

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03824051.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 10 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100548293C

[22] 申请日 2003.8.8 [21] 申请号 03824051.3

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 10 [33] US [31] 60/402,425

[32] 2003. 3. 15 [33] US [31] 60/455,211

[32] 2003. 7. 24 [33] US [31] 10/627,372

[86] 国际申请 PCT/US2003/024881 2003.8.8

[87] 国际公布 WO2004/014308 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.11

[73] 专利权人 贝塞斯达药物股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 哈里哈·A·珀沙德辛

[56] 参考文献

CN1299235A 2001.6.13

CN1344712A 2002.4.17

Peroxisome proliferator - activated receptors (PPARs) and their implications in diseases. VAMECQ J. ET AL.: CURRENT OPINION IN ENDOCRINOLOGY AND DIABETES, Vol. 7 No. 1. 2000

Structure, endothelial function, cell growth and inflammation in blood vessels of angiotensin II - infused rats; role of peroxisome proliferator - activated receptor - gamma. DIEP Q. ET AL.: CIRCULATION, Vol. 105 No. 19. 2002

审查员 杜文华

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南 封新琴

权利要求书 2 页 说明书 60 页

[54] 发明名称

不会引起液体滞流、水肿或充血性心力衰竭的新 PPAR 配体

[57] 摘要

本文提供了用于治疗或预防人体内代谢疾病的方法，所述方法不会引起、促进或加重液体滞流、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭；该方法通过施用治疗有效量的化合物来部分或完全活化过氧化物酶体增生物活化的受体(PPAR)，并部分或完全抑制、拮抗或阻断血管紧张素 II 的 1 型受体来进行的。可以被治疗或预防的代谢疾病包括但不限于 2 型糖尿病、代谢综合征、前趋糖尿病、以及其它胰岛素抵抗综合征。提供了一种化合物，其能够拮抗或阻断血管紧张素 III 型(AT1)受体，并可作为过氧化物酶体增生物活化的受体(PPAR)的部分或完全活化物，所述化合物可用于治疗或预防这样的疾病，所述疾病已知可由 PPAR 活化物治疗或预防，并且以前没有认识到它可作为血管紧张素 II 受体拮抗物的治疗靶。

1. 治疗有效量的化合物在制备用于治疗或预防性防治人或非人哺乳动物中的炎性或代谢性疾病的药物组合物中的用途，其中所述化合物是替米沙坦或厄贝沙坦，所述治疗有效量足以治疗或预防性防治所述哺乳动物中的炎性或代谢性疾病。

2. 权利要求1的用途，其中所述治疗或预防性防治炎性或代谢性疾病不会在人或非人哺乳动物中造成、促进、或加重液体潴流、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭。

3. 权利要求1的用途，其中所述化合物以可药用的形式来给药。

4. 权利要求1的用途，其中所述化合物的治疗有效量足以预防性防治、减慢、延缓或治疗选自下组的至少一种代谢性疾病：胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、葡萄糖耐量减低、空腹血清葡萄糖减低、空腹血糖减低、高胰岛素血症、前驱糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、胰岛素抵抗性高血压、代谢综合征、代谢性高血压综合征、代谢综合征X、代谢不良综合征、肥胖、内脏肥大、高甘油三酯血症、血清游离脂肪酸浓度升高、血清C-反应蛋白浓度升高、血清脂蛋白a浓度升高、血清同型半胱氨酸浓度升高、血清致密性小分子低密度脂蛋白-胆固醇浓度升高、血清脂蛋白相关的磷脂酶A2浓度升高、血清高密度脂蛋白-胆固醇浓度降低、血清HDL 2b胆固醇浓度降低或血清脂连蛋白浓度降低。

5. 权利要求1的用途，其中所述化合物经配制用于口服给药。

6. 权利要求1的用途，其中所述化合物经配制用于局部给药。

7. 权利要求5的用途，其中所述化合物是替米沙坦。

8. 权利要求7的用途，其中总有效日口服给药剂量选自20mg-1000mg的范围。

9. 权利要求5的用途，其中所述化合物是厄贝沙坦。

10. 权利要求9的用途，其中总有效日口服给药剂量选自20mg-1000mg的范围。

11. 筛选化合物的方法，其中所述化合物用于治疗或预防性防治非人哺乳动物中的炎性或代谢性疾病，所述方法包括选择具有以下能力的化合物：

(a)至少部分活化过氧化物酶体增生物活化的受体- γ ；和

(b)至少部分抑制、拮抗或阻断血管紧张素II的1型受体的活性。

12. 筛选用于制备药物组合物的化合物的方法,所述药物组合物用于治疗或预防性防治人的炎性或代谢性疾病,所述方法包括选择一种化合物,其能够:

(a)至少部分活化过氧化物酶体增生物活化的受体- γ ; 和

(b)至少部分抑制、拮抗或阻断血管紧张素II的1型受体的活性。

13. 权利要求11或12任何一个的方法,还包括:选择化合物,所述化合物不会在哺乳动物中造成、促进或加重选自液体潴流、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭中的至少一种症状。

不会引起液体潴流、水肿或充血性心力衰竭的新 PPAR 配体

参考文献

该发明根据 35 U. S. C. 119 (e) 要求得到 2002 年 8 月 10 日提交的美国临时申请 60/402,425 以及 2003 年 3 月 15 日提交的美国临时申请 60/455211 的优先权, 所述文献的全部内容包含在文中作为参考。

技术领域

本发明涉及预防和治疗心血管疾病和胰岛素抵抗综合征(insulin resistance syndrome)的领域。具体地说, 本发明涉及化合物, 其可以增加过氧化物酶体增生物活化的受体(peroxisome proliferators activated receptor) (PPAR) 的活性, 也可以阻断/拮抗血管紧张素 II 的 1 型受体的活性。更具体来说, 本发明涉及具体的血管紧张素 II 的 1 型受体阻断剂(ARB) 的新临床用途, 所述 ARB 可增强过氧化物酶体增生物活化的受体(PPAR) 的活性。

背景技术

过氧化物酶体增生物活化的受体(PPAR) 是配体活化的转录因子核受体超家族的成员。现已从鼠和人中克隆了三个 PPAR 亚型: 即 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 。PPAR 是碳水化合物和脂质代谢、细胞生长和分化、表型转变、凋亡、新血管形成、免疫调节和炎症应答的重要调节物。能活化 PPAR 的化合物可用于治疗和预防多种临床疾病, 包括但不限于代谢综合征、肥胖、前趋糖尿病(pre-diabetes)、2 型糖尿病以及其它胰岛素抵抗综合征(insulin resistant syndromes)、高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis)、血脂异常(dyslipidemia)、炎症性皮肤病如牛皮癣、炎症肠病、以及炎症神经变性疾病(inflammatory neurodegenerative diseases) 如多发性硬化和老年痴呆症(Alzheimer's disease)。这里所述代谢综合征即包括世界卫生组织(WHO) 和 National Cholesterol Education Program(NCEP) 定义的代谢综合征(Zimmet P, 等 Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. (2001) 414: 782-7; Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. (1998)

15: 539-53; Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA (2001) 285 : 2486- 97)。

已知可活化 PPAR 的化合物实例，包括主要活化 PPAR γ 或 PPAR γ 和 PPAR α 的噻唑烷二酮类(如罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、MK 767 (KRP-297)、MCC-555、R- 483、CS-01、NC2100、DRF-2189、PAT-5A、NIP-221、奈托格列酮(netoglitazone)、巴拉格列酮(balaglitazone)、rivoglitazone)、和可活化 PPAR γ 、PPAR α 和 PPAR δ 的任何组合的非噻唑烷二酮类(non-thiazolidinedione)(如 JTT-501、LSN862、DRF 4832、LM 4156、LY 510929、LY 519818、TY 51501、X 334)、一些基于酪氨酸的衍生物(如 GW1929、GW7845)、基于苯乙酸的衍生物、酚噻嗪苯丙酸衍生物、(如 DRF 2725、DRF 2189)、基于肉桂酸(cinammic acid)和二氢肉桂酸(dihydrocinammic acid)的衍生物(如 tesaglitazar (AZ 242))和 3-苯基-7-丙基苯并噁唑(propylbenzisoxazoles)(Adams AD, 等 Bioorg Med Chem Lett. (2003) 13: 931-5), 其可活化 PPAR γ 与 PPAR α 和/或 PPAR δ 。尽管可得到主要是活化单独的 PPAR α 或单独的 PPAR δ 的化合物, 这些化合物通常也可以造成至少一定程度的 PPAR γ 活化作用。

