

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95124511

※申請日期：95 年 07 月 05 日

※IPC 分類：A61k 38/08 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 激肽拮抗劑之用途

(英) Use of kinin antagonists

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 傑瑞尼股份有限公司

(英) JERINI AG

代表人：(中) 1. 傑辰 柯諾利 2. 臻斯 舒耐德莫吉那

(英) 1. KNOLLE, JOCHEN 2. SCHNEIDER-MERGENER, JENS

地 址：(中) 德國柏林印凡利登街一三〇號

(英) Invalidenstr. 130, D-10115 Berlin, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓 名：(中) 克里斯多夫 吉布森

(英) GIBSON, CHRISTOPH

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓 名：(中) 傑德 赫梅爾

(英) HUMMEL, GERD

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

3. 姓 名：(中) 傑辰 柯諾利

(英) KNOLLE, JOCHEN

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

4. 姓 名：(中) 優瑞奇 瑞尼克

(英) REINEKE, ULRICH

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

5.姓 名：(中) 湯瑪斯 崔德勒
(英) TRADLER, THOMAS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2005/07/05 ; 05014581.2 ☒ 有主張優先權

(英) GERMANY

5. 姓 名：(中) 湯瑪斯 崔德勒
(英) TRADLER, THOMAS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2005/07/05 ; 05014581.2 ☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用激肽拮抗劑治療及/或緩和與膀胱功能障礙有關聯的疾病樣式之方法。

【先前技術】

膀胱功能障礙係由各種疾病所引起，較常地以下泌尿道疾病所引起。膀胱功能障礙影響數百萬男性與女性的生活品質。在美國預估一千四百八十萬病患承受由於膀胱功能障礙的尿失禁所苦。尿失禁發生率隨病患年齡而增加。於是老化的醫學、流行病學及社會觀點（MESA）的研究報告約35%之年齡>60歲之隨機選擇的女性成為失禁者（Chaliha & Khullar, Urology. 2004 Mar; 63 (3 Suppl 1):51-7）。

膀胱功能障礙可由於許多在下列章節中所述之疾病，但不限於該等疾病。

膀胱功能障礙可由贅生性疾病所引起，較常地以良性攝護腺增生（BPH）所引起。在約45%患有BPH的男性中，發生及引起頻繁且緊急的逼尿肌不穩定性及在夜間的多尿現象（Knutson 等人之 Neurourol Urodyn. 2001; 20 (3):237-47）。當男性變老時，則攝護腺常會變大。該症狀稱為良性攝護腺增生（BPH）或良性攝護腺肥大。當攝護腺變大時，則周圍組織層使其不能擴展，引起攝護腺壓迫尿道。膀胱壁變得更厚及受到刺激，並使膀胱開始收縮，

(2)

甚至在其容納少量尿液時，引起更頻繁的多尿現象。最終膀胱變弱且喪失使其本身成為空的能力。使尿液留在膀胱中。基於尿道變窄及部分變空的膀胱，使 BPH 的刺激及壓迫徵候引起許多與 BPH 有關聯的問題/徵候，像是尿急和頻尿、夜尿症及尿失禁與減低排尿力及流速。BPH 的發生隨平均壽命而增加。在 2000 年時，在美國有四百五十萬人因 BPH 而拜訪過醫師（2004 年 2 月之 National

Kidney And Urologic Diseases Information Clearinghouse, NIH-Publ.-No. 04-3012）。

膀胱功能障礙也可由於逼尿肌不穩定性。逼尿肌不穩定性係以逼尿肌在膀胱有尿意期間的自發性且無抑制性收縮為特徵，其意謂著在膀胱內部的壓力突然增加。典型的逼尿肌不穩定性徵候為頻尿、夜尿症、尿急、尿失禁及遺尿症。逼尿肌不穩定性的原因可能是實際上未知的神經性（特發性逼尿肌過動症）、肌肉性或與膀胱頸阻塞有關聯（Bulmer & Abrams, Urol Int. 2004; 72 (1) :1-12）。中樞神經系統的損傷或功能障礙（像是中風、巴金森氏症、多發性硬化症及脊髓損害）可造成與膀胱過度反射有關聯的膀胱功能障礙（神經性逼尿肌過動症、神經性逼尿肌不穩定性，Moore & Gray, Nurs Res. 2004 Nov-Dec; 53 (6 Suppl) :S36-41）。“特發性逼尿肌過動症”術語用於其中病患沒有任何明顯的神經異常，使該現象與神經性逼尿肌過動症區別（Bulmer & Abrams, Urol Int. 2004; 72 (1) :1-12）。通常在病患中的逼尿肌不穩定性的可能解釋為

(3)

多重因素而非單一的內在病理過程。

而且膀胱功能障礙可由於受傷、手術和解剖異常的膀胱阻塞、神經傷害、荷爾蒙調節障礙、糖尿病或代謝疾病所引起 (Moore & Gray 之 Nurs Res. 2004 Nov-Dec; 53 (6 Suppl) :S36-41, Moghaddas 等人之 Menopause. 2005 May-Jun; 12 (3) :318-24) 。

除了上述的病理學之外，也觀察到未經證實之病理學的膀胱功能障礙，其也稱為下泌尿道的特發性疾病 (Abrams P., Urology. 2003 Nov; 62 (5 Suppl 2) :28-37 ; 討論 40-2) 。許多該等膀胱功能障礙起因的發生隨年齡增加，與各種病理學無關 (Yoshida 等人之 Urology. 2004 Mar; 63 (3 Suppl 1) :17-23) 。

目前膀胱功能障礙係藉由電刺激、膀胱或骨盆神經叢訓練、手術 (如尿道外括約肌切開術或除去逼尿肌阻塞) 、飲食調節及藥物所治療。已銷售或在發展中的藥物 (尤其在膀胱過動症的領域中) 為膽鹼能拮抗劑、腎上腺能拮抗劑或激動劑、後葉加壓素激動劑、神經激肽拮抗劑、鉀通道活化劑、止痛劑、NO 供體、Ca²⁺調節劑、鎮痙劑、平滑肌調節劑 (以肉毒桿菌毒素較佳) 、5HT 再攝入抑制劑、嘌呤能受體拮抗劑、PDE 抑制劑及 / 或 VR1 調節劑。現今主要的藥物為抗膽鹼藥。但是大部分病患對該等藥物沒有反應或只描述部分徵候減輕。例如以 Yentreve® (Duloxetine, Eli Lilly and Boehringer Ingelheim) 治療之患有尿失禁之女性中有 36% 對該治療沒有反應。

(4)

此外，許多嚴重的副作用被許多病患提出。在長期治療時，廣泛提出的副作用為口乾、眼睛乾澀、陰道乾澀、心悸、嗜睡、便秘、視力下降及尿液滯留或排空後的餘尿量增加。具有減少副作用樣式之抗膽鹼藥副群組係由抗蠅蕈鹼化合物所組成，一些該等化合物具有 M_2 及 M_3 受體副型之特異性或具有對抗 M_2 及 / 或 M_5 之選擇性。但是仍有許多副作用被許多病患提出，尤其為口乾。

有鑑於先前技藝之膀胱功能障礙治療法的該等限制，故要求提供具有高效力之膀胱功能障礙治療法。而且要求具有低的副作用之膀胱功能障礙治療法。也要求具有高的病人用藥依從性之膀胱功能障礙治療法。該等各式各樣的要求在本文總稱為構成本發明基礎的問題。

【發明內容】

本文所揭示之方法及其用途適合滿足該等要求中至少一者。

構成本發明基礎的問題以本發明的第一個觀點解決，其係藉由使用激肽受體拮抗劑製造供治療及 / 或預防膀胱功能障礙之藥劑，其中激肽受體係選自包含 B1 及 B2 受體之群組。

在具體實施例中，激肽受體為 B1 受體。

在較佳的具體實施例中，激肽受體拮抗劑係以 B1 受體拮抗劑較佳，並選自包含下列之群組：

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (序列

(5)

第 1 號) ,

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH

(序列第 2 號) ,

Ac-Lys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (序列第 3 號) ,

Ac-Orn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH
(序列第 4 號) ,

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (序列第 5 號) ,

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH
(序列第 6 號) ,

2-[1-(3,4-二氯苯磺醯基)-3-酮基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-2-基]-N-{2-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺 ,

N-{2-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-2-[1-(萘-2-磺醯基)-3-酮基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-2-基]-乙醯胺 ,

3-(3,4-二氯苯基)-N-{1-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-酮基-2-吡咯啉-1-基-乙基}-3-(萘-2-磺醯基胺基)-丙醯胺 ,

4'-(1-{3-[(2,2-二氟基環丙烷羰基)-胺基]-4-甲基-吡啶-2-基胺基}-乙基)-5-甲基-聯苯-2-羧酸甲酯 ,

N-(4-氯基-2-{1-[3'-氟基-2'-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-聯苯-4-基]-乙胺基}-吡啶-3-基)-3,3,3-三氟基

(6)

丙醯胺，

3-苯並[1,3]二氧雜戊烯-5-基-N-[2-[4-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-1-(異丙基甲基胺甲醯基)-乙基]-3-(6-甲氧基-萘-2-磺醯基胺基)-丙醯胺，

{2-(2,2-二苯基-乙胺基)-5-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-羰基)-六氫吡啶-1-磺醯基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮，

{2-(2,2-二苯基乙胺基)-5-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-六氫吡啶-1-磺醯基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮，

4'-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-聯苯-2-羧酸甲酯，

4'-[({1-[(5-三氟甲基-吡啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-聯苯-2-羧酸甲酯，

N-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-{2-[4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙氧基}-N-甲基-乙醯胺，

3,3'-二氟基-4'-{[5-(4-吡啶-4-基六氫吡啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-聯苯-2-羧酸甲酯，

3,3'-二氟基-4'-{[5-(4-低碳烷基-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-聯苯-2-羧酸甲酯，及

N-[6-(第三丁基胺基-甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-2-[1-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺。

在具體實施例中，激肽受體為 B2 受體。

在較佳的具體實施例中，激肽受體拮抗劑係以 B2 受體拮抗劑較佳，並選自包含下列之群組：

(7)

MEN 11270 ,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-H (序列第 7 號) ,

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (序列第 8 號) ,

[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-H]₂BSH (序列第 9 號)

4-{2-[({[3- (3-溴基-2-甲基-咪唑並 [1,2-a]吡啶-8-基氧甲基) -2,4-二氯苯基]-甲基-胺甲醯基}-甲基)-胺甲醯基]-乙基}-N,N-二甲基-苯甲醯胺 ,

3- (6-乙醯基胺基-吡啶-3-基) -N- ({[2,4-二氯基-3- (2-甲基-喹啉-8-基氧甲基) -苯基]-甲基-胺甲醯基}-甲基) -乙基醯胺 ,

1-[2,4-二氯基-3- (2,4-二甲基-喹啉-8-基氧甲基) -苯磺醯基]-吡咯啉-2-羧酸 [3- (4-脒醯基-苯甲醯基胺基) -丙基]-醯胺 ,

巴狄渣德 (Bradizide) ,

4- (4-{1-[2,4-二氯基-3- (2,4-二甲基-喹啉-8-基氧甲基) -苯磺醯基]-吡咯啉-2-羧基}-六氫吡啶-1-羧基) -苯甲脒 ,

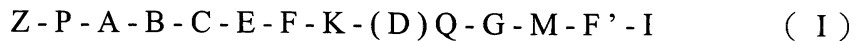
2-[5- (4-氘基-苯甲醯基) -1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯基-3- (2-甲基-喹啉-8-基氧甲基) -苯基]-N-甲基-乙醯胺 , 及

[4-胺基-5- (4-{4-[2,4-二氯基-3- (2,4-二甲基-喹啉-

(8)

8-基氧甲基)-苯磺醯基胺基]-四氫吡喃-4-羰基}-六氫吡
 啉-1-基)-5-氧戊基]-三甲基銨。

在具體實施例中，激肽受體拮抗劑係以 B2 受體拮抗
 劑較佳，並為式 (I) 之肽



其中：

Z 為 a_1) 氫、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₈)-烷醯基、
 (C₁-C₈)-烷氧基羰基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₄-C₉)
)-環烷醯基或 (C₁-C₈)-烷基磺醯基，
 其中 1、2 或 3 個氫原子在每一例子中可隨意地個別
 且彼此獨立被 1、2 或 3 個相同或不相同之選自羧基
 、NHR(1)、[(C₁-C₄)-烷基]NR(1) 或 [(C₆-C₁₀)
)-芳基-(C₁-C₄)-烷基]NR(1) 之基團置換，其中
 R(1) 為氫或胺基甲酸酯保護基、(C₁-C₄)-烷基、
 (C₁-C₈)-烷胺基、(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷胺
 基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素、二-(C₁-C₈)-
 烷胺基、二-[(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)]-烷胺基、
 胺甲醯基、酞醯亞胺基、1,8-萘醯亞胺基、胺磺醯基
 、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基及
 (C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基，
 或其中 1 個氫原子在每一例子中可隨意地被一選自 (C₃-C₈)
)-環烷基、(C₁-C₆)-烷基磺醯基、(C₁-C₆)
)-烷基亞磺醯基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基
 磺醯基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基亞磺醯基

(9)

、 (C₆-C₁₄) - 芳基、 (C₆-C₁₄) - 芳氧基、 (C₃-C₁₃) - 雜芳基及 (C₃-C₁₃) - 雜芳氧基之基團置換，

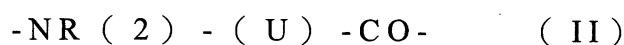
及 1 或 2 個氫原子被 1 或 2 個相同或不相同之選自羧基、胺基、(C₁-C₈) - 烷胺基、羥基、(C₁-C₄) - 烷氧基、鹵素、二-(C₁-C₈) - 烷胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、(C₁-C₄) - 烷氧基羰基、(C₆-C₁₄) - 芳基及 (C₆-C₁₄) - 芳基-(C₁-C₅) - 烷基之基團置換；

a₂) (C₆-C₁₄) - 芳基、(C₇-C₁₅) - 芳醯基、(C₆-C₁₄) - 芳基磺醯基、(C₃-C₁₃) - 雜芳基或 (C₃-C₁₃) - 雜芳醯基；或

a₃) 胺甲醯基，其可隨意地在氮上被 (C₁-C₈) - 烷基、(C₆-C₁₄) - 芳基或 (C₆-C₁₄) - 芳基-(C₁-C₅) - 烷基取代；

其中在以 a₁)、a₂) 及 a₃) 定義之基團中，芳基、雜芳基、芳醯基、芳基磺醯基及雜芳醯基可隨意地被 1、2、3 或 4 個個別及獨立選自羧基、胺基、硝基、(C₁-C₈) - 烷胺基、羥基、(C₁-C₆) - 烷基、(C₁-C₆) - 烷氧基、(C₆-C₁₄) - 芳基、(C₇-C₁₅) - 芳醯基、鹵素、氰基、二-(C₁-C₈) - 烷胺基、胺甲醯基、胺磺醯基及 (C₁-C₆) - 烷氧基羰基之基團取代；

P 為共價鍵或式 II 之基團



其中

R(2) 為氫、甲基或胺基甲酸酯保護基，

(10)

U 爲 (C₃-C₈)-環亞烷基、(C₆-C₁₄)-亞芳基、(C₃-C₁₃)-雜亞芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-亞烷基，其可隨意地個別且彼此獨立地被取代，或

[CHR(3)]_n，

其中 n 爲從 1-8 的任何整數，以從 1-6 的任何整數較佳，

任何 R(3) 獨立且個別選自包含氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-雜芳基之群組，其中先決條件爲 R(3) 與氫不相同，(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基及 (C₃-C₁₃)-雜芳基可隨意地被胺基、經取代之胺基、脒基、經取代之脒基、羥基、羧基、胺甲醯基、胍基、經取代之胍基、脲基、經取代之脲基、巰基、甲巰基、苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-硝苯基、4-甲氧基苯基、4-羥苯基、酞醯亞胺基、1,8-萘醯亞胺基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或環己基單取代，

或其中 R(2) 及 R(3) 與攜帶彼等的原子一起形成具有 2 至 15 個碳原子之單-、雙-或三環族環系統；

A 如 P 之定義；

B 爲 L-或 D-組態中的鹼性胺基酸，其可在側鏈上被取代；

C 爲式 IIIa 或 IIIb 化合物

G'-G'-Gly

(III a)

G'-NH-(CH₂)_p-CO

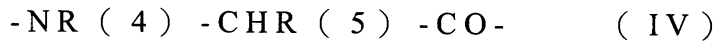
(III b)

(11)

其中

p 為從 2 至 8 的任何整數，及

任何 G' 獨立為式 IV 之基團



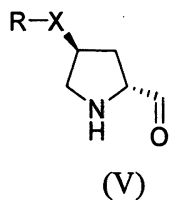
其中

R (4) 及 R (5) 與攜帶彼等的原子一起形成具有 2 至 15 個碳原子之雜環族單-、雙-或三環族環系統；

E 為中性、酸性或鹼性脂肪族或脂環族-脂肪族胺基酸之基團；

F 彼此獨立為中性、酸性或鹼性脂肪族或芳香族胺基酸之基團，其可在側鏈上被取代；或為共價鍵；

D (Q) 為 D-Tic、D-Phe、D-Oic、D-Thi 或 D-Nal，任何一個可隨意地被鹵素、甲基或甲氧基取代，或為下列式 (V) 之基團



其中

X 為氧、硫或共價鍵；

R 為氫、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基，其中脂環族系統可隨意地被鹵素、甲基或甲氧基取代；

G 如上述 G' 之定義或為共價鍵；

F' 如 F 之定義，其為 -NH-(CH₂)_q-基，其中 q=2 至 8

(12)

，或如果 G 不為直鍵時，則其為直鍵；

I 為 -OH、-NH₂ 或 NHC₂H₅；

K 為 -NH-(CH₂)_x-CO-基，其中 x=1-4，或為共價鍵，及

M 如 F 之定義，

或其生理上可耐受之鹽。

在較佳的具體實施例中，肽為式 I 之肽，其中

Z 如上述以 a₁)、a₂) 或 a₃) 之定義，以氫較佳；

P 為共價鍵或式 II 之基團

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

其中

U 為 CHR (3)，

R (3) 如上述之定義，及

R (2) 為 H 或 CH₃，

A 為共價鍵，

或其生理上可耐受之鹽。

在更佳的具體實施例中，其係以上述具體實施例之具體實施例較佳：

Z 如上述以 a₁)、a₂) 或 a₃) 之定義，以氫較佳；

P 為共價鍵或式 II 之基團

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

其中

U 為 CHR (3)，及

R (3) 獨立且個別選自包含氫、(C₁-C₆)-烷基、(

(13)

C_3-C_8)-環烷基、(C_6-C_{14})-芳基、(C_3-C_{13})-雜芳基之群組，其中先決條件為 $R(3)$ 與氫不相同，(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_8)-環烷基、(C_6-C_{14})-芳基及(C_3-C_{13})-雜芳基可隨意地被胺基、經取代之胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、胍基、經取代之胍基、脲基、巰基、甲巰基、苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-硝苯基、4-甲氧基苯基、4-羥苯基、酞醯亞胺基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或環己基單取代，

或其中 $R(2)$ 及 $R(3)$ 與攜帶彼等的原子一起形成具有 2 至 15 個碳原子之單-、雙-或三環族環系統；

$R(2)$ 為 H 或 CH_3 ；

A 為共價鍵，

D(Q) 為 D-Tic。

在甚至更佳的具體實施例中，肽為：

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH
(序列第 10 號)，

對-胍基苯甲醯基-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 11 號)，

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE (反式丙基)-Oic-Arg-OH (序列第 12 號)，

