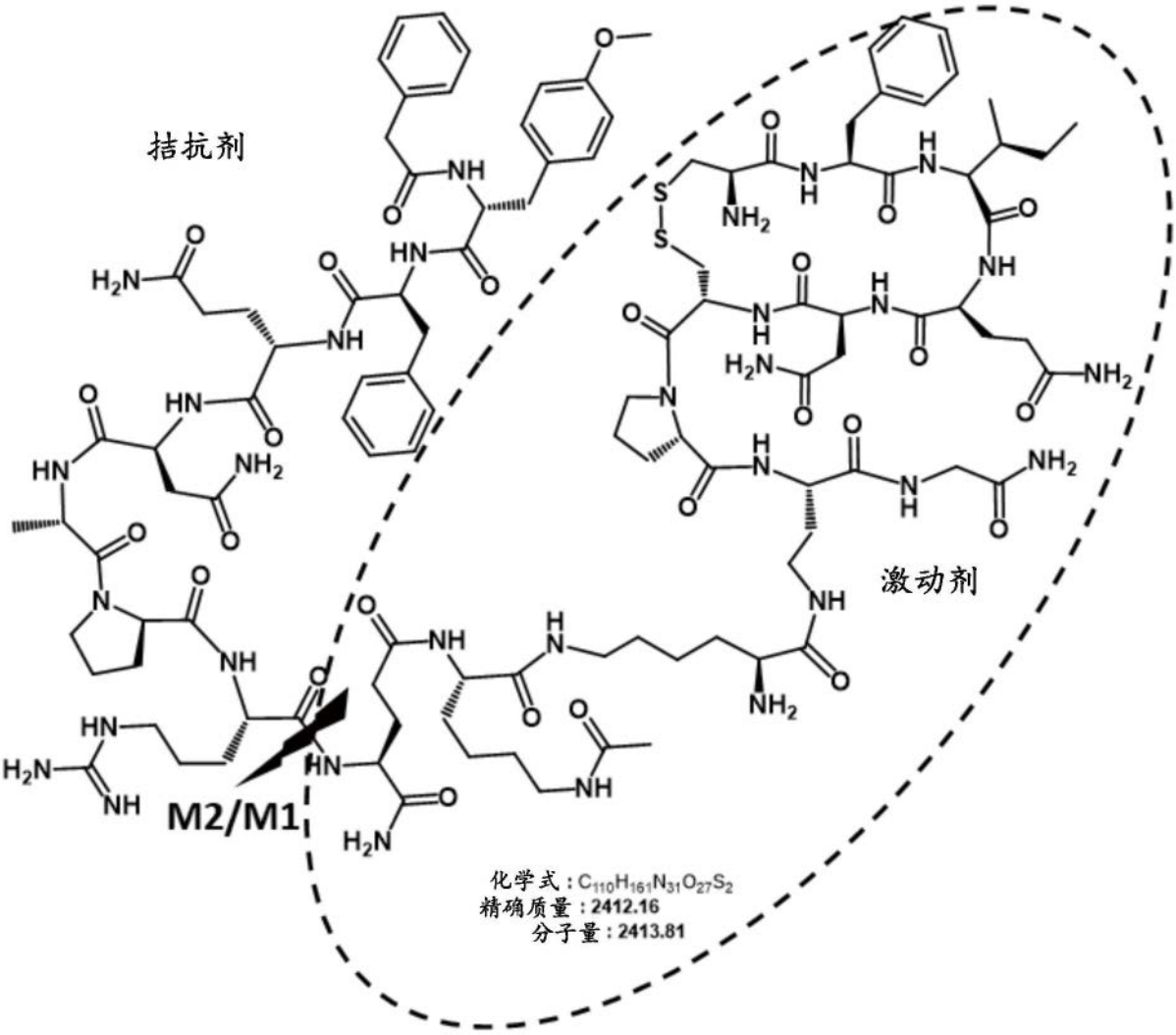


图14

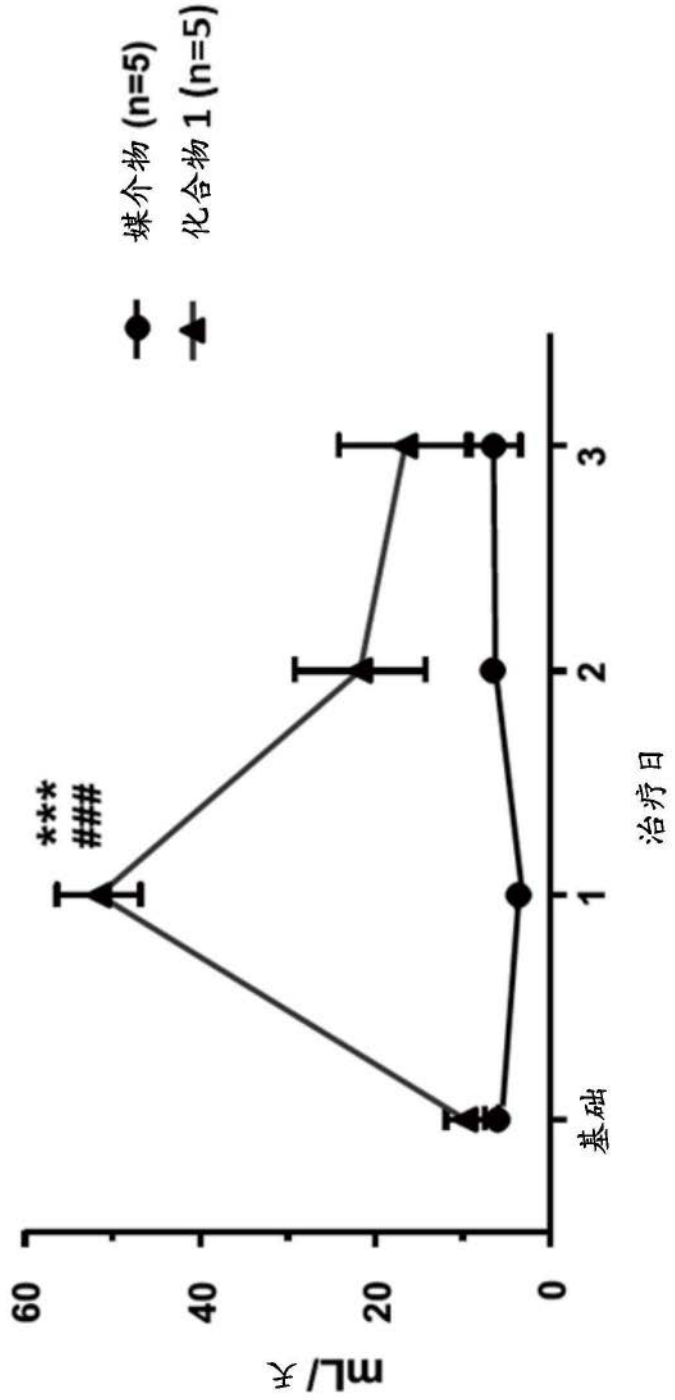


图15

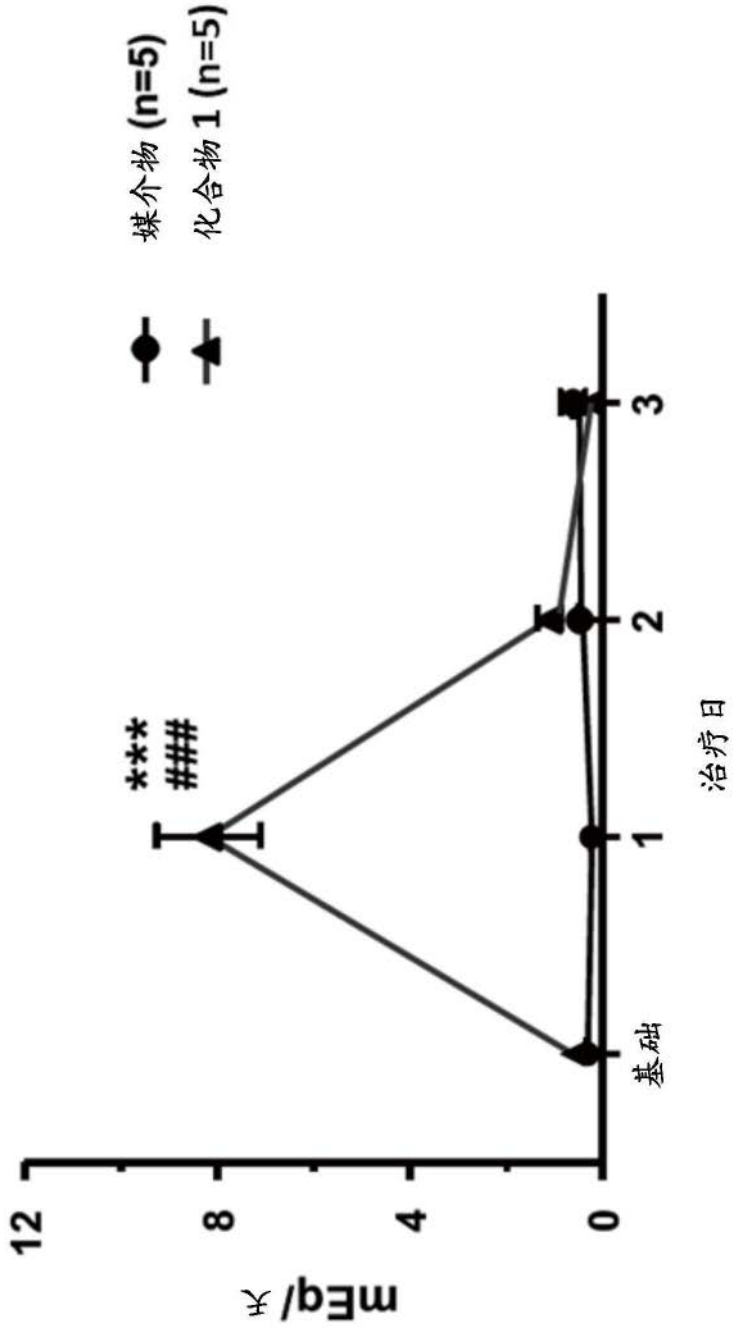


图16

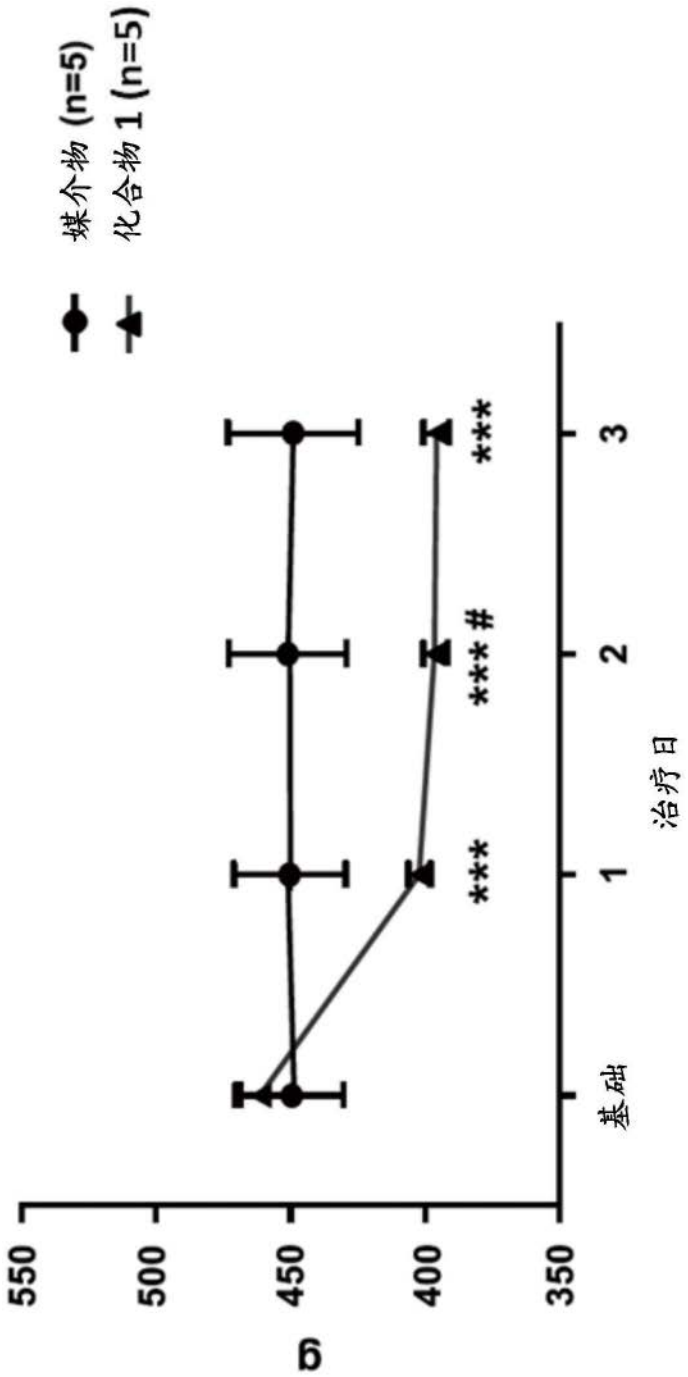


图17

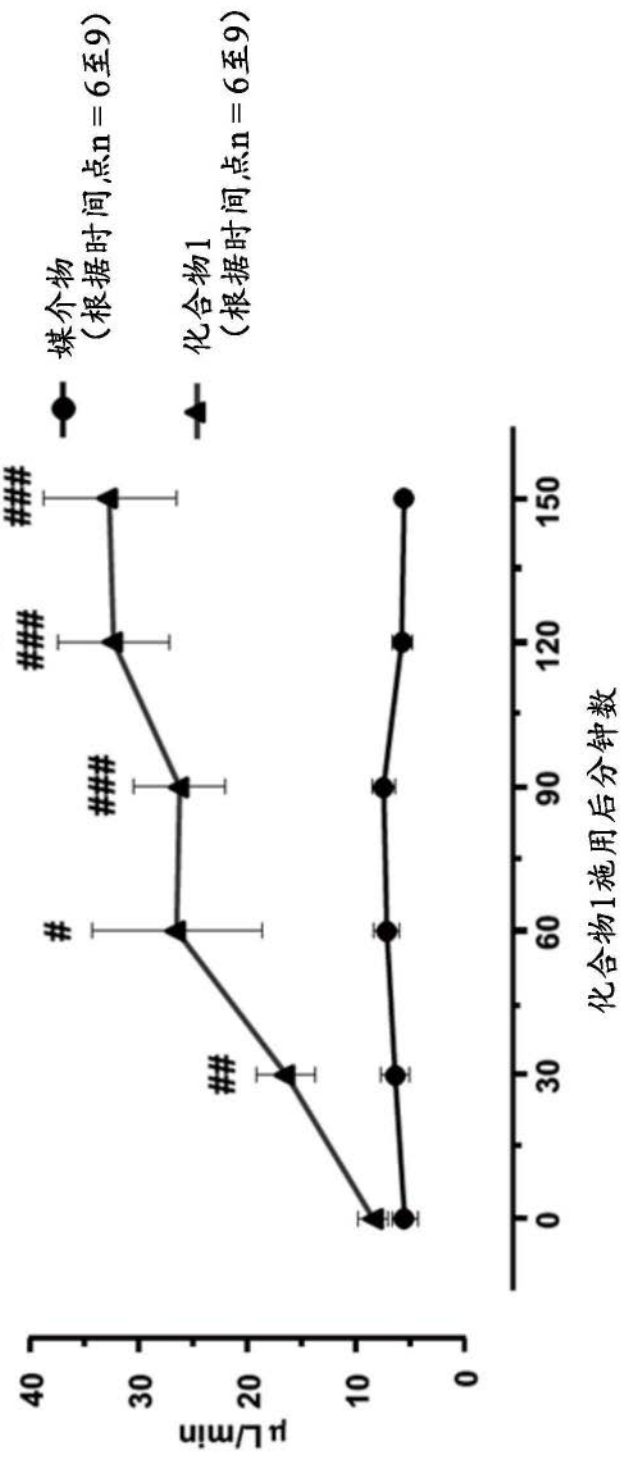

媒介物
（根据时间点n = 6至9）
化合物1
（根据时间点n = 6至9）
μL/min
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数
##
#
###
*
####
*
####

图18

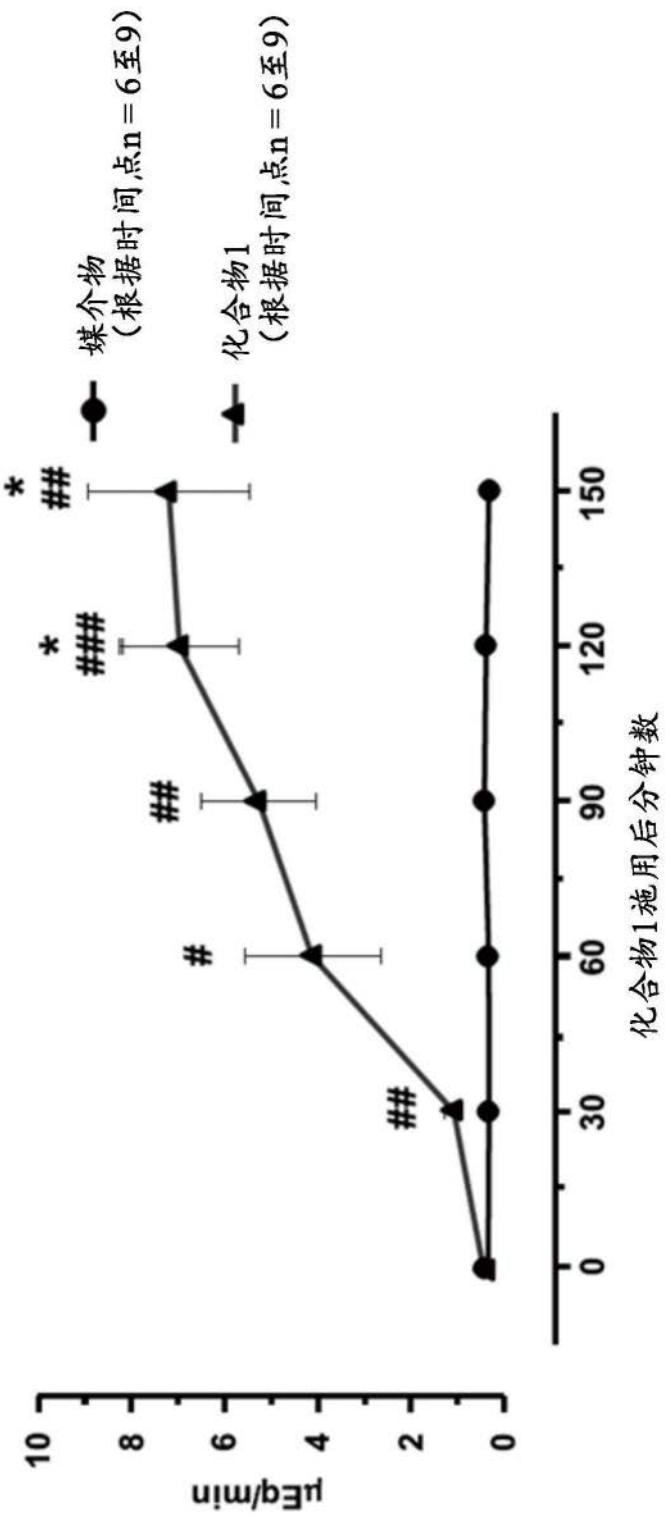

媒介物
（根据时间点n＝6至9）
化合物1
（根据时间点n＝6至9）
μEq/min
0
2
4
6
8
10
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数
*
*
#
##
###
####

图19

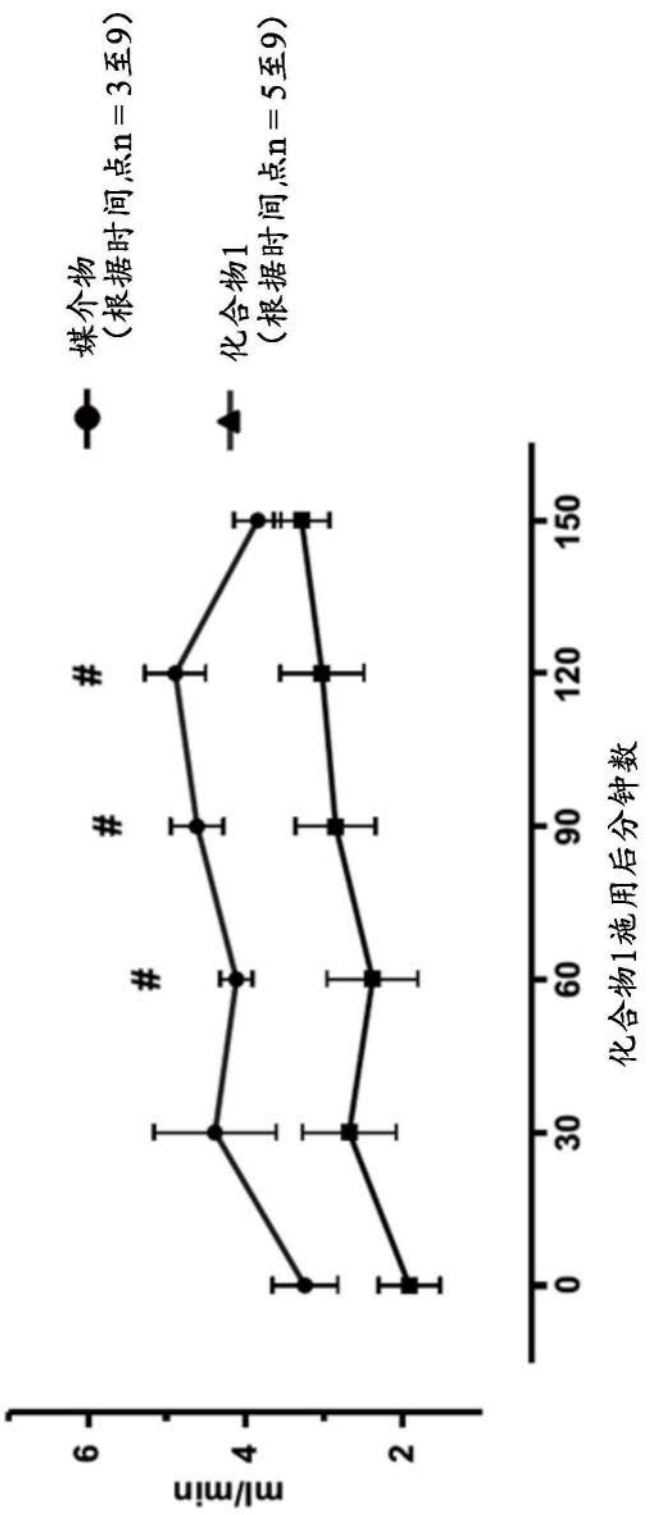

媒介物
（根据时间点n = 3至9）
化合物1
（根据时间点n = 5至9）
#
#
#
ml/min
6
4
2
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数

