

[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 200480004903.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 3 月 29 日

[11] 公开号 CN 1753661A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.2.24

[21] 申请号 200480004903.1

[30] 优先权

[32] 2003.2.24 [33] US [31] 60/449,953

[32] 2003.2.25 [33] US [31] 60/450,500

[32] 2003.2.25 [33] US [31] 60/450,499

[32] 2003.2.28 [33] US [31] 60/451,326

[32] 2003.4.21 [33] US [31] 60/464,813

[32] 2003.4.21 [33] US [31] 60/464,811

[32] 2003.4.21 [33] US [31] 60/464,812

[32] 2003.4.21 [33] US [31] 60/464,815

[86] 国际申请 PCT/US2004/005755 2004.2.24

[87] 国际公布 WO2004/075856 英 2004.9.10

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.23

[71] 申请人 美国诺华卡迪亚公司

地址 美国加利福尼亚州圣地亚哥

[72] 发明人 劳伦·奥苏克 霍华德·C·迪奇

肯尼斯·J·威德 罗兰·布朗兹

斯科特·汤姆森

权利要求书 6 页 说明书 17 页

[74] 专利代理机构 深圳创友专利商标代理有限公司

代理人 江耀纯

[54] 发明名称

用于治疗心脏及肾脏疾病的腺苷 A1 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明揭示一种医药组合物，其包含一 β -阻断剂与一腺苷 A1 受体拮抗剂(AA1RA)、一血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂与一腺苷 A1 受体拮抗剂(AA1RA)、及一血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)与一腺苷 A1 受体拮抗剂(AA1RA)。本发明也揭示治疗心血管疾病、肾脏疾病、碱中毒或糖尿病性肾病的方法，其包含确定一患者需要所述治疗，并给予所述患者本文揭示的医药组合物。

1. 一种医药组合物，其特征在于：所述药物组合物包含一 β -阻断剂 (beta-blocker) 与一腺苷 A_1 受体拮抗剂 (adenosine A_1 receptor antagonist, AA_1RA)。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其特征在于：所述的 β -阻断剂选自由下列各物组成的群组：盐酸醋丁洛尔 (acebutolol hydrochloride)、阿替洛尔 (atenolol)、盐酸倍他洛尔 (betaxolol hydrochloride)、富马酸比索洛尔 (bisoprolol fumarate)、盐酸卡替洛尔 (carteolol hydrochloride)、盐酸艾司洛尔 (esmolol hydrochloride)、美托洛尔 (metoprolol)、酒石酸美托洛尔 (metoprolol tartrate)、纳多洛尔 (nadolol)、硫酸喷布洛尔 (penbutolol sulfate)、吲哚洛尔 (pindolol)、盐酸普萘洛尔 (propranolol hydrochloride)、琥珀酸盐及马来酸噻吗洛尔 (timolol maleate)，或其医药学上可接受的盐、前体药物 (prodrug)、酯或酰胺。

3. 一种医药组合物，其特征在于：所述药物组合物包含一血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 抑制剂与一腺苷 A_1 受体拮抗剂 (AA_1RA)。

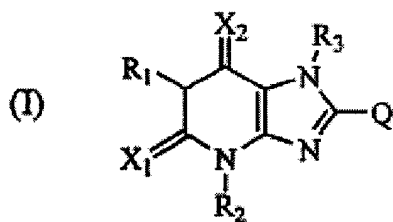
4. 一种医药组合物，其特征在于：所述药物组合物包含一血管紧张素 II 受体阻断剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 与一腺苷 A_1 受体拮抗剂 (AA_1RA)。

5. 一种医药组合物，其特征在于：所述医药组合物包含一血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、一血管紧张素 II 受体阻断剂 (ARB) 与一腺苷 A_1 受体拮抗剂 (AA_1RA)。

6. 根据权利要求 3 所述的组合物，其特征在于：所述的 ACE 抑制剂选自由下列各物组成的群组：赖诺普利 (lisinopril)、依那普利 (enalapril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril)、苯那普利 (benazepril)、卡托普利 (captopril)、福辛普利 (fosinopril)、莫昔普利 (moexipril)、群多普利 (trandolapril) 及培哚普利 (perindopril)，或其医药学上可接受的盐、前体药物、酯或酰胺。

7. 根据权利要求 4 所述的组合物，其特征在于：所述的 ARB 选自由下列各物组成的群组：氯沙坦 (losartan)、依贝沙坦 (irbesartan)、坎地沙坦 (candesartan)、替米沙坦 (telmisartan)、艾泼沙坦 (eposartan) 及缬沙坦 (valsartan)。

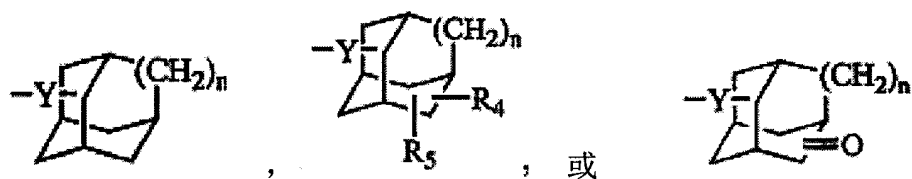
8. 根据权利要求 1、3 或 4 中任一权利要求所述的组合物，其特征在于：所述的 AA_1RA 为式 I 的黄嘌呤衍生物化合物 (xanthine-derivative compound) 或其医药学上可接受的盐，



其中

X_1 与 X_2 各自独立表示氧或硫；

Q 表示：



其中 Y 表示一单键或具有 1 到 4 个碳原子的亚烷基，n 表示 0 或 1；

R_1 与 R_2 各自独立表示氢、低碳烷基、烯丙基、炔丙基或羟基取代、氧取代或未取代的低碳烷基，且 R_3 表示氢或低碳烷基，或者

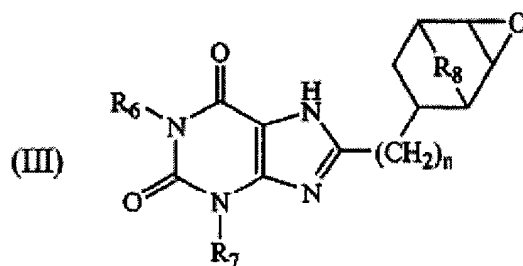
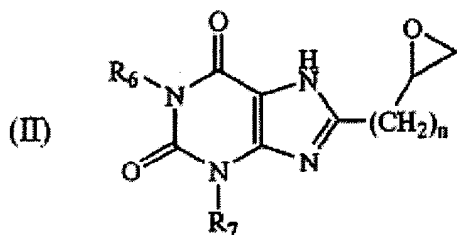
R_4 与 R_5 相同或不同并各自表示氢或羟基，且当 R_4 与 R_5 均为氢时， R_1 与 R_2 中至少一个为羟基取代或氧取代的低碳烷基，

但是当 Q 为



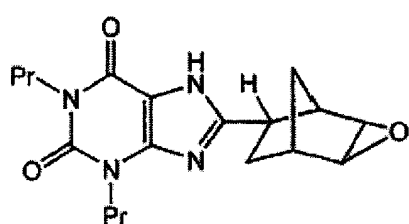
时，则 R_1 、 R_2 及 R_3 不同时为甲基，

或其中所述的 AA_1RA 为式 II 或式 III 的黄嘌呤环氧衍生物化合物，或其医药学上可接受的盐，

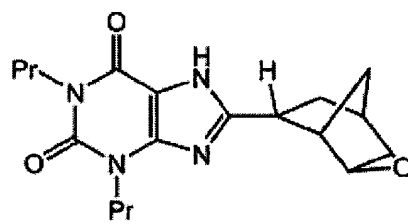


其中 R_6 与 R_7 相同或不同，并可为氢或一组 1-4 个碳原子的烷基， R_8 为氧或 $(CH_2)_{1-4}$ ，且 $n=0-4$ 。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物, 其特征在于: 所述的 AA₁RA 选自由下列各物组成的群组: 8-(降金刚烷-3-基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(noradamantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthine); 1,3-二烯丙基-8-(3-降金刚烷基)黄嘌呤 (1,3-Diallyl-8-(3-noradamantyl)xanthine)、3-烯丙基-8-(3-降金刚烷基)-1-炔丙基黄嘌呤 (3-allyl-8-(3-noradamantyl)-1-propargylxanthine)、8-(反-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1,3-dipropylxanthine)、8-(顺-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(cis-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1,3-dipropylxanthine)、8-(反-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-1-(2-氧代丙基)-3-丙基黄嘌呤 (8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1-(2-oxopropyl)-3-propylxanthine)、1-(2-羟丙基)-8-(反-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-3-丙基黄嘌呤 (1-(2-hydroxypropyl)-8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-3-propylxanthine)、