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH (序列第 13 號)，

H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH
(序列第 14 號)，

(14)

H-Arg (Tos) -Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 15 號) ,

H-Arg (Tos) -Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 16 號) ,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 17 號) ,

Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 18 號) ,

Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 19 號) ,

Fmoc- ϵ -胺基己醯基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 20 號) ,

苯甲醯基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 21 號) ,

環己基羰基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 22 號) ,

Fmoc-Aeg (Fmoc) -D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 23 號) ,

Fmoc-Aeg (Fmoc) -Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 24 號) ,

吡啶-3-基-乙醯基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 25 號) ,

二苯甲基乙醯基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 26 號) ,

(15)

或其生理上可耐受之鹽。

在特別佳的具體實施例中，肽為：

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH

（序列第 10 號），或

對 - 胍基苯甲醯基 -Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH（序列第 11 號）；

以 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH（HOE 140）（序列第 10 號）較佳，

或其生理上可耐受之鹽。

在具體實施例中，膀胱功能障礙與一或多種選自頻尿、尿急、排尿困難、尿失禁、遺尿症、膀胱功能喪失及夜尿症之疾病樣式有關聯。

在較佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與頻尿有關聯。

在更佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與尿急有關聯。

在還更佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與尿失禁有關聯。

在具體實施例中，膀胱功能障礙與一或多種選自神經性、肌肉性、贅生性（以良性攝護腺增生較佳）、發炎性、代謝性與特發性疾病、攝護腺肥大、荷爾蒙調節障礙、由於手術或受傷的膀胱阻塞、泌尿生殖道的解剖變化、多發性硬化症、巴金森氏症、中風、糖尿病及老化之疾病有關聯及/或由該等疾病所引起。

(16)

在較佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與神經性疾病有關聯及/或由該疾病所引起。

在更佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與肌肉性及/或發炎性疾病有關聯及/或由該等疾病所引起。

在還更佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與特發性疾病有關聯及/或由該疾病所引起。

在另一較佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與贅生性及/或代謝性疾病有關聯及/或由該疾病所引起，及/或與糖尿病或老化有關聯。

在另一還較佳的具體實施例中，膀胱功能障礙與 C-纖維活化及/或敏感化有關聯，與病理性 C-纖維活化及/或敏感化有關聯較佳。

在具體實施例中，膀胱功能障礙及有關聯及/或所引起的疾病樣式不可能以選自膽鹼能拮抗劑、腎上腺能拮抗劑、腎上腺能激動劑、後葉加壓素激動劑、神經激肽拮抗劑、鉀通道活化劑、止痛劑、NO 供體、 Ca^{2+} 調節劑、鎮痙劑、肌肉鬆弛劑（以肉毒桿菌毒素較佳）、5HT 再攝入抑制劑、嘌呤能受體拮抗劑、PDE 抑制劑及 VR1 調節劑之化合物治療或預防。

在具體實施例中，該藥劑係以治療有效量投予需要其之病患。

在具體實施例中，該藥劑以口服劑型存在，其中該口服劑型係選自包含藥粉（以可分散藥粉較佳）、膠囊、藥片、溶液及液體懸浮液之群組。

(17)

在具體實施例中，該藥劑以非經腸投藥。

在具體實施例中，該藥劑以局部及/或全身性投藥。

在具體實施例中，該藥劑以選自經靜脈內、皮下、膀胱內、肌肉內、脊椎內、鼻內、直腸、舌下、經尿道、陰道內、內骨盆、腹膜內、經黏膜、穿透皮膚投藥及吸入之路徑投予病患。

在具體實施例中，該藥劑包含至少一種另外的醫藥活性化合物。

在較佳的具體實施例中，該另外的醫藥活性化合物係選自包含膽鹼能拮抗劑、腎上腺能拮抗劑或激動劑、後葉加壓素激動劑、神經激肽拮抗劑、鉀通道活化劑、止痛劑、NO 供體、 Ca^{2+} 調節劑、鎮痙劑、肌肉鬆弛劑（以肉毒桿菌毒素較佳）、5HT 再攝入抑制劑、嘌呤能受體拮抗劑、PDE 抑制劑及 VR1 調節劑之群組。

在具體實施例中，激肽拮抗劑及/或至少一種另外的醫藥活性化合物係以醫藥上可接受之鹽、酯、醯胺、前體藥物或醫藥活性溶劑化物存在。

在具體實施例中，激肽拮抗劑被代謝成一或多種醫藥活性分子。

在具體實施例中，該藥劑包含醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

在具體實施例中，該藥劑包含多種個性化劑量及/或投藥型式。

在具體實施例中，該藥劑被用於治療及/或預防在動

物中的膀胱功能障礙。

本發明驚訝地發現激肽受體拮抗劑可用於治療膀胱功能障礙。該驚訝的發現可以激肽受體持續表現在 C-纖維上的事實解釋 (Steranka 等人之 Proc Natl Acad Sci USA. 1988 May; 85 (9) :3245-9)，其依次涉及各種與膀胱功能障礙有關或與其有關連的機制。

更廣義而言，基本上有兩種涉及膀胱功能障礙的激肽受體，即激肽 B1 受體及激肽 B2 受體。由於涉及兩種受體，故兩種受體之拮抗劑可用於治療膀胱功能障礙。激肽 B1 受體尤其說明在 Leeb-Lundberg 等人之 Pharmacol Rev. 2005 Mar; 57 (1) :27-77 中。激肽 B2 受體尤其說明在 Leeb-Lundberg 等人之 Pharmacol Rev. 2005 Mar; 57 (1) :27-77 中。

較佳地使用的“激肽拮抗劑”術語在其慣例的意義中係指結合及拮抗激肽受體之化合物。除非有其它另外的指示，“激肽拮抗劑”術語意指包括特別如本文進一步所揭示之 B1 受體拮抗劑及 B2 受體拮抗劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。而且應瞭解任何其鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有藥理活性。

可將激肽拮抗劑就其本身以適當的檢定法特徵化。該檢定法為熟諳本技藝者所知，尤其說明在 Wieczorek 等人之 Biochem Pharmacol. 1997 Jul 15; 54 (2) :283-91。

例如在如本文所述之功能性鈣回流檢定法中，B2 受

體活化作用觸發磷脂酶 C 之活化作用及接著釋放肌醇磷酸鹽。這開始從內質網中的庫存釋放第二信使鈣至細胞的細胞溶質中。細胞溶質之鈣離子與細胞溶質之鈣染料（例如 Fura-2）結合及改變其螢光特性。在該方式中，細胞的螢光特性直接對應於細胞溶質之鈣濃度。因此在預培育及以鈣染料裝載細胞之後，以 B2 激肽受體之活化作用觸發之細胞內鈣濃度的改變可以適當的裝置（例如螢光分光光度計及讀取機）以時間解析監控。在該檢定型式中，藉由與激肽受體拮抗劑共同培育而抑制以激動劑誘發之受體活化作用將規避或降低以激動劑誘發增加的細胞溶質之鈣濃度。

如果沒有相反的指示時，則與本發明有關的下列術語較佳地具有下列意義。

以“下泌尿道”意指所有的泌尿系統器官，除了腎之外。

以“膀胱功能障礙”意指涉及膀胱的任何病理症狀。

如本文所使用之“疾病樣式”術語被定義成與膀胱功能障礙有關的徵候或病理情況。疾病樣式包含單一徵候或病理情況與不同徵候或病理情況之組合。與膀胱功能障礙有關連的疾病樣式可包括（但不限於此）頻尿、尿急、排尿困難、尿失禁、遺尿症、膀胱功能喪失及夜尿症，將一些樣式總結為“膀胱過動症”。

“頻尿”為急性迫切要求排尿，無法或只能稍微成功的延後排尿。與膀胱中真實的尿體積部分無關的病患感覺

急性迫切要求排尿。

如果與只能稍微成功的延後排尿有關連時，則病患承受稱為“頻尿”之疾病樣式所苦，其意謂著排尿頻率比病患希望的頻率更高。個人可正常預期一天排尿的次數會因人與人之間大不相同，所以“排尿比病患希望的頻率更高”被進一步定義成每天的次數比病患歷來的基線更多。“歷來的基線”被進一步定義成在一般或希望的時間期限內病患每天排尿的平均次數。

如果尿急與無法成功的延後排尿有關連時，則病患承受“尿失禁”所苦。

以“尿失禁”或“急迫性尿失禁”意指與突然及強烈希望排空有關聯的非自願流失尿液。以“應力性尿失禁（stress incontinence）”或“應力性尿失禁（urinary stress incontinence）”意指其中在個人咳嗽、打噴嚏、笑、運動、提重物或做任何施壓於膀胱的事時會出現漏尿的醫學症狀。

在“排尿困難”時，病患感覺希望排空與排尿加劇一起的痛苦。尿失禁意謂著其中不希望流失的尿液構成社交及衛生相關問題的狀態（國際尿失禁協會（International Continence Society）之定義）。

以“遺尿症”術語表明由於大於 4 歲的孩童缺乏排尿控制而有不希望的排尿。

“膀胱功能喪失”為病患完全喪失膀胱控制，其常由嚴重的神經損害或疾病所引起。

(21)

“夜尿症”說明整夜產生的尿量增加，導致醒過來排尿的狀態比病患想要的狀態更多。

如 2002 年之國際尿失禁協會標準定義為疾病樣式之“膀胱過動症”包含數種經常伴隨或不伴隨尿失禁及在大部分例子中與頻尿及夜尿症有關聯的徵候。排除膀胱過動症診斷的重點為沒有感染或其它證實的病理存在（Abrams 等人之 Report from the standardization sub-committee of the Intl. Continence Soc., Urology, 61:37, 2003）。

熟諳本技藝者應瞭解基本上任何型式的膀胱功能障礙可使用本文所揭示之激肽拮抗劑治療。除了在本文別處所述之各種型式的膀胱功能障礙之外，特殊的膀胱功能障礙型式為攝護腺炎、前列腺痛及膀胱炎（以間質性膀胱炎較佳）。

可根據本發明使用的特別佳的激肽拮抗劑群組為 B1 受體拮抗劑。

【實施方式】

更佳的 B1 受體拮抗劑為下列者。

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

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

AcLys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH （R914），如 Gobeil, F., Jr.; Charland, S.; Filteau, C.;

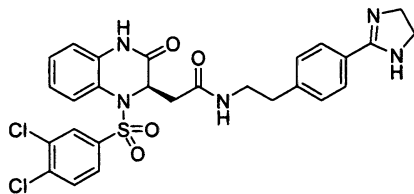
(22)

Perron, S. I.; Neugebauer, W.; Regoli, D 之 Hypertension 1999, 33, 823-9 所述 ;

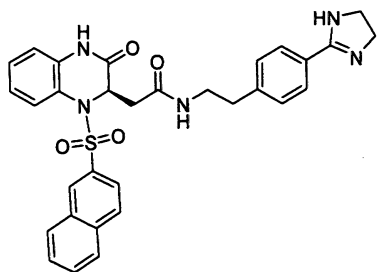
AcOrn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH (R954) , 如 Gabra, B. H.; Sirosis, P 之 Peptides 2003, 24, 1131-9 所述 ;

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

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

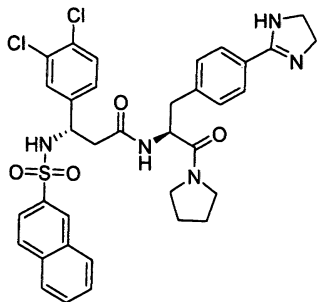


2-[1-(3,4-二氯苯磺酰基) -3-酮基 -1,2,3,4-四氢喹啉
啉 -2-基]-N-{2-[4-(4,5-二氢 -1H-咪唑 -2-基) -苯基]-乙基
}-乙酰胺 ,

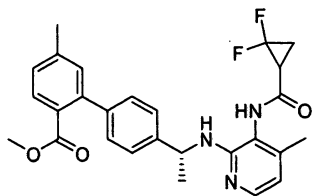


N-{2-[4-(4,5-二氢 -1H-咪唑 -2-基) -苯基]-乙基 }-2-
[1-(萘 -2-磺酰基) -3-酮基 -1,2,3,4-四氢喹啉啉 -2-基]-乙
酰胺 ,

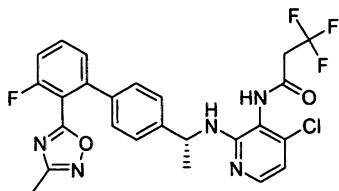
(23)



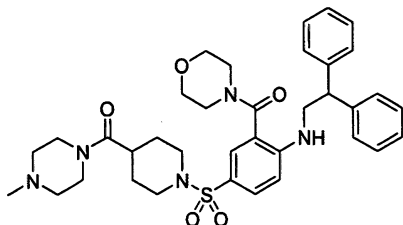
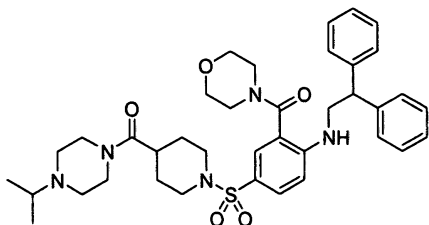
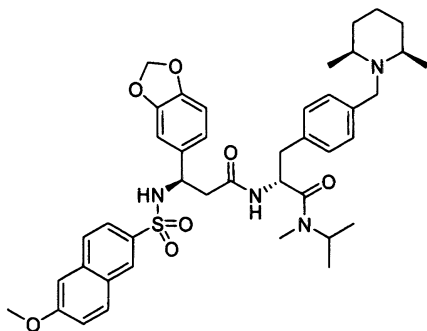
3- (3,4-二氯苯基) -N- { 1-[4- (4,5-二氫 -1H-咪唑 -2-基) -苯甲基]-2-酮基 -2-吡咯啉 -1-基 -乙基 }-3- (萘 -2-磺醯基胺基) -丙醯胺 ,



4'- (1- { 3-[(2,2-二氟基環丙烷羰基) -胺基]-4-甲基 -吡啶 -2-基胺基 }-乙基) -5-甲基 -聯苯 -2-羧酸甲酯 ,



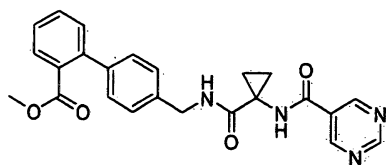
N- (4-氯基 -2- { 1-[3'-氟基 -2'- (3-甲基 -[1,2,4]噁二唑 -5-基) -聯苯 -4-基]-乙胺基 }-吡啶 -3-基) -3,3,3-三氟基丙醯胺 , 如 Hess, J. F.; Ransom, R. W.; Zeng, Z.; Chang, R. S.; Hey, P. J.; Warren, L.; Harrell, C. M.; Murphy, K. L.; Chen, T. B.; Miller, P. J.; Lis, E.; Reiss, D.; Gibson, R. E.; Markowitz, M. K.; DiPardo, R. M.; Su, D. S.; Bock, M. G.; Gould, R. J.; Pettibone, D. J.之 J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 488-97 所述 ,



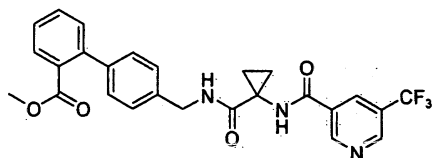
Ritchie, T. J.; Dziadulewicz, E. K.; Culshaw, A. J.;

(25)

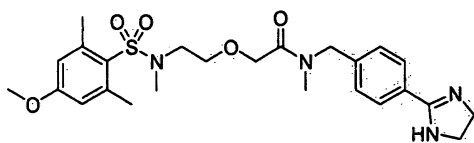
Muller, W.; Burgess, G. M.; Bloomfield, G. C.; Drake, G. S.; Dunstan, A. R.; Beattie, D.; Hughes, G. A.; Ganju, P.; McIntyre, P.; Bevan, S. J.; Davis, C.; Yaqoob, M.之 J. Med. Chem. 2004, 47-4642-4 所述，



4'-[({1-[(嘧啶 -5-羰基) -胺基]-環丙烷羰基 }-胺基) -甲基]-聯苯 -2-羧酸甲酯，



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

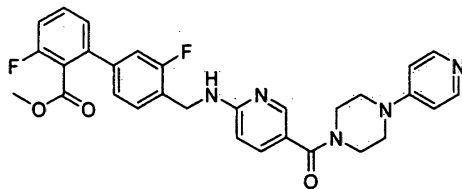


N-[4- (4,5-二氫 -1H-咪唑 -2-基) -苯甲基]-2-{2-[(4-甲氧基 -2,6-二甲基 -苯磺醯基) -甲基 -胺基]-乙氧基 }-N-甲基 -乙醯胺，如 Porreca, F.; Vanderah, T. W.; Guo, W.; Barth, M.; Dodey, P.; Peyrou, V.; Luccarini, J. M.;

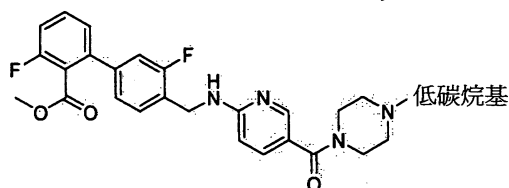
(26)

Junien, J. L; Pruneau, D.之 J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006

所述，

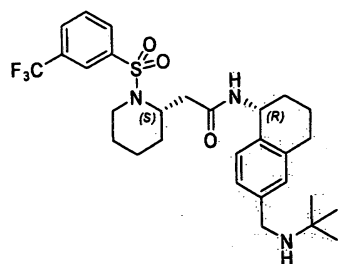


3,3'-二氟基-4'-{[5-(4-吡啶-4-基六氫吡啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-聯苯-2-羧酸甲酯，



3,3'-二氟基-4'-{[5-(4-低碳烷基-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-聯苯-2-羧酸甲酯，

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



N-[6-(第三丁基胺基-甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-2-[1-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺，

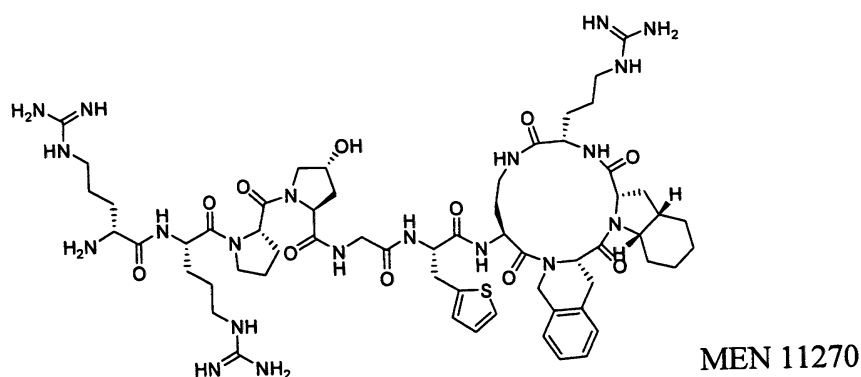
如 Fotsch, C.; Biddlecome, G.; Biswas, K.; Chen, J. J.; D'Amico, D. C.; Groneberg, R. D.; Han, N. B.; Hsieh,

F. Y.; Kamassah, A.; Kumar, G.; Lester-Zeiner, D.; Liu, Q.; Mareska, D. A.; Riahi, B. B.; Wang, Y. J.; Yang, K.; Zhan, J.; Zhu, J.; Johnson, E.; Ng, G.; Askew, B. C.之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2071-5 所述。