图20

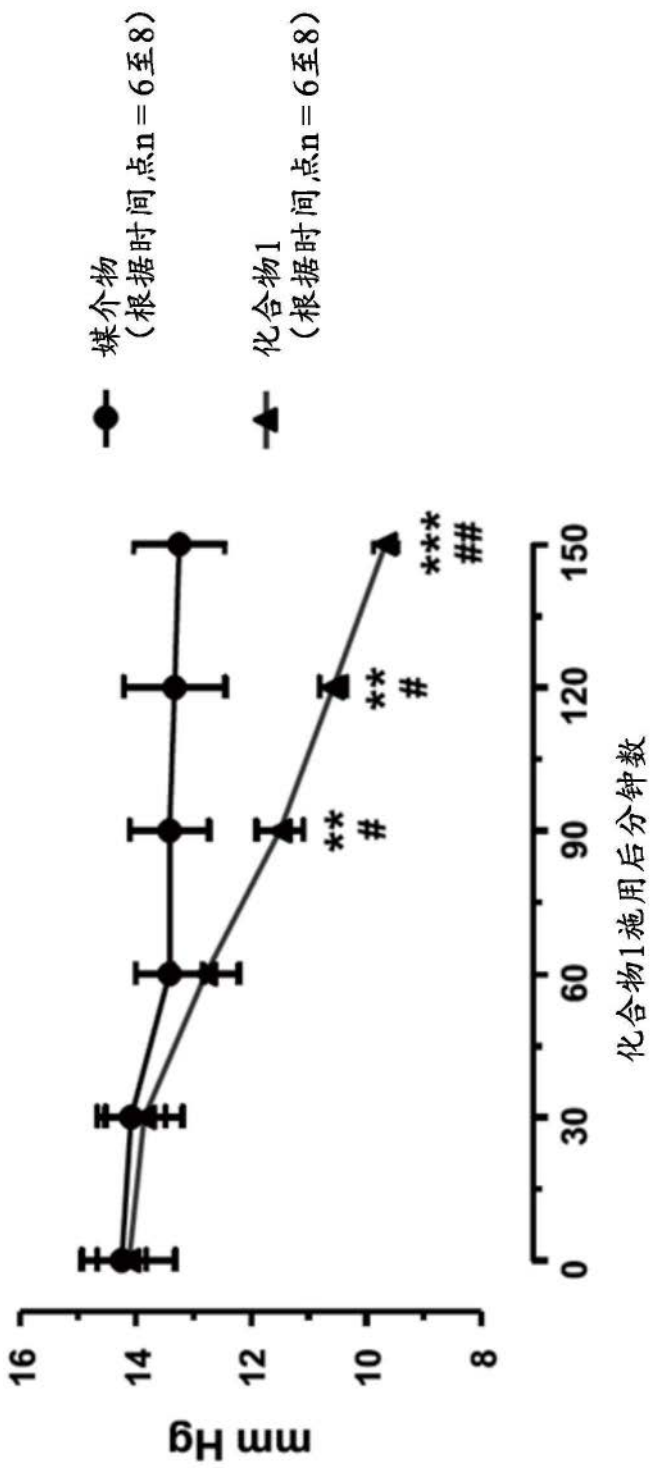

媒介物
（根据时间点n＝6至8）
化合物1
（根据时间点n＝6至8）
mm Hg
16
14
12
10
8
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数
**
#
**
#
***
##

图21

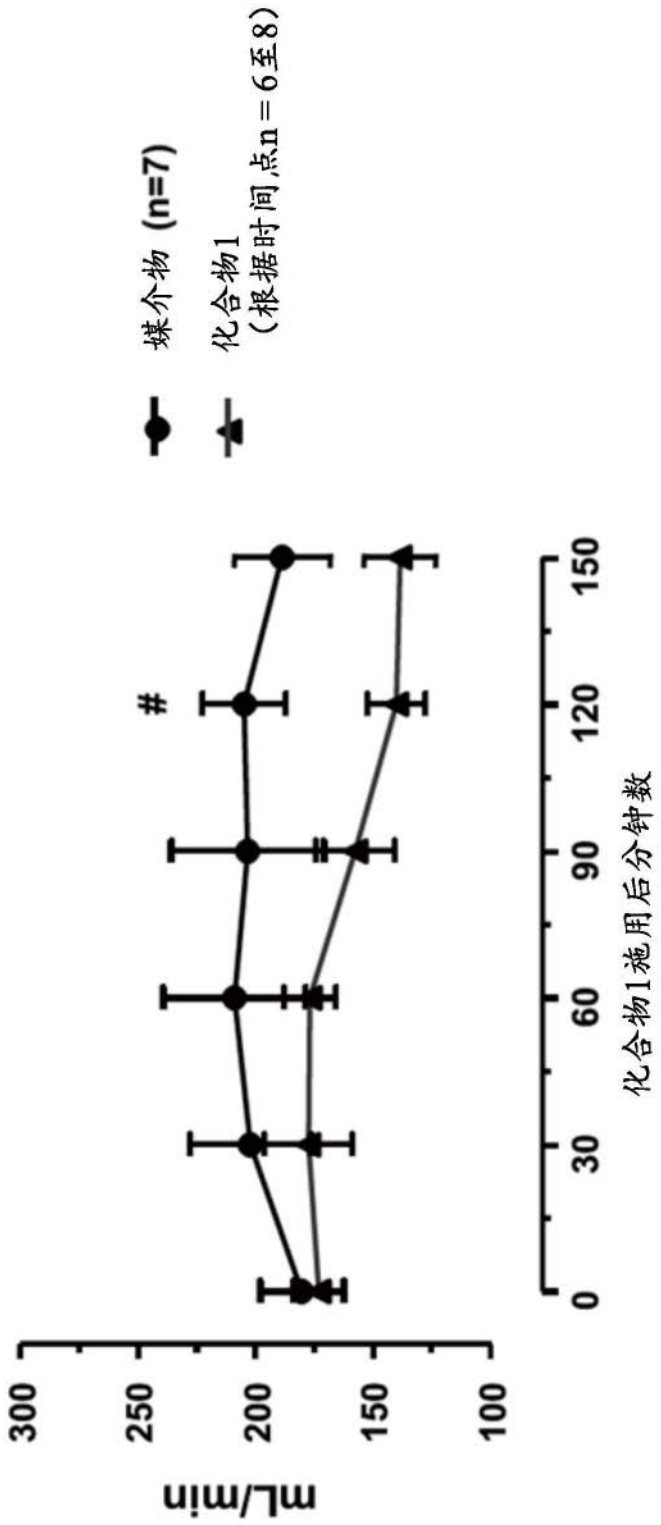

媒介物 (n=7)
化合物1
（根据时间点n = 6至8）
#
mL/min
300
250
200
150
100
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数

图22

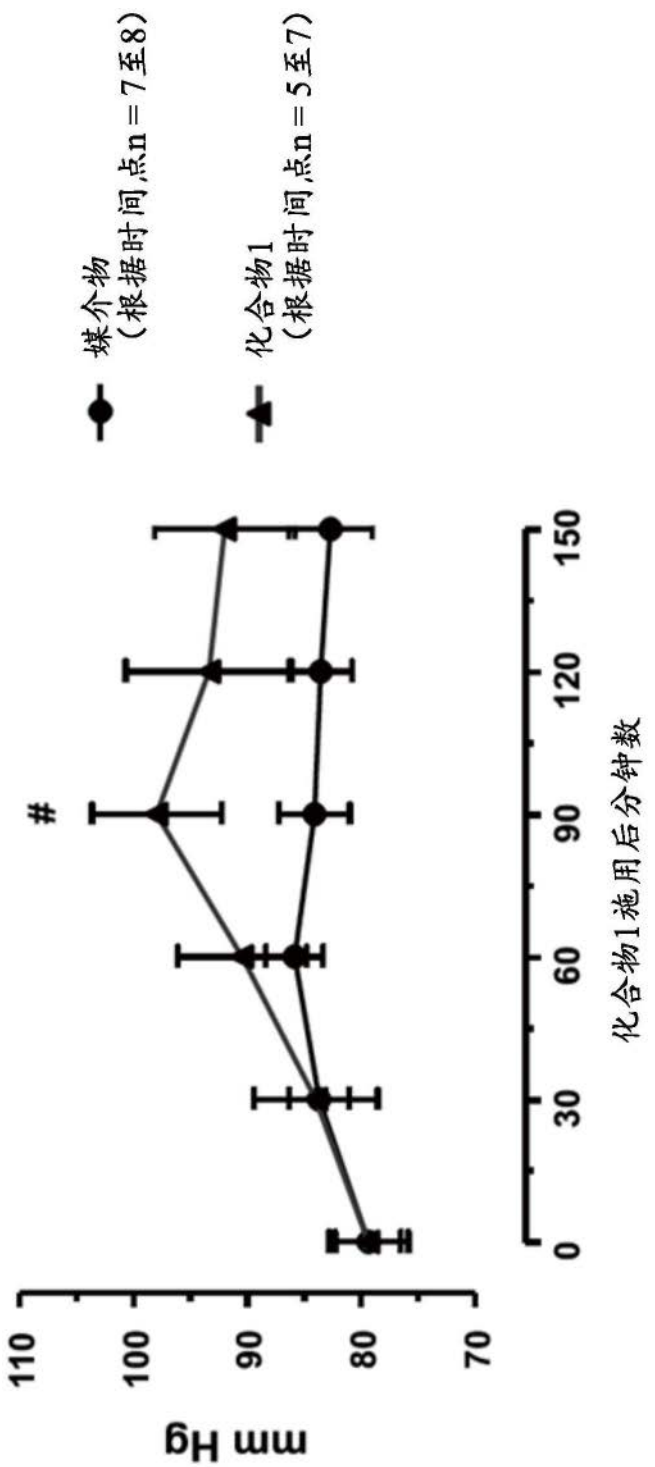

媒介物
（根据时间点n＝7至8）
化合物1
（根据时间点n＝5至7）
#
mm Hg
110
100
90
80
70
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数

图23

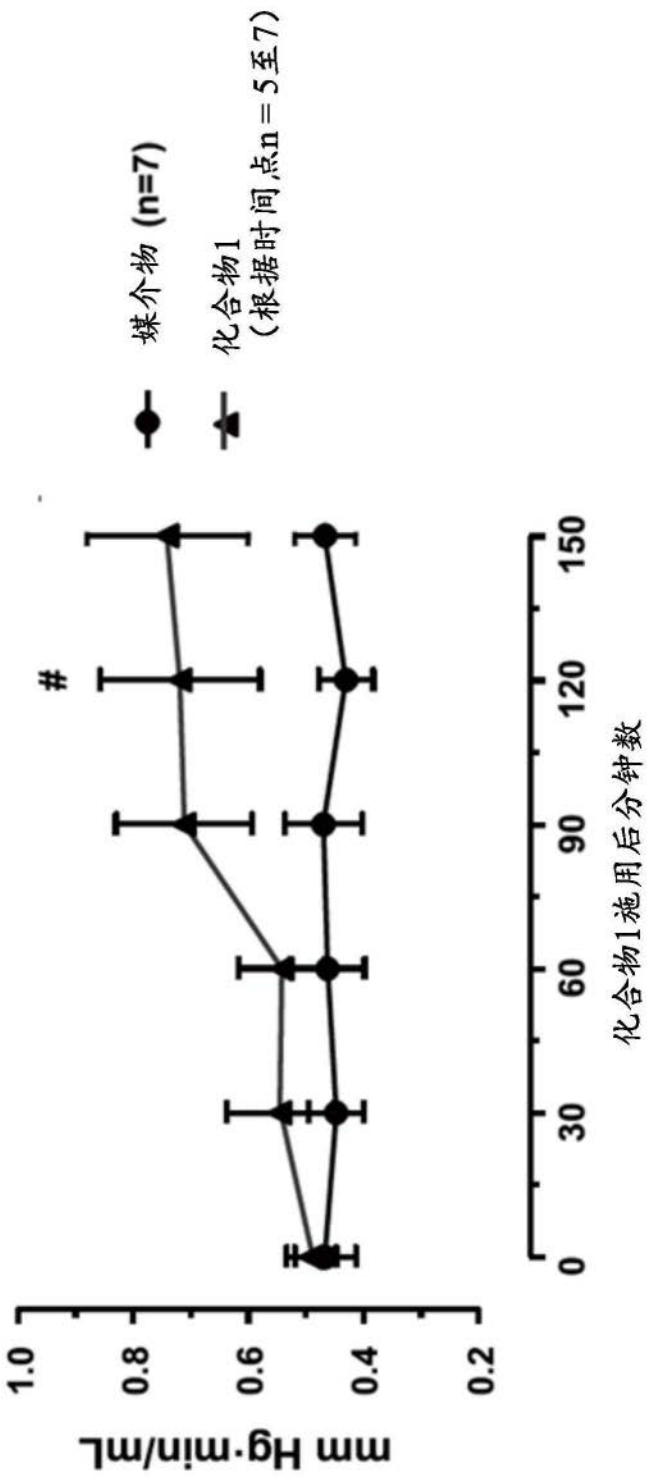

媒介物 (n=7)
化合物1
(根据时间点n = 5至7)
#
mm Hg·min/mL
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
30
60
90
120
150
化合物1施用后分钟数

