

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480031676.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 6 日

[11] 公开号 CN 1874766A

[22] 申请日 2004. 10. 26

[21] 申请号 200480031676.1

[30] 优先权

[32] 2003. 10. 27 [33] US [31] 60/514,791

[86] 国际申请 PCT/EP2004/012081 2004. 10. 26

[87] 国际公布 WO2005/039563 英 2005. 5. 6

[85] 进入国家阶段日期 2006. 4. 26

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 P·W·格鲁 K·H·麦卡利斯特
E·韦伯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

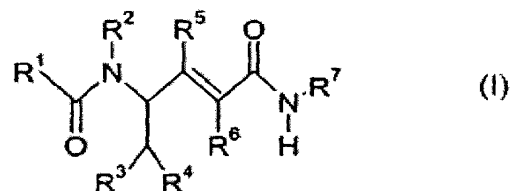
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 2 页

[54] 发明名称

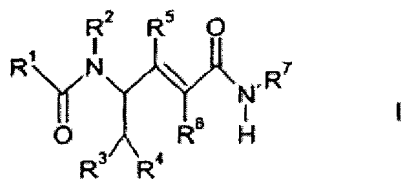
神经激肽拮抗剂在尿失禁治疗中的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如说明书所定义, 特别是涉及它们作为药物的用途, 例如用于尿失禁。



1. 在需要这种治疗的对象中治疗尿失禁的方法，包括向所述对象施用有效量的游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物，



其中

R^1 为未被取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_7 烷基、三氟甲基、羟基和 C_1 - C_7 烷氧基，

R^2 为氢或 C_1 - C_7 烷基，

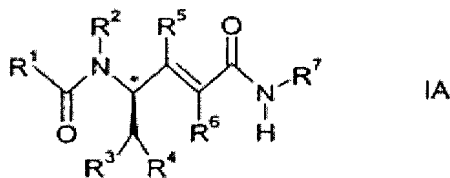
R^3 为氢、 C_1 - C_7 烷基或未被取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_7 烷基、三氟甲基、羟基和 C_1 - C_7 烷氧基，

R^4 为未被取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_7 烷基、三氟甲基、羟基和 C_1 - C_7 烷氧基；或为萘基、1H-吡啶-3-基或 1- C_1 - C_7 -烷基-吡啶-3-基，

R^5 和 R^6 彼此独立地为氢或 C_1 - C_7 烷基， R^5 和 R^6 中至少一个为氢，且

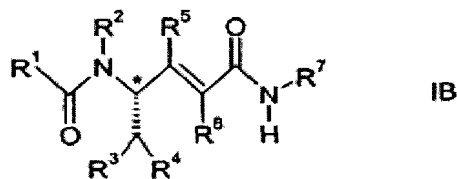
R^7 为 C_3 - C_8 环烷基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中式 I 化合物为式 IA



其中*表示 R 构型，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中式 I 化合物为式 IB



其中*表示 S 构型，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 所定义。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的方法，其中

R^1 为苯基、3,5-二三氟甲基-苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基，

R^2 为氢或 C_1 - C_7 -烷基，

R^3 为氢或苯基，

R^4 为苯基、卤代-苯基、二卤代-苯基、三卤代-苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1- C_1 - C_7 -烷基-吡啶-3-基，

R^5 和 R^6 彼此独立地为氢或 C_1 - C_7 烷基， R^5 和 R^6 中至少一个为氢，且

R^7 为 C_5 - C_7 环烷基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

5. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的方法，其中

R^1 为 3,5-二三氟甲基-苯基，

R^2 为氢、甲基或乙基，

R^3 为氢或苯基，

R^4 为苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氯-苯基、3,4-二氟-苯基、3-氟-4-氯-苯基、3,4,5-三氟-苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1-甲基-吡啶-3-基，