及



或其医药学上可接受的盐。

10. 一种治疗心血管疾病的方法, 其特征在于: 包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者根据权利要求 1 所述的医药组合物。

11. 根据权利要求 10 所述的方法, 其特征在于: 所述心血管疾病为充血性心力衰竭、高血压、无症状性左心室功能障碍或冠状动脉疾病。

12. 根据权利要求 10 所述的方法, 其特征在于: 所述患者需要降低后负荷 (after-load)。

13. 根据权利要求 10 所述的方法, 其特征在于: 所述患者需要额外的利尿治疗或利尿治疗难以医治所述患者。

14. 一种治疗心血管疾病或肾脏疾病的方法, 其特征在于: 包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者根据权利要求 3 至 5 中任一权利要求所述的医药组合物。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其特征在于: 所述患者患有选自充血性心力衰竭、高血压、无症状性左心室功能障碍或急性心肌梗塞的心血管疾病, 或其中所述的患者需要降低后负荷, 或其中利尿治疗难以医治所述患者。

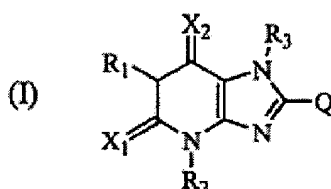
16. 根据权利要求 14 所述的方法, 其特征在于: 所述的肾脏疾病为肾脏肥大、肾脏增生、微量蛋白尿、蛋白尿、糖尿病性肾病、造影剂介导的肾病、毒素诱导的肾脏损伤或氧自由基介导的肾病。

17. 一种治疗碱中毒的方法, 其特征在于: 包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者一腺苷 A_1 受体拮抗剂 (AA_1RA)。

18. 根据权利要求 17 所述的方法, 其特征在于: 所述的碱中毒为代谢性碱中毒或呼吸性碱中毒。

19. 根据权利要求 17 所述的方法, 其特征在于: 所述的患者具有水肿、处于利尿治疗中或患有通过所述患者的上胃肠道的酸损失。

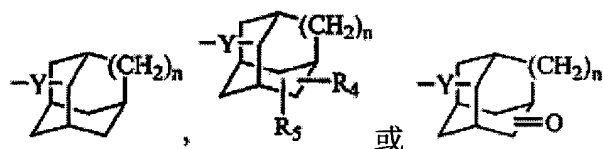
20. 根据权利要求 17 所述的方法, 其特征在于: 所述的 AA_1RA 为式 I 的黄嘌呤衍生物化合物或其医药学上可接受的盐,



其中

X_1 与 X_2 各自独立表示氧或硫;

Q 表示:



其中 Y 表示一单键或具有 1 到 4 个碳原子的亚烷基, n 表示 0 或 1;

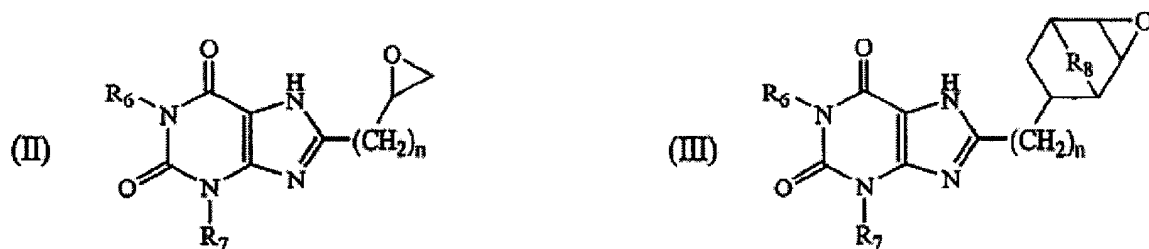
R_1 与 R_2 各自独立表示氢、低碳烷基、烯丙基、炔丙基或羟基取代、氧取代或未取代的低碳烷基, 且 R_3 表示氢或低碳烷基, 或者

R_4 与 R_5 相同或不同并各自表示氢或羟基, 且当 R_4 与 R_5 均为氢时, R_1 与 R_2 中至少一个为羟基取代或氧取代的低碳烷基, 但是当 Q 为



时, 则 R_1 、 R_2 与 R_3 不同时为甲基,

或其中所述的 AA_1RA 为式 II 或式 III 的黄嘌呤环氧衍生物化合物, 或其医药学上可接受的盐,

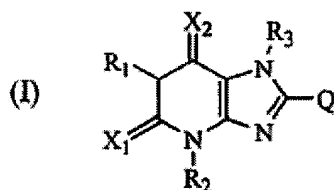


其中 R_6 与 R_7 相同或不同, 并可为氢或一组 1 到 4 个碳原子的烷基, R_8 为氧或 $(CH_2)_{1-4}$, 且 $n=0-4$ 。

21. 一种治疗糖尿病性肾病的方法, 其特征在于: 包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者一腺苷 A_1 受体拮抗剂 (AA_1RA)。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其特征在于: 所述的患者为前期糖尿病或为早期糖尿病。

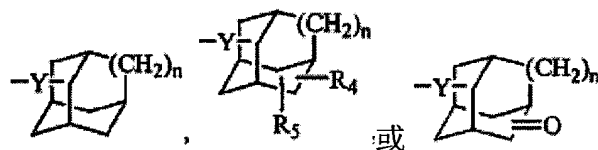
23. 根据权利要求 21 所述的方法, 其特征在于: 所述的 AA_1RA 为式 I 的黄嘌呤衍生物化合物或其医药学上可接受的盐,



其中

X_1 与 X_2 各自独立表示氧或硫;

Q 表示:



其中 Y 表示一单键或具有 1 到 4 个碳原子的亚烷基, n 表示 0 或 1;

R_1 与 R_2 各自独立表示氢、低碳烷基、烯丙基、炔丙基或羟基取代、氧取代或未取代的低碳烷基, 且 R_3 表示氢或低碳烷基, 或者

R_4 与 R_5 相同或不同并各自表示氢或羟基, 且当 R_4 与 R_5 均为氢时, R_1 与 R_2 中至少一个为羟基取代或氧取代的低碳烷基, 但是当 Q 为



时, 则 R_1 、 R_2 与 R_3 不同时为甲基,

或其中所述的 AA₁RA 为式 II 或式 III 的黄嘌呤环氧衍生物化合物, 或其医药学上可接受的盐,



其中 R₆ 与 R₇ 相同或不同, 并可为氢或一组 1 到 4 个碳原子的烷基, R₈ 为氧或 (CH₂)₁₋₄, 且 n=0-4。

24. 根据权利要求 21 所述的方法, 其特征在于: 进一步包含给予一选自由下列各物组成的群组的化合物: 蛋白激酶 C 抑制剂、组织增生抑制剂、抗氧化剂、糖基化抑制剂及内皮素 B 受体抑制剂。