图24

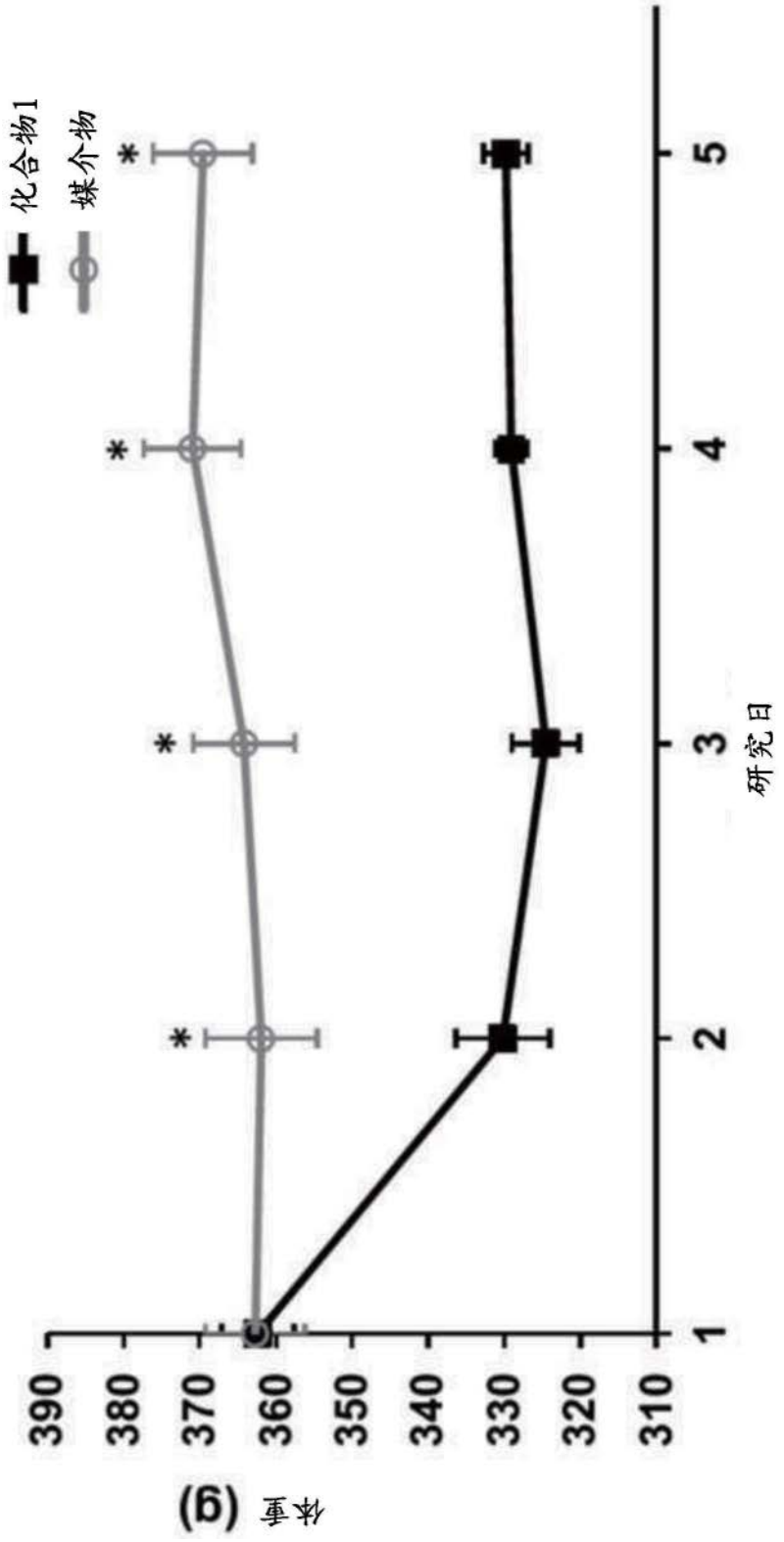


图25

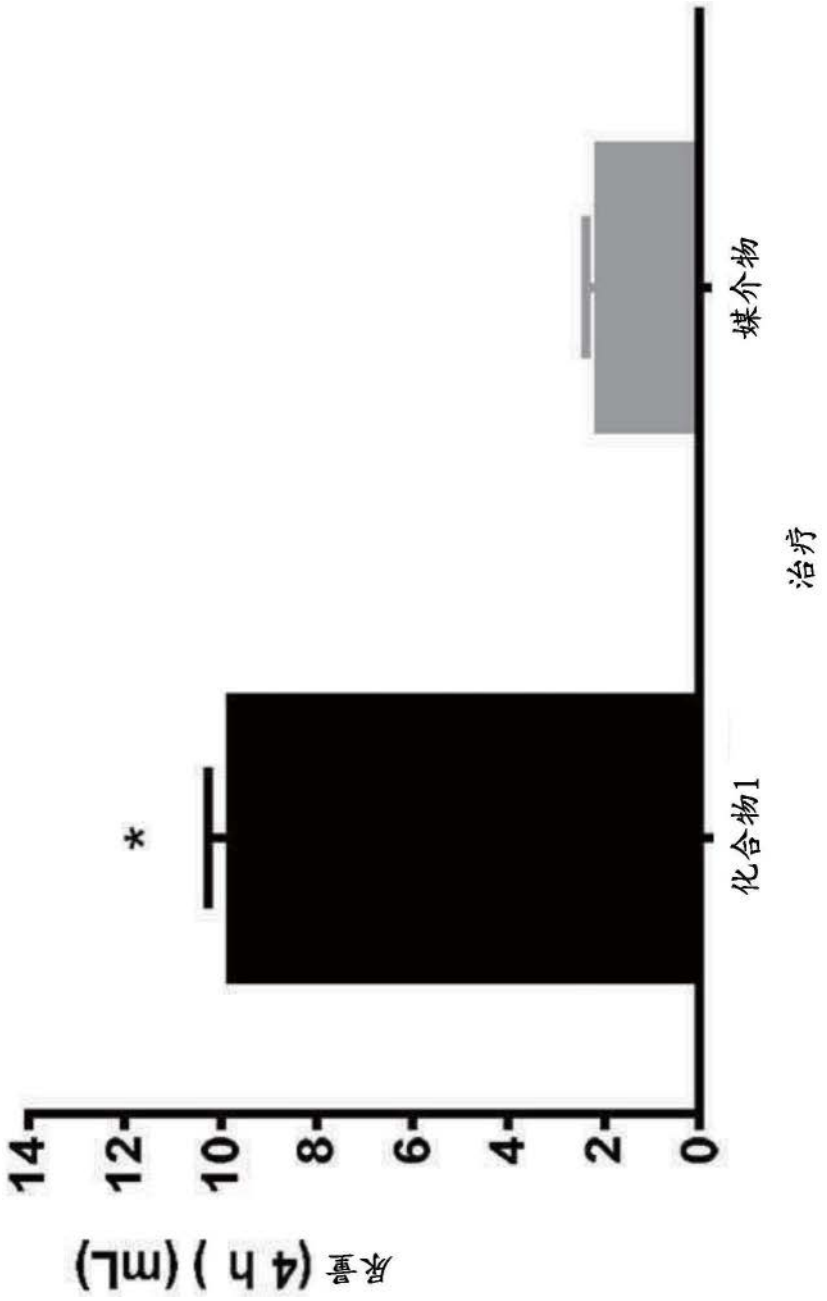


图26A

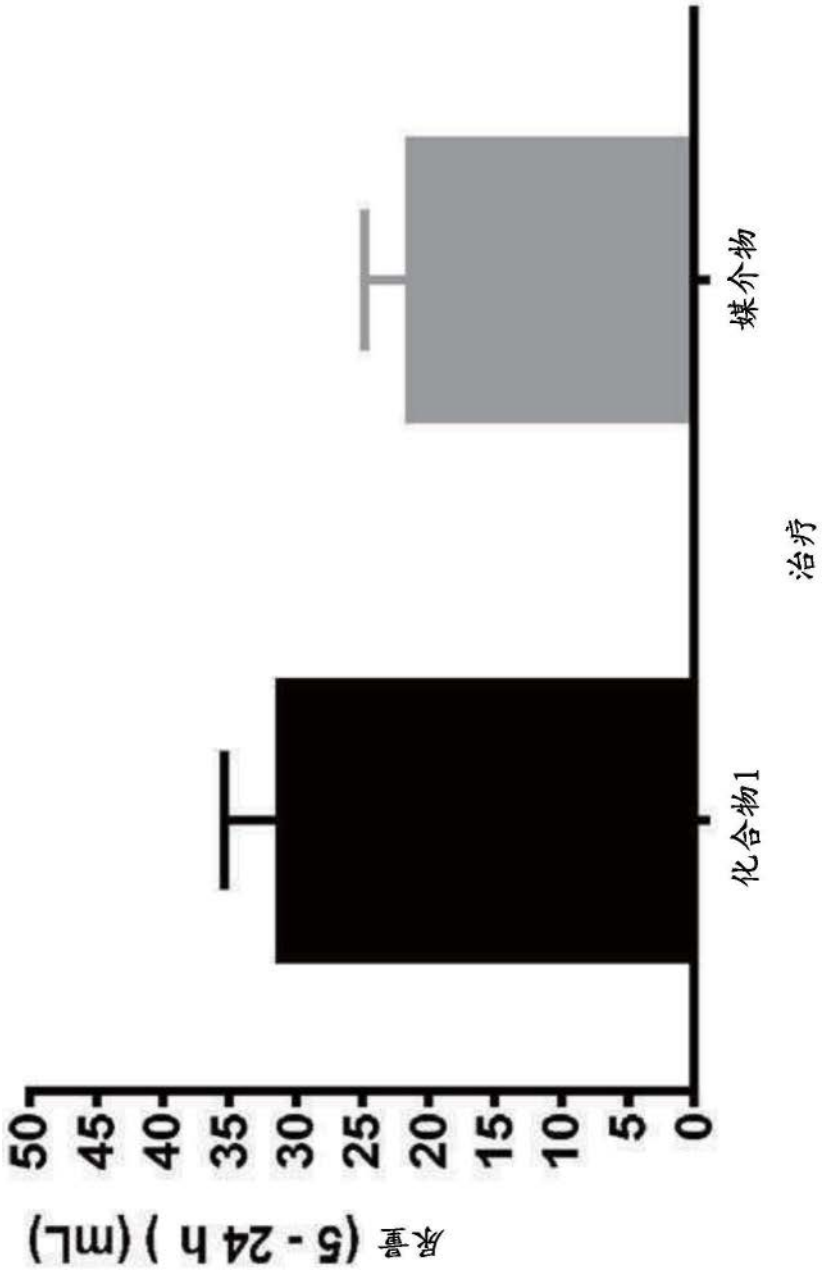


图26B

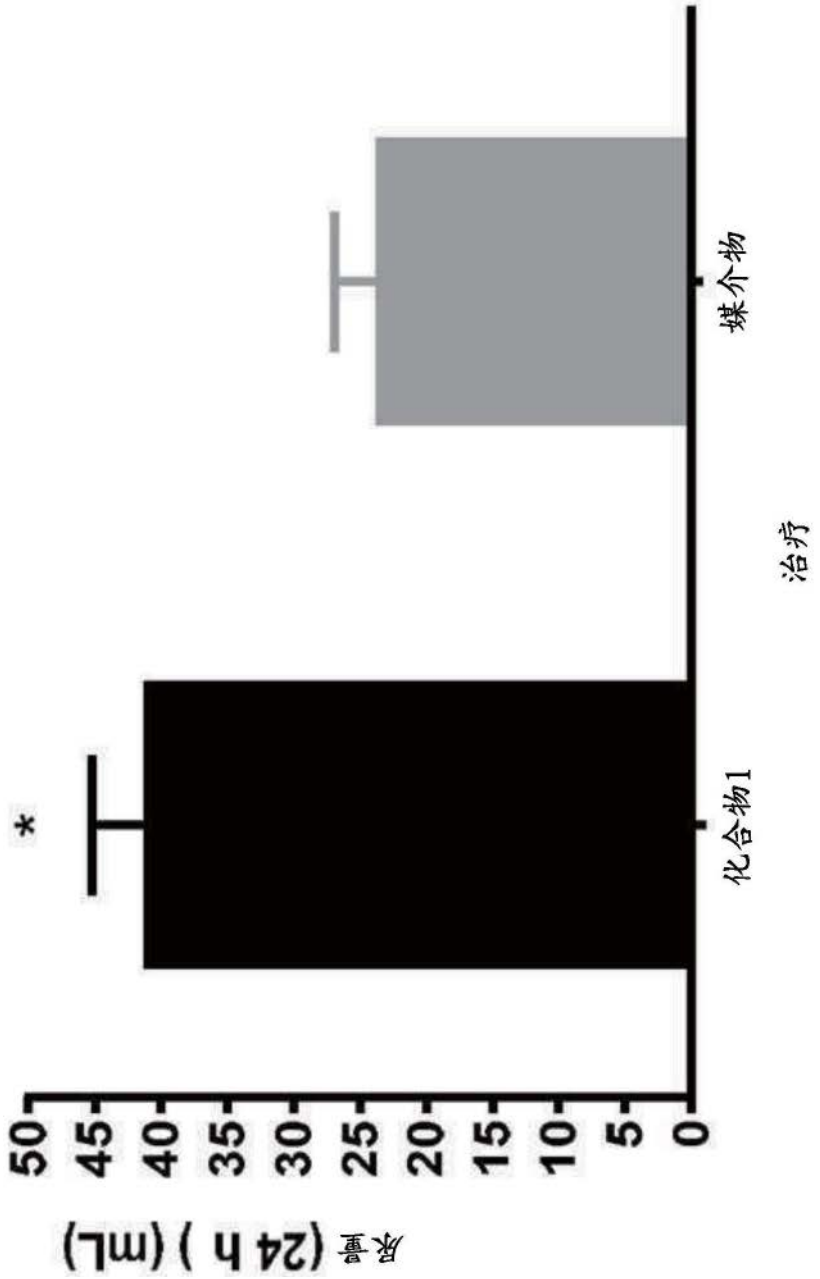


图26C

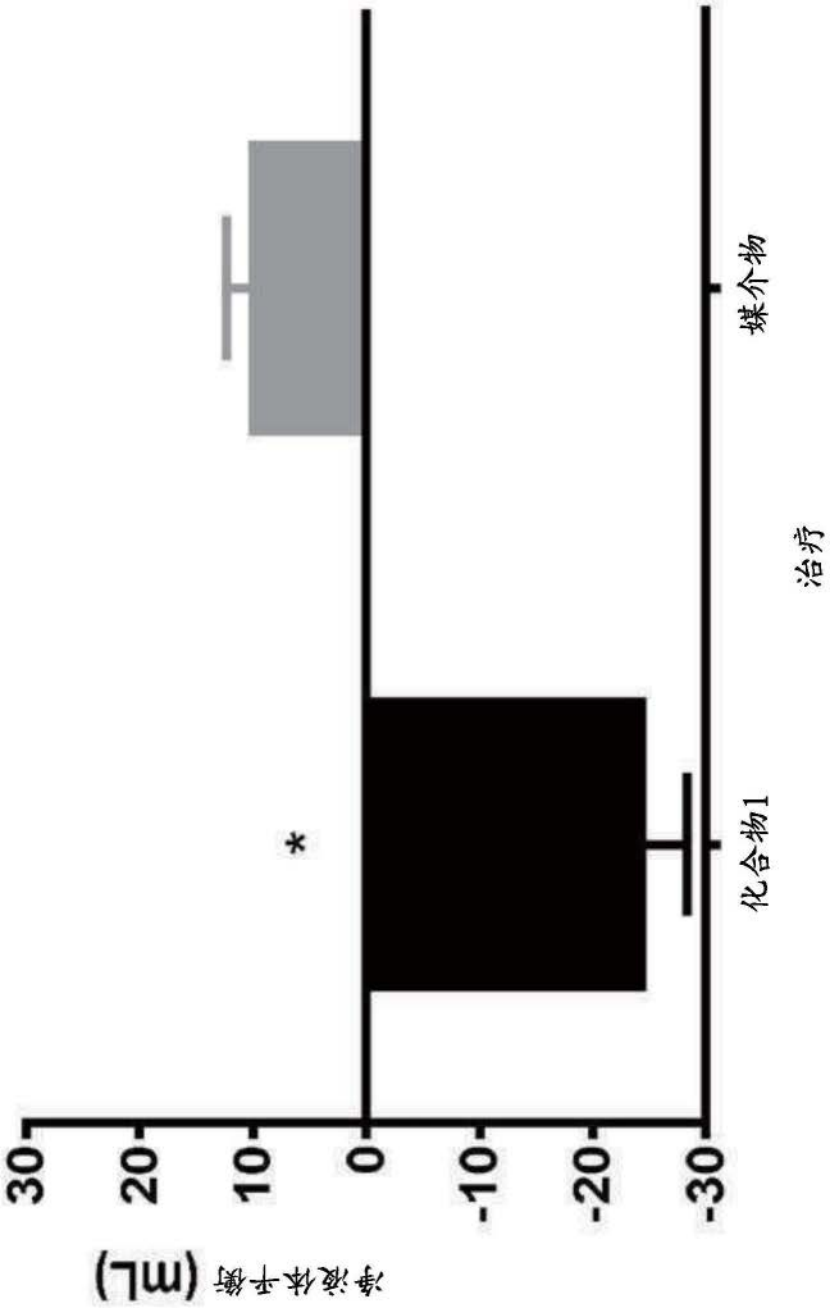


图27

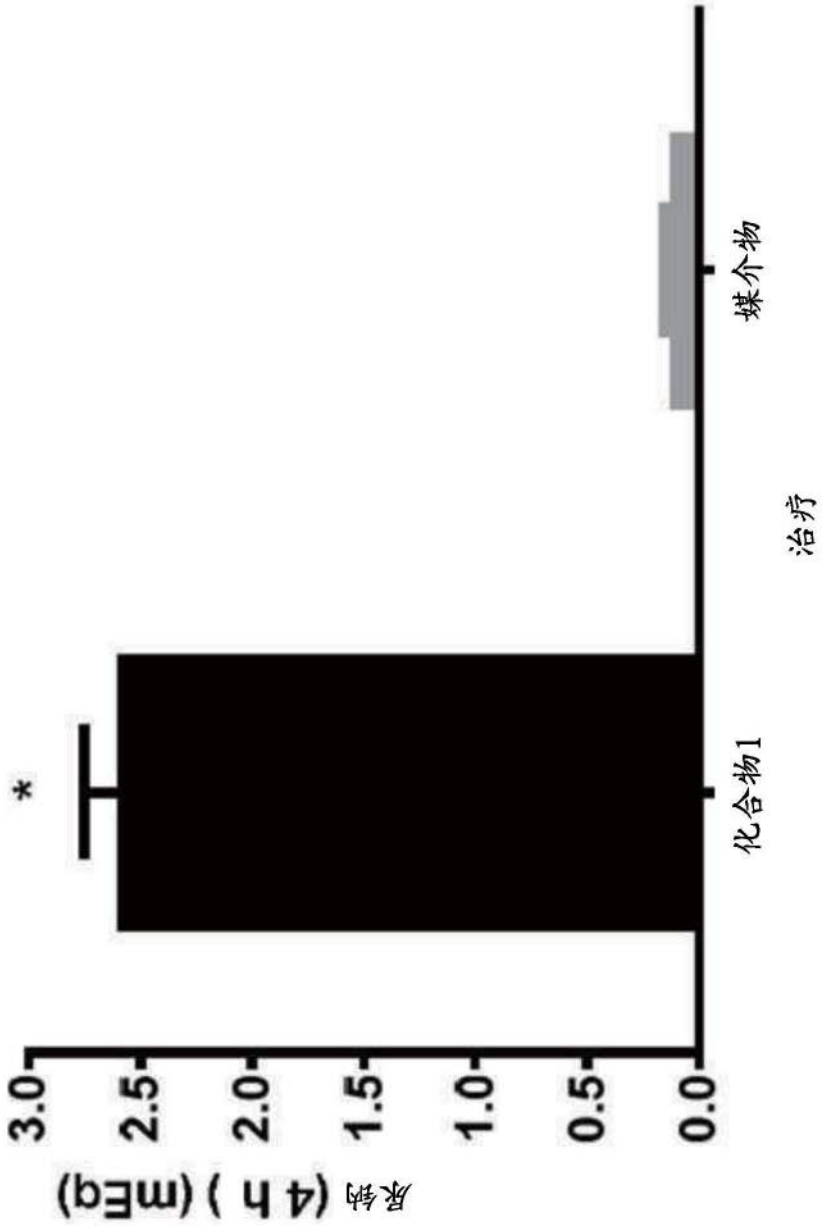


图28A

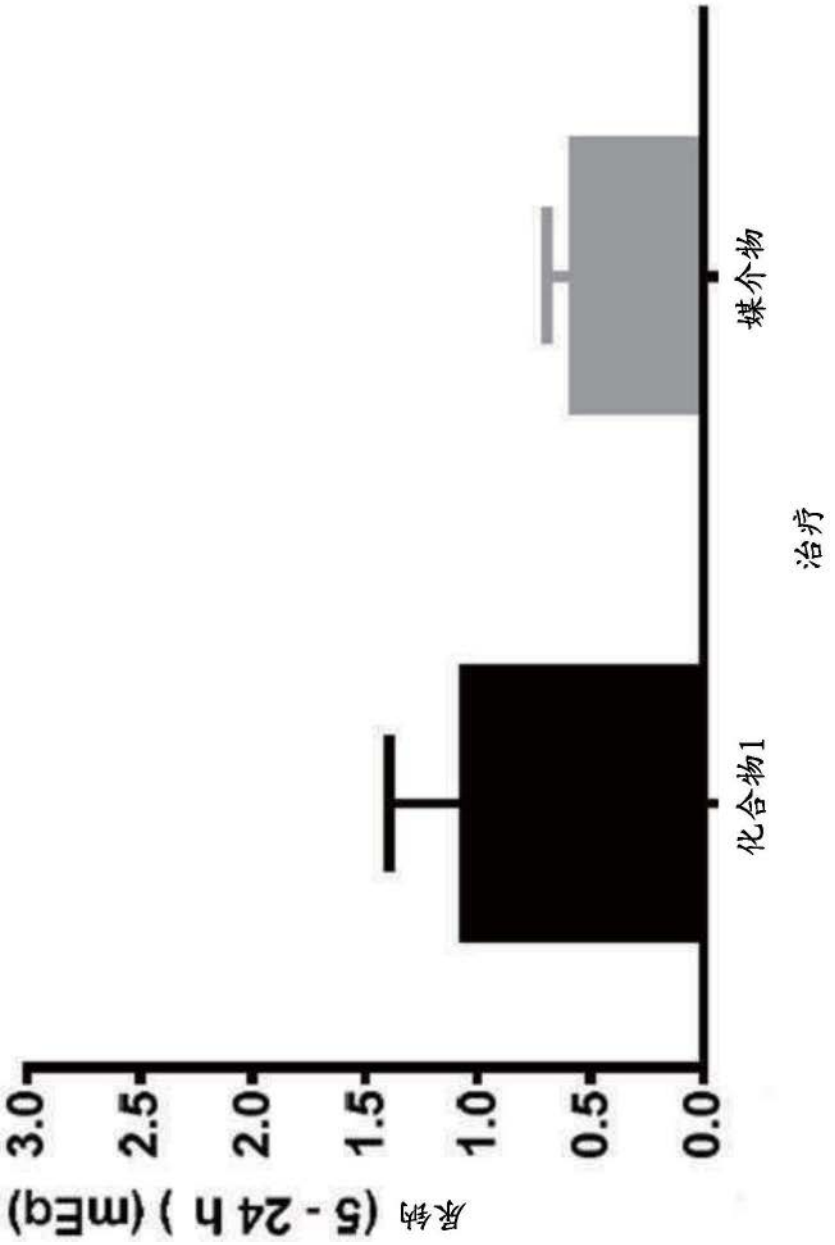


图28B

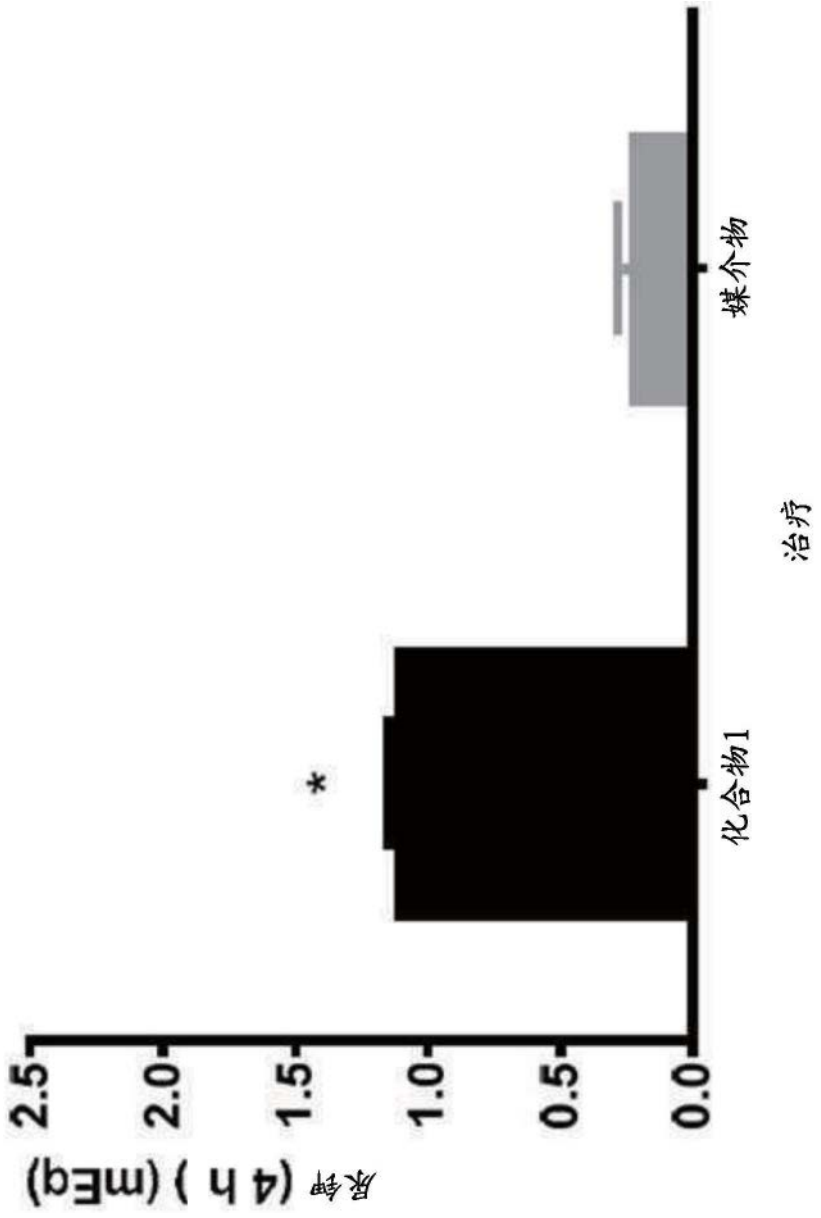


图28C

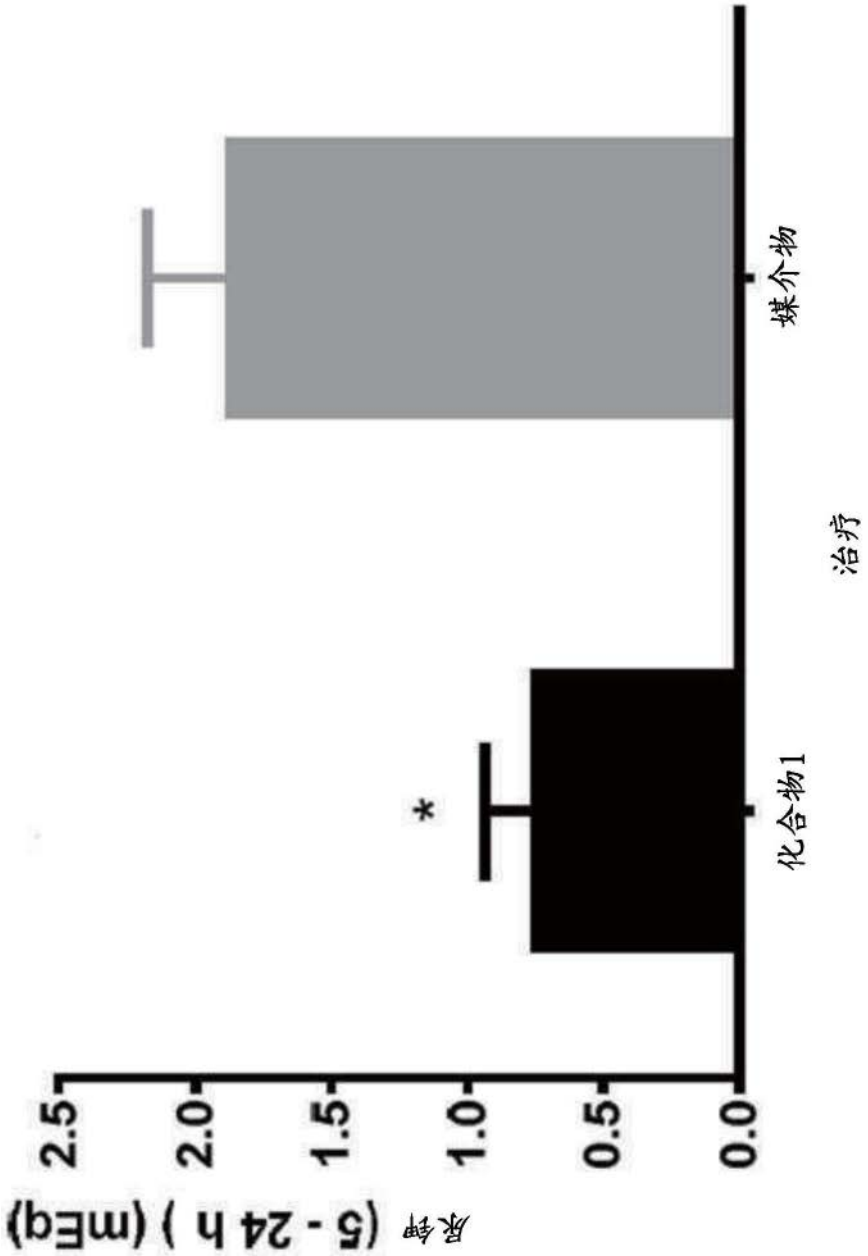


图28D

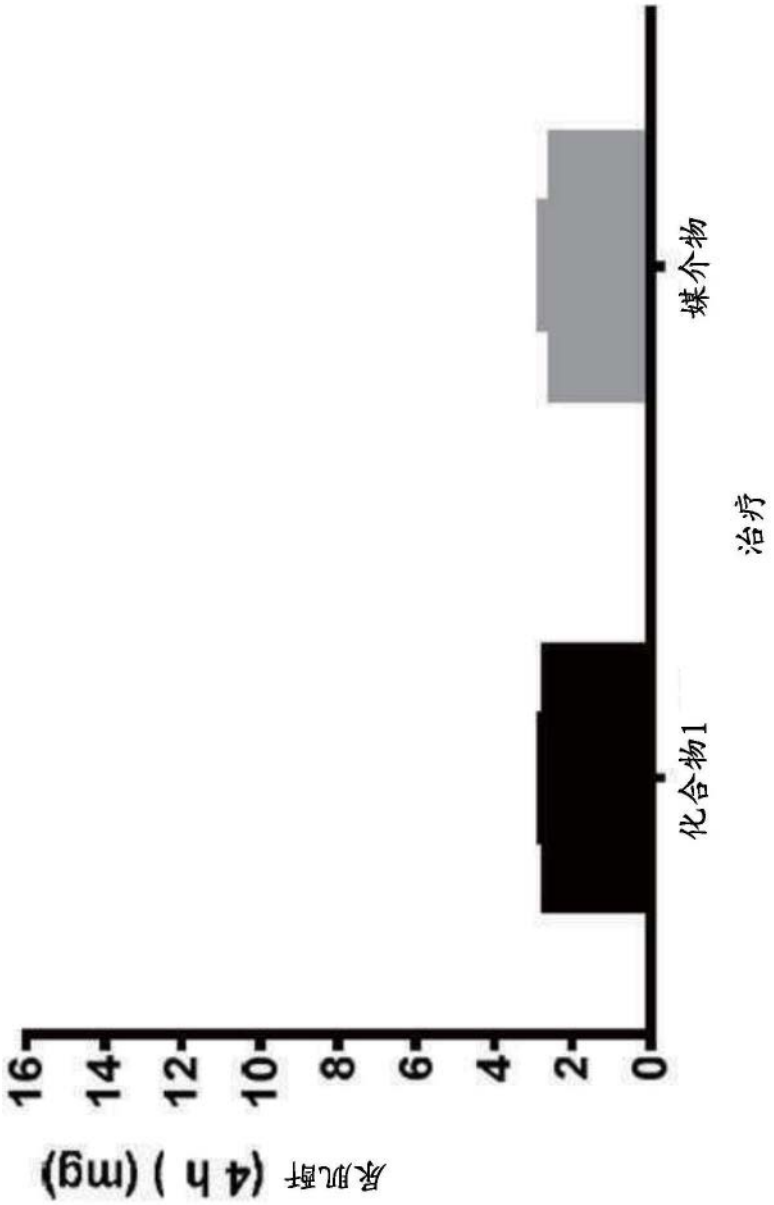


图28E