虽然已证明可活化 PPAR γ 的药物对于预防和治疗 2 型糖尿病以及多种其它疾病是有价值的, 但是目前可用的药剂可引起副作用或加重某些疾病而限制这些配体的临床应用和安全性。由仅活化 PPAR γ 或同时活化其它 PPAR 的噻唑烷二酮类和非噻唑烷二酮类化合物引起或加重的主要限制性副作用或疾病中, 有一些是液体潴流、外周水肿、肺水肿和充血性心力衰竭。罗格列酮和吡格列酮已在包括美国和整个欧共体的很多国家获得管理部门对其治疗 2 型糖尿病的批准。在世界范围内使用这些药物广泛积累起来的经验表明, 噻唑烷二酮类可引起液体潴流, 能够加重或导致水肿和/或充血性心力衰竭(CHF)。患有进行性水肿的病人在噻唑烷二酮类治疗时易于出现副作用, 特别是如果这种治疗与胰岛素用药相结合时, 那么在这一群体中出现副作用的病人能占到 16%。这是一个潜在的严重问题, 因为在可能用噻唑烷二酮类或其它非噻唑烷二酮类激动剂治疗患 2 型糖尿病的病人中, 有很高比例的所述患者患有 CHF 或由于他们的高心血管风险而易患

CHF。由 PPAR 活化剂引起的液体潴留不仅能够造成体积膨胀和外周水肿，还可诱导或加重危及生命的疾病如 CHF 和肺水肿。因此，有相当大的兴趣在于鉴定和利用那些不会引起实质上的液体潴留也因此不会增加水肿和充血性心力衰竭风险的 PPAR γ 活化剂。

当前的发明涉及到令人惊奇的发现，即具体的 ARB 可以增加 PPAR γ 的活性，可用于治疗或预防 2 型糖尿病、代谢综合征以及其它能够对 PPAR 活化剂或 PPAR 活化作用有反应的疾病，而不会增加液体潴留、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭的风险。尽管以前的研究已证明给药 ARB 的病人患 2 型糖尿病的风险低于给药其它抗高血压药物的病人的所述风险，但还是不能预测具体的 ARB 可以用于预防或治疗 2 型糖尿病、代谢综合征或其它对 PPAR 配体有反应的疾病。

还不清楚究竟是 ARB 事实上降低糖尿病的风险还是其所相对比的药物增加了糖尿病的风险。举例来说，给药 ARB 的病人患低糖尿病的风险低于给药 β -受体阻断剂或噻嗪类利尿剂的病人，是由于 β -受体阻断剂和噻嗪类利尿剂能够加重胰岛素抵抗的事实，因此，将 ARB 与其它药剂相对比的临床研究结果不能用于预测 ARB 是否能够用于预防或治疗糖尿病或其它对 PPAR γ 活化剂有反应的疾病。

已有数个试验研究 ARB 对葡萄糖动态平衡的影响，但结果是相互矛盾并有争议的(关于这个主题的综述见：Bernobich E, 等 *Drugs* (2002) 62: 1295-1314)。不能得到可一致地证明 ARB 可以提高胰岛素敏感性、减弱胰岛素抵抗、或可用于治疗或预防 2 型糖尿病、代谢综合征、或其它胰岛素抵抗综合征的数据。在医学和科学文献中的专家观点坚持，阻断血管紧张素 II 1 型受体(ARB)的药物(也已知为"沙坦类(sartans)")是“代谢中性的”(Epstein M. *Angiotensin II Receptor Antagonists : Current Status*. In : *Angiotensin II Receptor Antagonists*. Epstein M and Brunner HR (eds), Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, (2002) pp 257-261)。例如，ARB 洛沙坦对葡萄糖代谢、胰岛素敏感性、以及患轻微高血压病人的血清浓度的影响都是中性的(Bernobich E, et al. *Drugs* (2002) 62: 1295-1314)，而在对糖尿病人的临床研究中，坎地沙坦(candesartan)不改变他们的血红蛋白 A_{1c}、葡萄糖浓度或脂质图谱(lipid profile)(Easthope SE, 等 *Drugs* 2002; 62: 1253-87)。