25. 根据权利要求 21 所述的方法, 其特征在于: 所述的治疗包含预防、逆转或改善选自由下列组成的群组的疾病: 肾脏肥大、肾脏增生、微量蛋白尿及蛋白尿。

用于治疗心脏及肾脏疾病的腺苷 A1 受体拮抗剂

相关申请

本专利申请要求 Dittrich 等人 2003 年 2 月 24 日申请的名为“使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂与腺苷 A1 受体拮抗剂及 β -阻断剂治疗疾病的方法”(METHOD OF TREATMENT OF DISEASE USING AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR OR AN ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER AND AN ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-BLOCKER) 的第 60/449,953 号美国临时专利申请; Dittrich 等人 2003 年 2 月 25 日申请的名为“使用腺苷 A1 受体拮抗剂及 β -阻断剂治疗疾病的方法”(METHOD OF TREATMENT OF DISEASE USING AN ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-BLOCKER) 的第 60/450,499 号美国临时专利申请; Dittrich 等人 2003 年 2 月 25 日申请的名为“在前期糖尿病患者及早期糖尿病中使用腺苷 A1 受体拮抗剂以预防糖尿病性肾病”(USE OF ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONISTS IN PRE-DIABETIC PATIENTS AND EARLY DIABETES MELLITUS FOR THE PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY) 的第 60/450,500 号美国临时专利申请; Dittrich 等人 2003 年 2 月 28 日申请的名为“使用腺苷 A1 受体拮抗剂治疗碱中毒的方法”(METHOD OF TREATING ALKALOSIS USING ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONISTS) 的第 60/451,326 号美国临时专利申请; Dittrich 等人 2003 年 4 月 21 日申请的名为“使用腺苷 A1 受体拮抗剂治疗碱中毒的方法”(METHOD OF TREATING ALKALOSIS USING ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONISTS) 的第 60/464,811 号美国临时专利申请; Dittrich 等人 2003 年 4 月 21 日申请的名为“使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂与腺苷 A1 受体拮抗剂及 β -阻断剂治疗疾病的方法”(METHOD OF TREATMENT OF DISEASE USING AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR OR AN ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER AND AN ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-BLOCKER) 的第 60/464,812 号美国临时专利申请; Dittrich 等人 2003 年 4 月 21 日申请的名为“腺苷 A1 受体拮抗剂在前期糖尿病患者及早期糖尿病中用于预防糖尿病性肾病的用途”(USE OF ADENOSINE A1 RECEPTOR ANTAGONISTS IN PRE-DIABETIC PATIENTS AND EARLY DIABETES MELLITUS

FOR THE PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY)的第 60/464,813 号美国临时专利申请; 及 Dittrich 等人 2003 年 4 月 21 日申请的名为“使用腺苷 A₁ 受体拮抗剂与 β -阻断剂治疗疾病的方法”(METHOD OF TREATMENT OF DISEASE USING AN ADENOSINE A₁ RECEPTOR ANTAGONIST AND A BETA-BLOCKER)的第 60/464,815 号美国临时专利申请的优先权; 所有临时专利申请的全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及医药组合物, 其包含一单独或与其他药品组合的腺苷 A₁ 受体拮抗剂, 以及用所述组合物治疗患有心脏疾病及/或肾衰竭的患者的方法。

背景技术

发明内容

本发明揭示一种医药组合物, 其包含一 β -阻断剂 (beta-blocker) 与一腺苷 A₁ 受体拮抗剂 (adenosine A₁ receptor antagonist, AA₁RA)。

另外, 本发明揭示一种医药组合物, 其包含一血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 抑制剂与一腺苷 A₁ 受体拮抗剂 (AA₁RA)。

此外, 本发明揭示一种医药组合物, 其包含一血管紧张素 II 受体阻断剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 与一腺苷 A₁ 受体拮抗剂 (AA₁RA)。

本发明也揭示一种治疗心血管疾病或肾脏疾病的方法, 其包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者本文揭示的医药组合物。

本文揭示治疗碱中毒的方法, 其包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者腺苷 A₁ 受体拮抗剂 (AA₁RA)。本发明也揭示包含 AA₁RA 的医药组合物。

本文揭示治疗糖尿病性肾病的方法, 其包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者腺苷 A₁ 受体拮抗剂 (AA₁RA)。本发明也揭示包含 AA₁RA 的医药组合物。

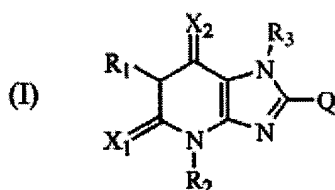
具体实施方式

AA₁RA

本揭示内容的方面涉及单独或与一种或一种以上其他药品组合来使用 AA₁RA 治疗各种疾病的方法。尽管当前许多 AA₁RA 不能作为治疗剂购得, 但其在此项技术中已为我们所知。AA₁RA 选择性地对抗腺苷的 A₁ 受体。大多数已知的 AA₁RA 为黄嘌呤的衍生物并且包括如 1,3-二丙基-8-{3-氧杂三环 [3.1.2.0.^{2,4}]辛-6(7)-基}黄嘌呤 (1,3-dipropyl-8-{3-oxatricyclo[3.1.2.0.^{2,4}]oct-6(7)-yl}xanthine) (也称作 1,3-二丙基-8-[5,6-外-

环氧-2(S)降冰片基]黄嘌呤 (1,3-dipropyl-8-[5,6-exo-epoxy-2(S) norbornyl]xanthine)、ENX、CVT-124 及 BG9719)、8-(3-降金刚烷基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(3-noradamantyl)-1,3-dipropylxanthine) (也称作 KW-3902)、茶碱及咖啡因的化合物。第 5,446,046、5,631,260 及 5,668,139 号美国专利中揭示了其他 AA₁RA, 所有专利的说明书的全文 (包括所有附图) 以引用的方式并入本文中。本发明的范畴包括所有那些现在已知的 AA₁RA 及所有那些将来待发现的 AA₁RA。

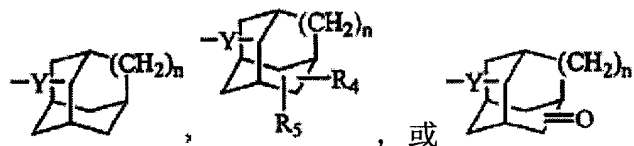
本文揭示的医药组合物或方法中使用的 AA₁RA 可为黄嘌呤衍生物化合物。所述黄嘌呤衍生物化合物可为式 I 的化合物或其医药学上可接受的盐,



其中

X₁ 与 X₂ 各自独立表示氧或硫;

Q 表示:



其中 Y 表示一单键或具有 1 到 4 个碳原子的亚烃基, n 表示 0 或 1;

R₁ 与 R₂ 各自独立表示氢、低碳烷基、烯丙基、炔丙基或羟基取代、氧取代或未取代的低碳烷基, 且 R₃ 表示氢或低碳烷基, 或者

R₄ 与 R₅ 相同或不同并各自表示氢或羟基, 且当 R₄ 与 R₅ 均为氢时, R₁ 与 R₂ 中至少一个为羟基取代或氧取代的低碳烷基,

但是当 Q 为



时, 则 R₁、R₂ 与 R₃ 不同时为甲基。

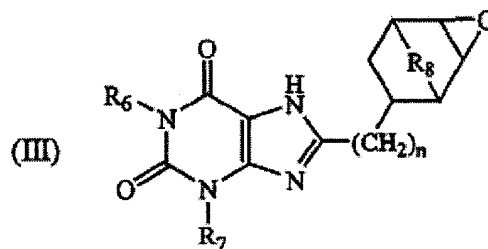
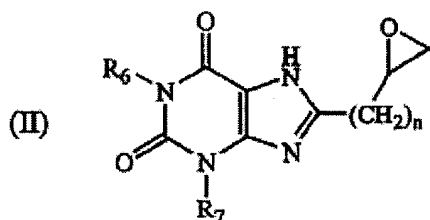
在一些实施例中, 式 I 化合物中的 R₁ 与 R₂ 均为低碳烷基且 R₃ 为氢; 且 X₁ 与 X₂ 均为氧。在其他实施例中, R₁、R₂ 及 R₃ 独立表示氢或低碳烷基。在另外其他实施例中, R₁ 与 R₂ 各自独立表示烯丙基或炔丙基且 R₃ 表示氢或低碳烷基。在某些实施例中, X₁ 与 X₂ 均为氧且 n 为 0。