熟諳本技藝者一般公認雖然一些上述化合物被歸類為 B1 受體拮抗劑及 B2 受體拮抗劑，但是 B1 受體拮抗劑也可有效為 B2 受體拮抗劑及 B2 受體拮抗劑也可有效為 B1 受體拮抗劑。較佳地 B1 受體拮抗劑的 B2 受體拮抗劑活性明顯不比其 B1 受體拮抗劑活性顯著。也較佳地 B2 受體拮抗劑的 B1 受體拮抗劑活性明顯不比其 B2 受體拮抗劑活性顯著。甚至更佳地活性差異從 50 至 500 倍或更大，以大於 500 倍較佳。

可根據本發明使用的特別佳的激肽拮抗劑群組為 B2 受體拮抗劑。

更佳的 B2 受體拮抗劑為下列者。



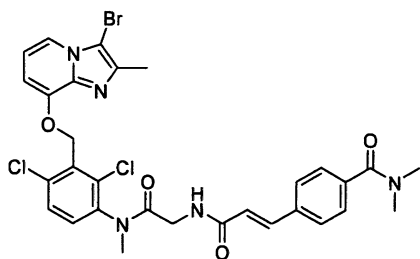
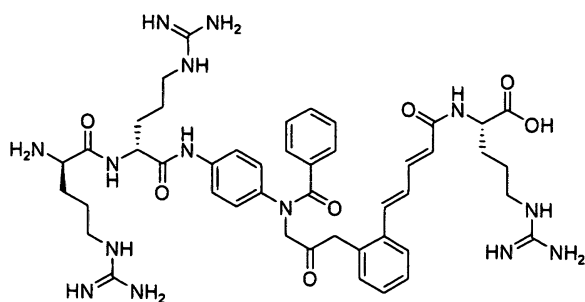
如 Meini, S.; Quartara, L.; Rizzi, A.; Patacchini, R.; Cucchi, R.; Giolitti, A.; Calo, G.; Regoli, D.; Criscuoli, M.; Maggi, C. A.之 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289, 1250-6 所述；

(28)

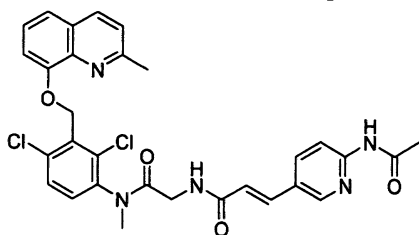
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH
(B-10056) , 及

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

[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-
OH]₂BSH , 以 BSH=雙琥珀醯亞胺基己烷 (CP-0127
Bradycor) , 如 Heitsch, H. Curr. Med. Chem. 2002, 9,
913-28 所述 ;

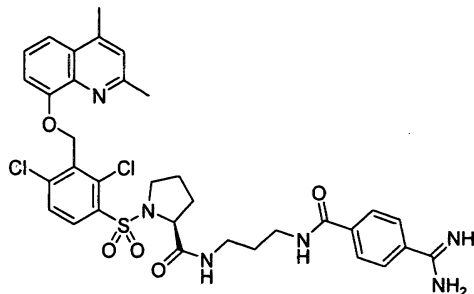


FR167344 ; 其為 4-{2-[({[3- (3-溴基 -2-甲基 -咪唑
並 [1,2-a]吡啶 -8-氧基甲基) -2,4-二氯苯基]-甲基 -胺甲醯
基 }-甲基) -胺甲醯基]-乙烯基 }-N,N-二甲基 -苯甲醯胺 ,

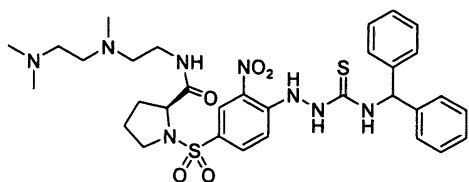


(29)

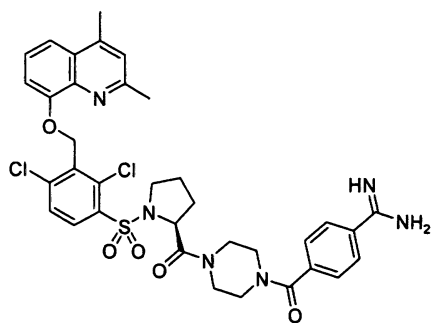
FR173657 或 FK3657，其為 3-（6-乙醯基氨基-吡啶-3-基）-N-（{[2,4-二氯基-3-（2-甲基-喹啉-8-氧基甲基）-苯基]-甲基-胺甲醯基}-甲基）-乙烯醯胺，



LF-160687 或安那替班特（Anatibant），其為 1-[2,4-二氯基-3-（2,4-二甲基-喹啉-8-氧基甲基）-苯磺醯基]-吡咯啉-2-羧酸[3-（4-脒醯基-苯甲醯基胺基）-丙基]-醯胺，

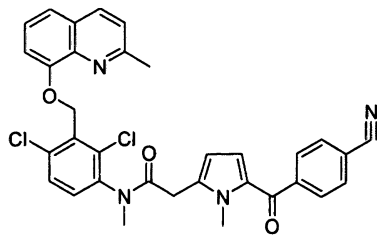


巴狄渣德，

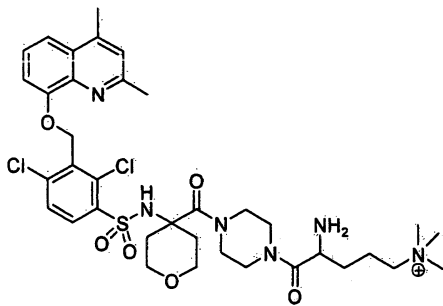


LF-160335，其為 4-（4-（1-[2,4-二氯基-3-（2,4-二甲基-喹啉-8-氧基甲基）-苯磺醯基]-吡咯啉-2-羧基）-六氫吡啶-1-羧基）-苯甲脒，如 Pruneau, D.; Luccarini, J. M.; Fouchet, C.; Defrene, E.; Franck, R. M.; Loillier, B.; Duclos, H.; Robert, C.; Cremers, B.; Belichard, P.; Paquet, J. L.之 Br. J. Pharmacol. 1998, 125, 365-72 所述

(30)



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



[4-胺基-5-(4-{4-[2,4-二氯基-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-氧基甲基)-苯磺酰基胺基]-四氫吡喃-4-羰基}-六氫吡啶-1-基)-5-氧戊基]-三甲基銨，

如 Cucchi, P.; Meini, S.; Bressan, A.; Catalani, C.; Bellucci, F.; Santicioli, P.; Lecci, A.; Faiella, A.; Rotondaro, L.; Giuliani, S.; Giolitti, A., Quartara, L.; Maggi, C. A.之 Eur. J. Pharmacol. 2005, 528, 7-16 所述。

特別佳的 B2 受體拮抗劑為艾替班特 (Icatibant) 及其醫藥活性衍生物。艾替班特及該衍生物尤其也說明在 US 0564833A 中。

在許多科學發表中證明艾替班特 (其也稱為 Hoe140

(31)

或 JE049, Lembeck 等人之 *Br J Pharmacol.* 1991 Feb; 102 (2):297-304) 為 B2 副型的高效力激肽受體拮抗劑。艾替班特以 1.07nM 之 IC_{50} 抑制血管舒緩激肽在天竺鼠迴腸備品上結合 (Hock 等人之 *Br J Pharmacol.* 1991 Mar; 102 (3):769-73)。在分離的大鼠子宮器官備品中, 艾替班特以 4.9nM 之 IC_{50} 抑制以血管舒緩激肽誘發之收縮 (Hock 等人之 *Br J Pharmacol.* 1991 Mar; 102 (3):769-73) 及以 8.4 之 pK_B 值抑制在人類臍靜脈上的該收縮 (Quartara 等人之 *Eur J Med Chem.* 2000 Nov; 35 (11):1001-10)。艾替班特也有效地抑制在以天竺鼠 B2 受體觸發之人類 INT407 細胞中以 BK 介入之肌醇磷酸鹽的產生 (Robert 等人之 *Br J Pharmacol.* 2002 Jan; 135 (2):462-8)。

熟諳本技藝者一般公認根據本發明的激肽拮抗劑之用途也可包含投予另一醫藥活性劑或化合物。該另一醫藥活性劑較佳地選自膽鹼能拮抗劑、腎上腺能拮抗劑、腎上腺能激動劑、後葉加壓素激動劑、神經激肽拮抗劑、鉀通道活化劑、止痛劑、NO 供體、 Ca^{2+} 調節劑、鎮痙劑、肌肉鬆弛劑 (以肉毒桿菌毒素較佳)、5HT 再攝入抑制劑、嘌呤能受體拮抗劑、PDE 抑制劑及/或 VR1 調節劑。

如本文較佳地使用的“膽鹼能拮抗劑”術語係指任何乙醯膽鹼受體拮抗劑, 包括煙鹼型及/或蠅蕈鹼型乙醯膽鹼受體拮抗劑。如本文所使用的“煙鹼型乙醯膽鹼受體拮抗劑”術語意指任何煙鹼型乙醯膽鹼受體拮抗劑。如本文

所使用的“蠅蕈鹼型受體拮抗劑”術語意指任何蠅蕈鹼型乙醯膽鹼受體拮抗劑。除非有其它另外的指示，“膽鹼能拮抗劑”、“煙鹼型乙醯膽鹼受體拮抗劑”及“蠅蕈鹼型受體拮抗劑”術語意指包括如本文進一步揭示之膽鹼能拮抗劑、煙鹼型乙醯膽鹼受體拮抗劑及蠅蕈鹼型受體拮抗劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解其任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有藥理活性。

乙醯膽鹼為所有動物的神經系統中的化學神經遞質。

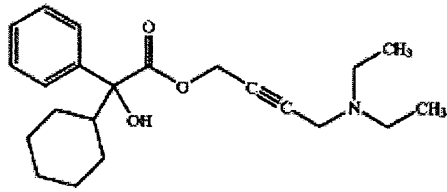
“膽鹼能神經傳遞”係指包含乙醯膽鹼及與控制各式各樣運動、消化、心速、“戰或逃”反應及學習與記憶功能有關連的神經傳遞（在生命科學百科全書中（In Encyclopedia of Life Sciences）的 Salvaterra （2000年2月）之乙醯膽鹼，倫敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>）。將乙醯膽鹼之受體分類成兩種以優先選擇與 1）煙鹼型（尼古丁結合）；或 2）蠅蕈鹼型（蠅蕈鹼結合）交互反應之植物生物鹼為基礎之類目（參見例如上述 Salvaterra 之乙醯膽鹼）。

可將兩種乙醯膽鹼受體類目進一步區分成以其藥理及電生理特性差異為基礎的副類別。例如煙鹼型受體係由各種用於確認下列副類別之副單元所組成：1）肌肉煙鹼型乙醯膽鹼受體；2）不與蛇毒蛋白 α -雨傘節神經毒素結合之神經元煙鹼型乙醯膽鹼受體；及 3）與蛇毒蛋白 α -雨傘

節神經毒素結合之神經元煙鹼型乙醯膽鹼受體（在生命科學百科全書中的 Dani 等人（1999 年 7 月）之在神經元中的煙鹼型乙醯膽鹼受體（Nicotinic Acetylcholine Receptors in Neurons），倫敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>；在生命科學百科全書中的 Lindstrom（2001 年 10 月）之在神經元中的煙鹼型乙醯膽鹼受體（Nicotinic Acetylcholine Receptors in Neurons），倫敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>）。相反地可將蠅蕈鹼型受體區分成五種標示為 M_1 - M_5 之副類別及優先選擇與特異性 G-蛋白偶合（ M_1 、 M_3 及 M_5 與 G_q ； M_2 及 M_4 與 G_i/G_o ）（Nathanson（1999 年 7 月）之蠅蕈鹼型乙醯膽鹼受體（在生命科學百科全書中的 Muscarinic Acetylcholine Receptors），倫敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>）。蠅蕈鹼型受體通常與膀胱功有關連（參見例如 Appell（2002）之 *Cleve. Clin. J. Med.* 69:761-9；Diouf 等人（2002）*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:2535-9；Crandall（2001）之 *J. Womens Health Gend. Based Med.* 10:735-43；Chapple（2000）之 *Urology* 55:33-46）。

有鑑於此，在本發明有用的試劑包括任何抗膽鹼藥，尤其為任何抗蠅蕈鹼劑。在本發明的方法中特別有用的是奧斯必得寧（oxybutynin），也已知為苯基環己基乙醇酸 4-二乙胺基-2-丁炔酯。其具有下列結構：

(34)



Ditropan® (氯化奧斯必得寧) 為上述化合物之 d,l 外消旋性混合物，已知其致力於在平滑肌上的抗痙攣效應及抑制乙醯膽鹼在平滑肌上的蠅蕈鹼作用。也證明奧斯必得寧的代謝物及異構物具有根據本發明的有用活性。實例包括（但不限於此）N-脫乙基奧斯必得寧及 S-奧斯必得寧（參見例如美國專利第 5,736,577 號及第 5,532,278 號）。

已確認為抗蠅蕈鹼劑及在本發明中有用的額外化合物包括（但不限於此）：

a. 達非那新 (Darifenacin) (Daryon®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

b. 素立芬新 (Solifenacin) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

c. YM-905 (素立芬新琥珀酸鹽) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

d. 素立芬新單鹽酸鹽或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

e. 托特羅定 (Tolterodine) (Detrol®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活

性代謝物及衍生物；

f. 丙哌維林 (Propiverine) (Detrunorm®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

g. 溴化丙胺太林 (Propantheline) (Pro-Banthine®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

h. 莨菪鹼 (Hyoscyamine) 硫酸鹽 (Levsin® Cystospaz®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

i. 雙環胺 (Dicyclomine) 鹽酸鹽 (Bentyl®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

j. 黃酮哌酯 (Flavoxate) 鹽酸鹽 (Urispas®) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

k. d,l (外消旋性) 苯基環己基乙醇酸 4-二乙胺基-2-丁炔酯或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

l. (R) -N,N-二異丙基-3-(2-羥基-5-甲苯基)-3-苯基丙胺 L-酒石酸氫鹽或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

m. (+) - (1S,3'R) -奎寧環-3'-基-1-苯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-羧酸單琥珀酸鹽或其酸類、鹽類、鏡像異構物

(36)

、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

n. α (+) -4- (二甲胺基) -3-甲基-1,2-二苯基-2-丁醇丙酸鹽或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

o. 二苯基丙氧基醋酸 1-甲基-4-六氫吡啶酯或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

p. 3 α -羥基螺旋 [1 α H, 5 α H]-去甲托烷 (nortropane) -8,1'-吡咯啶苯甲酸鹽或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

q. 含 4-胺基六氫吡啶之化合物，如 Diouf 等人 (2002) 之 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:2535-9 所揭示；

r. 哌崙西平 (pirenzepine) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

s. 美松它明 (methoctramine) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

t. 4-二苯基乙醯氧基-N-甲基六氫吡啶甲基碘鹽 (methiodide) ；

u. 托吡卡胺 (tropicamide) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及

(37)

衍生物；

v. (2R) -N-[1-(6-氨基吡啶-2-基甲基)六氫吡啶-4-基]-2-[(1R)-3,3-二氟基環戊基]-2-羥基-2-苯基乙醯胺或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

w. PNU-200577 ((R)-N,N-二異丙基-3-(2-羥基-5-羥甲基苯基)-3-苯基丙胺)或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

x. KRP-197 (4-(2-甲基咪唑基)-2,2-二苯基丁醯胺)或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

y. 菲索特汀 (Fesoterodine) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；及

z. SPM 7605 (菲索特汀之活性代謝物) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物。

更多具有抗蠅蕈鹼活性且因此會在本發明中有用的化合物可藉由進行如 Nilvebrant (2002) Pharmacol. Toxicol. 90:260-7 所述之蠅蕈鹼型受體結合特異性研究或如 Modiri 等人之 (2002) Urology 59:963-8 所述之膀胱功能檢查研究而確認或測定。

更多可根據本發明使用的化合物類別為腎上腺能拮抗

劑或激動劑。如本文較佳地使用的“腎上腺能拮抗劑或激動劑”術語在其慣例的意義中係指結合及拮抗或促效腎上腺能受體之化合物。除非有其它另外指示，“腎上腺能拮抗劑或激動劑”術語意指包括如本文進一步揭示之腎上腺能拮抗劑或激動劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

腎上腺能受體為兩種主要的兒茶酚胺荷爾蒙及神經遞質之細胞表面受體：去甲腎上腺素及腎上腺素（在生命科學百科全書中的 Malbon 等人之（2000 年 2 月）腎上腺能受體（Adrenergic Receptors），倫敦：Nature Publishing Group, <http://www.els.net>）。腎上腺能受體與關鍵的生理過程有關連，包括血壓控制、心肌及平滑肌收縮、肺功能、代謝作用及中樞神經系統活性（參見例如上述 Malbon 等人之腎上腺能受體）。已確認兩種腎上腺能受體： α 及 β ，其可進一步再區分成三種主要家族（ $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 及 β ），以彼等與不同的激動劑的結合特徵及分子選殖技術為基礎各自具有至少三種副型（ $\alpha 1A$ 、 B 及 D ； $\alpha 2A$ 、 B 及 C ；與 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及 $\beta 3$ ）（參見例如上述 Malbon 等人之腎上腺能受體）。已證明 $\beta 3$ 腎上腺能受體表現在逼尿肌中及逼尿肌以 $\beta 3$ -激動劑鬆弛（Takeda, M.等人之（1999）J. Pharmacol. Exp. Ther. 288:1367-1373），且通常 $\beta 3$ 腎上腺能受體與膀胱功能有關連（參見例如 Takeda 等人之

(39)

(2002) Neuourol. Urodyn. 21:558-65; Takeda 等人之 (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 293:939-45) 。

在本發明中有用的其它試劑包括任何 P3 腎上腺能激動劑。已確認為 β 3 腎上腺能激動劑及在本發明中有用的化合物包括 (但不限於此) :

a.TT-138 及苯基乙醇胺化合物, 如美國專利第 6,069,176 號、PCT 發表案第 WO 97/15549 所揭示及可取自 Mitsubishi Pharma Corp., 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

b.FR-149174 及丙醇胺衍生物, 如美國專利 6,495,546 號及第 6,391,915 號所揭示及可取自 Fujisawa Pharmaceutical Co., 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

c.KUC-7483, 其可取自 Kissei Pharmaceutical Co., 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

d.4'-羥基去甲腎上腺素衍生物 (如 2,2-氯基-4-(2-((1S,2R) -2-羥基-2-(4-羥苯基) -1-甲基乙胺基) -乙基) 苯氧基醋酸) , 如 Tanaka 等人之 (2003) J. Med. Chem. 46:105-12 所揭示, 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

e.2-胺基-1-苯基乙醇化合物, 如 BRL35135 ((R*R*) - (+-) -[4-[2-[2-(3-氯苯基) -2-羥乙基胺基]丙基]苯氧基]醋酸甲酯氫溴酸鹽, 如 1988 年的日本專利發表

(40)