R^5 和 R^6 彼此独立地为氢或甲基， R^5 和 R^6 中至少一个为氢，且

R^7 为环己基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

6. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的方法，其中

R^1 为 3,5-二三氟甲基-苯基，

R^2 为氢或甲基，

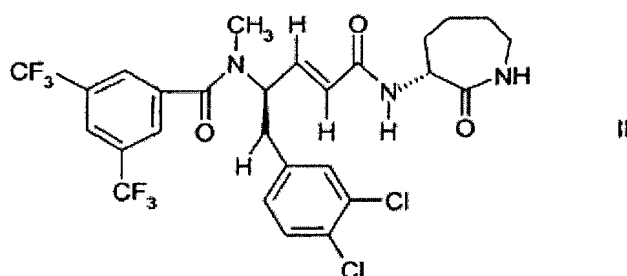
R^3 为氢或苯基，

R^4 为苯基、4-氯苯基、3,4-二氯-苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1-甲基-吡啶-3-基,

R^5 和 R^6 为氢, 且

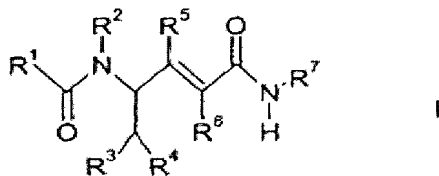
R^7 为环己基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 I 化合物为下式化合物



8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的方法, 其中的尿失禁为紧迫性失禁、压力性失禁、混合型紧迫性/压力性失禁或神经源性失禁。

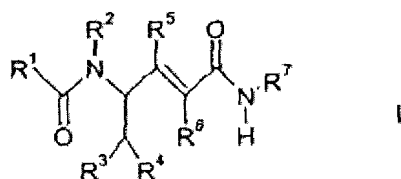
9. 游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物在制备用于治疗尿失禁的药物中的用途,



神经激肽拮抗剂在尿失禁治疗中的用途

本发明涉及式 I 化合物，尤其是它们作为药物的用途，例如用于尿失禁。

本发明一方面提供了在需要这种治疗的对象中治疗尿失禁的方法，包括向所述对象施用有效量的游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物，



其中

R^1 为未被取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_7 烷基、三氟甲基、羟基和 C_1 - C_7 烷氧基，

R^2 为氢或 C_1 - C_7 烷基，

R^3 为氢、 C_1 - C_7 烷基或未被取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_7 烷基、三氟甲基、羟基和 C_1 - C_7 烷氧基，

R^4 为未被取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 C_1 - C_7 烷基、三氟甲基、羟基和 C_1 - C_7 烷氧基；或为萘基、1H-吡啶-3-基或 1- C_1 - C_7 -烷基-吡啶-3-基，

R^5 和 R^6 彼此独立地为氢或 C_1 - C_7 烷基， R^5 和 R^6 中至少一个为氢，且

R^7 为 C_3 - C_8 环烷基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

本发明另一方面提供了如上文所定义的游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物在制备用于治疗尿失禁的药物中的用途。

根据本发明，尿失禁的治疗包括症状性治疗即治疗已确定的症状，也

包括预防性(防止性)治疗。

根据本发明所要治疗的尿失禁可以是例如紧迫性失禁、压力性失禁、混合型紧迫性/压力性失禁或神经源性(neurogenic)失禁(不稳定的逼肌和逼肌反射亢进、膀胱依从性降低、感觉性尿急、与膀胱有关的内脏痛)。

本说明书使用的术语具有下列含义:

本文所用的“C₁-C₇烷基”表示含有1至17个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正-戊基、新戊基、正-己基或正-庚基。优选的C₁-C₇烷基为C₁-C₄烷基,特别是甲基或乙基,更特别是甲基。

本文所用的“卤代”或“卤素”表示属于元素周期表中第17族(以往的第VII族)的元素,其可为例如氟、氯、溴或碘。

本文所用的“卤代苯基”表示被卤代单取代的苯基,例如(氟代、氯代、溴代或碘代)苯基,优选氟代苯基或氯代苯基,特别是4-氟苯基或4-氯苯基,更特别是4-氯苯基。

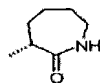
本文所用的“二卤代苯基”表示被卤代双取代的苯基,例如二氯苯基、二氟苯基或氯氟苯基,优选二氯苯基或二氟苯基,特别是3,4-二氯苯基或3,4-二氟苯基,更特别是3,4-二氯苯基。