在一些实施例中, R_1 为羟基取代、氧取代或未取代的丙基; R_2 为羟基取代或未取代的丙基; 且 Y 为一单键。在其他实施例中, R_1 为丙基、2-羟基丙基、2-氧代丙基或 3-氧代丙基; R_2 为丙基、2-羟基丙基或 3-羟基丙基。

在一些实施例中, Q 为 , 而在其他实施例中, Q 为 。在其他实施例中, Q 为 9-羟基、9-氧代或 6-羟基取代 3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基 (3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl) 或 3-羟基-1-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基 (3-hydroxy-1-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decyl)。

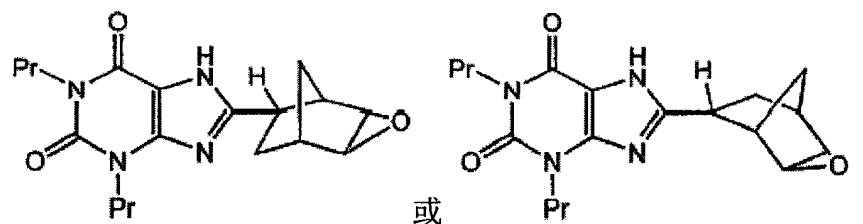
在某些实施例中, 所述 AA₁RA 选自由下列各物组成的群组: 8-(降金刚烷-3-基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(noradamantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthine)、1,3-二烯丙基-8-(3-降金刚烷基)黄嘌呤 (1,3-Diallyl-8-(3-noradamantyl)xanthine)、3-烯丙基-8-(3-降金刚烷基)-1-炔丙基黄嘌呤 (3-allyl-8-(3-noradamantyl)-1-propargylxanthine)、8-(反-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1,3-dipropylxanthine)、8-(顺-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-1,3-二丙基黄嘌呤 (8-(cis-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1,3-dipropylxanthine)、8-(反-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-1-(2-氧代丙基)-3-丙基黄嘌呤 (8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1-(2-oxopropyl)-3-propylxanthine) 及 1-(2-羟丙基)-8-(反-9-羟基-3-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基)-3-丙基黄嘌呤 (1-(2-hydroxypropyl)-8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-3-propylxanthine), 或其医药学上可接受的盐。

在其他实施例中, 所述 AA₁RA 为式 II 或式 III 的黄嘌呤环氧衍生物化合物, 或其医药学上可接受的盐,



其中 R_6 与 R_7 相同或不同, 并且可为氢或一组 1 到 4 个碳原子的烷基, R_8 为氧或 $(CH_2)_{1-4}$, 且 $n=0-4$ 。

所述黄嘌呤环氧衍生物化合物可为



与 β -阻断剂的组合

本发明的方面涉及使用 β -阻断剂与腺苷 A_1 受体拮抗剂（或 AA_1RA ）的组合物治疗心血管疾病。在如充血性心力衰竭、高血压、无症状性左心室功能障碍或冠状动脉疾病的心血管疾病的治疗中，这些化合物中的每一种均已单独显示出稍微有些效果。

许多 β -阻断剂可以购得。这些化合物包括（但不限于）盐酸醋丁洛尔（acebutolol hydrochloride）、阿替洛尔（atenolol）、盐酸倍他洛尔（betaxolol hydrochloride）、富马酸比索洛尔（bisoprolol fumarate）、盐酸卡替洛尔（carteolol hydrochloride）、盐酸艾司洛尔（esmolol hydrochloride）、美托洛尔（metoprolol）、酒石酸美托洛尔（metoprolol tartrate）、纳多洛尔（nadolol）、硫酸喷布洛尔（penbutolol sulfate）、吲哚洛尔（pindolol）、盐酸普萘洛尔（propranolol hydrochloride）、琥珀酸盐及马来酸噻吗洛尔（timolol maleate）。 β -阻断剂一般为 β_1 及/或 β_2 肾上腺素受体阻断剂，其减少由 β 肾上腺素受体激动剂引起的正性变时作用、正性肌力作用、支气管扩张及血管扩张反应。本发明的范畴包括所有那些现在已知的 β -阻断剂及所有那些将来待发现的 β -阻断剂。

在以单独的药物治疗某些病症时会遇到一个重要问题，患者在一段时间的治疗后变得难以治疗，即患者开始对药物越来越少反应直至根本不反应。此问题在患有例如充血性心力衰竭，并以利尿剂进行治疗的患者中非常普遍。

单独的利尿剂对肾单位的一个特定部分起作用，如近端小管、亨利氏袢（loop of henle）或远端小管。利尿剂增加尿量的一个机制为其抑制流过肾单位的钠及伴随的水的再吸收。因而，举例而言，髓袢利尿剂（loop diuretic）会抑制亨利氏袢中的再吸收作用。结果，更高浓度的钠向下流至远端小管。最初此会导致更多的尿量，因此具有利尿作用。然而，小管的远端部分识别出钠浓度的增加且肾以两种方式起反应：一种是在别处增加肾单位中钠的再吸收；另一种是通过腺苷 A_1 受体反馈给输入小动脉，在那里发生血管收缩。此反馈机制被称作管球反馈（tubuloglomerular feedback, TGF）。此血管收缩导致肾血流量的减少及肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR）的减少。随着时间的推移，这两个机制导致利尿作用的降低及肾功能的恶化。此若干现象的顺序推动疾病的发展。

本发明者已经发现 AA_1RA 与 β -阻断剂的组合有益于充血性心力衰竭（congestive heart failure, CHF）或高血压，或本文所述的其他任一种征候。已知 β -阻断剂具有抗高血

压的效果。尽管他们作用的确切机制还未知，但已经提出可能的机制，如减少心输出量、减少血浆肾素活性及中枢神经系统抗交感神经作用。根据各种临床研究，给予高血压患者 β -阻断剂最初显然会导致心输出量的减少、很小的血压即时变化及计算出的外周阻力的增加。随着继续给药，血压在几天内降低，心输出量依然降低且外周阻力降至治疗前水平。高血压患者的血浆肾素活性也明显降低，此将会对肾素血管紧张素系统有一抑制作用，因而降低后负荷并使得更有效地促进心脏功能。这些化合物的使用已经显示出可增加患有CHF或高血压的患者的生存率。所述化合物现在为治疗CHF与高血压的标准药物的一部分。

AA₁RA对CHF患者的肾输入小动脉起作用，产生血管舒张并因此改善肾血流量。它们也阻断由上述腺苷（通过A₁受体）介导的TGF机制。此最终使得GFR增加并且肾功能改善。另外，AA₁RA抑制近端小管中钠的再吸收（并因而抑制水的再吸收），其导致利尿。

本文描述的本发明的组合协同作用以进一步改善高血压或CHF患者的病症。特别在盐敏感性高血压患者中，AA₁RA的利尿作用与 β 肾上腺素能受体的阻断一起通过两种不同的机制降低血压，他们的作用建立在彼此之上。另外，大部分CHF患者也需要额外的利尿剂。通过改善肾血流量及肾功能，所述组合使得其他更多远端起作用的利尿剂的更大的功效做准备。

β -阻断剂在高血压的治疗中非常确定。AA₁RA的添加将通过其抑制流过近端小管的钠的再吸收的利尿作用进一步治疗高血压。另外，因为许多高血压患者为钠敏感性，故添加AA₁RA至 β -阻断剂将导致进一步的血压降低。AA₁RA作用于管球反馈（tubuloglomerular feedback）会进一步改善肾功能从而导致更强的利尿及更低的血压。