案第 26744 號及歐洲專利發表案第 23385 號所揭示) 及 SR58611A ((RS)-N-(7-乙氧基羰基甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-2-(3-氯苯基)-2-羥基乙胺鹽酸鹽, 如 1989 年的日本特許公開專利發表案第 66152 號及歐洲特許公開專利發表案第 255415 號所揭示), 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

f.GS332 ((2R)-[3-[3-[2-(3-氯苯基)-2-羥乙基胺基]環己基]苯氧基)醋酸鈉), 如 Iizuka 等人之 (1998) J. Smooth Muscle Res. 34:134-49 所揭示, 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

g.BRL-37,344 (4-[-[(2-羥基-(3-氯苯基)乙基)-胺基]丙基]苯氧基醋酸酯), 如 Tsujii 等人之 (1998) Physiol. Behav. 63:723-8 所揭示及可取自 GlaxoSmithKline, 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

h.BRL-26830A, 如 Takahashi 等人之 (1992) Jpn Circ. J. 56:936-45 及可取自 GlaxoSmithKline, 或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物;

i.CGP 12177 (4-[3-第三丁胺基-2-羥基丙氧基]苯並咪唑-2-酮) (經報導充當 $\beta 3$ 腎上腺能受體激動劑之 $\beta 1/\beta 2$ 腎上腺能拮抗劑), 如 Tavernier 等人之 (1992) J. Pharmacol. Exp. Ther. 263:1083-90 及可取自 Ciba-Geigy

(41)

，或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物；

j.CL 316243 (R,R-5-[2-[2-(3-氯苯基)-2-羥乙基]胺基]丙基]-1,3-苯並二氧雜戊烯-2,2-二羧酸酯)，如 Berlan 等人之 (1994) J. Pharmacol. Exp. Ther. 268:1444-51 所揭示，或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物；

k.具有 β 3 腎上腺能激動劑之化合物，如美國專利申請案 20030018061 所揭示，或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物；

l.ICI 215,001 HCl ((S)-4-[2-羥基-3-苯氧基丙胺基乙氧基]苯基醋酸鹽酸鹽)，如 Howe 之 (1993) Drugs Future 18:529 所揭示及可取自 AstraZeneca/ICI Labs，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

m.ZD 7114 HCl (ICI D7114; (S)-4-[2-羥基-3-苯氧基丙胺基乙氧基]-N-(2-甲氧基乙基)苯氧基乙醯胺 HCl)，如 Howe 之 (1993) Drugs Future 18:529 所揭示及可取自 AstraZeneca/ICI Labs，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

n.吲哚洛爾 (Pindolol) (1-(1H-吲哚-4-基氧基)-3-[(1-甲乙基)胺基]-2-丙醇)，如 Blin 等人之 (1994) Mol. Pharmacol. 44:1094 所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像

(42)

異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

o. (S) - (-) - 吡啶洛爾 ((S) - 1 - (1H-吡啶 - 4 - 基氧基) - 3 - [(1 - 甲乙基) 胺基] - 2 - 丙醇) ， 如 Walter 等人之 (1984) Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 327:159 及 Kalkman 之 (1989) Eur. J. Pharmacol. 173:121 所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

p.SR 59230A HCl (1 - (2 - 乙基苯氧基) - 3 - [(1S) - 1,2,3,4 - 四氫 - 1 - 萘基] 胺基] - (2S) - 2 - 丙醇鹽酸鹽) ， 如 Manara 等人之 (1995) Pharmacol. Comm. 6:253 及 Manara 等人之 (1996) Br. J. Pharmacol. 117:435 所揭示及可取自 Sanofi-Midy，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

q.SR 58611 (N[(2s) 7-carb-乙氧基甲氧基 - 1,2,3,4 - 四氫萘基] - (2r) - 2 - 羥基 - 2 - (3 - 氯苯基) 乙胺鹽酸鹽) ， 如 Gauthier 等人之 (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290:687-693 所揭示及可取自 Sanofi Research；及

r.YM178，其可取自 Yamanouchi Pharmaceutical Co.，或其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。

更多具有 $\beta 3$ 腎上腺能激動劑活性且因此會在本發明中有用的化合物之確認可藉由進行如 Zilberfarb 等人之 (

1997) J. Cell Sci. 110:801-807; Takeda 等人之 (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 228:1367-1373; 及 Gauthier 等人之 (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290:687-693 所述之放射配體結合檢定法及/或收縮性研究而測定。

更多可根據本發明使用的化合物類別為“後葉加壓素激動劑”。較佳地使用的“後葉加壓素激動劑”術語在其慣例的意義中係指結合及活化後葉加壓素受體之化合物。除非有其它另外指示，“後葉加壓素激動劑”術語意指包括後葉加壓素受體激動劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

更多可根據本發明使用的化合物類別為神經激肽拮抗劑。較佳地使用的“神經激肽拮抗劑”術語在其慣例的意義中係指結合及拮抗神經激肽受體之化合物。除非有其它另外指示，“神經激肽拮抗劑”術語意指包括如本文進一步揭示之神經激肽受體拮抗劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

速激肽 (TKs) 為結構相關之肽家族，其包括物質 P、神經激肽 A (NKA) 及神經激肽 B (NKB)。神經元為末梢主要的 TK 來源。重要的 TK 總體效應為神經元刺激作用，但是其它的效應包括內皮細胞依存性血管擴張、血

漿蛋白質外滲、肥大細胞募集及免疫細胞的去顆粒化和刺激作用（參見 Maggi, C. A.之（1991） *Gen. Pharmacol.*, 22:1-24）。通常速激肽受體與膀胱功能有關連（參見例如 Kamo 等人之（2000） *Eur. J. Pharmacol.* 401:235-40 及 Omhura 等人之（1997） *Urol. Int.* 59:221-5）。

物質 P 活化稱為 NK₁ 之神經激肽受體副型。物質 P 為存在於感覺神經末梢的十一肽。已知物質 P 具有在 C-纖維活化之後在末梢產生發炎及疼痛的多重作用，包括血管擴張、血漿外滲及肥大細胞的去顆粒化（Levine, J. D.等人之（1993） *J. Neurosci.* 13:2273）。

神經激肽 A 為與物質 P 出現在相同的感覺神經元中及也促使發炎和疼痛之肽。神經激肽 A 活化稱為 NK₂ 之特異性神經激肽受體（Edmonds-Alt, S.等人之（1992） *Life Sci.* 50:PL101）。在尿道中，TK 為只經由在人類膀胱與人類尿道及輸尿管中的 NK₂ 受體起作用的高效力致痙原（Maggi, C. A.之（1991） *Gen. Pharmacol.*, 22:1-24）。

至此在本發明中有用的試劑於是包括任何神經激肽受體拮抗劑。適用於本發明中較佳地在 NK₁ 受體上起作用的神經激肽受體拮抗劑包括（但不限於此）：1-胺基-2-（2-甲氧基苯基）乙基）-7,7-二苯基-4-全氫化異吲哚酮（3aR,7aR）（“RP 67580”）、2S,3S-順式-3-（2-甲氧基苯甲胺基）-2-二苯甲基奎寧環（“CP 96,345”）及（aR,9R）-7-[3,5-雙（三氟甲基）苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-（4-甲苯基）-7H-[1,4]二氮芳辛基[2,1-g][1,7]萘

(45)

啖-6,13-二酮 ("TAK-637")。適用於本發明較佳地在 NK₂ 受體上起作用的神經激肽受體拮抗劑包括 (但不限於此) : (S) -N-甲基-N-4- (4-乙醯胺基-4-苯基六氫吡啶基) -2- (3,4-二氯苯基) 丁基苯甲醯胺 ("SR 48968") 、 Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu ("MEN 10,627") 及 cyc (Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met) ("L 659,877")。適用於本發明的神經激肽受體拮抗劑也包括任何上述試劑的酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。更多具有神經激肽受體拮抗劑活性且因此會在本發明中有用的化合物之確認可藉由進行如 Hopkins 等人之 (1991) Biochem. Biophys. Res. Comm. 180:1110-1117 及 Aharony 等人之 (1994) Mol. Pharmacol. 45:9-19 所述之結合檢定法研究而測定。

更多可根據本發明使用的化合物類別為鉀通道活化劑。較佳地使用的 "鉀通道活化劑" 術語在其慣例的意義中係指結合及促效鉀通道之化合物。除非有其它另外指示, "鉀通道活化劑" 術語意指包括鉀通道活化劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

更多可根據本發明使用的化合物類別為 NO 供體。較佳地使用的 "NO 供體" 術語在其慣例的意義中係指在投予病患時會釋放自由一氧化氮之化合物。除非有其它另外

指示，「NO 供體」術語意指包括如本文所揭示之一氧化氮供體試劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

一氧化氮供體可包括在本發明中，特別為其抗痙攣活性。一氧化氮（NO）扮演作為許多生理過程之分子調節劑的關鍵角色，包括正常的血管張力擴張及調節。NO 作用與體內的局部血管擴張機制有關連。NO 為已知最小的生物活性分子及特異的生理過程範圍之調節劑（Nathan 之（1994）Cell 78:915-918；Thomas 之（1997）Neurosurg. Focus 3: Article 3）。NO 也為內皮素-1 之已知的生理拮抗劑，其為最有效的已知之哺乳類血管收縮劑，其具有至少 10 倍於血管緊張肽 II 的血管收縮劑效力（Yanagisawa 等人之（1988）Nature 332:411-415；Kasuya 等人之（1993）J. Neurosurg. 79:892-898；Kobayashi 等人之（1991）Neurosurgery 28:673-679）。NO 之生物半衰期非常短（Morris 等人之（1994）Am. J. Physiol. 266:E829-E839；Nathan 之（1994）Cell 78:915-918）。NO 完全負責以內皮衍生之舒張因子（EDRF）之生物效應，且為非常有效的血管擴張劑，咸信其係經由 cGMP-依存性蛋白質激酶作用運作，以完成血管擴張（Henry 等人之（1993）FASEB J. 7:1124-1134；Nathan 之（1992）FASEB J. 6:3051-3064；Palmer 等人之（1987）Nature 327:524-

(47)

526 ; Snyder 等 人 之 (1992) Scientific American 266:68-77) 。

在內皮細胞內，已知為 NO 合成酶 (NOS) 之酵素催化 L-精胺酸成為 NO，其充當可擴展之第二信使及調節在鄰接之平滑肌細胞中的反應。在基礎條件下以血管內皮連續形成及釋放 NO，其抑制收縮及控制基礎的冠狀張力，並在內皮中產生以反應各種激動劑 (如乙醯膽鹼) 及其它內皮依存性血管擴張劑。於是 NOS 活性之調節作用及所得之 NO 值為控制血管張力之重要的分子標的 (Muramatsu 等人之 (1994) Coron. Artery Dis. 5:815-820) 。

至此在本發明中有用的試劑於是包括任何一氧化氮供體試劑。適合於本發明實際應用的一氧化氮供體包括 (但不限於此) ：

a. 硝基甘油或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

b. 亞硝醯鐵氰化鈉或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

c. FK 409 (NOR-3) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

d. FR 144420 (NOR-4) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

(48)

e.3-嗎啉基斯德酮亞胺 (sydnonimine) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

f.林西多明 (Linsidomine) 鹽酸鹽 ("SIN-1") 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

g.S-亞硝基-N-乙醯青黴胺 ("SNAP") 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

h.AZD3582 (CINOD 鉛化合物，可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

i.NCX4016 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

j.NCX701 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

k.NCX1022 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

l.HCT1026 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

(49)

m.NCX1015 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

n.NCX950 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

o.NCX1000 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

p.NCX1020 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

q.AZD4717 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

r.NCX1510/NCX1512 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

s.NCX2216 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

t.NCX4040 (可取自 NicOx S.A.) 或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

(50)

u.如美國專利第 5,155,137 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

v.如美國專利第 5,366,997 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

w.如美國專利第 5,405,919 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

x.如美國專利第 5,650,442 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

y.如美國專利第 5,700,830 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

z.如美國專利第 5,632,981 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

aa.如美國專利第 6,290,981 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

bb.如美國專利第 5,691,423 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

(51)

cc.如美國專利第 5,721,365 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

dd.如美國專利第 5,714,511 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

ee.如美國專利第 6,511,911 號所揭示之一氧化氮供體或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；及

ff.如美國專利第 5,814,666 號所揭示之一氧化氮供體。

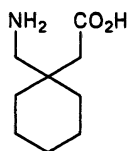
更多具有一氧化氮供體活性且因此會在本發明中有用的化合物之確認可藉由如美國專利第 6,451,337 號及第 6,358,536 號與 Moon 之 (2002) IBJU Int. 89:942-9 及 Fathian-Sabet 等人之 (2001) J. Urol. 165:1724-9 所述之釋放分布及/或所誘發之血管痙攣研究而測定。

更多可根據本發明使用的化合物類別為鈣調節劑。如本文較佳地使用的“鈣調節劑”或“ Ca^{2+} 調節劑”術語係指能夠與鈣通道交互作用（包括結合事件）之試劑，包括鈣通道副單元的副型，如 Klugbauer 等人之 (1999) J. Neurosci. 19:684-691 所述，以產生生理效應，如通道的開啓、封閉、阻斷、向上調節功能表現、向下調節功能表現或去敏感作用。除非有其它另外指示，“鈣調節劑”術語意指包括（但不限於此）GABA 同系物（例如加巴噴丁

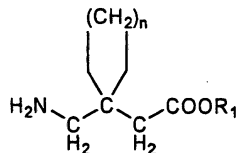
(gabapentin) 及普瑞巴林 (pregabalin))、加巴噴丁之稠合雙環或三環族胺基酸同系物、胺基酸化合物及與如本文進一步揭示之鈣通道交互作用的其它化合物與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

γ -胺基丁酸 (GABA) 同系物為自 GABA 衍生或以其為基礎之化合物。GABA 同系物可輕易取得或可使用那些熟諳本技藝者已知的方法輕易合成。GABA 同系物的實例包括加巴噴丁及普瑞巴林。

加巴噴丁 (紐諾汀 (Neurontin) 或 1-(胺甲基)環己烷醋酸) 為對一些鈣通道副單元具有高結合親和性的抗驚厥藥物，並以下列結構代表：



加巴噴丁為一系列下式化合物中之一者：



其中 R_1 為氫或低碳烷基及 n 為 4、5 或 6。雖然加巴噴丁原發展為治療痙攣之 GABA-模擬化合物，但是加巴噴丁不具有任何直接的 GABA 能作用及不阻斷 GABA 攝取或代謝 (參見 Rose 等人之 (2002) Analgesia 57:451-462 以供回顧)。但是頃發現加巴噴丁為預防在對其它抗驚厥

藥物有抵抗力之病患中的部分發病之有效的治療法（Chadwick 之（1999）Gabapentin, In Pedley T A, Meldrum B S（eds.）, Recent Advances in Epilepsy, Churchill Livingstone, New York, pp.211-222）。加巴噴丁及相關藥物普瑞巴林可與鈣通道之 $\alpha_2\delta$ 副單元交互作用（Gee 等人之（1999）J. Biol. Chem. 271:5768-5776）。

除了其已知的抗驚厥效應之外，已證明加巴噴丁會阻斷以福馬林及角叉菜膠所誘發之認知感強直期，並致力於在機械痛覺過敏及機械/熱觸摸痛之神經病理性疼痛模式中的抑制效應（Rose 等人之（2002）Analgesia 57:451-462）。雙盲式安慰劑控制試驗顯示加巴噴丁為用於與糖尿病末梢神經病變、帶狀疱疹後神經痛及神經病理性疼痛有關聯的疼痛徵候之有效的治療法（參見例如 Backonja 等人之（1998）JAMA 280:1831-1836；Mellekers 等人之（2001）Clin. J. Pain 17:284-95）。

普瑞巴林，（S）-（3-胺甲基）-5-甲基己酸或（S）-異丁基 GABA 為另一 GABA 同系物，已探究其作為抗驚厥劑之用途（Bryans 等人之（1998）J. Med. Chem. 41:1838-1845）。

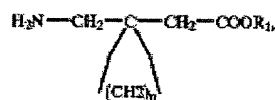
在本發明中有用的 GABA 同系物及加巴噴丁之稠合雙環或三環族胺基酸同系物的實例包括：

1. 加巴噴丁或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；

(54)

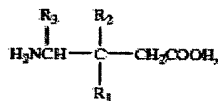
2. 普瑞巴林或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；

3. 根據美國專利第 4,024,175 號所述之下列結構的 GABA 同系物或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物，



其中 R_1 為氫或低碳烷基及 n 為 4、5 或 6；

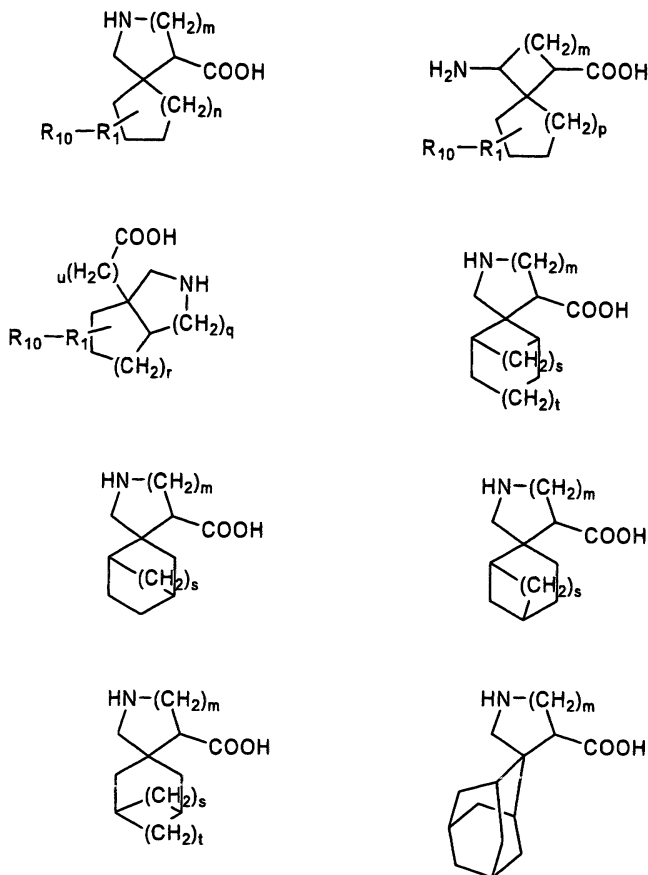
4. 根據美國專利第 5,563,175 號所述之下列結構的 GABA 同系物或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物，



其中 R_1 為具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苯基或具有從 3 至 6 個碳原子之環烷基； R_2 為氫或甲基；及 R_3 為氫、甲基或羧基；

5. 根據美國專利第 6,316,638 號所述之下列結構的經取代之胺基酸或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物，

(55)



其中 R_1 至 R_{10} 各自獨立選自氫、從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苯甲基或苯基； m 為從 0 至 3 之整數； n 為從 1 至 2 之整數； o 為從 0 至 3 之整數； p 為從 1 至 2 之整數； q 為從 0 至 2 之整數； r 為從 1 至 2 之整數； s 為從 1 至 3 之整數； t 為從 0 至 2 之整數；及 u 為從 0 至 1 之整數；

6. 如 PCT 發表案第 WO 93/23383 號所揭示之 GABA 同系物或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；

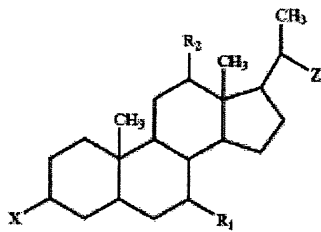
7. 如 Bryans 等人之 (1998) J. Med. Chem. 41:1838-1845 所揭示之 GABA 同系物或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；

8. 如 Bryans 等人之 (1999) Med. Res. Rev. 19:149-

(56)

177 所揭示之 GABA 同系物或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；

9. 根據美國發表案第 20020111338 號所述之下列結構的胺基酸化合物或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物，