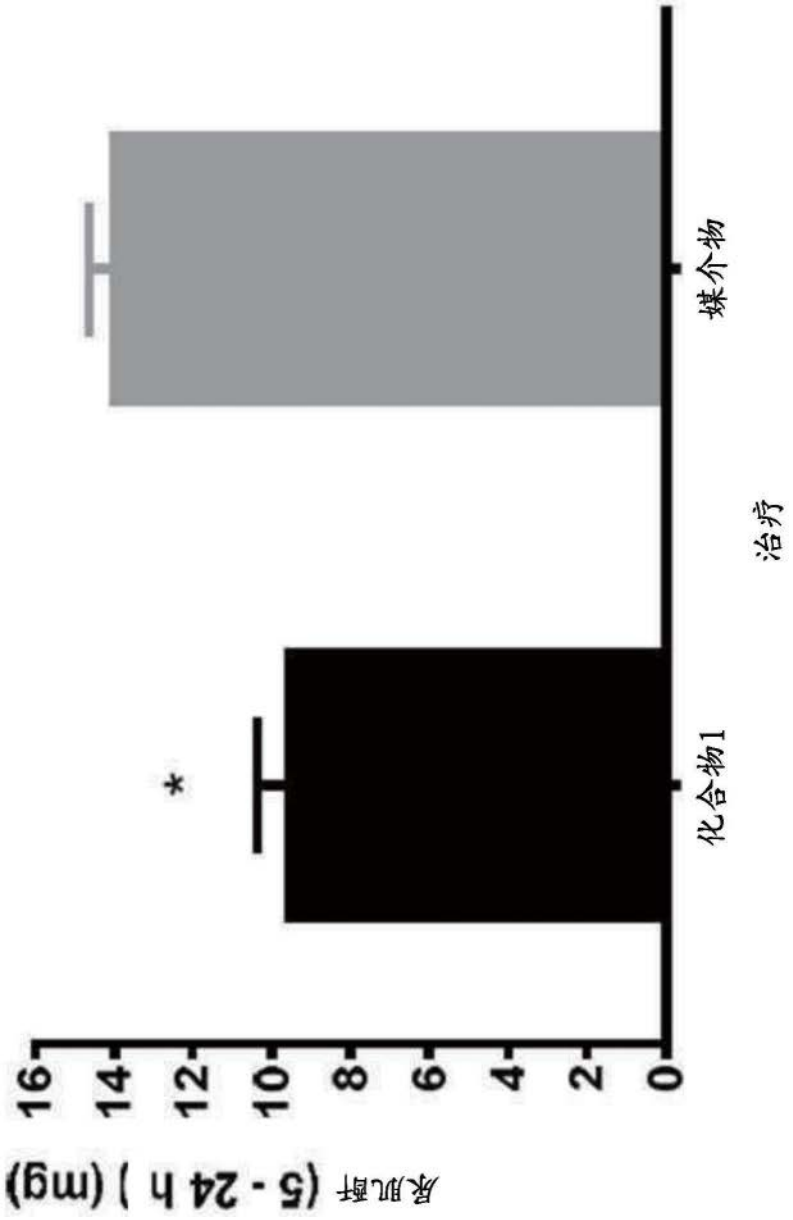


图28F

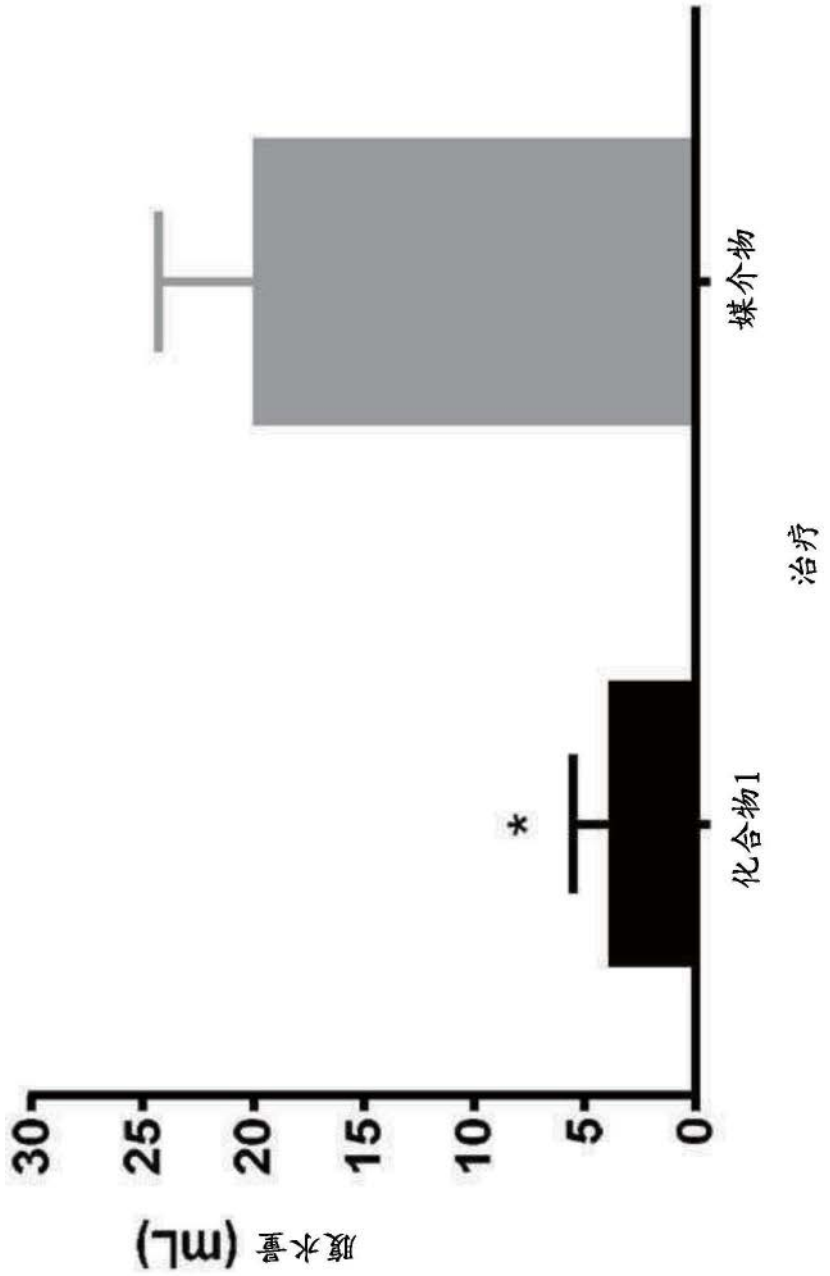


图29

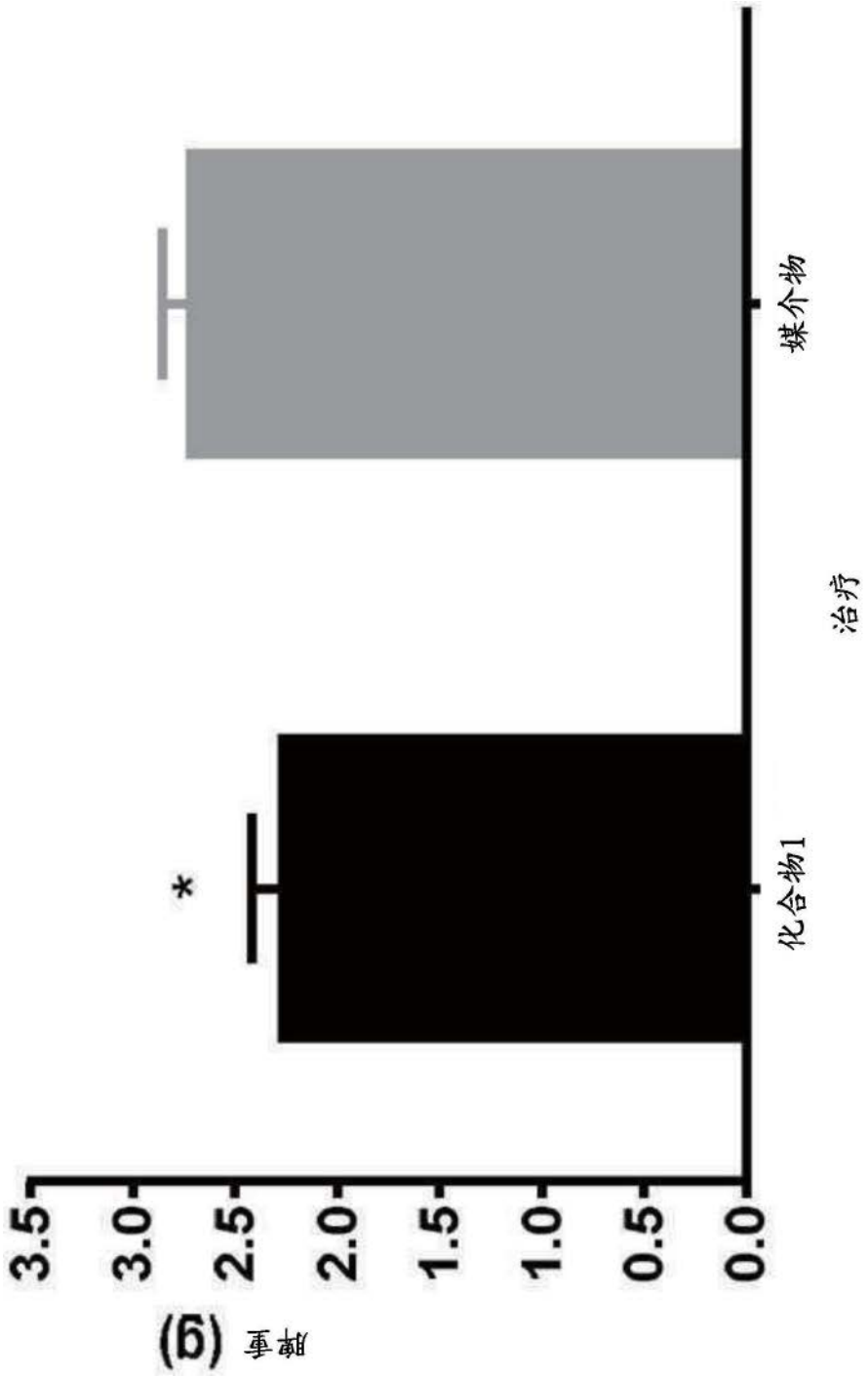


图30

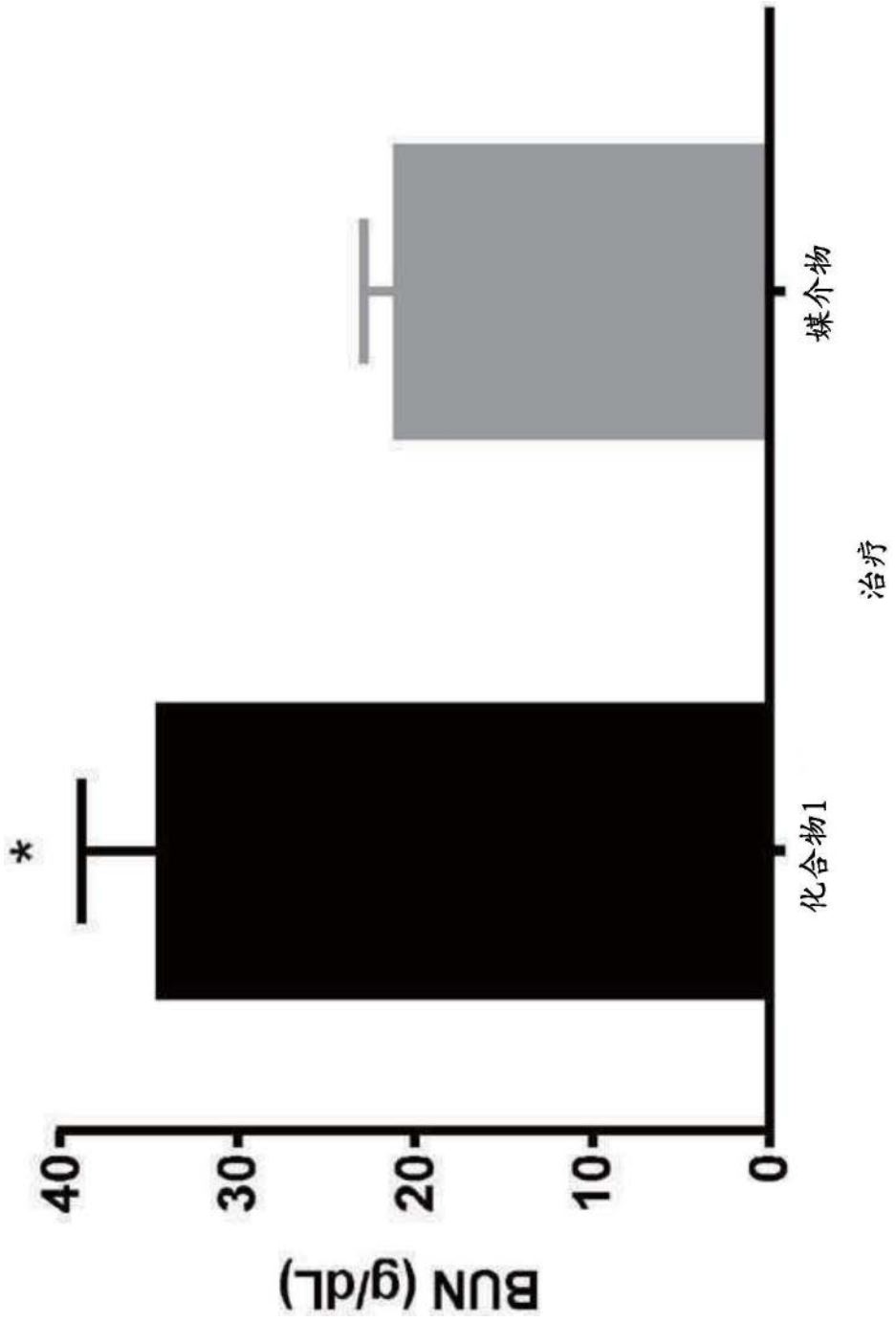


图31A

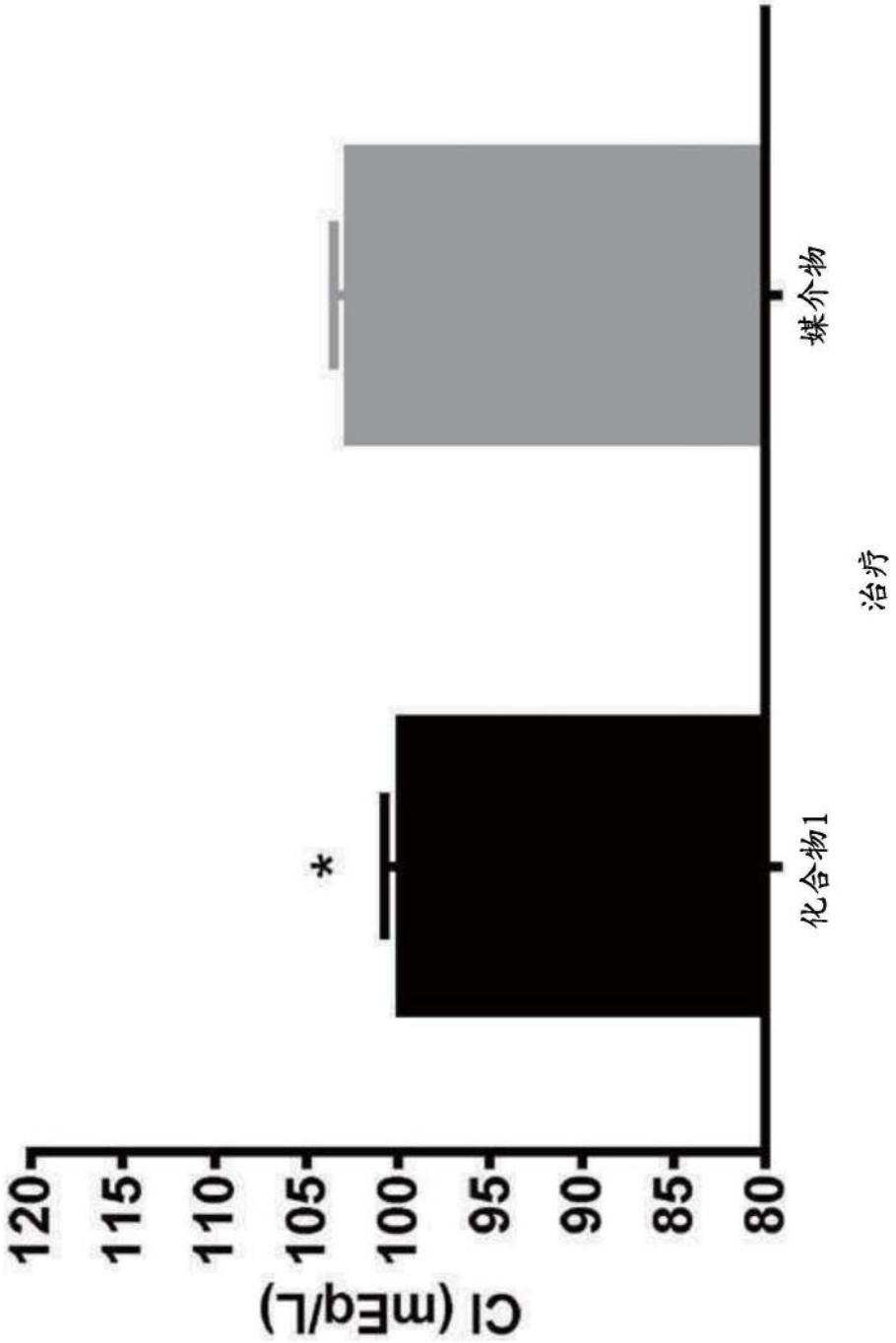


图31B

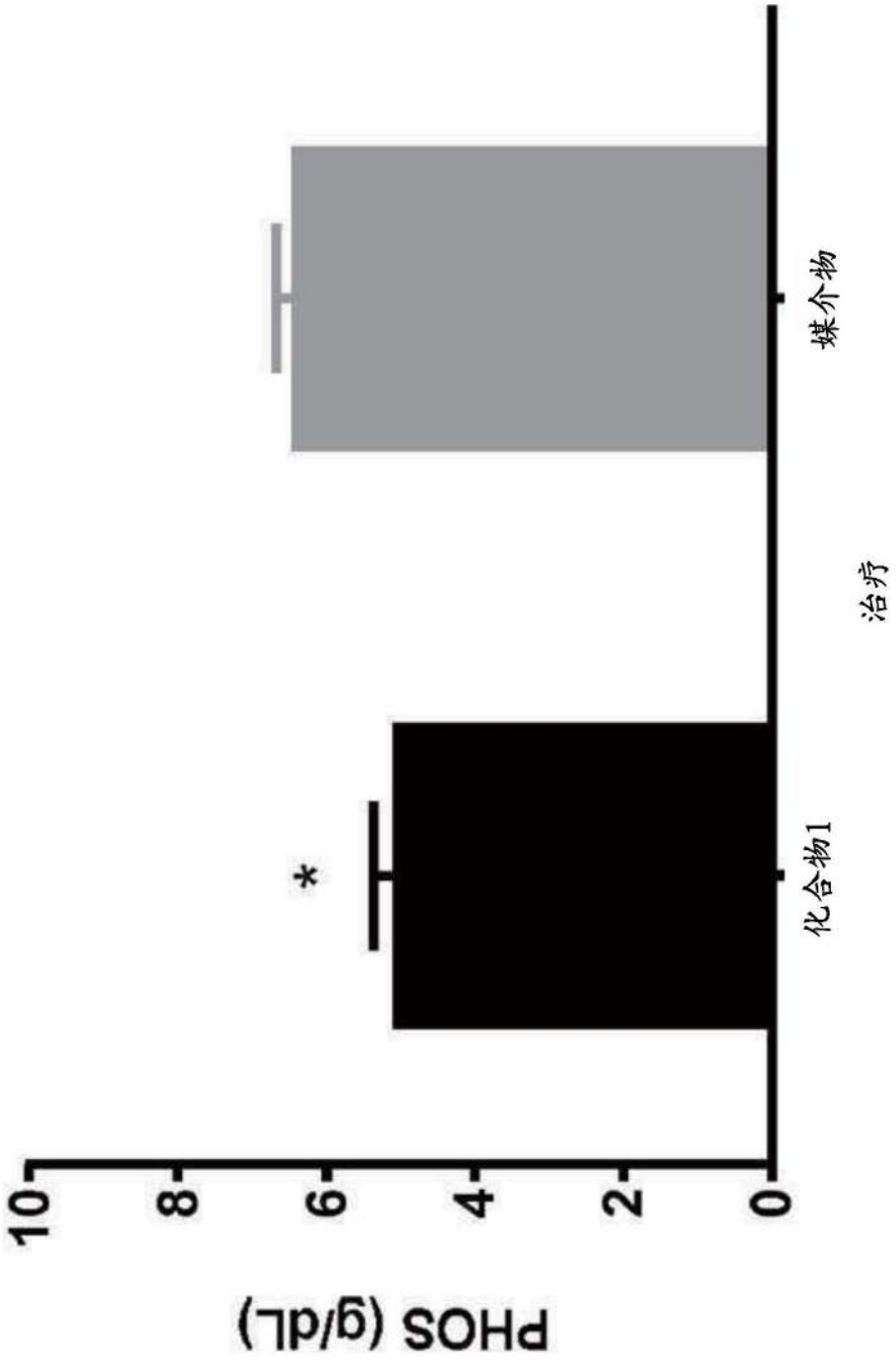


图31C

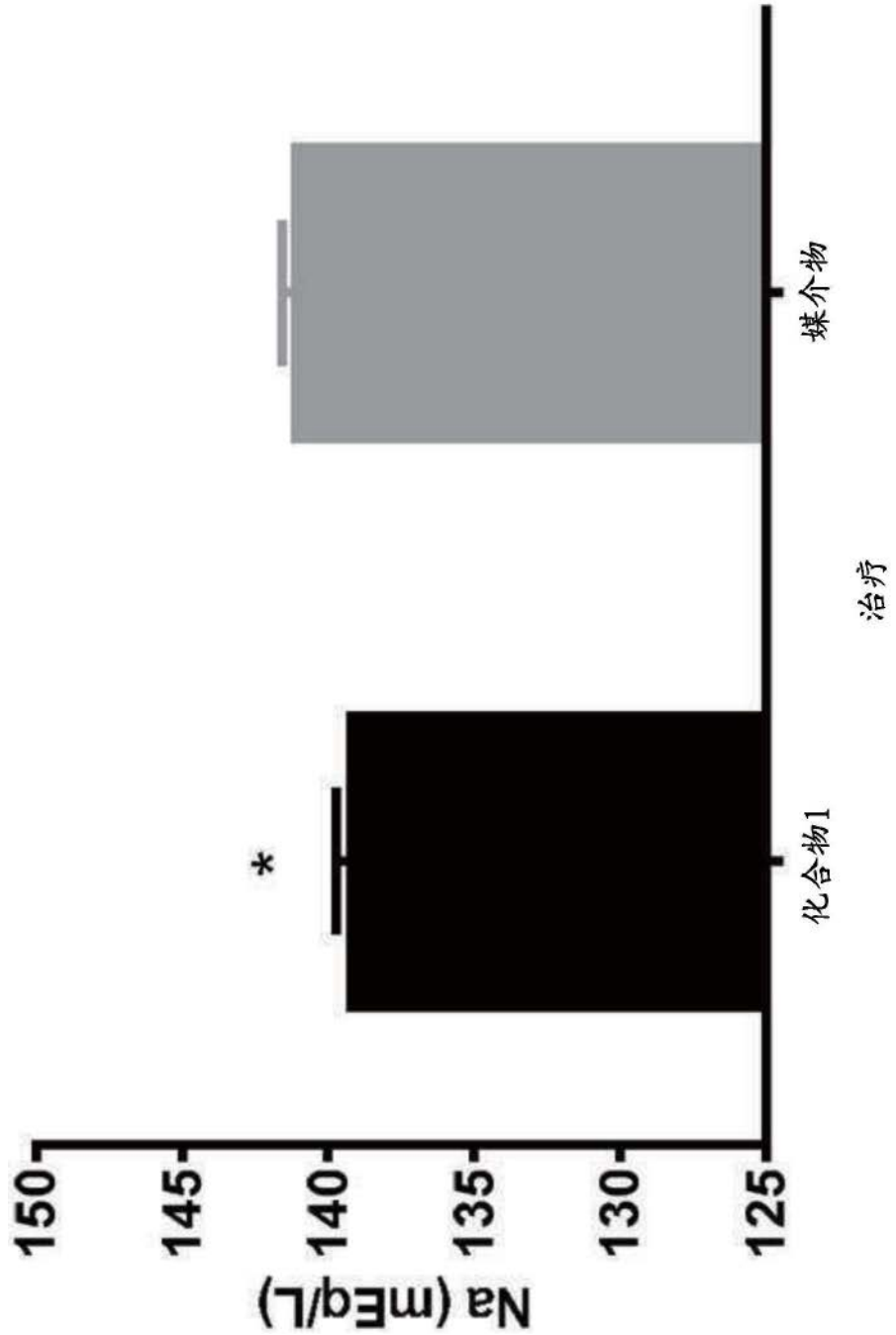


图31D

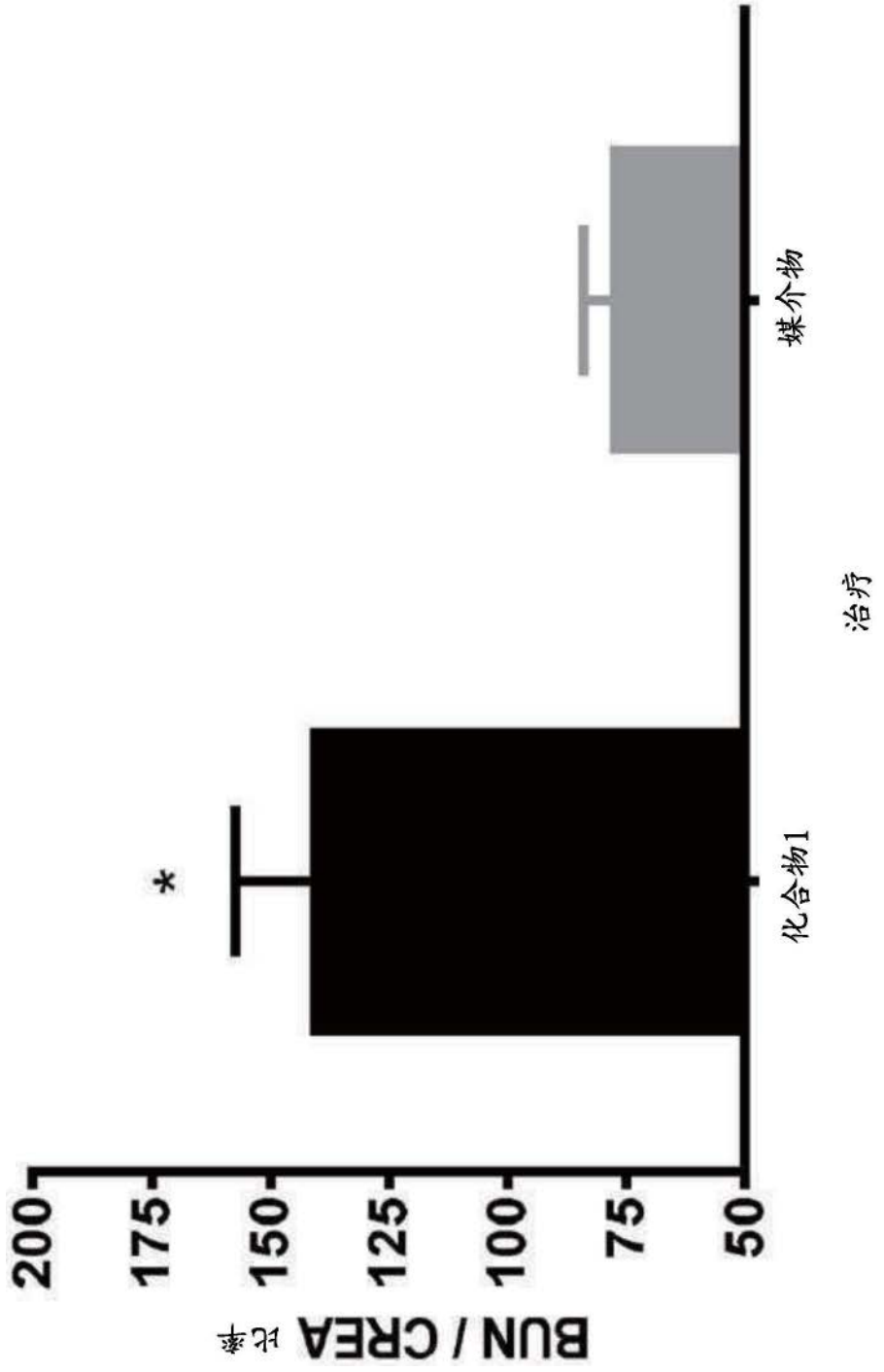


图31E

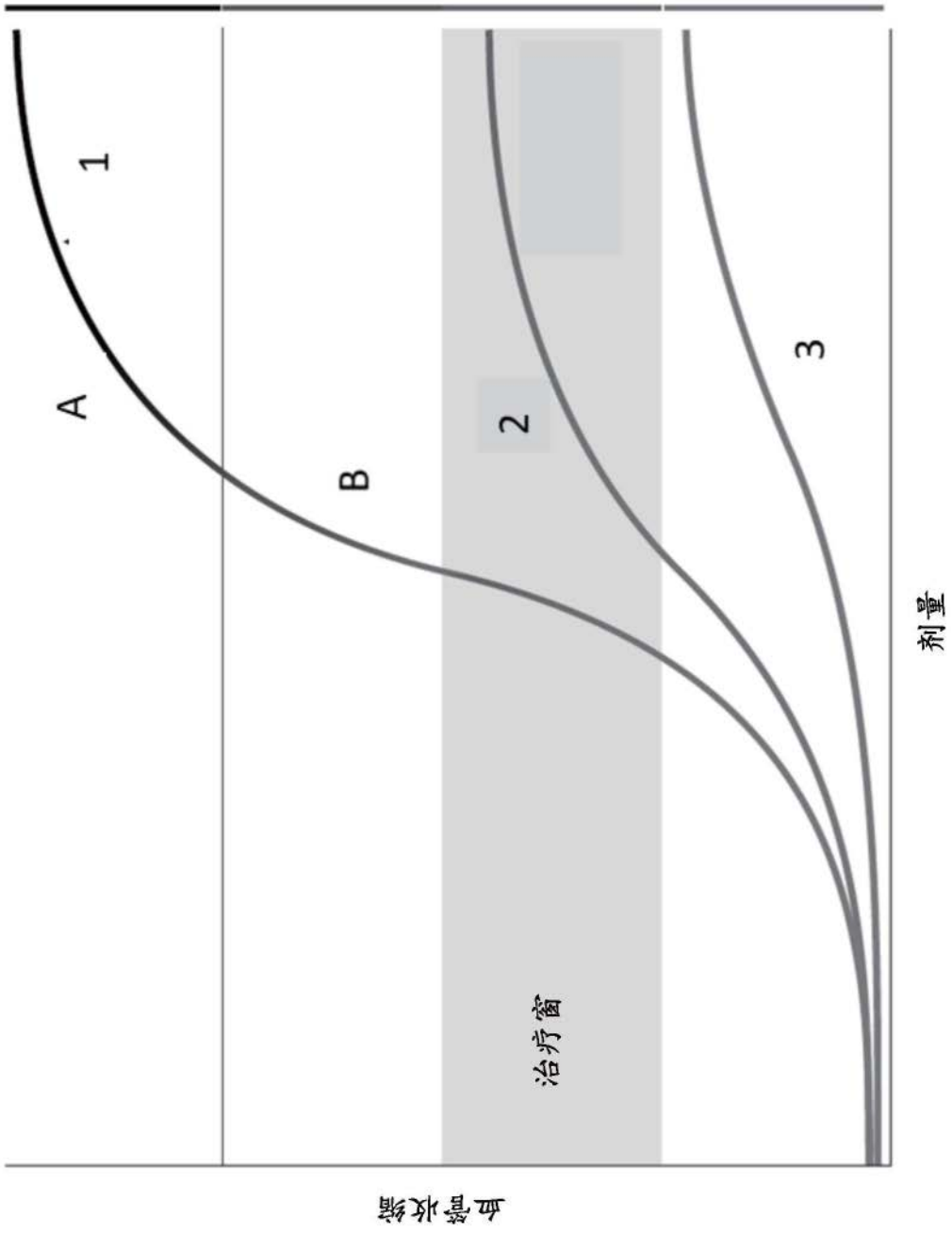


图32

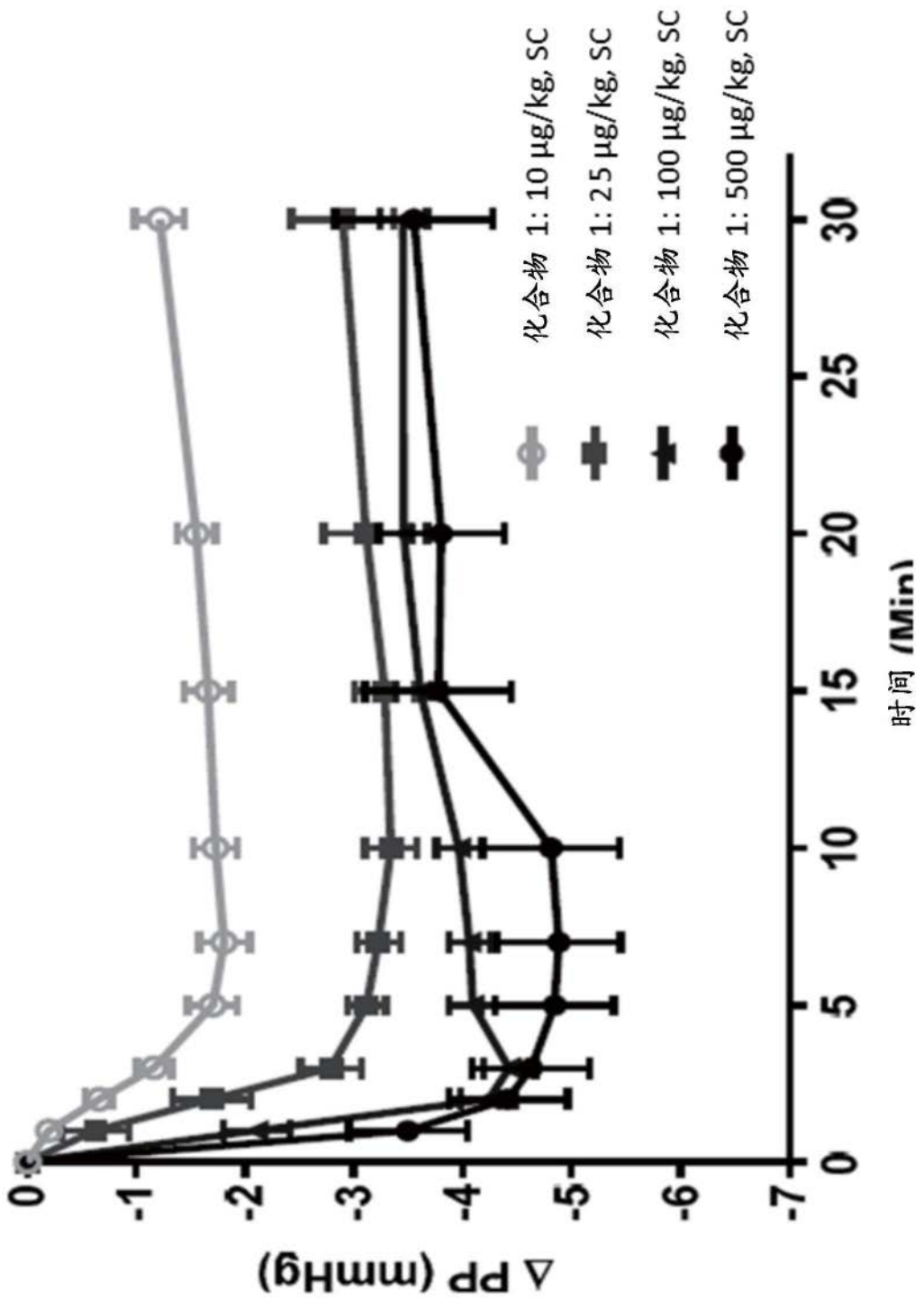

化合物 1: 10 µg/kg, SC
化合物 1: 25 µg/kg, SC