本文所用的“三卤代苯基”表示被卤代三取代的苯基,例如三氟苯基或三氯苯基。

1-C₁-C₇-烷基-吡啶-3-基例如1-甲基-吡啶-3-基。

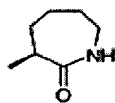
C₃-C₈-环烷基和类似的C₅-C₇环烷基在每种情况下为具有所示环碳原子数的环烷基。因此,C₃-C₈环烷基例如为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,优选环己基。

D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基对应于下列基团



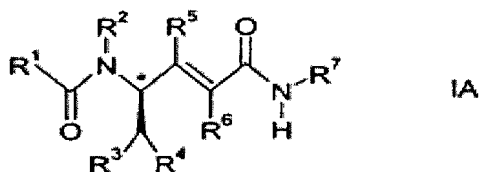
该基团衍生自3位被(氨基)取代的D(+)-ε-己内酰胺[≈D-3-氨基-ε-己内酰胺=(R)-3-氨基-六氢-2-氮杂革酮]。类似地,L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基对应于

下列基团

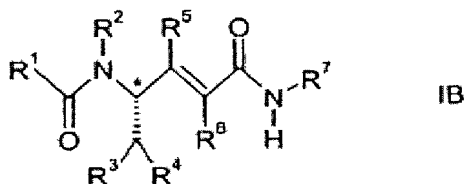


该基团衍生自 3 位被(氨基)取代的 L(-)-ε-己内酰胺[≈L-3-氨基-ε-己内酰胺=(S)-3-氨基-六氢-2-氮杂革酮]。

式 I 化合物可为式 IA



其中*表示 R 构型，或式 IB



其中*表示 S 构型，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如上文所定义。

根据本发明，通常优选使用式 IA 的化合物。

具有碱性基团的式 I 化合物可例如与适宜的无机酸如氢卤酸、硫酸或磷酸形成酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐或磷酸盐。如果式 I 化合物含有酸性基团，也可能与碱形成相应的盐，例如相应的碱金属或碱土金属盐，如钠盐、钾盐或镁盐，或与氨或有机胺的盐，例如铵盐。

本发明优选涉及式 I 化合物的用途，其中

R^1 为苯基、3,5-二三氟甲基-苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基，

R^2 为氢或 C_1 - C_7 -烷基，

R^3 为氢或苯基，

R^4 为苯基、卤代苯基、二卤代苯基、三卤代苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1- C_1 - C_7 -烷基-吡啶-3-基，

R^5 和 R^6 彼此独立地为氢或 C_1 - C_7 烷基, R^5 和 R^6 中至少一个为氢, 且 R^7 为 C_5 - C_7 环烷基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

本发明特别涉及式 I 化合物的用途, 其中

R^1 为 3,5-二三氟甲基-苯基,

R^2 为氢、甲基或乙基,

R^3 为氢或苯基,

R^4 为苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3,4-二氯-苯基、3,4-二氟-苯基、3-氟-4-氯-苯基、3,4,5-三氟-苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1-甲基-吡啶-3-基,

R^5 和 R^6 彼此独立地为氢或甲基, R^5 和 R^6 中至少一个为氢, 且 R^7 为环己基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

本发明更特别涉及式 I 化合物的用途, 其中

R^1 为 3,5-二三氟甲基-苯基,

R^2 为氢或甲基,

R^3 为氢或苯基,

R^4 为苯基、4-氯苯基、3,4-二氯-苯基、2-萘基、1H-吡啶-3-基或 1-甲基-吡啶-3-基,

R^5 和 R^6 为氢, 且

R^7 为环己基、D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基或 L-氮杂环庚烷-2-酮-3-基。

应该特别提及以下各个式 I 化合物亚组:

(1) 其中 R^7 为 D-氮杂环庚烷-2-酮-3-基的式 I 化合物; (2) 其中 R^5 和 R^6 为氢的式 I 化合物; (3) 其中 R^1 为苯基、3,5-二三氟甲基-苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基的式 I 化合物; 和 (4) 游离形式即非盐形式的的式 I 化合物。

式 I 化合物的具体实例包括:

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-

基)-戊-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-戊-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-(N'-甲基-N'-苯甲酰基-氨基)-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(萘-2-基)-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-(N'-甲基-N'-苯甲酰基)-氨基-5-(萘-2-基)-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基)-氨基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(萘-2-基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(1-甲基-吡啶-3-基)-戊-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氯苄基)-丁-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氯苄基)-丁-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氟苄基)-丁-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(4-氯苄基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(4-氯苄基)-2-甲基-戊-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氯苄基)-2-甲基-丁-2-烯酸[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-乙基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(4-氯苄基)-戊-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-5-(4-氯苄基)-3-甲基-戊-2-烯酸 N-环己基-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氯苄基)-3-甲基-丁-2-烯酸[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-和(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3-氟-4-氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-和(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氟苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-和(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二溴苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-和(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4,5-

三氟苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-和(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(4-氟苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

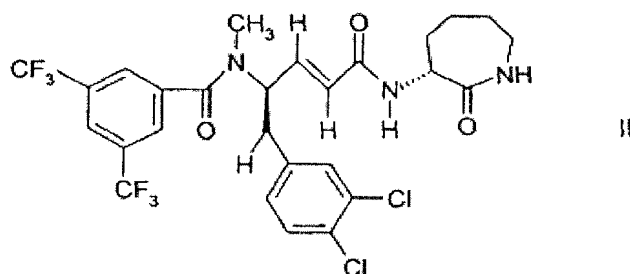
(4R)-和(4S)-[N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-N'-甲基-氨基]-5,5-二苯基-戊-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺,

(4R)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺, 且

(4S)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(S)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺。

本发明最重要地涉及(4R)-4-[N'-甲基-N'-(3,5-二三氟甲基-苯甲酰基)-氨基]-4-(3,4-二氯苄基)-丁-2-烯酸 N-[(R)-ε-己内酰胺-3-基]-酰胺, 即下式化合物



游离或可药用盐形式的式 I 化合物可以如国际专利申请 WO 98/07694 中所述进行制备。如其中所提及, 它们可以为水化物形式和/或可包含其他溶剂, 例如可用于化合物以固体形式结晶的溶剂。

根据变量的性质和不对称中心的相应数量以及所选择的起始物质和方法, 可以获得立体异构体混合物形式的式 I 化合物, 例如非对映异构体的混合物或对映体的混合物, 如外消旋物, 或也可能为纯立体异构体形式。依据本方法或一些其他方法可获得的非对映异构体混合物可以以常规方式分离为对映体的混合物, 例如外消旋体, 或分离为单个的非对映异构体, 例如基于组分之间的理化差异, 以已知的方式通过分级结晶、蒸馏和/或色谱法进行。有利地分离更具活性的异构体。

依据本方法或一些其他方法可获得的对映体混合物、特别是外消旋物可通过已知的方法分离为单个的对映体，例如通过从光学活性溶剂中重结晶、借助微生物、通过色谱法和/或通过与光学活性的辅助化合物、例如碱、酸或醇反应以形成非对映异构体盐或官能团衍生物如酯的混合物、将其分离并游离出所需的对映体。有利地分离更具活性的对映体。

在尿失禁的治疗中，游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物可通过任何适宜的途径施用，例如口服，例如以片剂或胶囊形式；胃肠外，例如以注射液或混悬液形式；膀胱内，例如以输注溶液或混悬液形式；经皮，例如以皮肤贴剂的形式；或鼻内，例如以气雾剂或其他使用适当的鼻内递送装置的可雾化制剂，例如鼻喷雾剂等本领域已知的制剂。

游离或盐形式的式 I 化合物可以在药物组合物中与可药用稀释剂或载体一起施用。这种组合物可如国际专利申请 WO 98/07694 所述，例如为片剂、胶囊、注射液、输液，或如 WO 98/07694 实施例 A 至 E 中所述的吸入混悬剂，或皮肤贴剂，或可以用本领域已知的其他制剂成分和技术制备。

游离或盐形式的式 I 化合物的剂量可取决于多种因素，如活性成分的活性和作用持续时间、所治疗病症的严重性、施用方式、对象的人种、性别、年龄和体重和/或其个体状态。在正常情况下，施用、例如口服施用于重约 75kg 的动物、包括人的日剂量估计为约 0.1mg 至约 1000mg，特别是约 5mg 至约 200mg。剂量可以例如以单次剂量或以若干分剂量、例如 5mg 至 100mg 施用。