其中 R₁ 至 R₂ 獨立為氫或羥基；X 係選自羥基及 Q₂-G-，其中：

G 為 -O-、-C(O)O- 或 -NH-；

Q^x 為衍生自含有第一部分 D 及進一步含有從 1 至 3 個胺基酸之直鏈寡肽的基團，且其中該基團在生理條件下可從胺基酸化合物裂解；

D 為 GABA 同系物部分；

Z 係選自：

(i) 含有在生理 pH 下為負荷之部分的經取代之烷基，該部分係選自 -COOH、-SO₃H、-SO₂H、-P(O)(OR¹⁶)(OH)、-OP(O)(OR¹⁶)(OH)、-OSO₃H 及類似物，且其中 R¹⁶ 係選自烷基、經取代之烷基、芳基及經取代之芳基；及

(ii) 式 -M-O^x 之基團，其中 M 係選自 -CH₂OC(O)- 及 -CH₂CH₂C(O)-，且其中 O^x 為衍生自含有第一部分 D' 及進一步含有從 1 至 3 個胺基酸之直鏈

(57)

寡肽的基團，且其中該基團在生理條件下可裂解；D'為GABA同系物部分；或其醫藥上可接受之鹽；其先決條件係在X為羥基時，則Z為式 $-M-O^{X'}$ 之基團；

10.如PCT發表案第WO 99/08670號所揭示之環族胺基酸化合物或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；

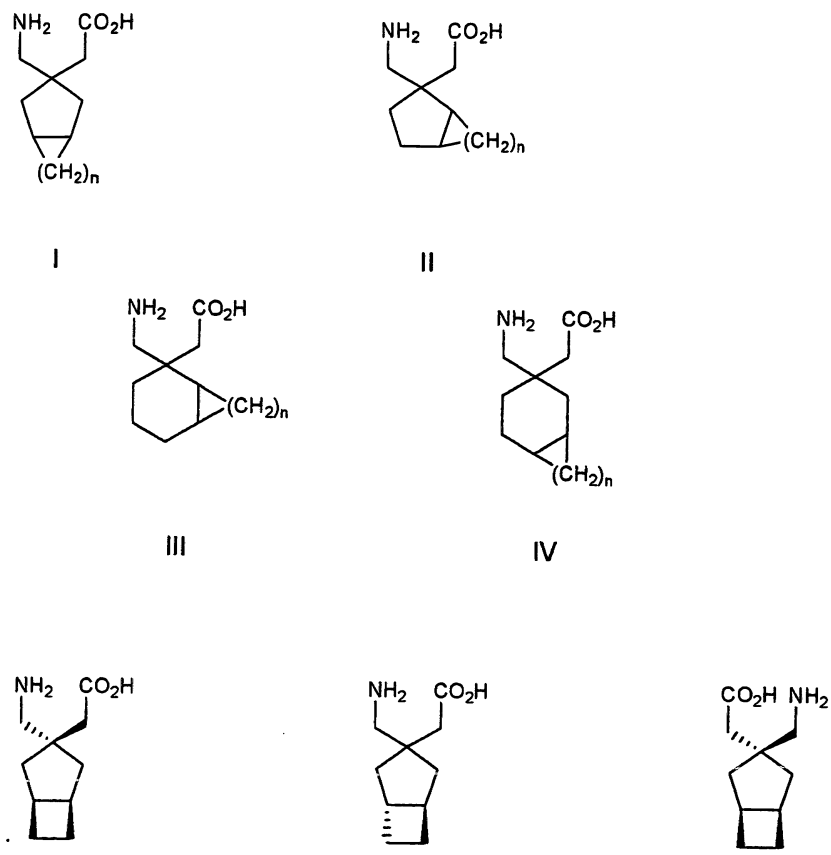
11.根據如PCT發表案第WO 99/21824號所揭示之下列結構的環族胺基酸或其鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或衍生物；



其中R為氫或低碳烷基；R₁至R₁₄各自獨立選自氫、從1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苯基、苯甲基、氟、氯、溴、羥基、羥甲基、胺基、胺甲基、三氟甲基、 $-CO_2H-$ 、 $-CO_2R_{15}-$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CHCO_2R_{15}$ 、 $-OR_{15}$ （其中R₁₅為從1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苯基或苯甲基），且R₁至R₈不同時為氫；

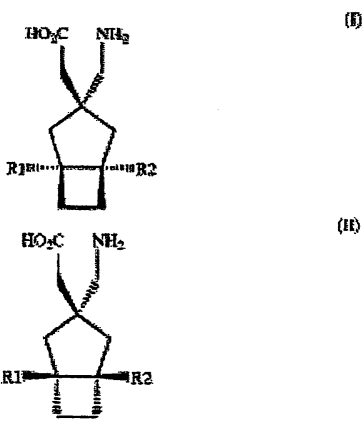
12.根據如美國專利申請案序號第60/160,725號所揭示之下列結構的雙環族胺基酸（包括那些經揭示具有在使用[3H]加巴噴丁及衍生自豬腦組織之 $\alpha_2\delta$ 副單元的放射配體結合檢定法中所測定之高活性者）或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

(58)



其中 n 為從 2 至 6 之任何整數。

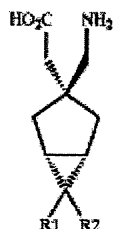
13. 根據如 UK 專利申請案 GB 2 374 595 所揭示之下列結構的雙環族胺基酸同系物及其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；



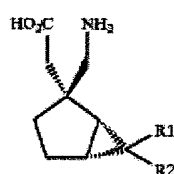
(59)



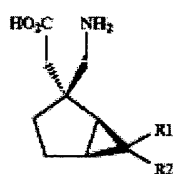
(III)



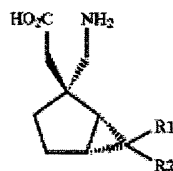
(IV)



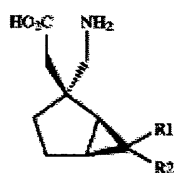
(V)



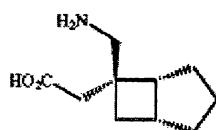
(VI)



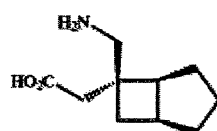
(VII)



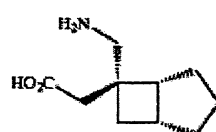
(VIII)



(IX)

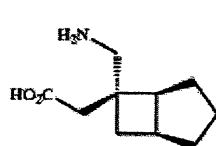


(X)

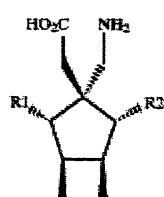


(XI)

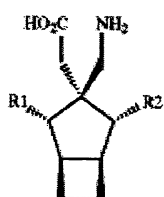
(60)



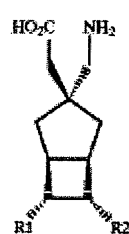
(XII)



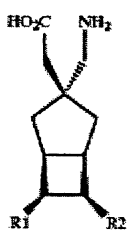
(XIII)



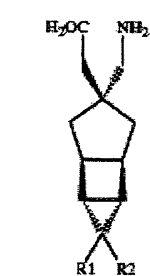
(XIV)



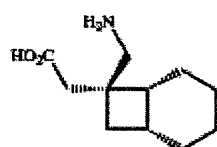
(XV)



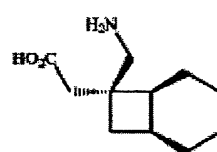
(XVI)



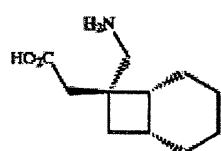
(XVII)



(XVIII)

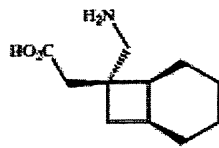


(XIX)

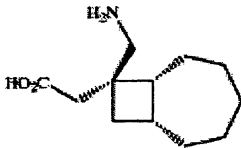


(XX)

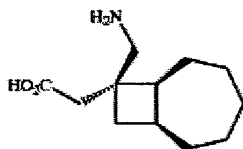
(61)



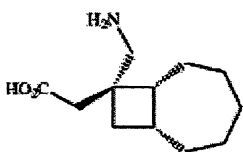
(XXI)



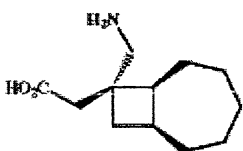
(XXII)



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)

其中 R_1 及 R_2 各自且獨立選自氫、從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苯基、苯甲基、氟、氯、溴、羥基、羥甲基、胺基、胺甲基、三氟甲基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHCO}_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{OR}_{15}$ （其中 R_{15} 為從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、苯基或苯甲基），且 R_1 至 R_8 不同時為氫。

在本發明中有用的其它試劑包括與鈣通道之 $\alpha_2\delta$ 副單元結合的任何化合物。展現與鈣通道之 $\alpha_2\delta$ 副單元之結合親和性且因此在本發明中有用的 GABA 同系物包括（非限制）順式 - (1S,3R) - (1- (胺甲基) -3-甲基環己烷) 醋酸、順式 - (1R,3S) - (1- (胺甲基) -3-甲基環己烷) 醋酸、 $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ - (1-胺甲基) -3,5-二甲基環己烷) 醋酸、(9- (胺甲基) 雙環 [3.3.1] 壬 -9-基) 醋酸及 (7- (

胺甲基)雙環[2.2.1]庚-7-基)醋酸(Bryans等人之(1998) J. Med. Chem. 41:1838-1845; Bryaris等人之(1999) Med. Res. Rev. 19:149-177)。已確認為鈣通道調節劑的其它化合物包括(但不限於此)那些在美國專利第6,316,638號、美國專利第6,492,375號、美國專利第6,294,533號、美國專利第6,011,035號、美國專利第6,387,897號、美國專利第6,310,059號、美國專利第6,294,533號、美國專利第6,267,945號、PCT公告案第WO01/49670、PCT公告案第WO01/46166號及PCT公告案第WO01/45709號所述者。對鈣通道之 $\alpha_2\delta$ 副單元具有結合親和性的這些化合物的確認可藉由進行如Gee等人(Gee等人之(1996) J. Biol. Chem. 271:5768-5776)所述之 $\alpha_2\delta$ 結合親和性研究而測定。還有更多對鈣通道之 $\alpha_2\delta$ 副單元展現結合親和性的化合物(包括其它的GABA同系物)的確認也可藉由進行如Gee等人(Gee等人之(1996) J. Biol. Chem. 271:5768-5776)所述之 $\alpha_2\delta$ 結合親和性研究而測定。

而且含有GABA同系物及加巴噴丁之環族胺基酸同系物且會在本發明中有用的組成物及調配物包括在PCT公告案第WO 99/08670號及美國專利第6,342,529號所揭示之組成物;如美國申請案第20020119197號及美國專利第5,955,103號所揭示之控制式釋放調配物;及如PCT公告案第WO 02/28411號、PCT公告案第WO 02/28881號、PCT公告案第WO 02/28883號、PCT公告案第

WO 02/32376 號、PCT 公告案第 WO 02/42414 號、美國申請案第 20020107208 號、美國申請案第 20020151529 號及美國申請案第 20020098999 號所揭示之持續式釋放化合物。

更多可根據本發明使用的化合物類別為鎮痙劑。較佳地使用的“鎮痙劑”（也已知為“抗痙攣劑”）術語在其慣例的意義中係指減輕或預防肌肉痙攣（尤其為平滑肌）之化合物。除非有其它另外指示，“鎮痙劑”術語意指包括如本文進一步揭示之鎮痙劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

鎮痙劑為減輕或預防肌肉痙攣（尤其為平滑肌）之化合物。通常鎮痙與具有治療膀胱疾病之效力有關連（參見例如 Takeda 等人之（2000）*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293:939-45）。

在本發明中有用的其它試劑包括任何鎮痙劑。確認為鎮痙劑且在本發明中有用的化合物包括（但不限於此）：

a. α - α -二苯基醋酸-4-（N-甲基六氫吡啶基）酯，如美國專利第 5,897,875 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

b. 糖基化型式及其變體之人類及豬鎮痙多肽，如美國專利第 5,783,416 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構

(64)

物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

c. 二氧雜氮吡 (dioxazocine) 衍生物，如美國專利第 4,965,259 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

d. 四級 6,11-二氫-二苯並-[b,e]-噻吡-11-N-烷基原東莨菪醇醚，如美國專利第 4,608,377 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

e. 二苯並[1,4]二氮吡酮、吡啶並-[1,4]苯並二氮吡酮、吡啶並[1,5]苯並二氮吡酮之四級鹽類，如美國專利第 4,594,190 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

f. 內-8,8-二烷基-8-偶氮寧雙環(3.2.1)辛烷-6,7-外-環氧-3-烷基羧酸鹽，如美國專利第 4,558,054 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

g. 胰臟鎮痙多肽，如美國專利第 4,370,317 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

h. 三吡啶類，如美國專利第 4,203,983 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

i. 2-(4-聯苯基)-N-(2-二乙胺基烷基)丙醯胺，如

美國專利第 4,185,124 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

j. 六氫吡咩並-嘧啶，如美國專利第 4,166,852 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

k. 芳烷基胺基羧酸，如美國專利第 4,163,060 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

l. 芳烷基胺基磺，如美國專利第 4,034,103 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；

m. 平滑肌鎮痙劑，如美國專利第 6,207,852 號所揭示，或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物；及

n. 罌粟鹼或其酸類、鹽類、鏡像異構物、同系物、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及衍生物。

更多具有鎮痙活性且因此會在本發明中有用的化合物之確認可藉由進行如美國專利第 6,207,852 號；Noronha-Blob 等人之 (1991) J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:562-567；及/或 Kachur 等人之 (1988) J. Pharmacol. Exp. Ther. 247:867-872 所述之膀胱肌條收縮性研究而測定。

更多可根據本發明使用的化合物類別為平滑肌調節劑。如本文較佳地使用的“平滑肌調節劑”術語係指抑制或

阻斷平滑肌收縮的任何化合物，包括（但不限於此）抗蠅蕈鹼、 $\beta 3$ 腎上腺能激動劑、鎮痙劑、神經激肽拮抗劑、血管舒緩激肽受體拮抗劑及一氧化氮供體。平滑肌調節劑可為“直接”（也已知為“向肌肉性”）或“非直接”（也已知為（“嗜神經性”））。“直接的平滑肌調節劑”為藉由抑制或阻斷在平滑肌內的收縮機制起作用之平滑肌調節劑，包括（但不限於此）改進在肌動蛋白與肌球蛋白之間的交互作用。“非直接的平滑肌調節劑”為藉由抑制或阻斷引起平滑肌收縮的神經傳遞起作用之平滑肌調節劑，包括（但不限於此）阻擋在終止平滑肌的運動神經元軸突末梢上的乙醯膽鹼釋放的突觸前促進作用。

更多可根據本發明使用的化合物類別為 5HT 再攝入抑制劑。如本文較佳地使用的“5HT 再攝入抑制劑”術語係指較佳地可藉由標的 5-HT_{2c} 及 5-HT₃ 受體副型而抑制 5-HT（5-羥基色胺，羥色胺）受體功能的任何化合物。除非有其它另外指示，“5HT 再攝入抑制劑”術語意指包括 5HT 再攝入抑制劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

更多可根據本發明使用的化合物類別為嘌呤能受體拮抗劑。較佳地使用的“嘌呤能受體拮抗劑”術語在其慣例的意義中係指結合及拮抗嘌呤能受體之化合物。除非有其它另外指示，“嘌呤能受體拮抗劑”術語意指包括嘌呤能

受體拮抗劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

更多可根據本發明使用的化合物類別為 PDE 抑制劑。較佳地使用的“PDE 抑制劑”術語在其慣例的意義中係指結合及拮抗磷酸二酯酶（PDE）之化合物。除非有其它另外指示，“PDE 抑制劑”術語意指包括 PDE 抑制劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

更多可根據本發明使用的化合物類別為 VR1 調節劑。較佳地使用的“VR1 調節劑”術語在其慣例的意義中係指結合及調節香草素受體 1（VR1，瞬時受體電位香草素-1，TRPV-1）活性之化合物。VR1 調節劑的實例為 VR1 激動劑（辣椒素及樹膠脂毒素[RTX]，Lopez-Rodriguez 等人之 Mini Rev Med Chem. 2003 Nov; 3（7）:729-48）。在初期神經興奮期之後，VR1 激動劑能夠誘發在神經中（例如感覺性 C-纖維）的去敏感化狀態，其中神經末端對刺激物沒有反應且神經遞質不被釋放，藉此造成長期痛覺缺失。VR1 拮抗劑（例如辣椒素受體阻斷劑（capsazepine）（Valenzano & Sun, Curr Med Chem. 2004 Dec; 11（24）:3185-202））阻斷 VR1 受體活化作用。除非有其它另外

指示，「VR1 調節劑」術語意指包括 VR1 調節劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

更多可根據本發明使用的化合物類別為止痛劑。如本文較佳地使用的「止痛劑」術語係指其主要目的為減輕疼痛的任何化合物或藥物。主要的止痛劑類別的實例為（但不限於此）非類固醇抗發炎性藥物（NSAID），包括 COX-2 抑制劑、類鴉片、抗抑鬱劑及抗驚厥藥。除非有其它另外指示，「止痛劑」術語意指包括止痛劑與其酸類、鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物及其它衍生物。進一步應瞭解任何鹽類、酯類、醯胺類、前體藥物、活性代謝物或其它衍生物為醫藥上可接受與具有醫藥活性。

如本文單獨或連同其它術語一起使用的各個下列術語較佳地被定義如下（除了有相反的註解之外）：

「烷基」術語係指分別含有從 1 至 14 個碳原子之飽和脂肪族基或含有從 2 至 12 個碳原子且含有至少一個雙鍵及三鍵之單-或多不飽和脂肪族烴基。「烷基」係指支鏈及非支鏈烷基兩種。較佳的烷基為含有從 1 至 8 個碳原子之直鏈烷基。更佳的烷基為含有從 1 至 6 個碳原子之直鏈烷基及含有從 3 至 6 個碳原子之支鏈烷基。應瞭解任何使用「烷基（alk）」或「烷基（alkyl）」字首之組合術

語係指根據上述“烷基”定義的同系物。例如“烷氧基”、“烷硫基”之類的術語係指經由氧或硫原子與第二個基團連接的烷基。“烷醯基”係指與羰基（ $C=O$ ）連接的烷基。“經取代之烷基”係指進一步攜帶一或多個取代之直鏈或支鏈烷基。一個取代基也意謂著經單取代及多個取代基意謂著經多取代。應瞭解任何使用“經取代之烷基”字首的組合術語係指根據上述“經取代之烷基”定義的同系物。例如“經取代之烷芳基”之類的術語係指與芳基連接的經取代之烷基。

如本文所使用的“低碳烷基”術語係以如本文所揭示的任何烷基較佳，其中烷基包含 1 至 6 個 C-原子，以 1 至 5 個較佳，並以 1 至 4 個更佳。

“環烷基”術語係指隨意地不被取代及/被取代之如上述定義之烷基的環族同系物。較佳的環烷基為飽和環烷基，以那些含有從 3 至 8 個碳原子者更特別，並以 3 至 6 個碳原子甚至更佳。“經取代之環烷基”係指進一步攜帶一或多個取代基之環烷基。“單不飽和環烷基”係指含有一個雙鍵或一個三鍵之環烷基。“多不飽和環烷基”係指含有兩個雙鍵或兩個三鍵或至少一個雙鍵與一個三鍵之組合的環烷基。