化合物 1: 100 µg/kg, SC
化合物 1: 500 µg/kg, SC
Δ PP (mmHg)
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
0
5
10
15
20
25
30
时间 (Min)

图33

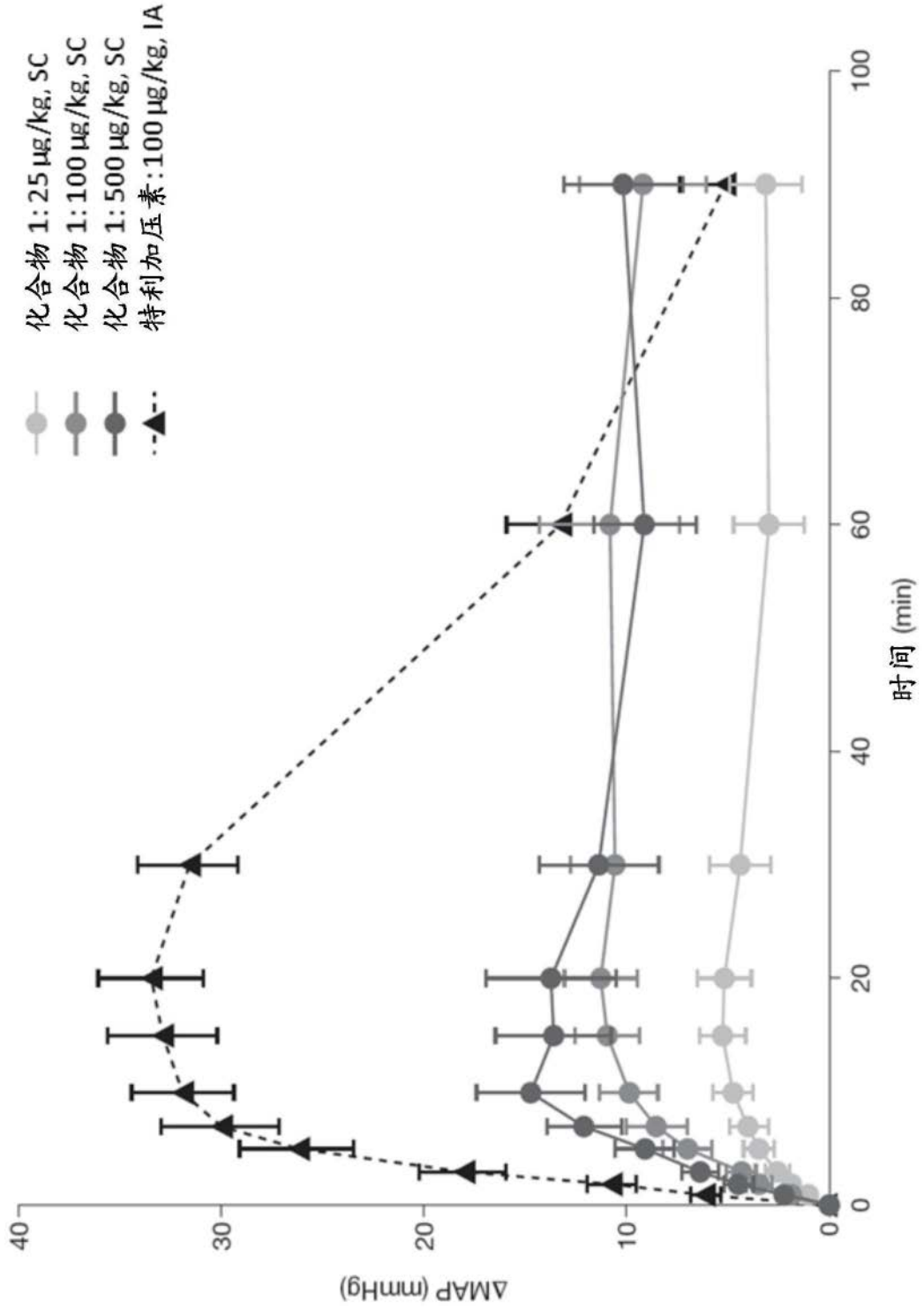

化合物 1: 25 μg/kg, SC
化合物 1: 100 μg/kg, SC
化合物 1: 500 μg/kg, SC
特利加压素: 100 μg/kg, IA
ΔMAP (mmHg)
0
10
20
30
40
0
20
40
60
80
100
时间 (min)

图34

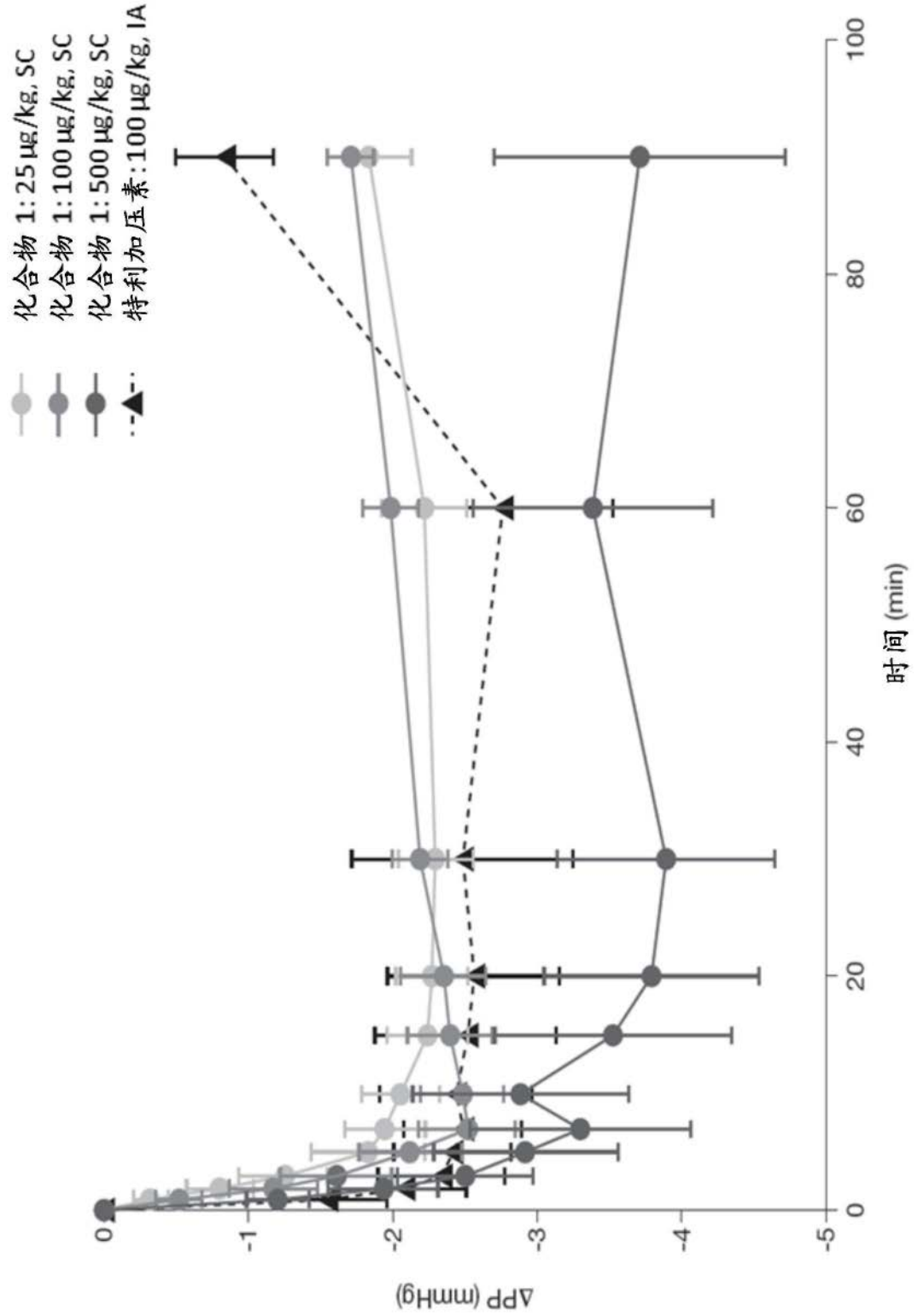

化合物 1:25 μg/kg, SC
化合物 1:100 μg/kg, SC
化合物 1:500 μg/kg, SC
特利加压素:100 μg/kg, IA
ΔPP (mmHg)
0
-1
-2
-3
-4
-5
0
20
40
60
80
100
时间 (min)