因而，本揭示内容的一方面涉及一种包含一 β -阻断剂与一腺苷A₁受体拮抗剂（AA₁RA）的医药组合物。所述 β -阻断剂可选自由下列各物组成的群组：盐酸醋丁洛尔、阿替洛尔、盐酸倍他洛尔、富马酸比索洛尔、盐酸卡替洛尔、盐酸艾司洛尔、美托洛尔、酒石酸美托洛尔、纳多洛尔、硫酸喷布洛尔、吲哚洛尔、盐酸普萘洛尔、琥珀酸盐及马来酸噻吗洛尔，或其医药学上可接受的盐、前体药物、酯或酰胺。然而，包含其他 β -阻断剂也在本发明的范畴之内。

本揭示内容的另一方面涉及一种治疗心血管疾病或肾脏疾病的方法，其包含确定一患者需要所述治疗，并给予所述患者本文描述的医药组合物。在某些实施例中，所述患者可能是哺乳动物，所述哺乳动物可选自由下列各动物组成的群组：小鼠类、大鼠类、兔类、豚鼠类、犬类、猫类、绵羊类、山羊类、母牛类、灵长类（如猴子、黑猩猩及猿）及人类。在

一些实施例中，所述患者为人类。

在一些实施例中，给药步骤包含几乎同时给予所述的 β -阻断剂及所述的 AA_1RA 。这些实施例包括 AA_1RA 与 β -阻断剂在相同的可给予的组合物中的实施例，即含有两种化合物的一单一片剂、丸剂或胶囊，或一单一静脉内注射溶液，或一单一可饮用溶液，或一单一糖衣配方或药膏。所述实施例也包括每一化合物在可分开给予的组合物中的实施例，但指导患者几乎同时服用所述分开的组合物，即在服用一个丸剂后立刻服用另一丸剂或在注射一种化合物后立刻注射另一种化合物等。

在其他实施例中，给药步骤包含首先给予 β -阻断剂与 AA_1RA 中的一种紧接着给予 β -阻断剂与 AA_1RA 中的另一种。在这些实施例中，可给予患者一包含所述化合物中的一种的组合物，紧接着在某段时间（几分钟或几小时）之后给予另一包含所述化合物中的另一种的组合物。这些实施例中也包括以常规或连续为基础给予患者一包含所述化合物中的一种的组合物，同时偶尔接受包含另一种化合物的组合物的实施例。

本发明方法希望提供对于心血管疾病的治疗，其可包括充血性心力衰竭、高血压、无症状性左心室功能障碍、心房纤维性颤动、其他药征（modality）难以治疗的心率失常、复发性室性心动过速、复发性心室纤维性颤动、冠状动脉疾病或急性心肌梗塞。在一些情况下，患有心血管疾病的患者需要降低后负荷。本发明方法也适于为这些患者提供治疗。

本发明另一方面涉及一种医药组合物，其包含一种如上所述的 AA_1RA 与 β -阻断剂的组合，以及生理学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂或其组合。

与血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素II受体阻断剂的组合

本发明的方面涉及使用腺苷 A_1 受体拮抗剂（或 AA_1RA ）与血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂或血管紧张素II受体阻断剂（ARB）的组合来治疗肾脏及/或心脏疾病。在如充血性心力衰竭、高血压、无症状性左心室功能障碍或急性心肌梗塞的心脏疾病或如糖尿病性肾病、造影剂介导的肾病、毒素诱导的肾脏损伤或氧自由基介导的肾病的肾脏疾病的治疗中，这些化合物中的每一种均已单独显示出稍微有些效果。

许多ACE抑制剂可以购得。这些化学结构有些相似的化合物包括赖诺普利（lisinopril）、依那普利（enalapril）、喹那普利（quinapril）、雷米普利（ramipril）、苯那普利（benazepril）、卡托普利（captopril）、福辛普利（fosinopril）、莫昔普利（moexipril）、群多普利（trandolapril）及培哚普利（perindopril）。ACE抑制剂一般为抑制血管紧张素转化酶的作用的化合物，此血管紧张素转化酶可将血管紧张素I转化为血管紧张素II。本发明的范畴包括所有那些现在已知的ACE抑制剂及所有那些将来待发现的ACE抑制剂。

许多ARB也可以购得或在此项技术中已知。这些化合物包括氯沙坦（losartan）、依

贝沙坦 (irbesartan)、坎地沙坦 (candesartan)、替米沙坦 (telmisartan)、艾泼沙坦 (eposartan) 及缬沙坦 (valsartan)。ARB 通过松弛血管来降低血压。此使得血液更好地流动。ARB 的功能源于其阻断血管紧张素 II 的结合的能力, 此结合通常会引起血管收缩。本发明的范畴包括所有那些现在已知的 ARB 与所有那些将来待发现的 ARB。

本发明者已经发现 AA_1RA 与 ACE 抑制剂或 ARB 的组合有益于充血性心力衰竭 (CHF) 或高血压。ACE 抑制剂与 ARB 在 CHF 中的使用依赖于肾素-血管紧张素系统的抑制。这些化合物会降低后负荷, 因而使得更有效地促进心脏功能。另外, 肾功能为“正常化”的或改善的, 使得患者可更有效地消除过量的液体。这些化合物的使用已经显示出可增加患有 CHF 或高血压的患者的生存率。所述化合物现在为治疗 CHF 与高血压的标准药物的一部分。

本文描述的本发明的组合协同作用以进一步改善肾功能, 用以持续利尿。另外, 大部分 CHF 患者也需要额外的利尿剂。所述组合通过改善肾血流量及肾功能使得其他更多远端起作用的利尿剂产生更大功效。

ACE 抑制剂和 ARB 在通过肾素-血管紧张素系统起作用的高血压的治疗中均为非常确定。 AA_1RA 的添加将通过其抑制流过近端小管的钠的再吸收的利尿作用进一步治疗高血压。另外, 因为许多高血压患者为钠敏感性, 故添加 AA_1RA 至 ACE 抑制剂或 ARB 中会导致进一步的血压降低。 AA_1RA 作用于管球反馈会进一步改善肾功能从而导致更强的利尿与更低的血压。

ACE 抑制剂与 ARB 也为我们所知可预防由免疫抑制剂、环孢菌素 A 所诱导的肾损伤。然而尽管他们均可使用, 仍存在肾损伤作用。本发明者已经发现 ACE 抑制剂及 ARB 与 AA_1RA 组合将更有效地预防药物诱导的肾毒性, 如由环孢菌素 A、(碘化的) 造影剂及氨基糖苷类抗生素诱导的肾毒性。在此背景下存在可被两种化合物最小化的肾血管收缩。另外, 在腺苷 A_1 受体拮抗剂存在的背景下, 环孢菌素对于肾小管上皮细胞的直接负性作用较不显著, 在此阻断中 A_1 受体减少主动进程。此外, 存在更少的对肾小管上皮细胞有害的氧化副产物。另外, 在肾毒性药物存在的背景下, AA_1RA 的阻断对于管球反馈机制的抑制作用有助于保持功能。

通过蛋白尿的测量, ACE 抑制剂及 ARB 有益于预防糖尿病患者中肾功能障碍的恶化已为我们所知。一旦糖尿病开始, 糖尿逐渐形成且肾开始主动再吸收葡萄糖, 尤其是通过近曲小管。此主动进程可导致氧化应激并开始糖尿病性肾病的疾病进程。此进程的早期表现为肾肥厚及肾增生。最后, 肾开始表现出其他病征, 如微量蛋白尿及衰退的肾功能。假设通过腺苷 A_1 受体部分地调节葡萄糖的主动再吸收。通过 AA_1RA 阻断此进程会限

制或预防糖尿病患者中表现出的早期损害。

如本文所揭示的 AA_1RA 与 ACE 抑制剂或 ARB 的组合起作用以限制糖尿病患者中肾脏的早期和继发的损害。在诊断为糖尿病时给予本发明揭示的组合或一检测到危险患者（代谢综合症）中的糖尿就给予本发明揭示的组合。使用本发明组合的长期治疗包括每日给予本文所述的医药组合物。