“烯基”術語係指含有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和烴基，包括直鏈、支鏈及環族。較佳的烯基具有 1 至 12 個碳原子。更佳的烯基具有 1 至 6 個碳原子。“經取代之烯基”係指進一步攜帶一或多個取代基之烯基。

“環烯基”術語係指隨意地被取代之如上述定義之烯基的環族同系物。較佳的環烯基含有從 4 至 8 個碳原子。

“經取代之環烯基”係指進一步攜帶一或多個取代基之環烯基。“單不飽和環烯基”係指含有一個雙鍵之環烯基。

“多不飽和環烯基”係指含有至少兩個雙鍵之環烯基。

“炔基”術語係指含有至少一個碳-碳三鍵之不飽和烴基，包括直鏈、支鏈及環族。較佳的炔基具有 1 至 12 個碳原子。更佳的炔基具有 1 至 6 個碳原子。“經取代之炔基”係指進一步攜帶一或多個取代基之炔基。

“芳基”術語係指具有 6 至 14 個碳原子之範圍的芳香族基團及“經取代之芳基”係指進一步攜帶一或多個取代基之芳基。應瞭解任何使用“芳基 (ar)”或“芳基 (aryl)”字首的組合術語係指根據上述“芳基”定義的同系物。例如“芳氧基”術語係指經由氧與第二基團連接的芳基。

應瞭解每一上述定義之“烷基”、“環烷基”及“芳基”包括彼之鹵化同系物，其中鹵化同系物可包含一或數個鹵素原子。鹵化同系物於是包含如下列定義之任何鹵基。

“鹵基”術語係指選自氟基、氯基、溴基及碘基之鹵基。較佳的鹵基為氟基、氯基及溴基。

“雜芳基”術語係指穩定的 5 至 8 員單環（以 5 或 6 員較佳）或 8 至 11 員雙環芳香族雜環基。每一雜環係由碳原子及從 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子所組成。雜



環基”係指含有至少兩個雙鍵或兩個參鍵或至少一個雙鍵與一個參鍵之組合的雜環基。

“經取代之雜環基”係指進一步攜帶一或多個取代基之雜環基。

當“雜環基”、“雜芳基”及“芳基”術語與另一部分結合時，除非有其它另外的指定，則該等術語應具有如上述所提供的相同意義。例如“芳醯基”係指與羰基（ $C=O$ ）連接的苯基或萘基。

除非有其它另外的指定，每一芳基或雜芳基包括其部分或完全氫化衍生物。例如喹啉基可包括十氫喹啉基及四氫喹啉基。萘基可包括其氫化衍生物，如十氫萘基。

如本文上述及整個其申請案中所使用的“氮”或“N”及“硫”或“S”包括氮的任何氧化型式（如硝酸靈、N-氧化物）及硫的任何氧化型式（如亞磺、磺）及任何鹼性氮之四級化型式（如 HCl 或 TFA 鹽）。

如本文所使用之定義鏈長限度的用字，例如“1 至 5”意謂著從 1 至 5 的任何整數，即 1、2、3、4 及 5。換言之，如本文明確述及之兩個整數所定義的任何範圍意謂著包含定義該限度之任何整數及以該範圍所含之任何整數。

如本文所使用的“經取代”術語意謂著被取代之基團或化合物的一或多個 H 原子被不同的原子、原子群、分子或分子部分置換。該等原子、原子群、分子或分子部分在本文也被稱為取代基。

如本文所使用的“共價鍵”術語代表單、雙或三鍵，

以單鍵較佳。

熟諳本技藝者應瞭解根據本發明在其各種具體實施例中所使用及特別在與第二種醫藥活性劑組合時的激肽拮抗劑較佳地以醫藥製品或醫藥調配物存在。關於此點，一般公認在二或多種該等醫藥活性劑之組合物的例子中，彼等可以單一醫藥調配物或不同的醫藥調配物存在。在後者的例子中，較佳地在包裝插件中有注意事項或指示，其標示含有第一種醫藥活性劑之調配物較佳地與含有第二種或任何另一醫藥活性劑之調配物組合。任何該等或這些調配物（類）也可以存在藥劑中或形成藥劑。除了醫藥活性劑（類）之外，該等調配物或藥劑較佳地包含至少一種醫藥上可接受之載體、賦形劑或稀釋劑。

在進一步的觀點中，本發明關於治療承受如本文所定義及所述之膀胱功能障礙所苦之病患的方法，該方法與醫藥組成物或調配物包含投予有效或治療有效量之任何激肽受體拮抗劑或含有如本文所述之該激肽受體拮抗劑的任何組合物。較佳地病患為承受本文所述的任何疾病所苦或具有發展或稍後早晚承受該疾病所苦之風險的有機體。

以藥物或藥理活性劑的“有效”量或“治療有效量”較佳地意謂著提供所欲效應之無毒性，但是充份的藥物或試劑量，即減輕與如本文所解釋之膀胱功能障礙有關聯的徵候。一般認知藥物或藥理活性劑的有效量將依據投藥途徑、所選擇的化合物及欲投予藥物或藥理活性劑之物種與欲投予藥物或藥理活性劑之個體的年齡、重量及性別而改

變。一般也認知熟諳本技藝者係藉由考慮下列因素而測定適當的有效量，如代謝作用、生物利用率及在以不同的投藥途徑投予在本文進一步揭示之單位劑量範圍內的藥物或藥理活性劑之後影響彼之血漿值的其它因素。

應注意主診醫師將會知道如何及何時由於毒性、器官功能障礙及類似因素而停止、中斷或調整投藥。反之，如果臨床反應不適當時（排除毒性），則主診醫師也會知道調整更高的治療量。在管理關注之疾病時所投予之劑量大小將隨欲治療之症狀嚴重性、投藥途徑及類似因素而改變。症狀嚴重性可例如部分藉由標準的預後評估法評法。劑量及可能的劑量次數也將根據個體病患的年齡、體重及反應而改變。典型地劑量係介於約 1-1000 毫克/每公斤體重之間。較佳地將約 1 毫克至約 50 毫克之劑量投予孩童及較佳地將介於 25 毫克至約 1000 毫克之間的劑量投予成人。

例如在以醋酸誘發之膀胱刺激的大鼠模式中，1 毫克/公斤之劑量（艾替班特，經靜脈內）能夠逆轉以醋酸誘發之逼尿肌不穩定性。有鑒於此，對應於人類應用之服用量及投藥係在本發明的範圍內。除了該特殊的攝取法之外，以動物研究結果及特別以本文之揭示為基礎測定適合於人類應用的各種本文所述之膀胱功能障礙的劑量及投藥攝取法係在熟諳本技藝者的技術範圍內。

也應瞭解如本文所述及根據本發明所使用的激肽受體拮抗劑或含有該激肽受體拮抗劑的任何組合物較佳地存在

或用在醫藥上可接受之形式或藥理活性形式中，雖然關於此點所使用的激肽受體拮抗劑及/或任何醫藥活性劑係以前體藥物存在也在本發明的範圍內。

以“醫藥上可接受”(如“醫藥上可接受之載體”或“醫藥上可接受之酸加成鹽”之引述)意謂著不是生物學或其它方面非所欲之物質，即可將該物質併入投予病患之醫藥組成物中，而不會引起任何非所欲之生物效應或以不利的方式與在組成物中所含的其它組份交互作用。如在“藥理活性”衍生物或代謝物中的“藥理活性”(或簡單的“活性”)係指具有與母體化合物相同的藥理活性型式之衍生物或代謝物。當所使用的“醫藥上可接受”術語係指活性劑之衍生物(例如鹽或同系物)時，則應瞭解化合物也具有藥理活性，即具有治療及/或緩和膀胱功能障礙之治療有效性。

“生理上可耐受之鹽”術語較佳地意指在達到所欲之效應所投予之劑量下實質上無毒性且不單獨具有顯著的藥理活性之醫藥上可接受之鹽。在該術語範圍內所包括的鹽類為氫溴酸、氫氯酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、 α -酮基戊二酸、麩胺酸、天冬胺酸、馬來酸、羥基馬來酸、丙酮酸、苯基醋酸、苯甲酸、對-胺基苯甲酸、鄰胺基苯甲酸、對-羥基苯甲酸、水楊酸、羥基乙烷磺酸、乙撐磺酸、鹵基苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、甲烷磺酸、對胺基苯磺酸及類似物。

依據欲治療之特殊症狀而定，可將該等試劑調配及以全身或局部投藥。用於調配及投藥之技術可在賓州 Easton 之 Mack Publishing Co. 的第 18 版 1990 年之 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 中發現。根據本發明的化合物投藥可以各種方式進行，包括（但不限於此）經口服、膀胱內、非經腸、皮下、肌肉內、皮膚內、靜脈內、動脈內、穿透皮膚、蜘蛛膜下腔內、穿透黏膜、頰內、舌內、舌下、鼻內、直腸、尿道、陰道或吸入，只列舉一些方式。

較佳地使用的“經口服”術語在其慣例的意義中意謂著經由嘴巴輸送及經由胃和消化道消化。較佳地使用的“經膀胱內”術語在其慣例的意義中意謂著使藥物直接輸送至膀胱中。以“非經腸”術語較佳地意謂著使藥物進入血流中輸送，沒有必要先通過消化管或消化道。非經腸投藥較佳地可“經皮下”，其係指藉由皮下投藥而輸送藥物。另一種非經腸藥物輸送的型式為“經肌肉內”，較佳地係指藉由投予肌肉組織內而輸送藥物。另一種非經腸藥物輸送的型式為“經皮膚內”，較佳地係指藉由投予皮膚內而輸送藥物。另一種非經腸藥物輸送的型式為“經靜脈內”，較佳地係指藉由投予靜脈內而輸送藥物。另一種非經腸藥物輸送的型式為“經動脈內”，較佳地係指藉由投予動脈內而輸送藥物。另一種非經腸藥物輸送的型式為“穿透皮膚”，較佳地係指藉由使藥物經由皮膚及進入血流中而輸送藥物。另一種非經腸藥物輸送的型式為“蜘蛛膜下腔內”，較佳地係指直接進入蜘蛛膜下腔內而輸送藥物（流

體流經脊髓)。還有另一種非經腸藥物輸送的型式為“穿透黏膜”，較佳地係指使藥物投予個體的黏膜表面，所以使藥物通過黏膜組織及進入個體血流中。穿透黏膜的藥物輸送可為“頰內”或“穿透頰內”，較佳地係指藉由通過個體頰內黏膜及進入血流中而輸送藥物。本文的另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經舌內”的藥物輸送，較佳地係指藉由使藥物通過個體舌內黏膜及進入血流中而輸送藥物。本文的另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經舌下”的藥物輸送，較佳地係指藉由使藥物通過個體舌下黏膜及進入血流中而輸送藥物。本文的另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經鼻”或“經鼻內”的藥物輸送，其係指經由個體鼻黏膜及進入血流中而輸送藥物。本文的另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經直腸”或“穿透直腸”的藥物輸送，較佳地係指藉由使藥物通過個體直腸黏膜及進入血流中而輸送藥物。另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經尿道”或“穿透尿道”輸送，較佳地係指使藥物輸送至尿道中，使得藥物與尿道壁接觸及通過該壁。另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經陰道”或“穿透陰道”輸送，較佳地係指藉由使藥物通過個體陰道黏膜及進入血流中而輸送藥物。另一種穿透黏膜的藥物輸送型式為“經骨盆”輸送，較佳地係指經由陰道周圍組織進入血流中而輸送藥物。

較佳地使用的“吸入”術語在其慣例的意義中意謂著藉由在吸入期間通過鼻子或嘴巴及經由肺壁通過藥物而輸

送噴霧形式之藥物。

本文所述之激肽拮抗劑特別佳的投藥方式為局部或全身投藥。在以全身投藥的各種形式中，以經靜脈內注射特別有用。

熟諳本技藝者公認本發明也可用於獸醫用藥中。實際的劑量將依據欲治療之疾病而定及可由熟諳本技藝者使用已知的技術確定。就本發明的目的而言，“病患”（即根據本發明投予如本文定義之化合物或醫藥組成物者）因此也包括動物。於是化合物、醫藥組成物及方法也適用獸醫應用或與其有關，包括診斷（類）、診斷步驟及方法與分期步驟及方法。例如獸醫應用包括（但不限於此）狗、牛、貓、豬、山羊、馬及綿羊動物與其它馴養動物，包括爬行動物（如鬢蜥、海龜和蛇）、鳥類（如雀科鳴鳥和鸚鵡族成員）、兔形目動物（如兔子）、齧齒目動物（如大鼠、老鼠、天竺鼠、猴子、倉鼠）、兩棲動物、魚類及節肢動物。也可以治療貴重的非馴養動物，如動物園動物。在較佳的具體實施例中，病患為哺乳類，並在最佳的具體實施例中，病患為人類。

必須注意如本申請說及所附之具體實施例所使用之單數形式“a”、“an”及“the”包括多個指示對象，除了內文有另外清楚的規定。於是例如述及之“激動劑”或“藥理活性劑”包括單一活性劑與二或多個組合的活性劑。

本發明現將由下列可取得的更多特點、具體實施例及優點的圖形、實例及序列表進一步例證，其中

(79)

圖 1.展示指出與媒劑及正控制品（阿斯匹靈（Aspirin））相比，在以醋酸灌注開始之後，在不同的時間點上，艾替班特之劑量依存性效應對膀胱收縮間隔（ICI）之圖形，其中在每一組中（基線、治療前、0-5 分鐘、6-20 分鐘、21-40 分鐘及 41-60 分鐘），代表各種試驗化合物的欄位順序如下（從左至右）：媒劑（5 毫升/公斤之 0.9%NaCl）、10 毫克/公斤之阿斯匹靈、1 毫克/公斤之奧斯必得寧、0.2 毫克/公斤之艾替班特、1 毫克/公斤之艾替班特^a、1 毫克/公斤之艾替班特^a、1 毫克/公斤之 R715、媒劑^b、1 毫克/公斤之艾替班特^b；

圖 2.展示指出與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，在以醋酸灌注開始之後，在不同的時間點上，艾替班特之劑量依存性效應對膀胱容量之圖形，其中在每一組中（基線、治療前、0-5 分鐘、6-20 分鐘、21-40 分鐘及 41-60 分鐘），代表各種試驗化合物的欄位順序如下（從左至右）：媒劑（5 毫升/公斤之 0.9%NaCl）、10 毫克/公斤之阿斯匹靈、1 毫克/公斤之奧斯必得寧、0.2 毫克/公斤之艾替班特、1 毫克/公斤之艾替班特、5 毫克/公斤之艾替班特、1 毫克/公斤之艾替班特^a、1 毫克/公斤之 R715、媒劑^b、1 毫克/公斤之艾替班特^b；及

圖 3.展示指出與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，在以醋酸灌注開始之後，在不同的時間點上，艾替班特之劑量依存性效應對排尿壓力之圖形，其中在每一組中（基

(80)

線、治療前、0-5 分鐘、6-20 分鐘、21-40 分鐘及 41-60 分鐘)，代表各種試驗化合物的欄位順序如下（從左至右）：媒劑（5 毫升/公斤之 0.9%NaCl）、10 毫克/公斤之阿斯匹靈、1 毫克/公斤之奧斯必得寧、0.2 毫克/公斤之艾替班特、1 毫克/公斤之艾替班特、5 毫克/公斤之艾替班特、1 毫克/公斤之艾替班特^a、1 毫克/公斤之 R715、媒劑^b、1 毫克/公斤之艾替班特^b。

在本文用於胺基酸之縮寫對應於在肽化學中慣用的三個字母編碼，如 Eur. J. Biochem 138, 9（1984）所述。所使用的其它縮寫陳列於下：

Aeg	N-（2-胺乙基）甘胺酸
Cpg	環戊基甘胺酸
Fmoc	9-芴基甲氧基羰基
Nal	2-萘基丙胺鹽基
Oic	順式，內-八氫吡啶-2-羰基
Thi	2-噻吩基丙胺鹽基
Tic	1,2,3,4-四氫異喹啉-3-基羰基
Hyp	反式-4-羥基-L-脯胺酸
D-HypE(反式丙基)	反式-4-丙氧基-D-脯胺酸
Arg (Tos)	2-胺基-5-（N-甲苯磺鹽基） 胍基戊酸
Tos 或 tosyl	4-甲苯磺鹽基
Aoc	順式，內-2-氮雜雙環[3.3.0] 辛烷-3-S-羰基

(81)

Aeg (Fmoc)	N-(2-(Fmoc)胺乙基)甘胺酸
Ac	乙醯基
Orn	鳥胺酸
Igl	α -(2-茛滿基)甘胺酸
F5F	五氟苯基丙胺酸
Ala	丙胺酸
Cys	半胱胺酸
Asp	天冬胺酸
Glu	麩胺酸
Phe	苯基丙胺酸
Gly	甘胺酸
His	組胺酸
Ile	異亮胺酸
Lys	賴胺酸
Leu	白胺酸
Met	蛋胺酸
Asn	天冬醯胺酸
Pro	脯胺酸
Gln	麩醯胺酸
Arg	精胺酸
Ser	絲胺酸
Thr	蘇胺酸
Val	纈胺酸
Trp	色胺酸

實例 1：艾替班特對以醋酸誘發之膀胱刺激之大鼠模式的效應

目標與原理

該研究的目標為測定艾替班特改進在以醋酸誘發膀胱刺激之大鼠模式中的膀胱功能之能力，常使用膀胱過動症模式（OAB，Shinozaki 等人之 Biomed Res. 2005 Feb；26（1）：29-33；Mitsui 等人之 J Neurophysiol. 2001 Nov；86（5）：2276-84；Yu & de Groat 之 Brain Res. 1998 Oct 5：807（1-2）：11-8；Oki 等人之 Journal of Urology. 173（4）：1395-1399，April 2005，Atala, A., 之 Journal of Urology. 170（5）：1701-1702，November 2003）。目前的研究特別使用作為 B2 激肽受體拮抗劑實例的艾替班特，並以其對膀胱容量、膀胱收縮間隔（排空次數）及排尿壓力之效應特徵化。

物質與方法

使用經腹膜內以 5 毫升/公斤之 1.2 公克/公斤之胺基甲酸酯麻醉的 5 隻一組重達 250 至 300 公克之 Wistar 大母鼠。將聚乙烯導管（PE50）植入膀胱中，經由與測量膀胱壓力（毫米汞柱）之壓力傳感器連接的 3 向活栓灌注食鹽水或醋酸。將食鹽水在 37℃ 下以固定的速度灌注至膀胱中，直到膀胱收縮圖變穩定為止。然後開始將 0.2% 醋酸慢

慢灌輸至膀胱中。在醋酸灌注之後的第一次排尿循環之後，將艾替班特（1 毫克/公斤）、媒劑（1 毫升/公斤）與正控制品（阿斯匹靈，10 毫克/公斤）經由股靜脈（IV）以 5 分鐘經靜脈內經一 PE-10 導管投藥。在治療開始之後，連續測量 1 小時的下列參數：膀胱收縮間隔（ICI，分鐘，被定義成在兩次排空循環之間的時間）；臨界壓力（毫米汞柱）、膀胱容量（毫升）、排尿體積（毫升）及排尿壓力（毫米汞柱）。排尿體積係藉由放在大鼠下的天平所測量之排出的尿液重量所得。

數據分析

使用配對之司徒頓氏（Paired Student's）試驗比較介於在試驗物質或以媒劑處理之前及之後的時間。為了表明在試驗物質與媒劑控制組之間的差異，故使用杜奈特氏（Dunett's）試驗。在 $P < 0.05$ 下視為有意義的差異。