图35

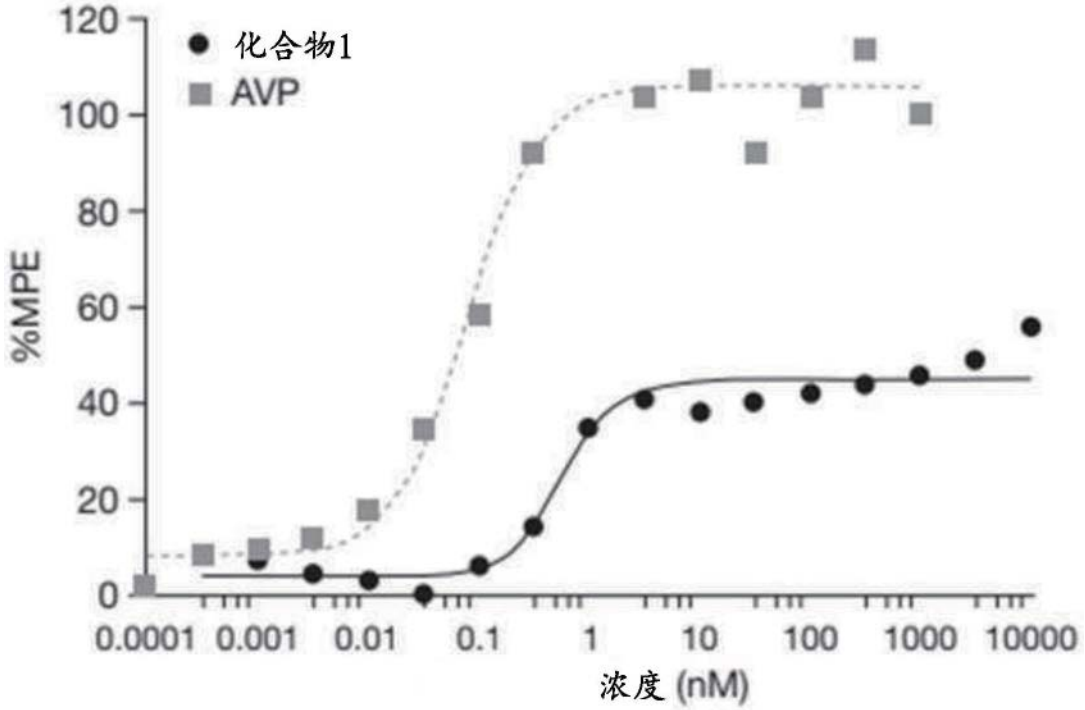

化合物1
AVP
%MPE
120
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
浓度 (nM)

图36

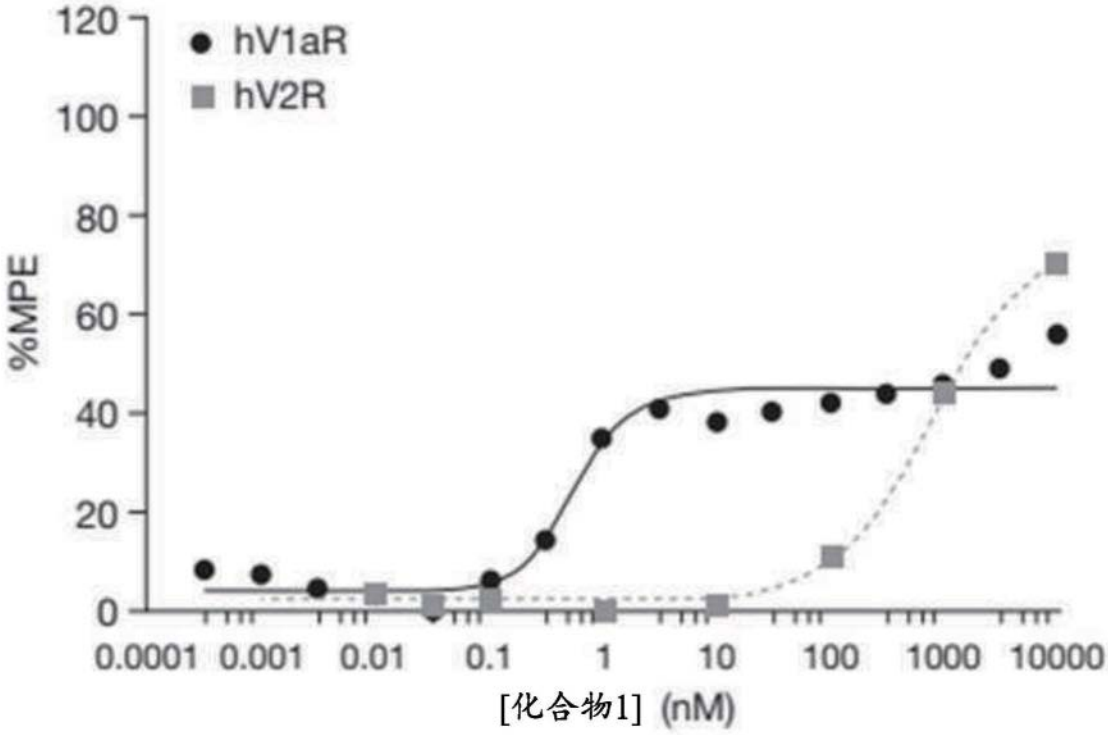

hV1aR
hV2R
%MPE
120
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
[化合物1] (nM)

图37

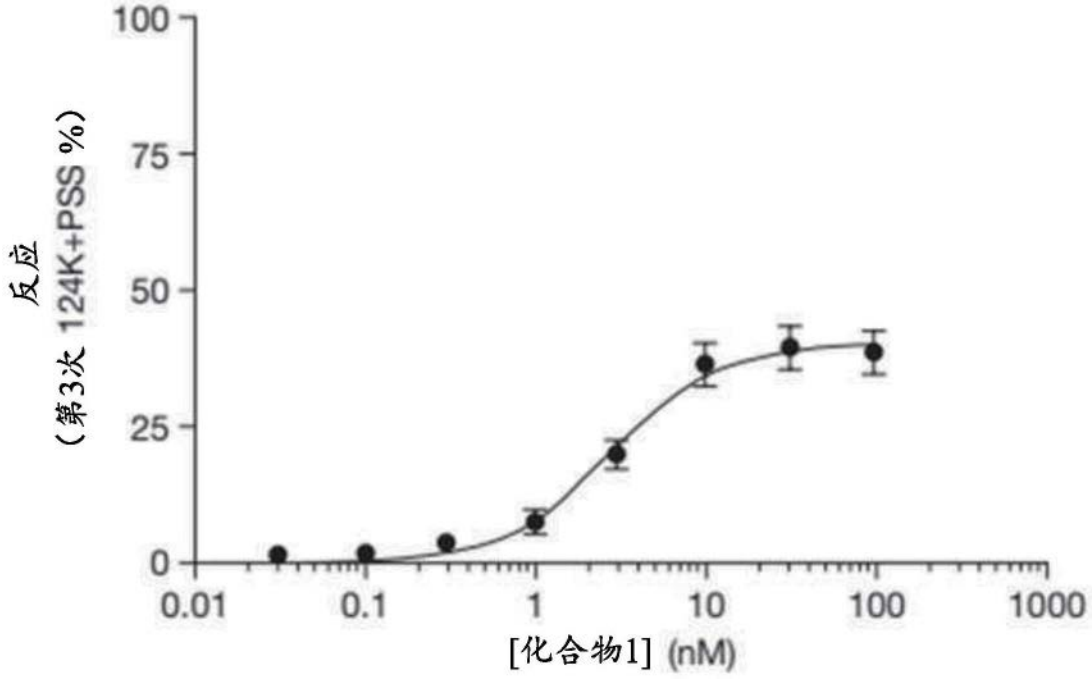


图38

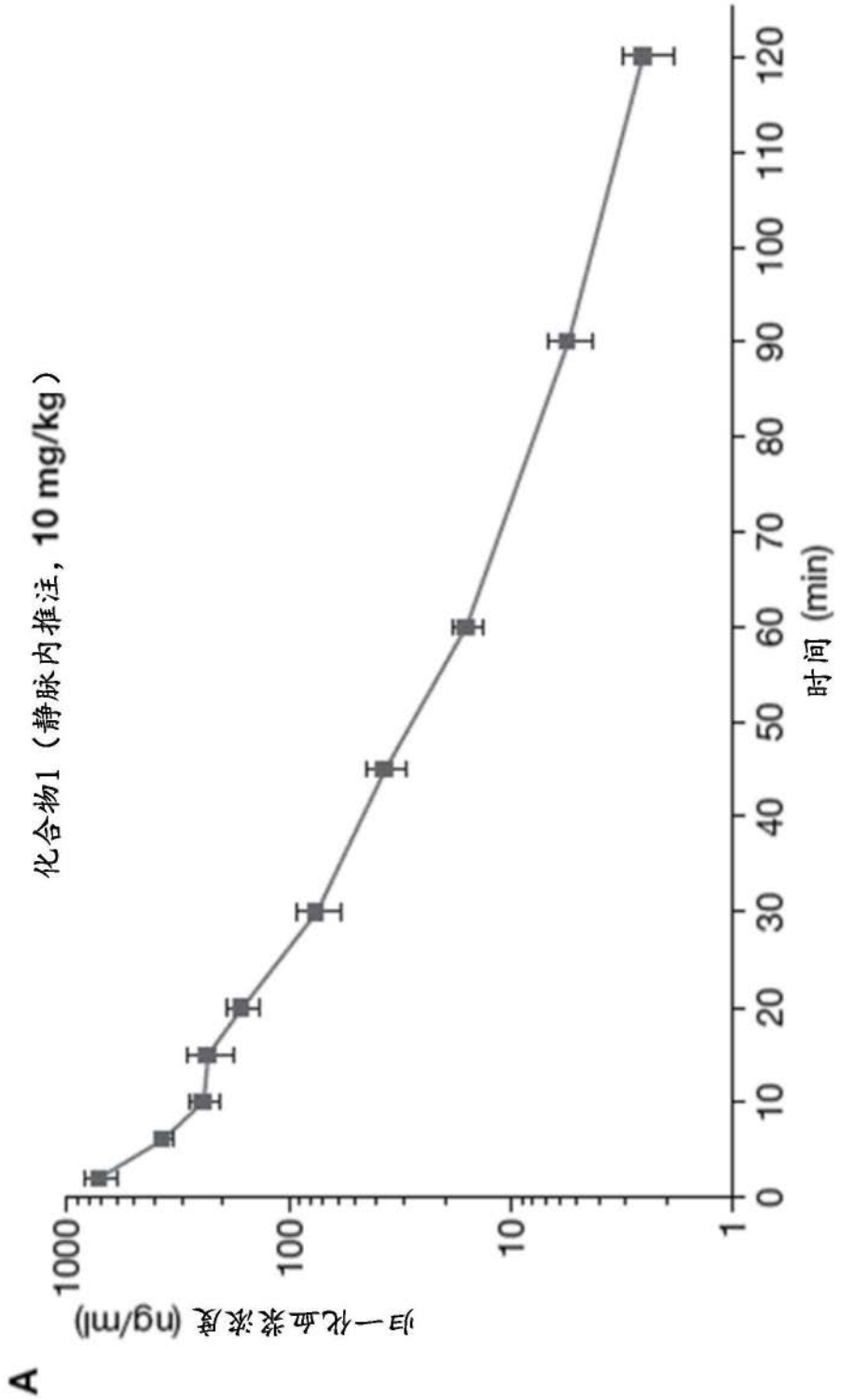

A
化合物1（静脉内推注，10 mg/kg）
归一化血浆浓度 (ng/ml)
1000
100
10
1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
时间 (min)

图39A

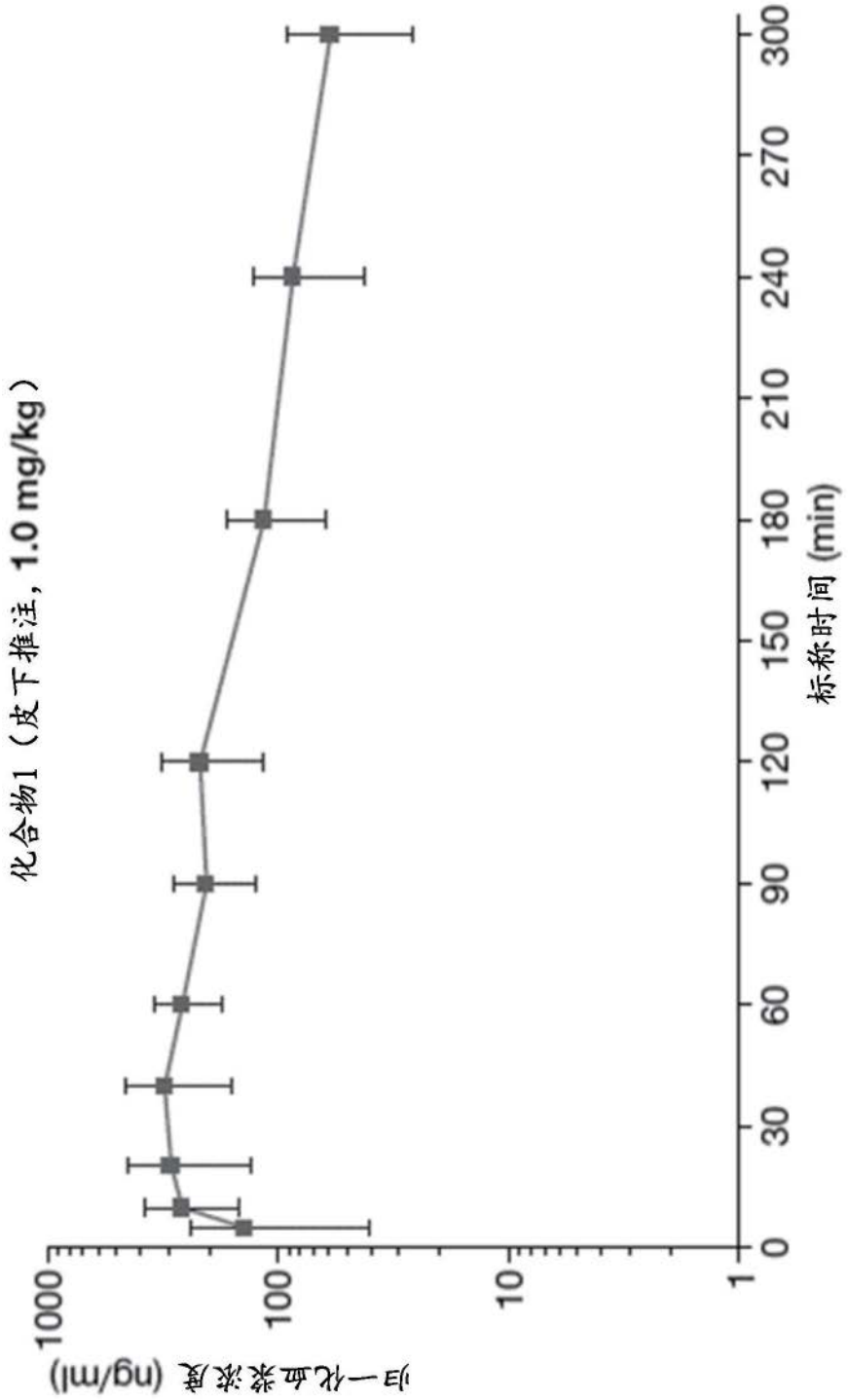

化合物1（皮下推注，1.0 mg/kg）
归一化血浆浓度 (ng/ml)
1000
100
10
1
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
标称时间 (min)

图39B

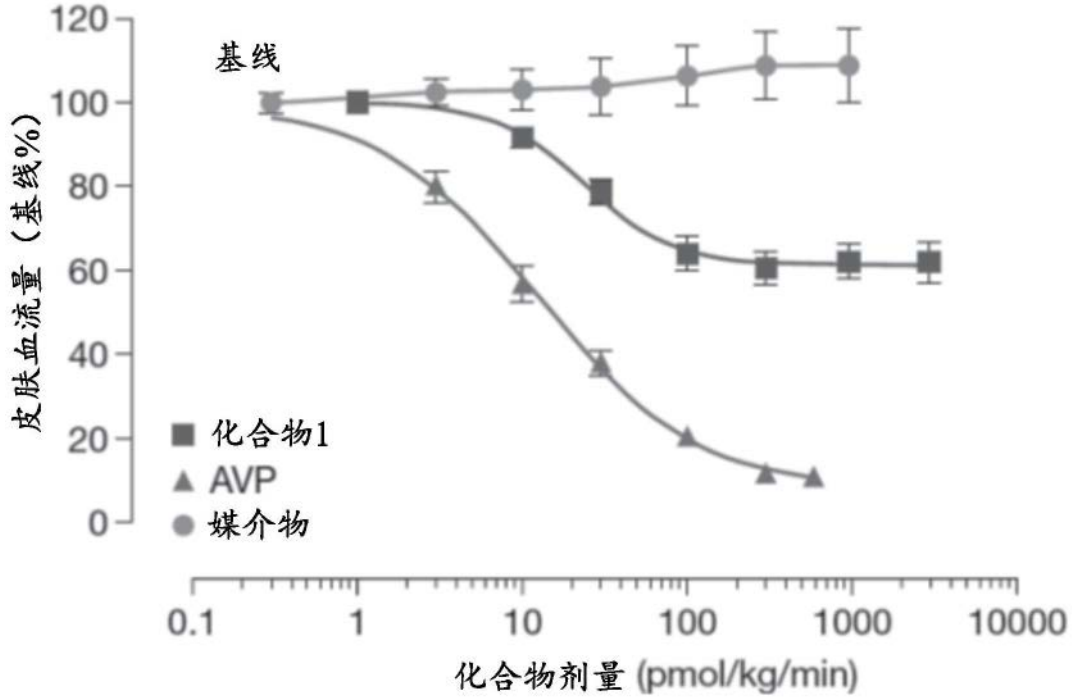

皮肤血流量（基线%）
120
100
80
60
40
20
0
基线
化合物1
AVP
媒介物
0.1
1
10
100
1000
10000
化合物剂量 (pmol/kg/min)

图40A

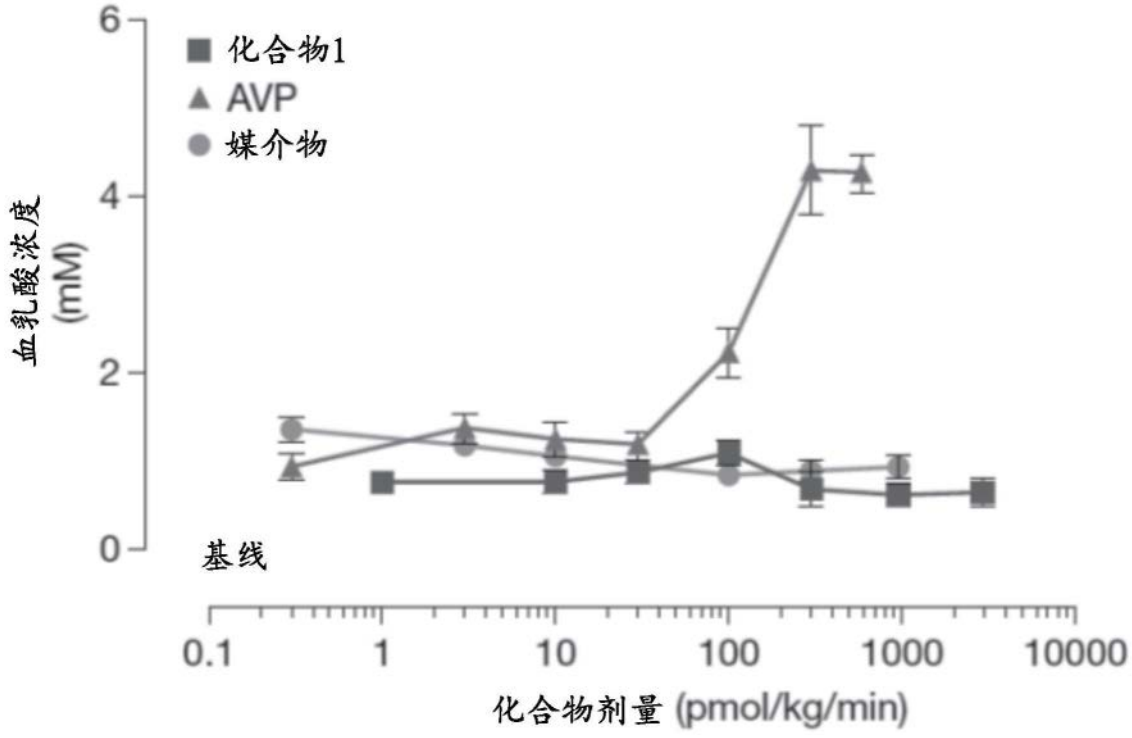

血乳酸浓度 (mM)
6
4
2
0
化合物1
AVP
媒介物
基线
0.1
1
10
100
1000
10000
化合物剂量 (pmol/kg/min)