在尿失禁的治疗中，式 I 化合物或其盐可用作与其他药物物质组合的共治剂，例如作为其他药物治疗活性的强化剂，或作为降低这类药物的所需剂量或潜在副作用的手段。药物可一起在同一组合物中，或式 I 化合物或其盐可以在其他药物物质之前、同时或之后单独施用。其他药物可选自抗胆碱能药如奥昔布宁、托特罗定、丙胺太林、达非那新和双环维林；抗胆碱能药/钙通道拮抗剂如丙哌凡林， α 肾上腺素能拮抗剂如哌唑嗪和多沙唑嗪； β 肾上腺素能激动剂如克伦特罗，选择性 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂；选择性去甲肾上腺素和 5-羟色胺重摄取抑制剂如万拉法新和度洛西汀，选择性去甲肾上腺素摄取抑制剂如瑞波西汀；选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂

如氟西汀、帕罗西汀和舍曲林；非选择性单胺摄取抑制剂如丙咪嗪、去甲丙咪嗪和阿米替林；前列腺素合成抑制剂如氟比洛芬、布洛芬和 COX-2 抑制剂；加压素类似物如去氨加压素；钾通道激动剂如吡那地尔和克罗卡林(cromkalim)；钙通道拮抗剂；GABA-B 激动剂如巴氯芬；CGRP 拮抗剂；神经激肽受体拮抗剂；P2X 拮抗剂；NO 供体如 nitroflurbiprofen；速激肽激动剂如辣椒辣素和 resiniferatoxin；vanilloid VR1 拮抗剂；大麻素激动剂；磷酸二酯酶-1 抑制剂如长春西汀；和雌激素如雌三醇。

上文所述的式 I 化合物或组合在治疗尿失禁中的有效性可如下证明：

(a)向对象口服施用上文所述剂量、优选 200mg 每天的化合物达例如 2 周的时间，(b)在治疗之前和治疗过程中进行膀胱内压测量，例如根据已知的方法，例如如 Bristow SE 和 Hilton P 在 *Bailliere's Clin. Obstet. Gynecol.* 2000, 14 : 227-249 中所述，在紧迫开始时测量膀胱的充盈体积(膀胱容积)，和/或(c)记录每天失禁发作的频率、夜尿和排尿频率(参阅 Bristow 和 Hilton, op. cit.)，和(d)将结果与在相同时期内施用安慰剂的结果进行比较。

式 I 化合物治疗上述疾病的有效性可在刺激排尿体内模型中得到证实，例如下文实施例 1 所述，或在离体逼肌收缩性模型中得到证实，例如下文实施例 2 所述。

图 1: 清醒豚鼠中 DNK 333 对 5-HTP 刺激的尿道膀胱反应过度的抑制作用。

图 2: DNK 333 对来自豚鼠尿道膀胱的纵肌-神经标本中 P 物质刺激的逼肌收缩的抑制作用。

通过下列实施例说明本发明。

实施例:

实施例 1

在清醒的豚鼠中，通过皮下(sc)施用 5-羟基色氨酸(5-HTP, 10mg/kg)，应用试验模型，以刺激排尿。利用排尿频率和排尿量测定，以定量式 II 化合物的作用(Belis 等人, 1996)。赋形剂或式 II 化合物(1 和 3mg/kg)在用 5-HTP 刺激之前一小时口服施用。

在 4 至 8 只动物中于 17 小时内评价赋形剂和式 II 化合物的作用。与对照动物相比，5-HTP 显著地增加了排尿频率(voiding frequency)(2.7 倍)和排尿量(4.5 倍)。式 II 化合物减弱了膀胱对 5-HTP 刺激的过度反应。口服(p.o.)剂量为 1 和 3mg/kg 时，其分别降低排尿频率 $45.4\% \pm 7.1\%$ 和 $26.2\% \pm 7.1\%$ ，降低排尿量 $32.9\% \pm 4.5\%$ 和 $36.6\% \pm 6.2\%$ (均值 $\pm$ SEM)。所试验的两个剂量的作用在统计学上均是显著的($p < 0.05$; RM ANOVA, post-hoc Tukey 检验)。也参阅图 1。