因而，本发明一方面涉及一种包含血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂与腺苷 A_1 受体拮抗剂（ AA_1RA ）的医药组合物。所述 ACE 抑制剂可选自由下列各物组成的群组：赖诺普利、依那普利、喹那普利、雷米普利、苯那普利、卡托普利、福辛普利、莫昔普利、群多普利及培哌普利，或其医药学上可接受的盐、前体药物、酯或酰胺。然而，包含其他 ACE 抑制剂也在本发明的范畴之内。

本发明另一方面涉及一种包含血管紧张素 II 受体阻断剂（ARB）与腺苷 A_1 受体拮抗剂（ AA_1RA ）的医药组合物。所述 ARB 可选自由下列各物组成的群组：氯沙坦、依贝沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、艾泼沙坦及缬沙坦，或其医药学上可接受的盐、前体药物、酯或酰胺。然而，包含其他 ARB 也在本发明的范畴之内。

本发明另一方面涉及一种包含 ACE 抑制剂、ARB 及腺苷 A_1 受体拮抗剂（ AA_1RA ）的医药组合物。

本发明另一方面涉及一种治疗心血管疾病或肾脏疾病的方法，其包含确定一患者需要所述治疗，并给予所述患者本文描述的医药组合物。在某些实施例中，所述患者可能是哺乳动物，所述哺乳动物可选自由下列各动物组成的群组：小鼠类、大鼠类、兔类、豚鼠类、犬类、猫类、绵羊类、山羊类、母牛类、灵长类（如猴子、黑猩猩及猿）及人类。在一些实施例中，所述患者为人类。

在一些实施例中，给药步骤包含几乎同时给予所述的 ACE 抑制剂或所述的 ARB 与所述的 AA_1RA 。这些实施例包括 AA_1RA 与 ACE 抑制剂或 ARB 在相同的可给予组合物中的实施例，即含有两种化合物的一单一片剂、丸剂或胶囊，或一单一静脉内注射溶液，或一单一可饮用溶液，或一单一糖衣配方或药膏。所述实施例也包括每一化合物在可分开给予的组合物中的实施例，但指导患者几乎同时服用所述分开的组合物，即在服用一个丸剂后立刻服用另一丸剂或在注射一种化合物后立刻注射另一种化合物等。

在其他实施例中，给药步骤包含首先给予 ACE 抑制剂或 ARB 与 AA_1RA 中的一种并接着给予 ACE 抑制剂或 ARB 与 AA_1RA 中的另一种。在这些实施例中，可给予患者一包含所述化合物中的一种的组合物，并接着在某段时间（几分钟或几小时）之后给予另一包含所述化合物中的另一种的组合物。这些实施例中也包括以常规或连续为基础给予

患者一包含所述化合物中的一种的组合物，同时偶尔接受一包含另一种化合物的组合物的实施例。

本发明方法希望提供对于心血管疾病的治疗，其可包括充血性心力衰竭、高血压、无症状性左心室功能障碍或急性心肌梗塞。在一些情况下，患有心血管疾病的患者需要降低后负荷。本发明方法也适于为这些患者提供治疗。

本发明方法也希望提供对于肾脏疾病的治疗，其可包括肾脏肥大、肾脏增生、微量蛋白尿、蛋白尿、糖尿病性肾病、造影剂介导的肾病、毒素诱导的肾脏损伤或氧自由基介导的肾病、高血压肾病、糖尿病性肾病、造影剂介导的肾病、毒素诱导的肾脏损伤或氧自由基介导的肾病。

本发明另一方面涉及一种医药组合物，其包含一如上文所述的 AA_1RA 与 ACE 抑制剂或 ARB 的组合，以及生理学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂或其组合。

碱中毒的治疗

碱中毒是一种由血浆碳酸氢盐 (HCO_3^-) 浓度升高引起的酸-碱平衡紊乱。其为一原发性病理生理事件，其特征不在于从细胞外液获得碳酸氢盐或损失不挥发性酸。肾脏通过两种机制保持正常的酸-碱平衡：主要在近端小管中的碳酸氢盐的回收，以及主要在远端肾单元中的碳酸氢盐的产生。碳酸氢盐的回收主要由 Na^+-H^+ 反向转运体 (antiporter) 调节，在较少程度上由三磷酸腺苷酶 ($H^+-ATPase$) 调节。影响 HCO_3^- 再吸收的主要因素包括有效的动脉血量、肾小球滤过率、钾，及二氧化碳的分压。碳酸氢盐的再生主要受远端 Na^+ 传递及再吸收、醛固酮、全身的 pH 值、铵排泄及可滴定酸排泄的影响。

存在许多不同类型的碱中毒，例如代谢性碱中毒及呼吸性碱中毒。呼吸性碱中毒是一种在高海拔情况下影响登山者的病症。

要产生代谢性碱中毒，必定发生碱的获得或酸的损失。酸的损失可通过上胃肠道或通过肾。过量碱可通过口服或非经肠给予 HCO_3^- 获得，或通过给予乳酸盐、醋酸盐或柠檬酸盐获得。

帮助维持代谢性碱中毒的因素包括肾小球滤过率降低、容积收缩、低钾血，及醛固酮过量。与代谢性碱中毒有关的临床状态为呕吐、盐皮质激素过量、肾上腺生殖腺综合症、摄入甘草、给予利尿剂及巴特与吉特曼综合症 (Bartter's and Gitelman's syndromes)。

代谢性碱中毒的两种类型（即氯化物反应型、氯化物抵抗型）是根据尿中氯化物的含量进行分类的。氯化物反应型代谢性碱中毒涉及尿中氯化物水平低于 10 毫克当量/升 (mEq/L)，并且其特征不在于细胞外液 (ECF) 容积降低及低的血清氯化物，如与呕吐一起发生。此种类型对给予氯化物盐有反应。氯化物抵抗型代谢性碱中毒涉及尿中氯化物水平高

于 20 mEq/L, 并且其特征在于 ECF 容积增加。如名称所暗示, 此种类型抵抗氯化物盐的给予。摄入过量口服碱(通常为牛奶加上碳酸钙)及碱中毒并发原发性醛固酮增多症为氯化物抵抗型碱中毒的例子。

许多具有水肿状况的患者是以利尿剂治疗的。不幸的是, 随着连续的治疗, 患者的碳酸氢盐水平增加且可能随之发生进行性碱中毒。利尿剂通过若干机制引起代谢性碱中毒, 包括(1)细胞外液(ECF)容积的急性收缩(排泄 NaCl 而不排泄 HCO_3^-), 从而增加 ECF 中 HCO_3^- 的浓度;(2)利尿剂诱导的钾与氯化物损耗; 及(3)继发性醛固酮增多症。继续使用利尿剂或后两个因素中的任一个都会维持碱中毒。

AA_1RA 的添加使得可继续利尿并维持肾功能而不会使碱中毒恶化。 AA_1RA 抑制流过肾近端小管的 HCO_3^- 的主动再吸收。

因而, 本发明一方面涉及一种治疗代谢性碱中毒的方法, 其包含确定一患者需要所述治疗, 并给予所述患者腺苷 A_1 受体拮抗剂(AA_1RA)。在某些实施例中, 患者患有高山症(high altitude mountain sickness)。在一些实施例中, 患者有水肿。在这些实施例中的一些当中, 患者可能处于利尿剂治疗中。所述利尿剂可为髓袢利尿剂、近端利尿剂或远端利尿剂。在其他实施例中, 患者经受通过所述患者的上胃肠道的酸损失, 例如通过过量呕吐产生的酸损失。在另外其他实施例中, 患者摄入过量口服碱。本发明方法可用任何对抗腺苷 A_1 受体的化合物进行实践。

本发明另一方面涉及一种医药组合物, 其包含如上文所述的 AA_1RA 组合, 及生理学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂或其组合。

糖尿病性肾病的治疗

不受控制的糖尿病会引起身体许多组织的损害。由糖尿病引起的肾脏损害大多经常涉及内部肾结构, 特别是肾小球(肾薄膜)的增厚及硬化。基曼尔斯蒂-威尔逊病(Kimmelstiel-Wilson disease)是糖尿病性肾病的独特微观特征, 其中肾小球的硬化伴有玻璃质结节状沉积物。