图40B

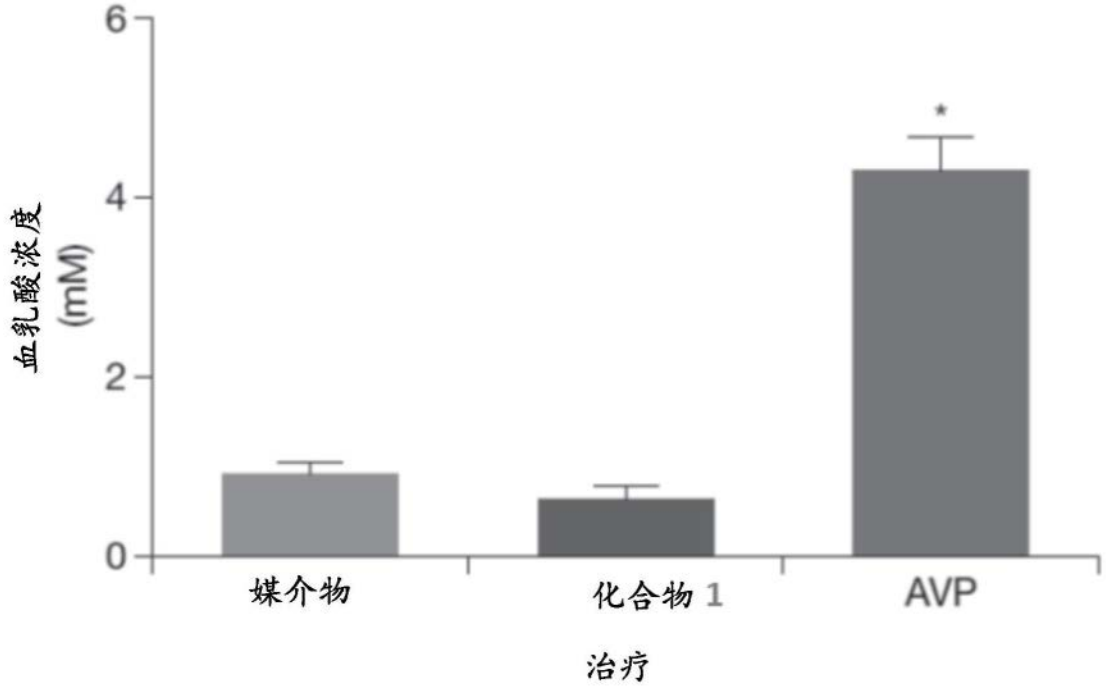

6
4
2
0
血乳酸浓度
(mM)
*
媒介物
化合物 1
AVP
治疗

图40C

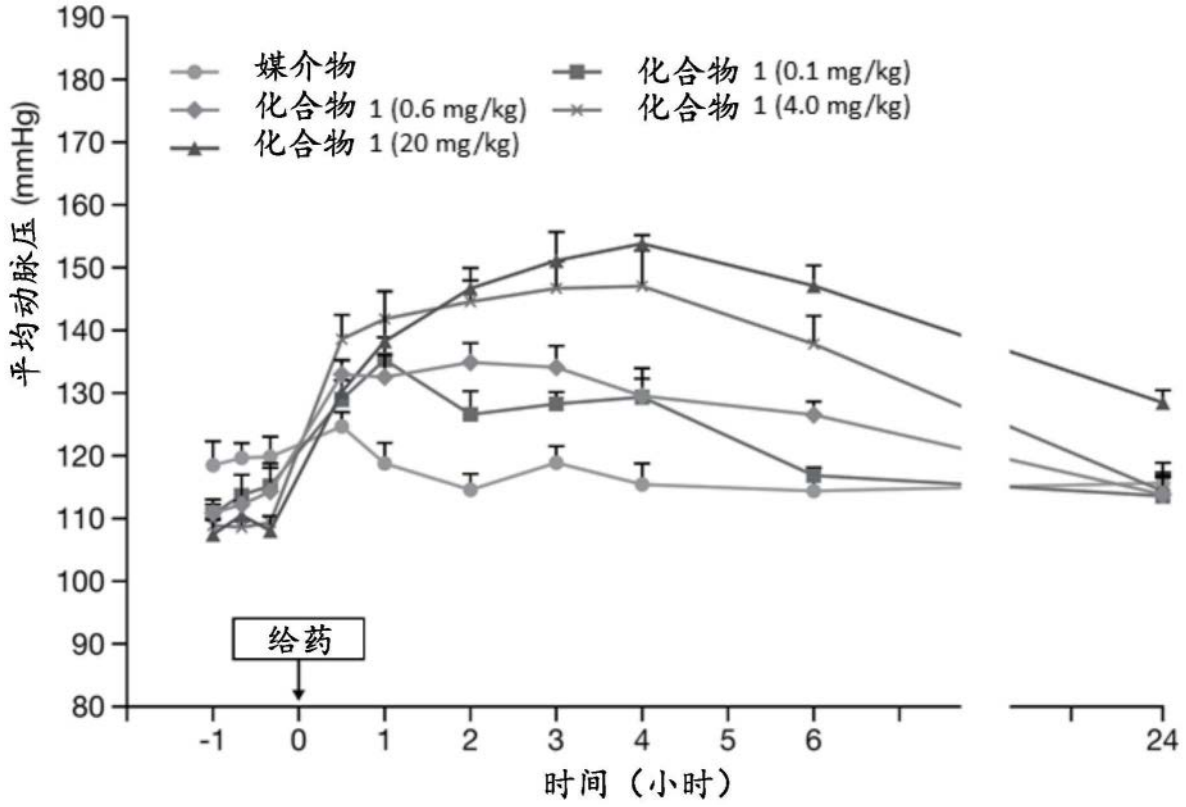

媒介物
化合物 1 (0.6 mg/kg)
化合物 1 (20 mg/kg)
化合物 1 (0.1 mg/kg)
化合物 1 (4.0 mg/kg)
平均动脉压 (mmHg)
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
给药
-1
0
1
2
3
4
5
6
24
时间（小时）

图41A

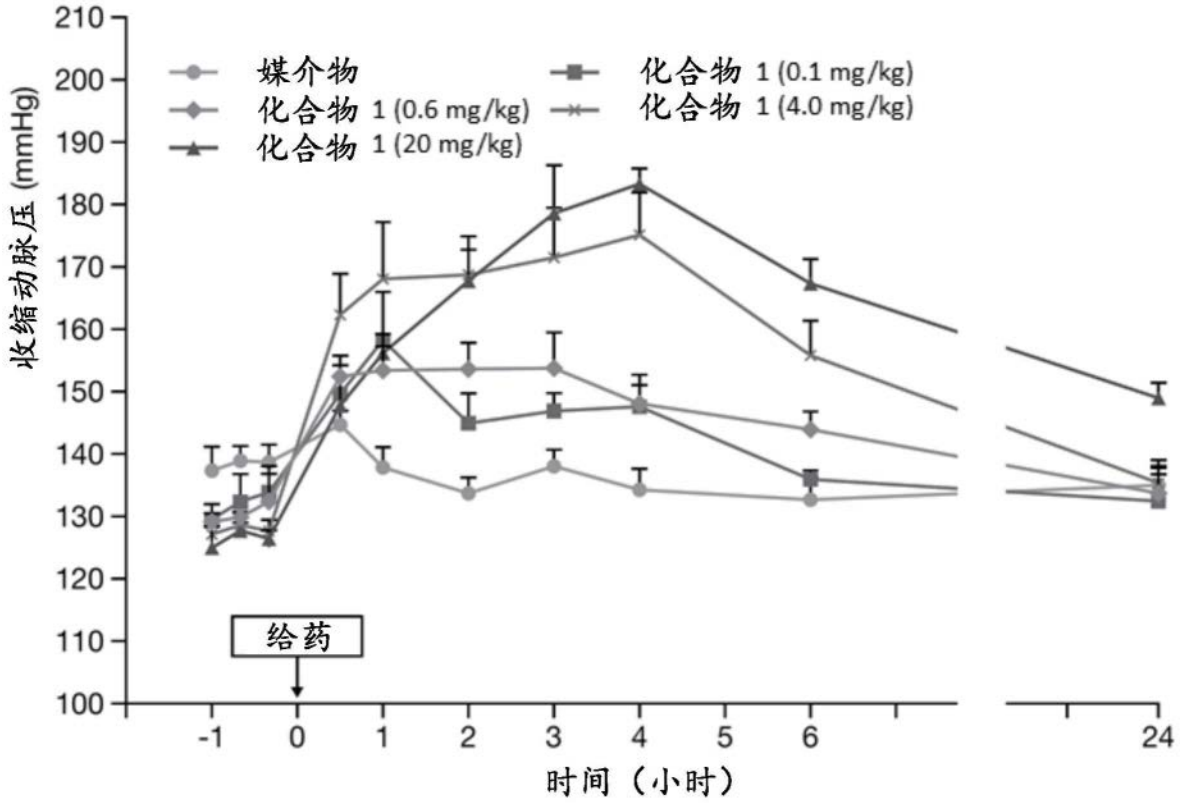

媒介物
化合物 1 (0.6 mg/kg)
化合物 1 (20 mg/kg)
化合物 1 (0.1 mg/kg)
化合物 1 (4.0 mg/kg)
收缩动脉压 (mmHg)
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
给药
-1
0
1
2
3
4
5
6
24
时间（小时）

图41B

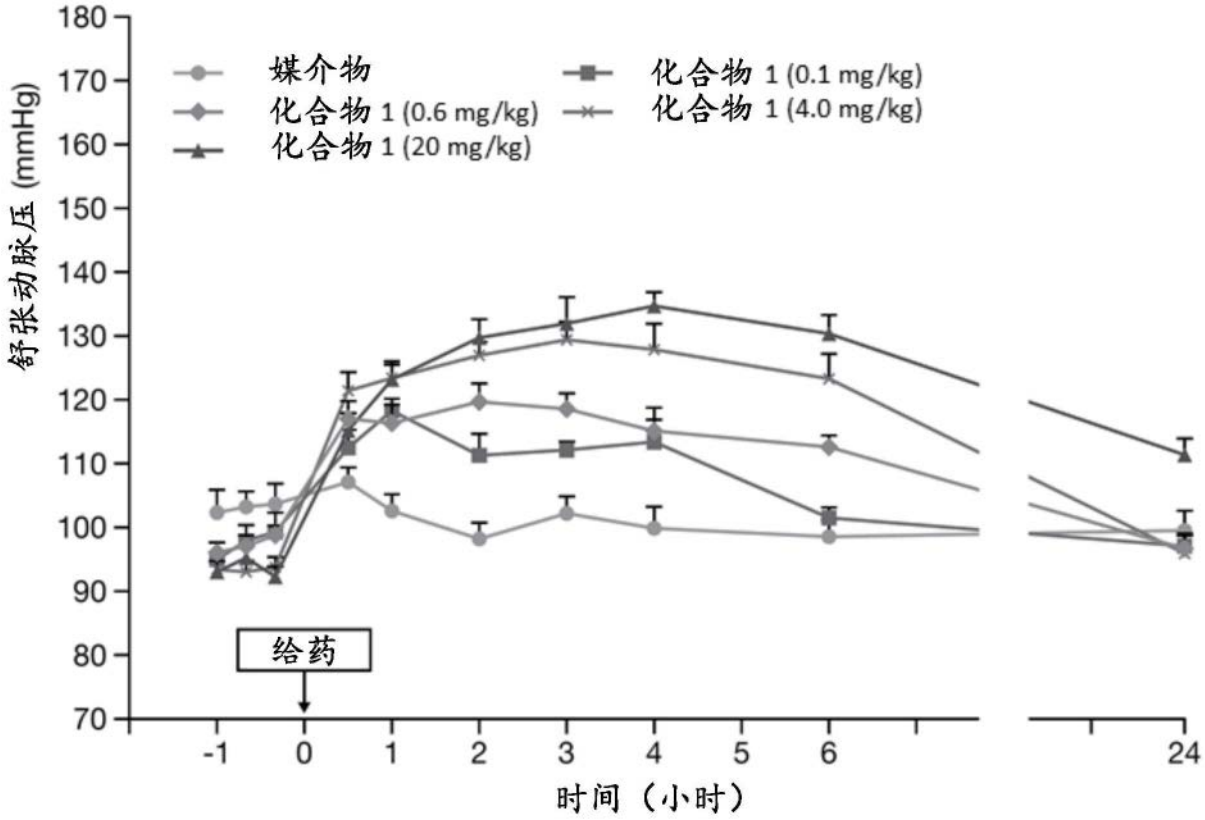

媒介物
化合物 1 (0.1 mg/kg)
化合物 1 (0.6 mg/kg)
化合物 1 (4.0 mg/kg)
化合物 1 (20 mg/kg)
舒张动脉压 (mmHg)
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
给药
-1
0
1
2
3
4
5
6
24
时间（小时）

图41C

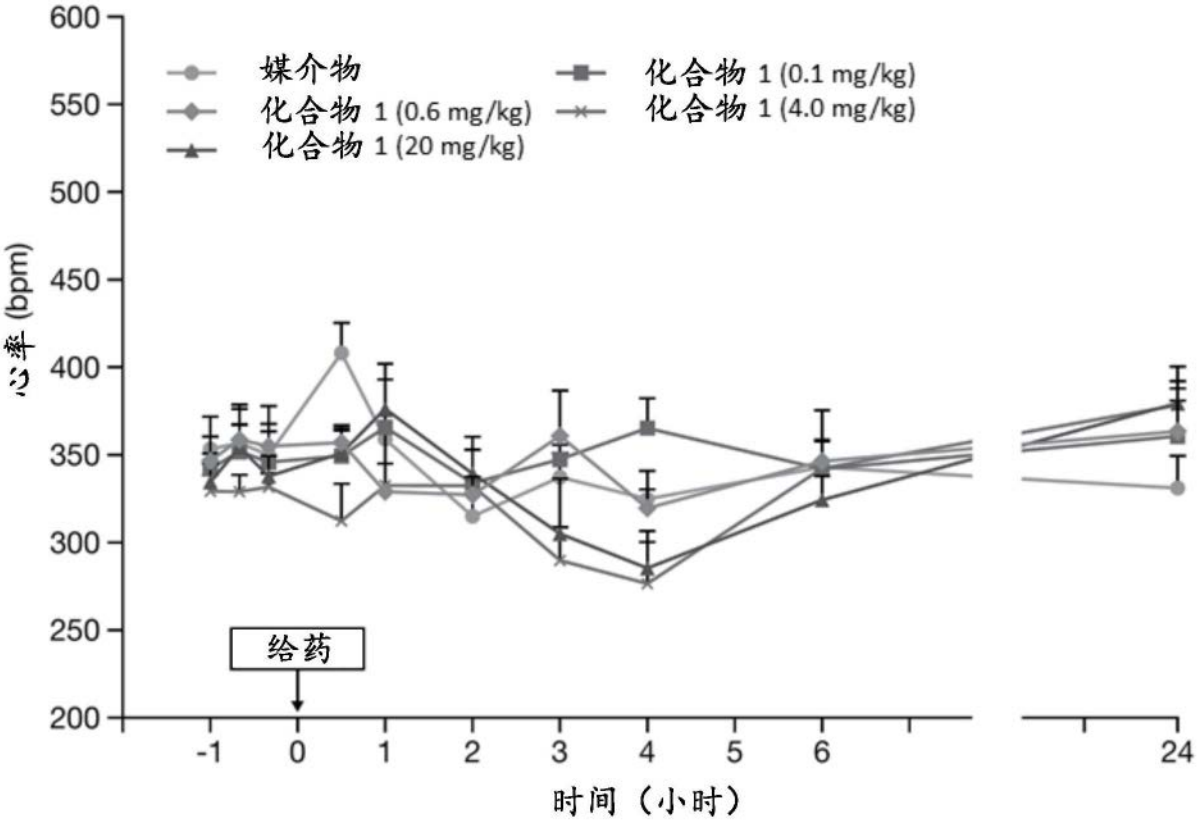

媒介物
化合物 1 (0.1 mg/kg)
化合物 1 (0.6 mg/kg)
化合物 1 (4.0 mg/kg)
化合物 1 (20 mg/kg)
心率 (bpm)
600
550
500
450
400
350
300
250
200
给药
-1
0
1
2
3
4
5
6
24
时间（小时）

图41D

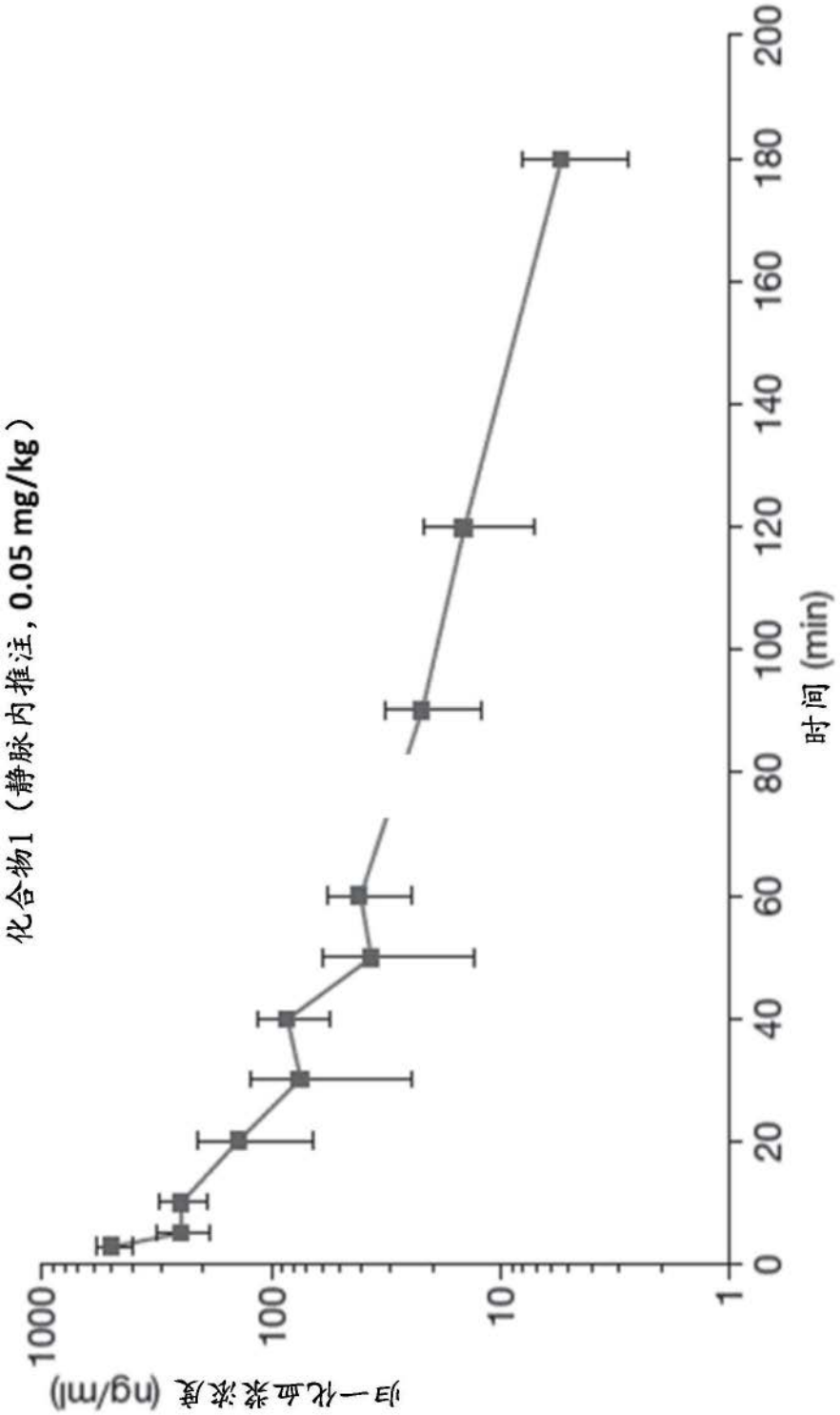

化合物1（静脉内推注，0.05 mg/kg）
归一化血浆浓度 (ng/ml)
1000
100
10
1
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
时间 (min)

图42A

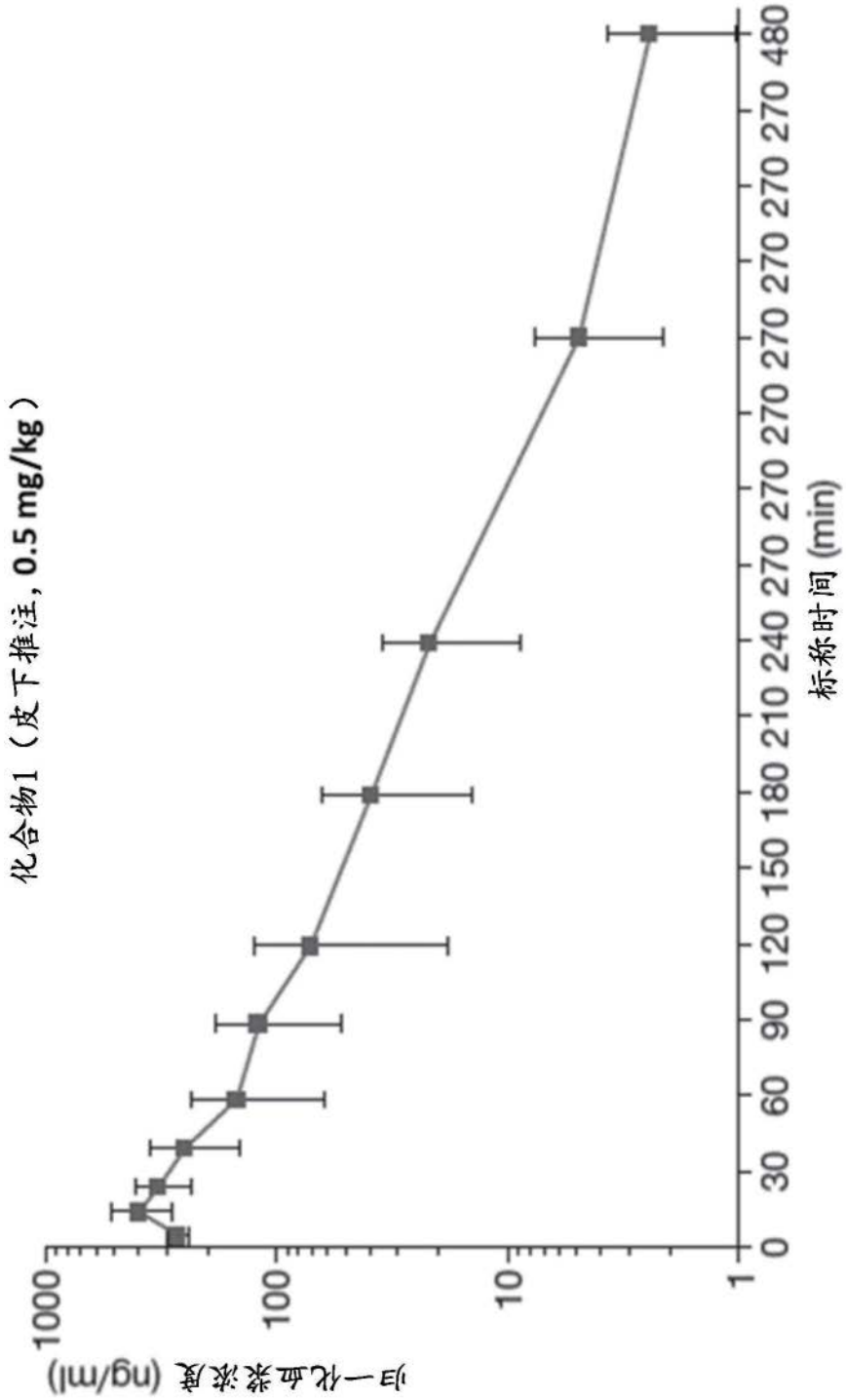

化合物1（皮下推注，0.5 mg/kg）
归一化血浆浓度 (ng/ml)
1000
100
10
1
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 270 270 270 270 480
标称时间 (min)