表 1: 在清醒豚鼠中 DNK333 对 5-HTP 刺激的尿道膀胱反应过度的抑制作用的原始数据

排尿频率(次/17 小时)				5-HTP % 增加	DNK333 % 抑制
动物	对照	5-HTP(10mg/kg, sc)	5-HTP+DNK(1mg/kg,po)		
1F	3	8	5	267	37.5
2F	3	9	3	300	66.7
3F	3	8	5	267	37.5
4F	3	5	3	167	40.0
均值	3.0	7.5	4.0	250.0	45.4
SEM	0.0	0.9	0.6	28.9	7.1
N	4	4	4	4	4
P				0.041	
RM ANOVA (post-hoc Tukey)				相对于 5-HTP	
排尿频率(次/17 小时)				5-HTP % 增加	DNK333 % 抑制
动物	对照	5-HTP(10mg/kg, sc)	5-HTP+DNK(3mg/kg,po)		
1G	2	9	6	450	33.3
2G	3	7	6	233	14.3
3G	2	7	6	350	14.3
4G	5	7	4	140	42.9
均值	3.0	7.5	5.5	293.3	26.2
SEM	0.7	0.5	0.5	67.6	7.1
N	4	4	4	4	4
P				0.027	
RM ANOVA (post-hoc Tukey)				相对于 5-HTP	
均值	3.0	7.5		271.7	
SEM	0.3	0.5		35.0	
N	8	8		8	
P				0.001	
RM ANOVA				相对于对照	
(post-hoc Tukey)					

排尿量(g/17 小时)				5-HTP % 增加	DNK333 % 抑制
动物	对照	5-HTP(10mg/kg, sc)	5-HTP+DNK(1mg/kg, po)		
1F	4.4	28.6	22.4	650	21.7
2F	10.7	24.4	15.4	228	36.9
3F	4.5	19.8	11.4	440	42.4
4F	4	15.1	10.5	378	30.5
均值	5.9	22.0	14.9	423.9	32.9
SEM	1.6	2.9	2.7	87.5	4.5
N	4	4	4	4	4
P				0.045	
RM ANOVA (post-hoc Tukey)				相对于 5-HTP	
排尿量(g/17 小时)				5-HTP % 增加	DNK333 % 抑制
动物	对照	5-HTP(10mg/kg, sc)	5-HTP+DNK(3mg/kg, po)		
1G	5.1	26.4	16.2	518	38.6
2G	4.9	35	17.9	714	48.9
3G	4.1	19.2	11.6	468	39.6
4G	7.6	17.6	14.2	232	19.3
均值	5.4	24.6	15.0	483.0	36.6
SEM	0.8	4.0	1.4	99.2	6.2
N	4	4	4	4	4
P				0.006	
RM ANOVA (post-hoc Tukey)				相对于 5-HTP	
均值	5.7	23.3		453.4	
SEM	0.8	2.3		62.2	
N	8	8		8	
P				0.001	
RM ANOVA				相对于对照	
(post-hoc Tukey)					

实施例 2

对来自豚鼠尿道膀胱的纵肌-神经标本测试了逼肌收缩性(Mackenzie 和 Burnstock 1984)。在器官浴研究中, 通过累积应用 P 物质(0.1nM 至 30 μ M)引起等长收缩反应。P 物质以浓度依赖性方式刺激收缩($pD_2 = 6.68 \pm 0.23$, 均值 $\pm$ SEM; $n = 5$ 个标本)。式 II 化合物(10nM、100nM 和 1000nM)竞争性地抑制 P 物质引起的收缩反应; Schild 作图分析(参阅图 2)揭示 pA_2 值为 7.97(斜率: -0.98)。

参考文献:

Belis JA, Curley RM, Lang CM(1996), “自发糖尿病雄性 Abyssinian-Hartley 豚鼠的膀胱功能障碍”, Pharmacology; 53(1): 66-70.

Mackenzie I, Burnstock G(1984), “神经肽对豚鼠膀胱的作用; 场刺激和 ATP 作用的比较”, Eur J Pharmacol; 105(1-2):85-94.