肾小球是过滤血液并形成尿的场所。其充当一选择性薄膜, 允许一些物质排泄进入尿中并允许其他物质保留在体内。随着糖尿病性肾病发展, 越来越多数目的肾小球被破坏, 导致肾功能削弱。过滤减慢且正常保持在体内的蛋白质(即白蛋白)可能渗入尿中。在其他症状发展之前, 白蛋白可在尿中出现 5 到 10 年。糖尿病性肾病常伴有高血压。

糖尿病性肾病可最终导致肾病综合症(一症候群, 其特征不在于尿中蛋白质过量损失)及慢性肾衰竭。随着末期肾脏疾病的发展, 病症通常会在出现伴有蛋白尿的肾功能不全之后的 2 到 6 年内继续发展。

引起糖尿病性肾病的机制还未知。其可能由葡萄糖分子不恰当地结合于肾小球的基底膜及组织的结构中而引起。与高血糖水平有关的超过滤（尿生成增加）可能是疾病发展的额外机制。

在美国，糖尿病性肾病是慢性肾衰竭及末期肾脏疾病的最普遍原因。大约 40% 的胰岛素依赖型糖尿病患者最终将发展末期肾脏疾病。由于胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）所致的糖尿病性肾病患者中的 80% 患有此糖尿病 18 年或 18 年以上。至少 20% 的非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）患者将发展糖尿病性肾病，但病症发展的时程比 IDDM 中更易变的多。风险涉及血糖水平的控制。若葡萄糖控制不良，则风险大于葡萄糖水平控制良好时。

糖尿病性肾病一般伴有其他糖尿病并发症，包括高血压、视网膜病及血管变化，尽管在肾病早期这些并发症可能并不明显。在肾病综合症或慢性肾衰竭发展之前，肾病可存在许多年。当常规尿分析显示尿中有蛋白质时，常可诊断为肾病。

当前糖尿病性肾病的治疗包括在所述疾病的更晚期给予血管紧张素转化酶抑制剂（ACE 抑制剂）。由于当所述疾病无症状（即患者仅显示蛋白尿）时 ACE 抑制剂可能无效，故当前还不存在疾病较早期的治疗。

尽管牵涉到糖尿病患者的早期肾脏疾病的机制为高血糖，但一潜在的机制可能涉及近端小管中葡萄糖的主动再吸收。此再吸收作用部分取决于腺苷 A₁ 受体。

AA₁RA 作用于肾的输入小动脉产生血管舒张并因此改善糖尿病患者的肾血流。此最终使得 GFR 增加并且改善肾功能。另外，AA₁RA 抑制新诊断为糖尿病的患者或症状(代谢综合症)处于危险中的患者的近端小管中葡萄糖的再吸收。

因而，本发明一方面涉及一种治疗糖尿病性肾病的方法，其包含确定一患者需要所述治疗，并给予所述患者腺苷 A₁ 受体拮抗剂（AA₁RA）。在某些实施例中，患者为前期糖尿病，而在其他实施例中，患者为早期糖尿病。在一些实施例中，患者患有胰岛素依赖型糖尿病（IDDM），而在其他实施例中，患者患有非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）。

在某些实施例中，使用本发明方法来预防或逆转肾脏肥大。在其他实施例中，使用本发明方法来预防或逆转肾脏增生。在另外其他实施例中，使用本发明方法来改善微量蛋白尿或蛋白尿。

在患者发展 II 型糖尿病（即 NIDDM）前，其几乎总是具有“前期糖尿病”。前期糖尿病患者具有高于正常值但尚未足够高以至诊断为糖尿病的血糖水平。例如，使用空腹血浆葡萄糖(FPG)检测时，前期糖尿病患者的血糖水平介于 110-126 毫克/分升（mg/dL）之间，或使用口服葡萄糖耐量检测（OGTT）时，血糖水平介于 140-200 mg/dL 之间。使用

FPG 或 OGTT 时, 血糖水平分别低于 110 或 140 被认为是正常, 而使用 FPG 或 OGTT 时, 血糖水平分别高于 126 或 200 的个体被认为是糖尿病。本发明方法可用任何对抗腺苷 A₁ 受体的化合物进行实践。

本发明方法的某些方面可使用一种组合治疗进行实践, 即本发明的 AA₁RA 化合物与一第二化合物组合给予所述患者。在某些实施例中, 第二化合物可选自蛋白激酶 C 抑制剂、组织增生抑制剂、抗氧化剂、糖基化抑制剂及内皮素 B 受体抑制剂。

医药组合物

术语“医药组合物”指一种本发明化合物与如稀释剂或载剂的其他化学成分的混合物。所述医药组合物有利于给予一生物体所述化合物。此项技术中存在多种给予化合物的技术, 其包括(但不限于)口服、注射、气雾剂、非经肠及局部给药。医药组合物也可通过将化合物与如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及其类似物的无机或有机酸反应而获得。

术语“载剂”定义一种有利于一化合物结合于细胞或组织中的化合物。例如二甲基亚砜(DMSO), 由于其有利于摄取许多有机化合物进入生物体的细胞或组织中, 故为一种普遍利用的载剂。

术语“稀释剂”定义在水中稀释的化合物类, 其溶解相关的化合物并且稳定所述化合物的生物学活性形式。在此项技术中, 利用溶解于缓冲溶液中的盐作为稀释剂。由于磷酸盐缓冲盐模拟人类血液的盐环境, 故其是一种普遍使用的缓冲溶液。由于缓冲盐可在低浓度下控制溶液的 pH 值, 故缓冲稀释剂很少改变化合物的生物学活性。

术语“生理学上可接受”定义一不会消除化合物的生物学活性及性质的载剂或稀释剂。

可将本文所述的医药组合物本身给予人类患者, 或如在组合治疗中, 以与其他活性成分或合适的载剂或赋形剂混合的医药组合物形式给予人类患者。可在美国宾夕法尼亚州(PA)伊斯顿市(Easton)麦克出版公司(Mack Publishing Co.)1990年出版的《雷氏药理学大全》(Remington's Pharmaceutical Sciences)第18版中发现即刻应用的化合物的配制及给予技术。

合适的给药途径可包括例如口服、直肠、经粘膜或肠内给药; 非经肠传递, 包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射, 也包括鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

或者, 可以一局部的方式给予化合物而胜于以全身的方式给予, 例如通过通常为长效或缓释剂形式的化合物直接注射进入肾脏或心脏区。此外, 可在一靶向药物输送系统中给予药物, 例如在一包有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将以器官为靶点并被器

官选择性的吸收。

本发明的医药组合物可以自身已知的方式制造，例如借助于常规的混合、溶解、粒化、制糖衣、研细、乳化、装胶囊、截留或压片过程。

因而，可使用一种或一种以上生理学上可接受的载剂以常规方式配制根据本发明使用的医药组合物，载剂包含有利于将活性化合物加工成医药学上使用的制剂的赋形剂及助剂。适当的配方取决于所选择的给药途径。可使用此项技术中任何为我们所熟知的适当的及被充分了解的工艺、载剂及赋形剂，例如在上文的《雷氏药学大全》中所述。

对于注射而言，可在水溶液中或脂质乳剂中配制本发明的药剂，较佳在如汉克氏溶液（Hanks's solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）或生理盐水缓冲液的生理学上相容的缓冲液中配制。对于经粘膜给药而言，在配方中使用适于待渗透的屏障的渗透剂。所述渗透剂在此项技术中一般为已知。

对于口服给药而言，可通过将活性化合物与此项技术中为我们所熟知的医药学上可接受的载剂组合而容易地配制化合物。所述载剂能将本发明的化合物被配制成为片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液及其类似物，用于待治疗患者的口服摄入。用于口服使用的医药制剂可通过如下步骤获得：将一种或一种以上固体赋形剂与本发明的医药组合混合，必要时在加入合适的助剂后，视情况研磨所得的混合物并加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸心。合适的赋形剂特别为填料，如糖类，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制剂类，如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及/或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。必要时，可加入崩解剂，如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐，如褐藻酸钠。