图42B

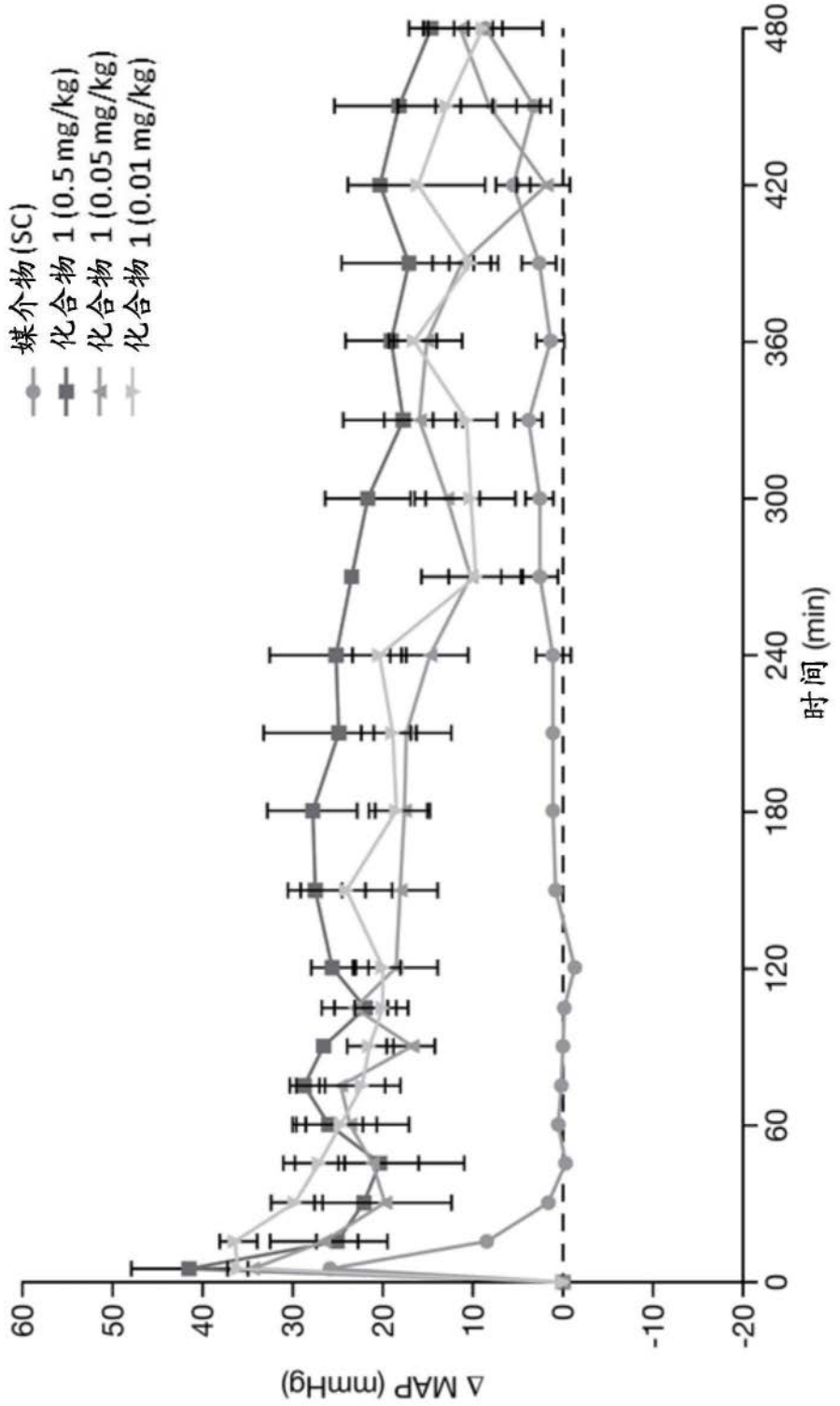

媒介物(SC)
化合物 1 (0.5 mg/kg)
化合物 1 (0.05 mg/kg)
化合物 1 (0.01 mg/kg)
Δ MAP (mmHg)
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0
60
120
180
240
300
360
420
480
时间 (min)

图43A

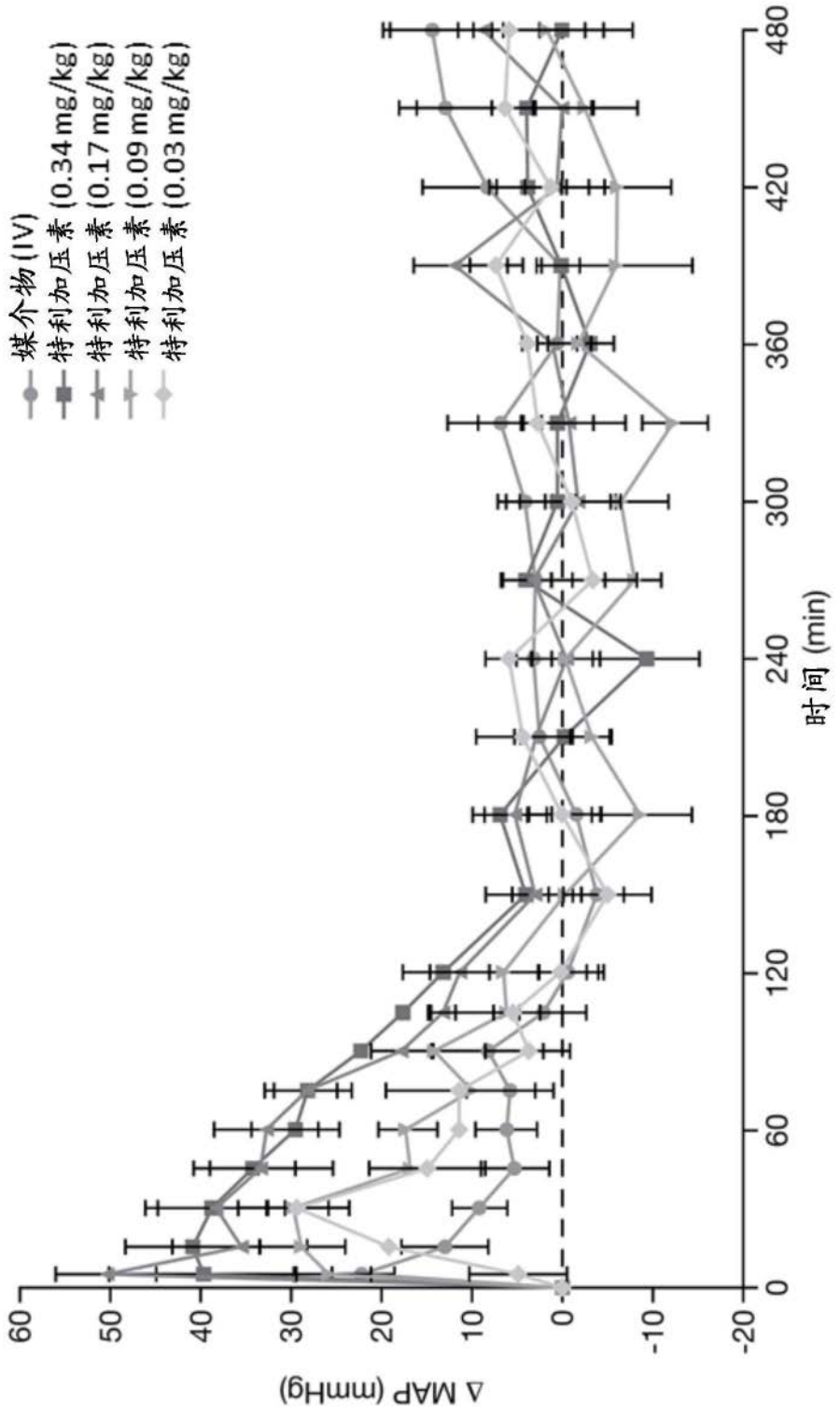

媒介物(IV)
特利加压素(0.34 mg/kg)
特利加压素(0.17 mg/kg)
特利加压素(0.09 mg/kg)
特利加压素(0.03 mg/kg)
Δ MAP (mmHg)
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0
60
120
180
240
300
360
420
480
时间 (min)

图43B

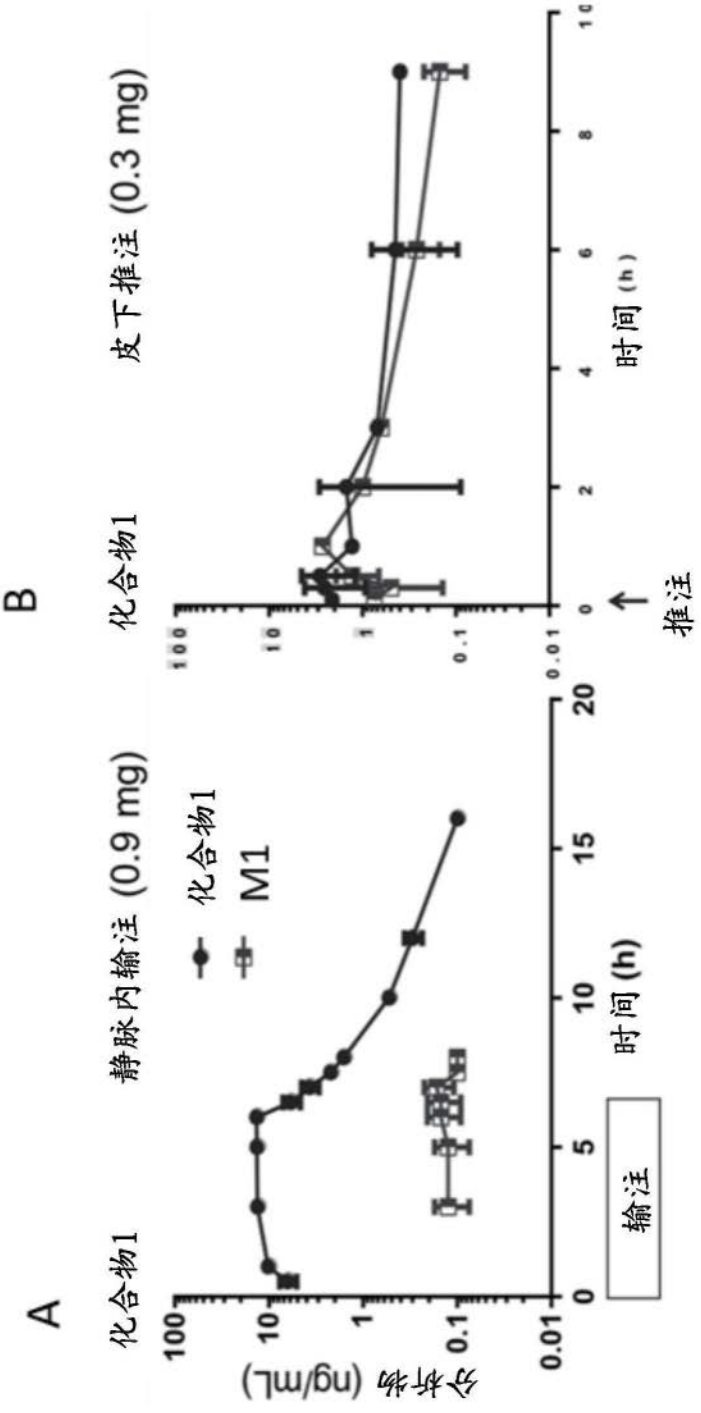

A
化合物1
静脉内输注 (0.9 mg)
化合物1
M1
分析物 (ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
20
时间 (h)
输注
B
化合物1
皮下推注 (0.3 mg)
100
10
1
0.1
0.01
0
2
4
6
8
10
时间 (h)
推注

图44

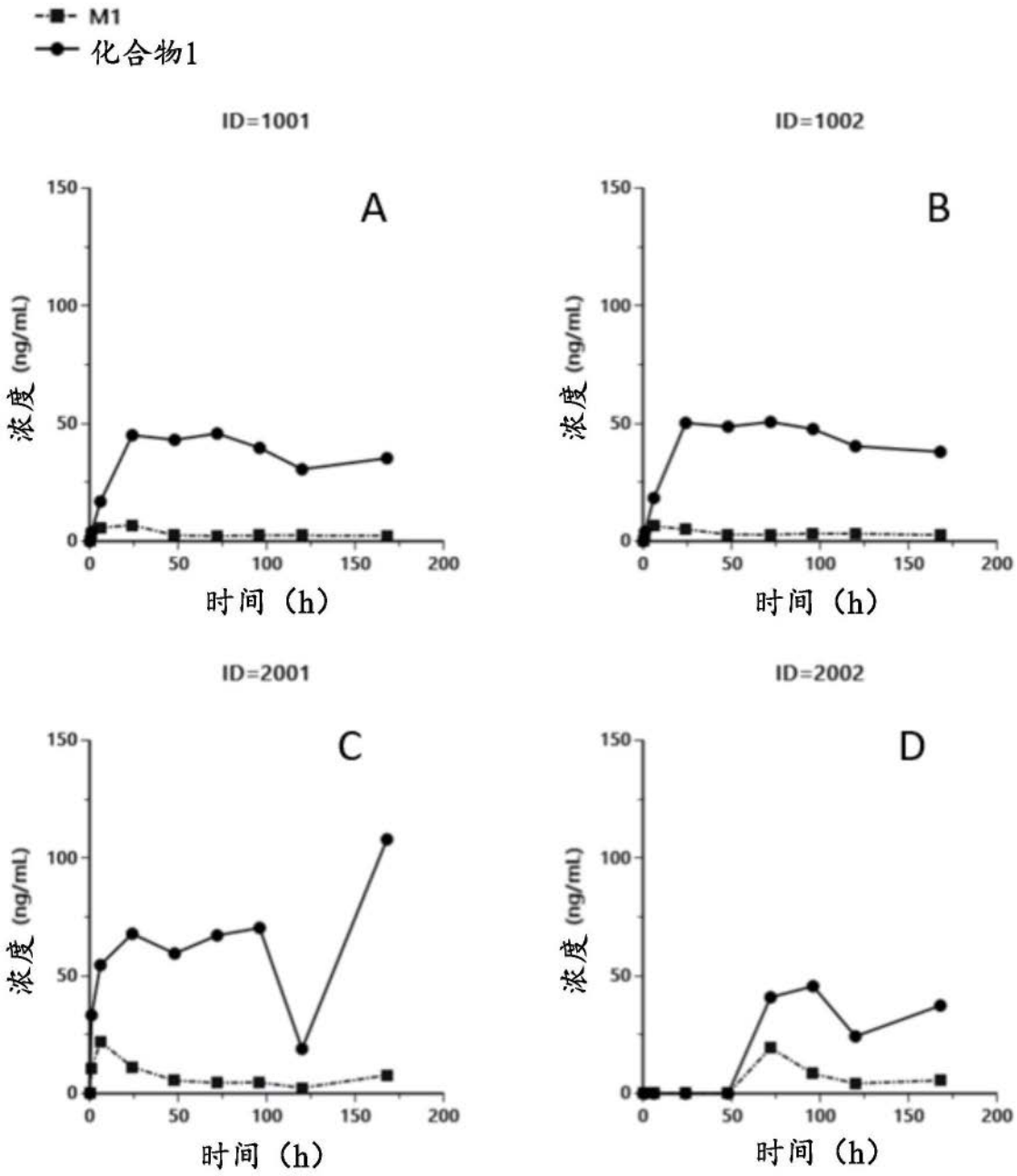

M1
化合物1
ID=1001
A
浓度 (ng/mL)
时间 (h)
ID=1002
B
浓度 (ng/mL)
时间 (h)
ID=2001
C
浓度 (ng/mL)
时间 (h)
ID=2002
D
浓度 (ng/mL)
时间 (h)

图45

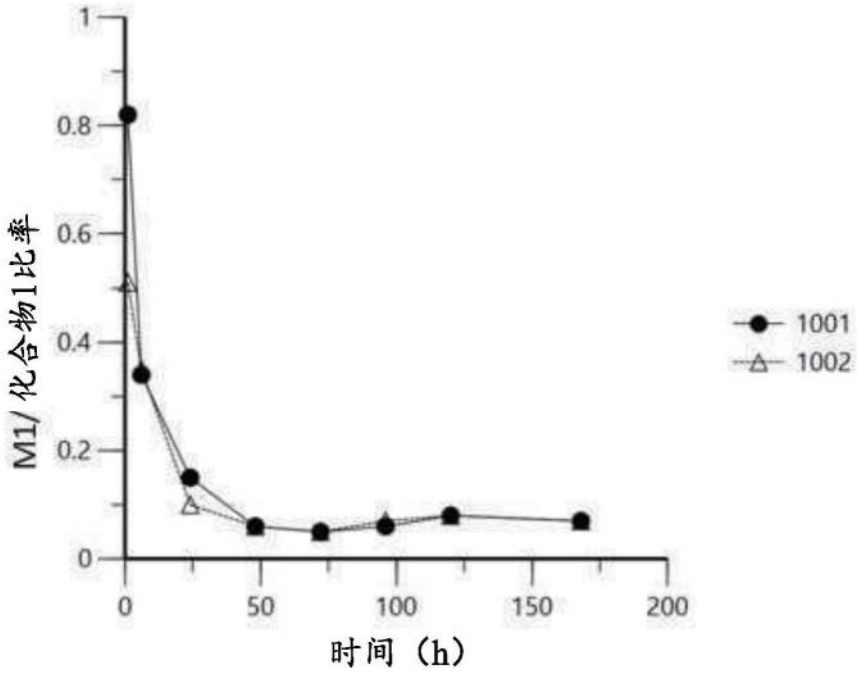


图46

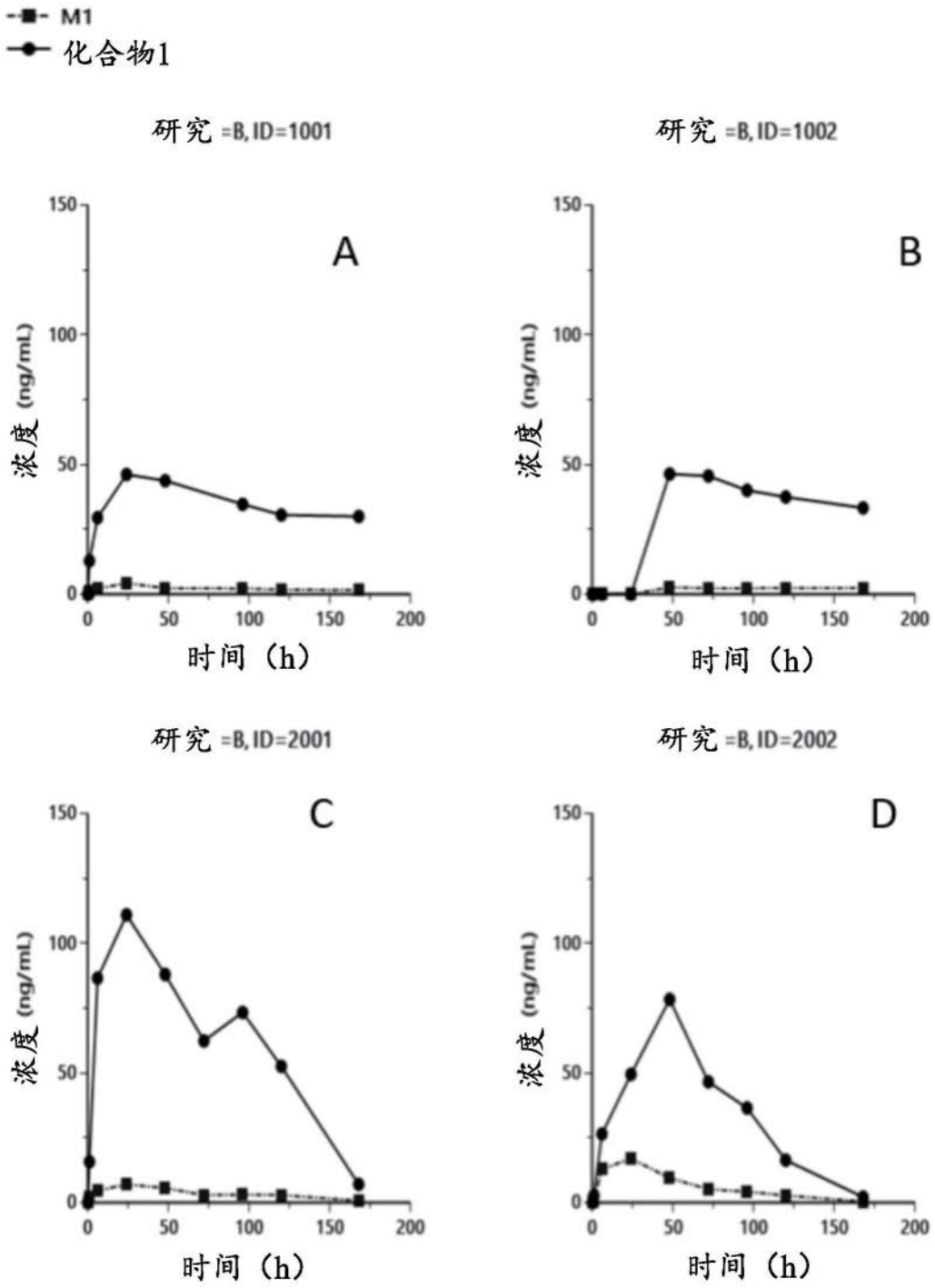
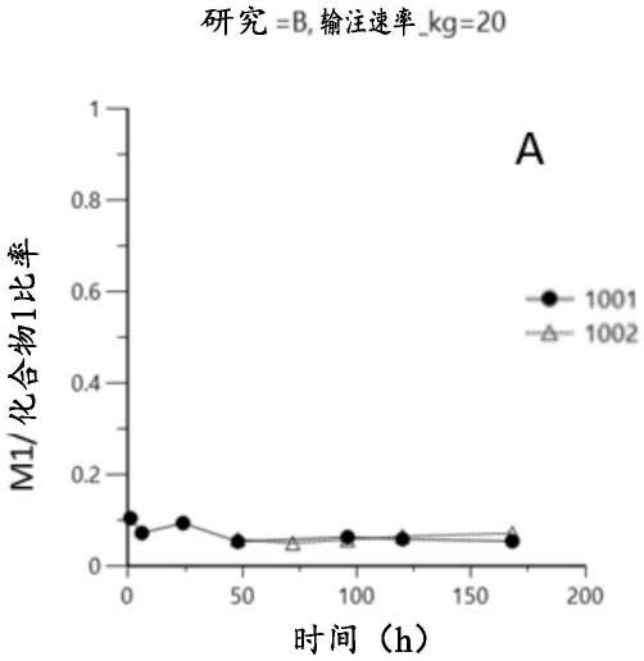

M1
化合物1
研究 =B, ID=1001
A
浓度 (ng/mL)
时间 (h)
研究 =B, ID=1002
B
浓度 (ng/mL)
时间 (h)
研究 =B, ID=2001
C
浓度 (ng/mL)
时间 (h)
研究 =B, ID=2002
D
浓度 (ng/mL)
时间 (h)

图47


研究 =B, 输注速率_kg=20
A
M1/化合物1比率
时间（h）
1001
1002
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
0
50
100
150
200

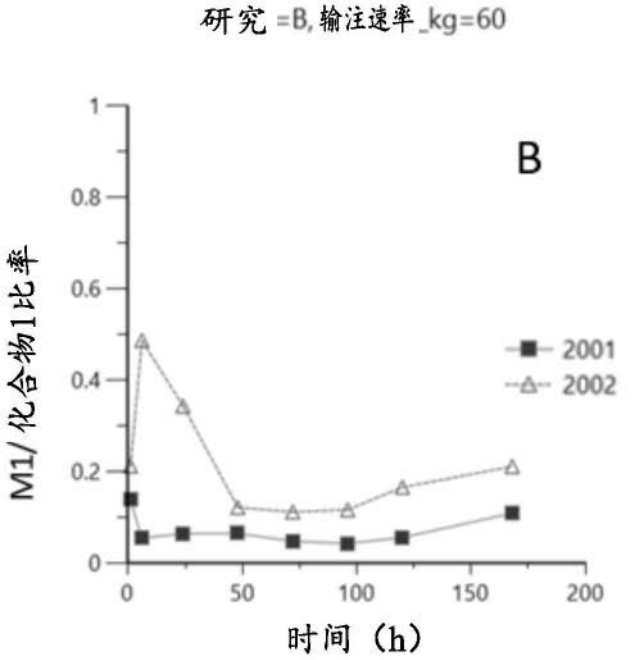

研究 =B, 输注速率_kg=60
B
M1/化合物1比率
时间（h）
2001
2002
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
0
50
100
150
200

图48