图 1: 清醒豚鼠中 DNK 333 对 5-HTP 刺激的尿道膀胱反应过度的抑制作用 (均值 $\pm$ SEM, # $P < 0.05$, 相对于对照, * $P < 0.05$, 相对于 5-HTP, RM ANOVA, post-hoc Tukey, n=动物数)

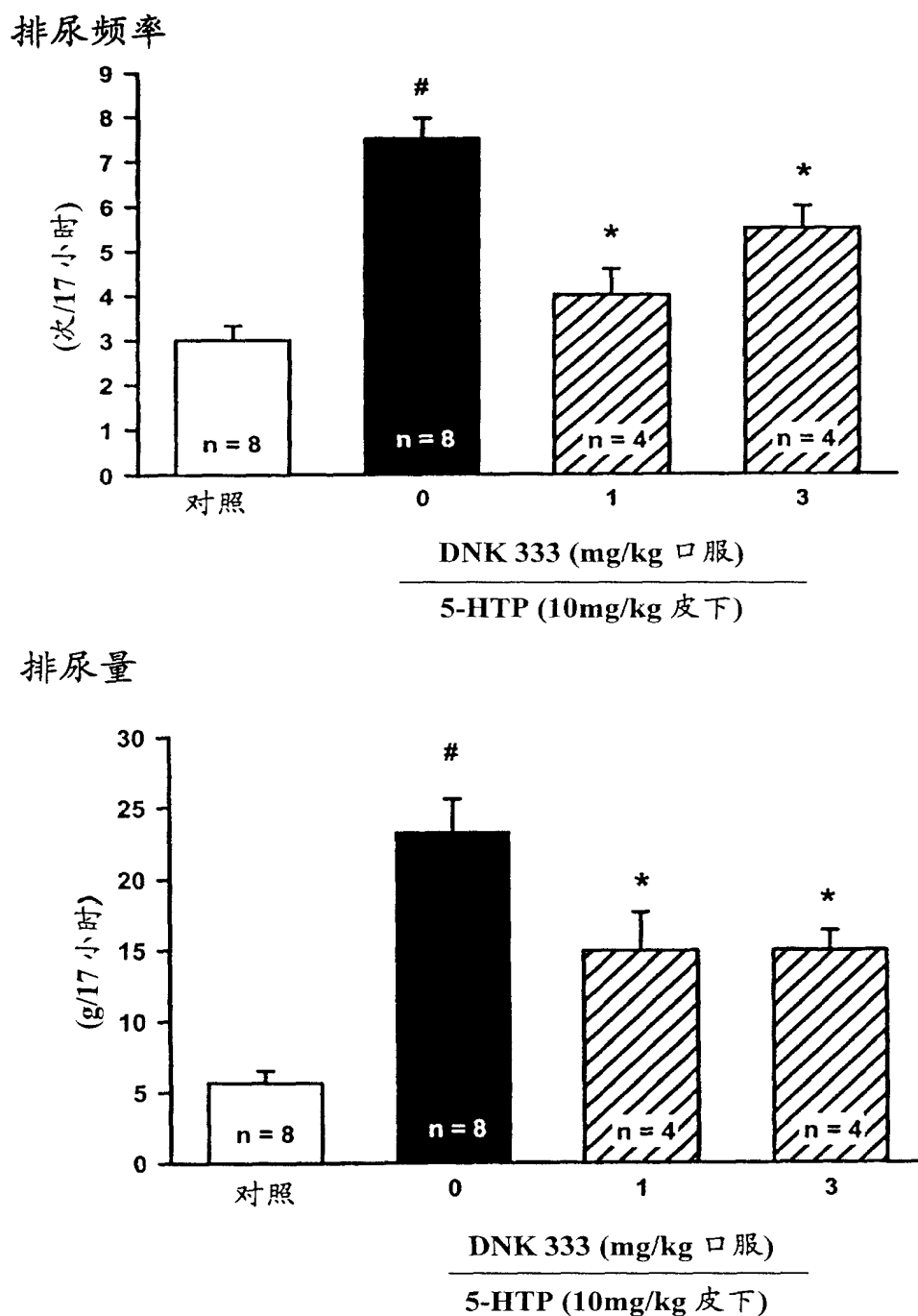


图 2: DNK 333 对来自豚鼠尿道膀胱的纵肌-神经标本中 P 物质刺激的逼肌收缩的抑制作用