糖衣丸心具有合适的包衣。为此目的，可使用浓缩的糖溶液，其可视情况含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶（carbopol gel）、聚乙二醇及/或二氧化钛、漆溶液及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可在片剂或糖衣丸包衣中加入染料或颜料用于鉴别或特征化活性化合物剂量的不同组合。

可口服使用的医药制剂包括由明胶制成的推入配合（push-fit）胶囊，也包括由明胶与一如丙三醇或山梨糖醇的可塑剂制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可含有活性成分，其混有如乳糖的填料、如淀粉的粘合剂、及/或如滑石或硬脂酸镁的润滑剂及视情况的稳定剂。在软胶囊中，可将活性化合物溶解或悬浮于如脂油、液体石蜡或液体聚乙二醇的合适液体中。另外，可加入稳定剂。此外，本发明的配方可包有肠溶聚合物。所有口服给药的配方应为适于所述给药的剂量。

对于口腔给药而言，组合物可采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

对于通过吸入给药而言，根据本发明使用的化合物以气雾喷雾剂形式并使用一合适的如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适气体的推进剂从加压包装或喷雾器便利地输送。在一加压气雾剂的情况下，可通过提供一阀门来输送一计量的数量来确定剂量单位。例如，可配制用于一吸入器或吹入器的例如为明胶的胶囊及药筒，其含有所述化合物与合适的粉末基质（如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

可配制化合物用于通过注射的非经肠给药，例如通过弹丸式注射或连续输注。用于注射的配方可以单位剂型存在于例如安瓿中或与一添加的防腐剂一起存在于多剂量容器中。所述组合物可采取在油性或水性媒剂中的如悬浮液、溶液或乳液的形式，且可含有如悬浮剂、稳定剂及/或分散剂的调配剂。

用于非经肠给药的医药配方包括活性化合物呈水溶形式的水溶液。另外，可将活性化合物的悬浮液制备成为适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括如芝麻油的脂油，或如油酸乙酯或甘油三酸酯的合成脂肪酸酯，或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。悬浮液也可视情况含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度的药剂，以制备高浓缩溶液。

或者，活性成分可为粉末形式，用于在使用前与一如无菌无热原水的合适媒剂组成制剂。

例如，也可将化合物配制成如栓剂或保留灌肠剂的直肠组合物，其含有如可可脂或其他甘油酯的常规栓剂基质。

除先前描述的配方之外，化合物也可配制成一长效制剂。可通过植入（例如皮下或肌肉内）或通过肌肉注射给予所述的长期作用配方。因而，例如可与合适的聚合或疏水材料（例如在一可接受油中的乳液）或离子交换树脂一起配制所述化合物，或将所述化合物配制为微溶衍生物，例如微溶盐。

用于本发明疏水化合物的医药载剂为一助溶剂系统，其包含苯甲醇、一无极表面活性剂、一与水混溶的有机聚合物及一水相。所使用的通用助溶剂系统为 VPD 助溶剂系统，其为一 3% 重量体积比（w/v）的苯甲醇、8% w/v 无极表面活性剂聚山梨酯（Polysorbate）80TM 及 65% w/v 聚乙二醇 300 的溶液，以无水乙醇补足体积。当然，助溶剂系统的比例可大大的变化而不会破坏其溶解度及毒性特征。此外，助溶剂成分的本身可以变化：例如，可使用其他低毒性的无极表面活性剂代替 POLYSORBATE 80TM；聚乙二醇的片段（fraction）大小可以变化；其他生物相容的聚合物可替代聚乙二醇，如聚乙烯吡咯烷酮；且其他糖或多糖可代替右旋糖。

或者,可使用其他输送系统用于疏水性医药化合物。脂质体及乳液是为我们所熟知的疏水性药物的输送媒剂或载剂的例子。也可使用某些如二甲亚砜的有机溶剂,尽管通常以更大的毒性为代价。另外,化合物可使用一缓释系统来输送,如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质。各种缓释材料已经为所属领域的技术人员所确定并熟知。取决于缓释胶囊的化学性质,其可释放化合物几周直至 100 天以上。取决于治疗剂的化学性质及生物稳定性,可使用额外的策略用于稳定蛋白质。

一些用于溶解并输送上述黄嘌呤衍生物的乳剂在美国专利第 6,210,687 号中有所论述,其以全文引用的方式并入本文中(包括任何图式)。

可用医药上相容的平衡离子的盐形式提供本发明的医药组合中所使用的许多化合物。可与许多酸形成医药上相容的盐,包括(但不限于)盐酸、硫酸、醋酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。盐在水性溶剂或其他质子性溶剂中比相应的游离酸或碱形式趋向于更可溶。

适用于本发明的医药组合物包括所含有的活性成分剂量可有效达到其预期目的的组合物。更准确地说,治疗有效剂量意指可有效地预防、减轻或改善疾病症状或延长所治疗患者生存的化合物的剂量。最好在所属领域的技术人员的能力范围内,尤其是考虑到本文所提供的详细揭示内容可确定治疗有效剂量。

本发明的医药组合物的确切配方、给药途径及剂量可考虑到患者的病症由个人医师来选择(例如,见 Fingl 等人 1975 年的《治疗学的药理学基础》(“The Pharmacological Basis of Therapeutics”)的第一章第一页)。典型地,给予患者的组合物的剂量范围一般可为每公斤患者体重约 0.5 到 1000 毫克。视患者所需,可在一天或一天以上的过程中给予单一剂量或两个或两个以上的一系列剂量。

成人患者的每日剂量方案可为:例如,按游离碱计算,本发明的医药组合物或其医药学上可接受的盐的口服剂量介于 0.1 mg 到 500 mg 之间,较佳介于 1 mg 到 250 mg 之间,例如 5 mg 到 200 mg 或者为静脉内、皮下或肌肉内剂量介于 0.01 mg 到 100 mg 之间,较佳介于 0.1 mg 到 60 mg 之间,例如 1 到 40 mg,每日给予所述组合物 1 到 4 次。或者可通过连续静脉内输注给予本发明的组合物,较佳为每日一高达 400 mg 的剂量。因而,口服给药的每日总剂量应在 1 到 2000 mg 范围内且非经肠给药的每日总剂量应在 0.1 到 400 mg 范围内。适当应给予所述化合物达一段连续治疗时间,例如一周或一周以上,或几个月或几年。

可个别地调整剂量及剂量间隔时间以提供足以维持调节效果的活性部分的血浆水平或最小有效浓度(MEC)。对于每一化合物而言,MEC 会变化,但可通过体外数据进行估算。达到 MEC 的必需剂量应取决于个别特征及给药途径。然而,可使用 HPLC 检

验或生物检验来确定血浆浓度。

也可使用 MEC 值来确定剂量间隔时间。应使用一方案来给予组合物，此方案中时间的 10-90%维持血浆水平在 MEC 之上，较佳为时间的 30-90%且最佳为时间的 50-90%。

在局部给药或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度与血浆浓度无关。

所给予的组合物量毫无疑问应取决于所治疗的患者、患者的体重、病痛的严重性、给药方式及处方医师的判断。

必要时，所述组合物可存在于一包装或分装装置中，其含有一个或一个以上含有所述活性成分的单位剂型。例如，包装可包含金属或塑料薄片，如一膜泡包装（blister pack）。所述包装或分装装置可伴有给药说明。所述包装或分装器也可伴有与容器有关的公告，此容器为管理药物的制造、使用或销售的政府机关所指定的形式，此公告反映了机关对于用于人类或兽医给药的药物形式的批准。举例而言，所述公告可为美国食品及药品管理局（U.S. Food and Drug Administration）所批准的用于处方药的标贴或所批准的产品插页。也可制备包含在一相容的医药载剂中配制的本发明化合物的组合物，可将其置于一适当的容器中并标记指示病症的治疗方法。