結果與結論

與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，將在以醋酸灌注開始之後在不同的時間點上艾替班特對膀胱收縮間隔（ICI）的效應描述在圖 1 中。與媒劑組相比，在以艾替班特處理之群組中，膀胱收縮間隔係依存劑量而增加。

與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，將在以醋酸灌注開始之後在不同的時間點上艾替班特對膀胱容量的效應描述在圖 2 中。與媒劑組相比，在以艾替班特處理之群組

中，膀胱容量係依存劑量而增加。

與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，將在以醋酸灌注開始之後在不同的時間點上艾替班特對排尿壓力的效應描述在圖 3 中。沒有任何排尿壓力降低，與抗膽鹼藥相比，顯示以艾替班特處理沒有任何會發展出尿滯留徵候群的風險。

總結

在幾乎 1 毫克/公斤之相對低劑量下的艾替班特能夠使兩次排尿收縮之間的時間隔及膀胱容量加倍，沒有任何排尿壓力的改變。這些發現強力地顯示激肽 B2 受體拮抗劑對與在人類病患中的膀胱過動症（OAB）有關聯的逼尿肌不穩定性具有效力。

實例 2：B1R 及 B2R 激肽受體拮抗劑與奧斯必得寧及 C-纖維麻痺劑辣椒素對以醋酸誘發之膀胱刺激之大鼠模式的效應

目標與原理

該研究的目標為進一步證實激肽受體拮抗劑在下泌尿道疾病中具有效力的原理。因此測定艾替班特及 R-715（B1R 拮抗劑）使在常使用之以醋酸誘發之膀胱刺激（參見實例 1 之引述）的大鼠模式中的膀胱功能改進的能力。而且測試標準的 OAB 治療劑奧斯必得寧在該模式中的效力，並測試辣椒素（C-纖維麻痺劑），以證實在該模式中的

病理學 C-纖維活化為膀胱功能障礙的主要觸發點。而且測試以艾替班特預治療（在使用醋酸之前）之效應，以證實 B2R 拮抗劑在該模式中新發現的作用方式與已知的該分子之抗發炎潛效無關。目前的研究使上述試劑對膀胱容量及膀胱收縮間隔的效應特徵化（包括分別作為 B2R 及 B1R 拮抗劑實例的艾替班特及 R-715（Allogho 等人之 *Can J Physiol Pharmacol.* 1995 Dec; 73 (12) :1759-64））。

物質與方法

使用經腹膜內以 5 毫升/公斤之 1.2 公克/公斤之胺基甲酸酯麻醉的 5 隻一組重達 250 至 300 公克之 Wistar 大母鼠。將聚乙烯導管（PE50）植入膀胱中，經由與測量膀胱壓力（毫米汞柱）之壓力傳感器連接的 3 向活栓灌注食鹽水或醋酸。將食鹽水在 37°C 下以固定的速度灌注至膀胱中，直到在 60 分鐘內使膀胱收縮圖變穩定為止。接著將 0.2% 醋酸灌注至膀胱中。在經膀胱內灌注醋酸之後的第一次排尿循環之後，將試驗物質或媒劑（5 毫升/公斤）經由股靜脈（IV）以 5 分鐘經靜脈內經一 PE-10 導管投藥；在一個治療組中，在醋酸之後 30 分鐘時經靜脈內提供艾替班特醋酸鹽；在兩個治療組中，將動物以經皮下（s.c.）之 25 毫克/公斤之辣椒素及經皮下之 50 毫克/公斤的第二劑量（在第一劑量之後 12 小時）處理，以便於在以媒劑或艾替班特醋酸鹽實驗之前 4 天切除 C-纖維傳入。在基線期間及在服用後連續測量多達 1 小時的下列參數：膀胱容

量（毫升）、膀胱收縮間隔（ICI，分鐘，被定義成在兩次排空循環之間的時間）、排尿壓力（毫米汞柱）、排尿體積（毫升，由放在大鼠下的天平所測量之排出的尿液重量所得）及血壓（毫米汞柱）。

組群	試驗物件	途徑	濃度 毫克/毫升	劑量		大鼠（母）
				毫升/公斤	毫克/公斤	
1	媒劑（0.9%NaCl）	i.v.	NA	5	NA	5
2	阿斯匹靈	i.v.	2	5	10	5
3	奧斯必得寧 HCl	i.v.	0.2	5	1	5
4	艾替班特 醋酸鹽	i.v.	0.04	5	0.2	5
5	艾替班特 醋酸鹽	i.v.	0.2	5	1	5
6	艾替班特 醋酸鹽	i.v.	1	5	5	5
7	艾替班特 醋酸鹽 ^a	i.v.	0.2	5	1	5
8	R-715	i.v.	0.2	5	1	5
9	媒劑 ^b （0.9%NaCl）	i.v.	NA	5	NA	5
10	艾替班特 醋酸鹽 ^b	i.v.	0.2	5	1	5
a：在開始經膀胱內灌注醋酸之後 30 分鐘時經靜脈內提供化合物。						
b：經皮下以 25 毫克/公斤及 50 毫克/公斤之辣椒素（分別在實驗前 5 天及 4 天）治療						

表 1：該實驗所使用之試驗物質的研究設計及濃度

數據分析

使用配對之司徒頓氏試驗比較介於在試驗物質或以媒劑治療之前（基線）及之後的時間。爲了表明在試驗物質

與媒劑控制組之間的差異，故使用杜奈特氏或未配對之司徒頓氏 t 試驗。在 P 值 <0.05 下視為有意義的差異。

結果與結論

在醋酸灌注開始之後，將在不同的時間點上以不同的試劑處理膀胱收縮間隔（ICI）的效應描述在圖 1 中。使用醋酸得到顯著降低的 ICI。與媒劑組相反，在以三種不同的艾替班特濃度（0.2 毫克/公斤、1 毫克/公斤及 5 毫克/公斤）及正控制品（阿斯匹靈）處理之後 ICI 增加。沒有任何對艾替班特的劑量依存性，最大效應已在所使用的最低劑量 0.2 毫克/公斤下達成。若使用任何奧斯必得寧（標準的 OAB 治療劑）時，其只對 ICI 顯示些微的正效應。以艾替班特治療前（在經膀胱內灌注醋酸之前 30 分鐘）強力地抑制旋即在灌注醋酸開始之後的 ICI 降低。其證實在該模式中新發現的作用方式主要不是由於 B2R 拮抗劑的抗發炎特性，因為吾等期待旋即在灌注醋酸開始之後有發炎反應，但是艾替班特在該時間點仍有效。B1R 拮抗劑（R-715）在整個研究期間也有效，但是與艾替班特相比，其對 ICI 之正效應延緩。這完全對應於以 B2R 活化作用及其它的觸發點誘發之 B1R 表現，如文獻所述（Leeb-Lundberg 等人之 Pharmacol Rev. 2005 May; 57 (1) :27-77）。以辣椒素治療前造成 C-纖維的功能性去敏感作用及引起醋酸抑制作用，使觸發之 ICI 降低。該發現證實在該模式中的膀胱功能障礙主要由病理學 C-纖維活化所觸發。

因爲以艾替班特治療前造成非常類似的膀胱功能改進作用及以艾替班特或 B1R 拮抗劑治療也變得有效，所以這證實吾等新發現的激肽拮抗劑在膀胱功能障礙疾病中的作用方式。

在醋酸灌注開始之後，將在不同的時間點上以不同的試劑處理膀胱容量的效應描述在圖 2 中。使用醋酸得到顯著降低的膀胱容量。在開始治療之後 41-60 分鐘，以艾替班特（0.2 毫克/公斤、1 毫克/公斤及 5 毫克/公斤）、B1R 拮抗劑（R-715）及正控制品（阿斯匹靈）治療會增加膀胱容量，直到達到基線爲止。OAB 的標準治療劑（奧斯必得寧）未顯示明顯的效應。以艾替班特或辣椒素治療前（在使用醋酸之前 30 分鐘）完全阻斷以醋酸誘發而降低的膀胱容量。這再次證實吾等新發現的激肽拮抗劑的作用方式（特別爲 B2R 拮抗劑）。

在醋酸灌注開始之後，將在不同的時間點上以不同的試劑處理排尿壓力的效應描述在圖 3 中。沒有明顯降低排尿壓力，顯示以艾替班特沒有任何會發展出尿滯留徵候群的風險，如。

總結

在以醋酸誘發膀胱功能障礙之後，激肽拮抗劑艾替班特（B2R 拮抗劑）及 R-715（B1R 拮抗劑）能夠使兩次排尿收縮之間的時間加倍及能夠使膀胱容量加三倍，沒有任何排尿壓力的改變。在以激肽拮抗劑處理之後 41-60 分鐘

，以該兩種激肽拮抗劑達到基值（在灌注醋酸之前）。艾替班特更有效，因為些微延緩對 B1R 拮抗劑（R-715）的反應，這可在 B2R 活化作用之後需要 B1R 誘發作用來解釋。以辣椒素治療前可證實在該模式中的膀胱功能障礙主要與病理學 C-纖維活化有關。以艾替班特治療前引起完全抑制以醋酸誘發之膀胱功能障礙，這證實（如果在醋酸灌注之後使用時，則與激肽受體拮抗劑的效力一起證實）吾等新發現的激肽受體拮抗劑在膀胱功能障礙中的作用方式，特別用於與在人類病患中的膀胱過動症（OAB）有關聯的逼尿肌不穩定性。

在本申請書、申請專利範圍、序列表及/或圖形中所揭示之本發明特點可單獨及以其任何組合同時為理解具有各種型的本發明之資料。

【圖式簡單說明】

圖 1. 展示指出與媒劑及正控制品（阿斯匹靈（Aspirin））相比，在以醋酸灌注開始之後，在不同的時間點上，艾替班特之劑量依存性效應對膀胱收縮間隔（ICI）之圖形。

圖 2. 展示指出與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，在以醋酸灌注開始之後，在不同的時間點上，艾替班特之劑量依存性效應對膀胱容量之圖形。

圖 3. 展示指出與媒劑及正控制品（阿斯匹靈）相比，在以醋酸灌注開始之後，在不同的時間點上，艾替班特之

劑量依存性效應對排尿壓力之圖形。

五、中文發明摘要

發明之名稱：激肽拮抗劑之用途

本發明係關於一激肽受體拮抗劑之用途，其用於製造供治療及/或預防膀胱功能障礙之藥劑，其中激肽受體係選自包含 B1 及 B2 受體之群組。

六、英文發明摘要

發明之名稱： Use of kinin antagonists |

The present invention is related to the use of a kinin receptor antagonist for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of bladder dysfunction, whereby the kinin receptor is selected from the group comprising B1 and B2 receptors.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種激肽受體拮抗劑在用於製造供治療及/或預防膀胱功能障礙之藥劑上之用途，其中激肽受體係選自包含 B1 及 B2 受體之群組。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中激肽受體為 B1 受體。

3. 如申請專利範圍第 2 項之用途，其中激肽受體拮抗劑係選自包含下列之群組：

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Nal-Ile-OH (序列第 1 號) ，

Ac-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-N-MePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH
(序列第 2 號) ，

Ac-Lys-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Ile-OH (序列第 3 號) ，

Ac-Orn-Arg-Oic-Pro-Gly-NMePhe-Ser-D-Nal-Phe-OH
(序列第 4 號) ，

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-OH (序列第 5 號) ，

H-Lys-Lys-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Tic-Cpg-OH
(序列第 6 號) ，

2-[1-(3,4-二氫苯磺醯基)-3-酮基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-基]-N-{2-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺，

N-{2-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯基]-乙基}-2-

(2)

[1-(萘-2-磺醯基)-3-酮基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-2-基]-乙醯胺，

3-(3,4-二氯苯基)-N-{1-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-酮基-2-吡咯啉-1-基-乙基}-3-(萘-2-磺醯基胺基)-丙醯胺，

4'-(1-{3-[(2,2-二氟基環丙烷羰基)-胺基]-4-甲基-吡啉-2-基胺基}-乙基)-5-甲基-聯苯-2-羧酸甲酯，

N-(4-氯基-2-{1-[3'-氟基-2'-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-聯苯-4-基]-乙胺基}-吡啉-3-基)-3,3,3-三氟基丙醯胺，

3-苯並[1,3]二氧雜戊烯-5-基-N-[2-[4-(2,6-二甲基-六氫吡啉-1-基甲基)-苯基]-1-(異丙基甲基胺甲醯基)-乙基]-3-(6-甲氧基-萘-2-磺醯基胺基)-丙醯胺，

{2-(2,2-二苯基-乙胺基)-5-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-羰基)-六氫吡啉-1-磺醯基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮，

{2-(2,2-二苯基-乙胺基)-5-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-六氫吡啉-1-磺醯基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮，

4'-[(1-{(嘧啉-5-羰基)-胺基}-環丙烷羰基)-胺基)-甲基]-聯苯-2-羧酸甲酯，

4'-[(1-{(5-三氟甲基-吡啉-3-羰基)-胺基}-環丙烷羰基)-胺基)-甲基]-聯苯-2-羧酸甲酯，

N-[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苯甲基]-2-{2-[(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙氧基}-N-甲基-乙醯胺，

(3)

3,3'-二氟基-4'-{[5-(4-吡啶-4-基-六氫吡啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-聯苯-2-羧酸甲酯，

3,3'-二氟基-4'-{[5-(4-低碳烷基-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-吡啶-2-基胺基]-甲基}-聯苯-2-羧酸甲酯，及

N-[6-(第三丁基胺基-甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-2-[1-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-六氫吡啶-2-基]-乙醯胺。

4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中激肽受體為 B2 受體。

5. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其中激肽受體拮抗劑係選自包含下列之群組：

MEN 11270，

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-H (序列第 7 號)，

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (序列第 8 號)，

[H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Cys-D-Phe-Leu-Arg-H]₂BSH (序列第 9 號)

4-{2-[(3-(3-溴基-2-甲基-咪唑並[1,2-a]吡啶-8-基氧甲基)-2,4-二氯苯基]-甲基-胺甲醯基}-甲基)-胺甲醯基]-乙烯基}-N,N-二甲基-苯甲醯胺，

3-(6-乙醯基胺基-吡啶-3-基)-N-([2,4-二氯基-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧甲基)-苯基]-甲基-胺甲醯基)-甲基)-乙烯醯胺，

1-[2,4-二氯基-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧甲基)-苯

(4)

磺醯基]-吡咯啉-2-羧酸[3-(4-脒醯基-苯甲醯基胺基)-丙基]-醯胺，

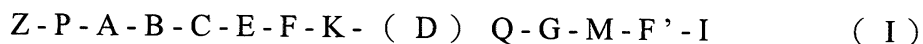
巴狄渣德 (Bradizide)，

4-(4-{1-[2,4-二氯基-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧甲基)-苯磺醯基]-吡咯啉-2-羧基}-六氫吡啶-1-羧基)-苯甲脒，及

2-[5-(4-氯基-苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-N-[2,4-二氯基-3-(2-甲基-喹啉-8-基氧甲基)-苯基]-N-甲基-乙醯胺，及

[4-胺基-5-(4-{4-[2,4-二氯基-3-(2,4-二甲基-喹啉-8-基氧甲基)-苯磺醯基胺基]-四氫吡喃-4-羧基}-六氫吡啶-1-基)-5-酮基-戊基]-三甲基鉍。

6. 如申請專利範圍第 4 項之用途，其中激肽受體拮抗劑為式 (I) 之肽



其中：

Z 為 a_1) 氫、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_8) -烷醯基、 (C_1-C_8) -烷氧基羰基、 (C_3-C_8) -環烷基、 (C_4-C_9) -環烷醯基或 (C_1-C_8) -烷基磺醯基，

其中 1、2 或 3 個氫原子在每一例子中可隨意地個別且彼此獨立被 1、2 或 3 個相同或不相同之選自羧基、 $NHR(1)$ 、 $[(C_1-C_4)$ -烷基] $NR(1)$ 或 $[(C_6-C_{10})$ -芳基- (C_1-C_4) -烷基] $NR(1)$ 之基團置換，其中 $R(1)$ 為氫或胺基甲酸酯保護基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_8) -烷

(5)

胺基、(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)-烷胺基、羥基、

(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素、二-(C₁-C₈)-烷胺基、二-[(C₆-C₁₀)-芳基-(C₁-C₄)]-烷胺基、胺甲醯基、酞醯亞胺基、1,8-萘醯亞胺基、胺磺醯基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基及(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基，

或其中 1 個氫原子在每一例子中可隨意地被一選自(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₆)-烷基磺醯基、(C₁-C₆)-烷基亞磺醯基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基磺醯基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基亞磺醯基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳氧基、(C₃-C₁₃)-雜芳基及(C₃-C₁₃)-雜芳氧基之基團置換，

及 1 或 2 個氫原子被 1 或 2 個相同或不相同之選自羧基、胺基、(C₁-C₈)-烷胺基、羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素、二-(C₁-C₈)-烷胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₆-C₁₄)-芳基及(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基之基團置換；

a₂) (C₆-C₁₄)-芳基、(C₇-C₁₅)-芳醯基、(C₆-C₁₄)-芳基磺醯基、(C₃-C₁₃)-雜芳基或(C₃-C₁₃)-雜芳醯基；或

a₃) 胺甲醯基，其可隨意地在氮上被(C₁-C₈)-烷基、(C₆-C₁₄)-芳基或(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₅)-烷基取代；

其中在以 a₁)、a₂) 及 a₃) 定義之基團中，芳基、雜芳基、芳醯基、芳基磺醯基及雜芳醯基可隨意地被 1、2、

(6)

3 或 4 個個別及獨立選自羧基、胺基、硝基、(C₁-C₈)-
 烷胺基、羥基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₆-C₁₄)-
 芳基、(C₇-C₁₅)-芳醯基、鹵素、氰基、二-(C₁-C₈)-
 烷胺基、胺甲醯基、胺磺醯基及(C₁-C₆)-烷氧
 基羰基之基團取代；

P 為共價鍵或式 II 之基團



其中

R(2) 為氫、甲基或胺基甲酸酯保護基，

U 為(C₃-C₈)-環亞烷基、(C₆-C₁₄)-亞芳基、(C₃-
 C₁₃)-雜亞芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₆)-亞烷基，其
 可隨意地個別且彼此獨立地被取代，或[CHR(3)]_n，

其中 n 為從 1-8 的任何整數，以從 1-6 的任何整數較
 佳，

任何 R(3) 獨立且個別選自包含氫、(C₁-C₆)-烷基
 、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-雜芳
 基之群組，其中先決條件為 R(3) 與氫不相同，(C₁-C₆
)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基及(C₃-C₁₃
)-雜芳基可隨意地被胺基、經取代之胺基、脒基、經取
 代之脒基、羥基、羧基、胺甲醯基、胍基、經取代之胍基
 、脲基、經取代之脲基、巰基、甲巰基、苯基、4-氯苯基
 、4-氟苯基、4-硝苯基、4-甲氧基苯基、4-羥苯基、酞醯
 亞胺基、1,8-萘醯亞胺基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩
 基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或環己基單取代，

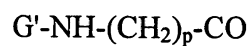
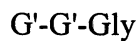
(7)

或其中 R (2) 及 R (3) 與攜帶彼等的原子一起形成具有 2 至 15 個碳原子之單 - 、 雙 - 或三環族環系統；

A 如 P 之定義；

B 為 L- 或 D- 組態中的鹼性胺基酸，其可在側鏈上被取代；

C 為式 IIIa 或 IIIb 化合物



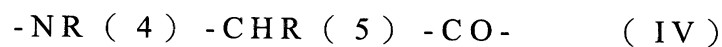
(III a)

(III b)

其中

p 為從 2 至 8 的任何整數，及

任何 G' 獨立為式 IV 之基團



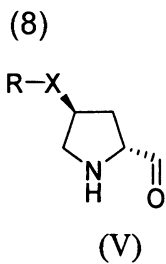
其中

R (4) 及 R (5) 與攜帶彼等的原子一起形成具有 2 至 15 個碳原子之雜環族單 - 、 雙 - 或三環族環系統；

E 為中性、酸性或鹼性脂肪族或脂環族 - 脂肪族胺基酸之基團；

F 彼此獨立為中性、酸性或鹼性脂肪族或芳香族胺基酸之基團，其可在側鏈上被取代；或為共價鍵；

D (Q) 為 D-Tic、D-Phe、D-Oic、D-Thi 或 D-Nal，任何一個可隨意地被鹵素、甲基或甲氧基取代，或為下列式 (V) 之基團



其中

X 為氧、硫或共價鍵；

R 為氫、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基，其中脂環族系統可隨意地被鹵素、甲基或甲氧基取代；

G 如上述 G'之定義或為共價鍵；

F'如 F 之定義，其為-NH-(CH₂)_q-基團，其中 q=2 至 8，或如果 G 不為直鍵時，則其為直鍵；

I 為-OH、-NH₂或 NHC₂H₅；

K 為-NH-(CH₂)_x-CO-基團，其中 x=1-4，或為共價鍵，及

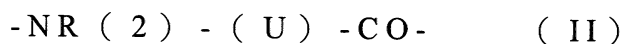
M 如 F 之定義，

或其生理上可耐受之鹽。

7. 如申請專利範圍第 6 項之用途，其中肽為式 I 之肽，其中

Z 如上述以 a₁)、a₂)或 a₃)之定義，以氫較佳；

P 為共價鍵或式 II 之基團



其中

U 為 CHR(3)，

R(3)如上述之定義，及

R(2)為 H 或 CH₃，

(9)

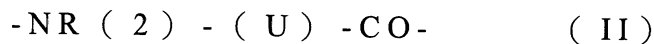
A 爲共價鍵，

或其生理上可耐受之鹽。

8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中

Z 如上述以 a_1 ）、 a_2 ）或 a_3 ）之定義，以氫較佳；

P 爲共價鍵或式 II 之基團



其中

U 爲 CHR(3)，及

R(3) 獨立且個別選自包含氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₃-C₁₃)-雜芳基之群組，其中先決條件爲 R(3) 與氫不相同，(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、(C₆-C₁₄)-芳基及(C₃-C₁₃)-雜芳基可隨意地被胺基、經取代之胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、胍基、經取代之胍基、脲基、巰基、甲巰基、苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-硝苯基、4-甲氧基苯基、4-羥苯基、酞醯亞胺基、4-咪唑基、3-吡啶基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或環己基單取代，

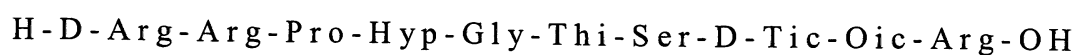
或其中 R(2) 及 R(3) 與攜帶彼等的原子一起形成具有 2 至 15 個碳原子之單-、雙-或三環族環系統；

R(2) 爲 H 或 CH₃；

A 爲共價鍵，

D(Q) 爲 D-Tic。

9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中肽爲



(10)

(序 列 第 10 號) ,

對 - 胍 基 苯 甲 醯 基 -Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 11 號) ,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE (反 式 丙 基) -Oic-Arg-OH (序 列 第 12 號) ,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH (序 列 第 13 號) ,

H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 14 號) ,

H-Arg (Tos) -Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 15 號) ,

H-Arg (Tos) -Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 16 號) ,

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 17 號) ,

Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 18 號) ,

Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 19 號) ,

Fmoc- ϵ -胺 基 己 醯 基 -D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 20 號) ,

苯 甲 醯 基 -D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序 列 第 21 號) ,

環 己 基 羰 基 -D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-

(11)

Oic-Arg-OH (序列第 22 號) ,

Fmoc-Aeg (Fmoc) -D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 23 號) ,

Fmoc-Aeg (Fmoc) -Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 24 號) ,

吡啶-3-基-乙醯基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 25 號) ,

二苯甲基乙醯基-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 26 號) ,

或其生理上可耐受之鹽。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中肽為

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 10 號) , 或

對-胍基苯甲醯基-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (序列第 11 號) ;

以 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (HOE 140) (序列第 10 號) 較佳，

或其生理上可耐受之鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該膀胱功能障礙與一或多種選自頻尿、尿急、排尿困難、尿失禁、遺尿症、膀胱功能喪失及夜尿症之群組的疾病樣式有關聯。

12. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該膀胱功能障礙與頻尿有關聯。

13. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該膀胱功

(12)

能障礙與尿急有關聯。

14. 如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該膀胱功能障礙與尿失禁有關聯。

15. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該膀胱功能障礙與一或多種選自神經性、肌肉性、贅生性（以良性攝護腺增生較佳）、發炎性、代謝性與特發性疾病、攝護腺肥大、荷爾蒙調節障礙、由於手術或受傷的膀胱阻塞、泌尿生殖道的解剖變化、多發性硬化症、巴金森氏症、中風、糖尿病及老化之疾病有關聯及/或由該疾病所引起。

16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該膀胱功能障礙與神經性疾病有關聯及/或由該疾病所引起。

17. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該膀胱功能障礙與肌肉性及/或發炎性疾病有關聯及/或由該疾病所引起。

18. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該膀胱功能障礙與特發性疾病有關聯及/或由該疾病所引起。

19. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該膀胱功能障礙與贅生性及/或代謝性疾病有關聯及/或由該疾病所引起，及/或與糖尿病或老化有關聯。

20. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該膀胱功能障礙與 C-纖維活化及/或敏感化有關聯，以與病理性 C-纖維活化及/或敏感化有關聯較佳。

21. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該膀胱功能障礙及有關聯及/或引起的疾病樣式不可

(13)

能以選自膽鹼能拮抗劑、腎上腺能拮抗劑、腎上腺能激動劑、後葉加壓素激動劑、神經激肽拮抗劑、鉀通道活化劑、止痛劑、NO 供體、 Ca^{2+} 調節劑、鎮痙劑、肌肉鬆弛劑（以肉毒桿菌毒素較佳）、5HT 再攝入抑制劑、嘌呤能受體拮抗劑、PDE 抑制劑及 VR1 調節劑之化合物治療或預防。

22. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑係以治療有效量投予需要其之病患。

23. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑係以口服劑型存在，其中該口服劑型係選自包含藥粉（以可分散藥粉較佳）、膠囊、藥片、溶液及液體懸浮液之群組。

24. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑係用於非經腸投藥。

25. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑係以局部及/或全身性投藥。

26. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑係以選自包含經靜脈內、皮下、膀胱內、肌肉內、脊椎內、鼻內、直腸、舌下、經尿道、陰道內、內骨盆、腹膜內、黏膜內、穿透皮膚投藥及吸入之群組的路徑投予病患。

27. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑包含至少一種另外的醫藥活性化合物。

28. 如申請專利範圍第 27 項之用途，其中該另外的

(14)

醫藥活性化合物係選自包含膽鹼能拮抗劑、腎上腺能拮抗劑或激動劑、後葉加壓素激動劑、神經激肽拮抗劑、鉀通道活化劑、止痛劑、NO 供體、 Ca^{2+} 調節劑、鎮痙劑、肌肉鬆弛劑（以肉毒桿菌毒素較佳）、5HT 再攝入抑制劑、嘌呤能受體拮抗劑、PDE 抑制劑及 VR1 調節劑之群組。

29. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中激肽拮抗劑及/或至少一種另外的醫藥活性化合物係以醫藥上可接受之鹽、酯、醯胺、前體藥物或醫藥活性溶劑化物存在。

30. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中激肽拮抗劑被代謝成一或多種醫藥活性分子。

31. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑包含醫藥上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

32. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑包含許多特徵化劑量及/或投藥劑型。

33. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之用途，其中該藥劑被用於治療及/或預防在動物中的膀胱功能障礙。

圖 1

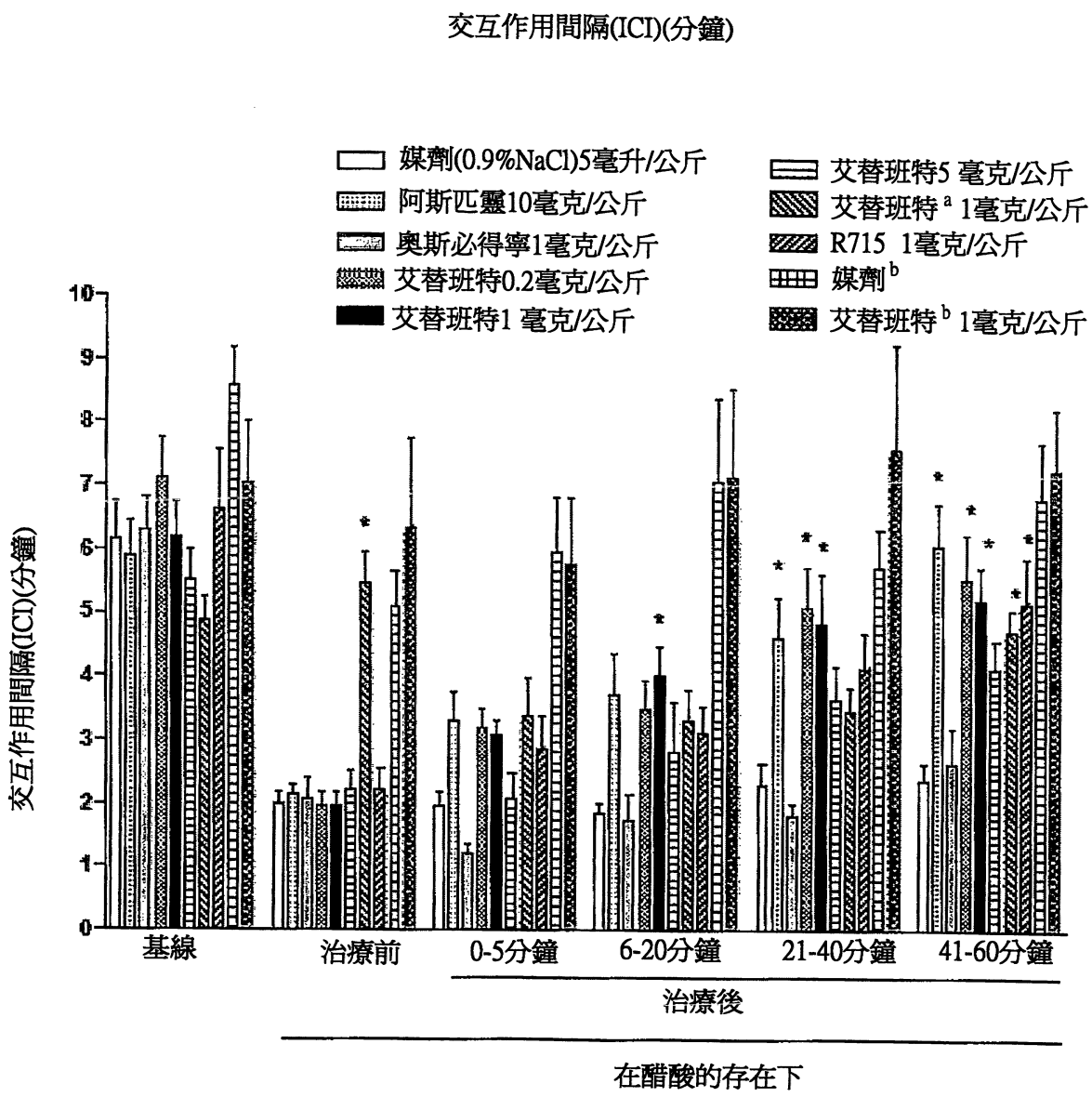
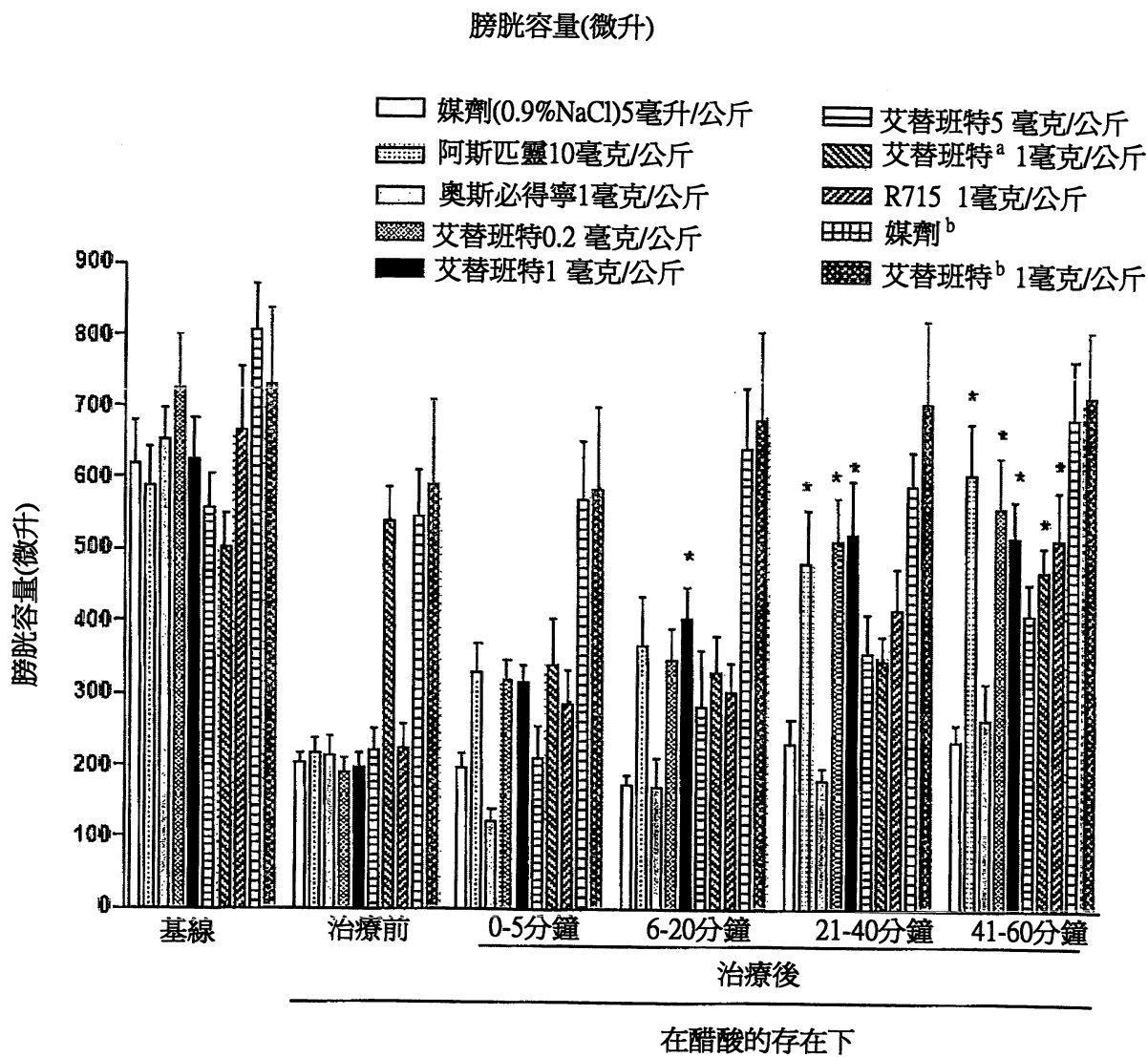
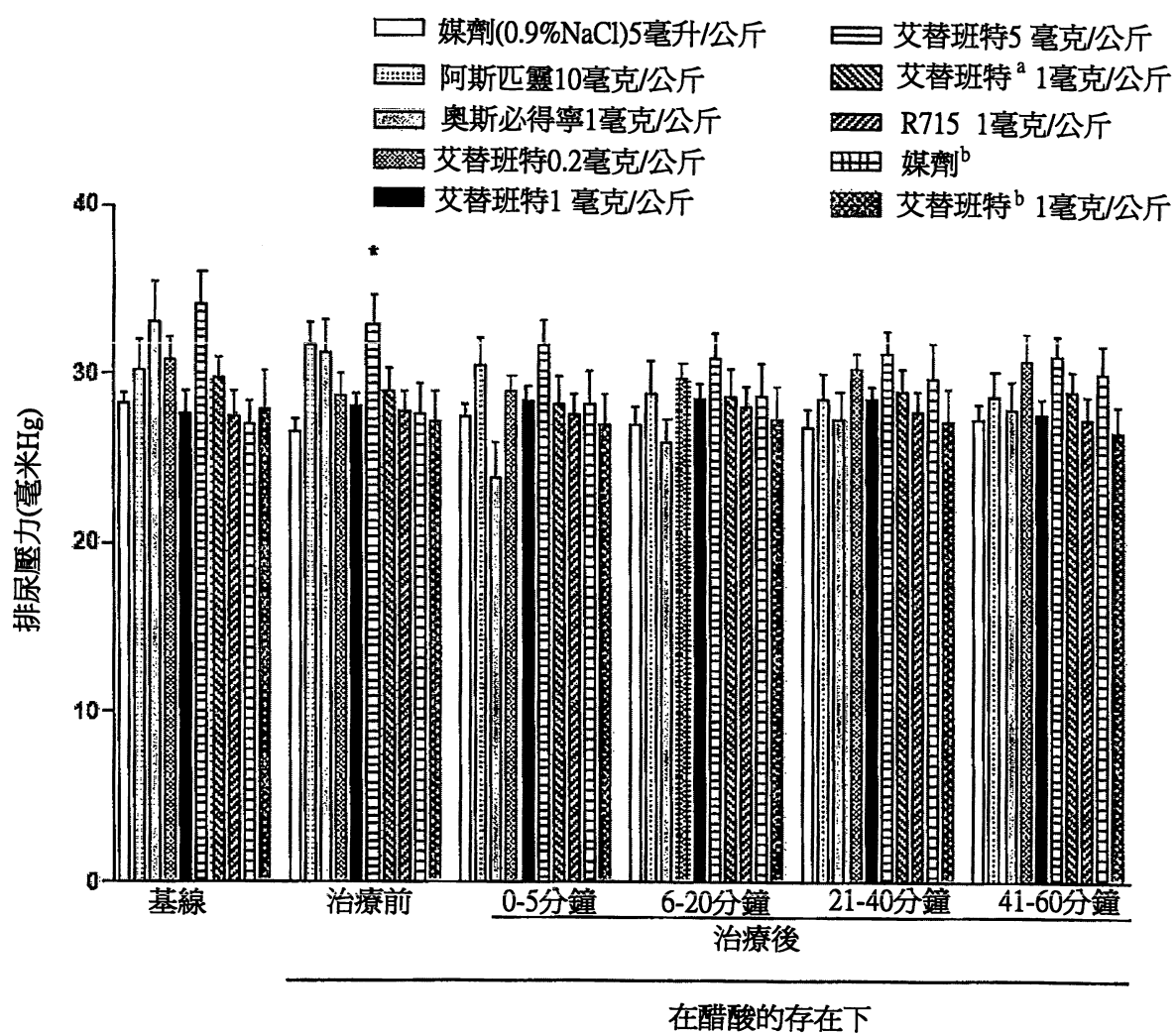


圖2



排尿壓力(毫米Hg)



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無