在最近的一个临床试验中(生活试验(LIFE 实验), 其中将 ARB 洛沙坦(losartan)与 β -受体阻断剂阿替洛尔(atenolol)相比较, 在阿替洛尔处理的病人中新发的 2 型糖尿病发病率高于那些用洛沙坦处理的病人(Dahlof B, 等 Lancet (2002) 359: 995-1003)。然而, 例如阿替洛尔的 β -受体阻断剂, 已知在临床上致糖尿病的, 并且能够促进或加重胰岛素抵抗因而促进 2 型糖尿病的出现(Teuscher AU, 等 J Hypertens Suppl. (1997) 15: S67-75)。因此, 在该研究中使用洛沙坦时新发 2 型糖尿病的低发病率结果, 实际上是反应出使用阿替洛尔时新发 2 型糖尿病发病率增加的结果。研究表明, 用 ARB 坎地沙坦处理的病人与用噻嗪类利尿剂处理的病人相比新发糖尿病发病率较低, 也显示出 ARB 坎地沙坦并没有降低糖尿病风险, 而是噻嗪类利尿剂增加了糖尿病风险。由此可得到结果为, 现有技术不能用于预测洛沙坦、替米沙坦(telmisartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、或任何其它 ARB 能够用于预防或治疗 2 型糖尿病、代谢综合征、或其它形式的胰岛素抵抗。而且, 因为 ARB 有重要的结构化学差异, 任何利用一种 ARB 获得的不平常或非预期结果都不能预测在使用其它 ARB 时也会得到相似的结果。

在肥胖朱克大鼠(Zucker rat)中, Henriksen 等发现口服极高剂量的厄贝沙坦提高胰岛素敏感性但明显无法提高脂质的水平 (Henriksen EJ, 等 Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats. Hypertension. (2001) 38: 884-90)。但是, 肥胖朱克大鼠是由于在 leptin 受体发生突变造成的不正常的肥胖和胰岛素抵抗形式, Henriksen 研究的该大鼠没有 2 型糖尿病。人类中 leptin 受体突变是极其少见的, 而且在人类中几乎从来没有造成过 2 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗、或代谢综合征。因此, Henriksen 等发现极高剂量厄贝沙坦能够在肥胖朱克大鼠中提高胰岛素敏感性的研究, 不能用于预测或暗示厄贝沙坦或任何其它 ARB 可用于在体内活化 PPAR γ 或用于治疗或预防人的 2 型糖尿病、代谢综合征、或其它胰岛素抵抗综合征。

2002 年, 在本发现完成以后, Sharma 及其同事报道非常高浓度的血管紧张素 II 可以抑制人类前脂肪细胞的分化, 而高浓度的厄贝沙坦可以增强脂肪合成(Janke J, 等 Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. Diabetes. (2002) 51: 1699-707)。基于这些发现以及表明缺乏脂肪组织可通过在肌肉、肝脏和胰

腺中过度贮存脂肪(Danforth E, Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus Nat Genet. (2000) 26: 13)而促成糖尿病的最新证据, Sharma 及其同事提出, 阻断肾脏血管紧张素系统本身有可能通过促进脂肪细胞的募集(recruitment)和分化从而可预防糖尿病(Sharma AM, 等 Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. Hypertension. (2002) 40: 609-11)。在当前的研究中, 我们已发现中等浓度的替米沙坦和较高浓度的厄贝沙坦可活化已知能够促进脂肪合成的 PPAR γ , 然而, 其它 ARB 不能表现出对 PPAR γ 活性或脂肪合成的任何效果。因此, 阻断血管紧张素受体本身不足以促进增加的 PPAR γ 活性或脂肪合成, 因而不足以预防或治疗 2 型糖尿病、或包括代谢综合征在内的任何其它胰岛素抵抗综合征。

大量临床和试验研究显示, 血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂可以在高血压病人中提高胰岛素敏感性并降低新发 2 型糖尿病的发病率, 由此该问题再次被提出, 即通过其它方法如采用血管紧张素受体阻断剂(ARB)在药理学上中断肾脏血管紧张素系统, 是否可被预测用于预防或治疗 2 型糖尿病或其它胰岛素抵抗综合征(Yusuf S, 等 Ramipril and the development of diabetes. JAMA. 2001; 286: 1882-5; Hansson L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet. (1999) 353: 611-6; Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALL T). JAMA. (2002) 288: 2981-97; Bernobich E, 等 The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis : therapeutic implications. Drugs. (2002) 62: 1295- 314)。然而, 最近的研究已经表明 ACE 抑制剂的胰岛素敏感化效应与其对激肽代谢的影响相关, 而不与对肾素-血管紧张素系统的影响相关(Tomiyama H, 等 Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. Hypertension. (1994) 23: 450-5; Shiuchi T, 等 ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. Hypertension. (2002) 40:

329-34; Bernobich E, 等 The role of the angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: therapeutic implications. *Drugs*. (2002) 62: 1295-314)。因此, 基于利用 ACE 抑制剂的研究结果, 还不能预测任何现存的 ARB 能够活化 PPAR γ , 并可用于预防或治疗 2 型糖尿病、代谢综合征或任何其它胰岛素抵抗综合征。

发明概述

尽管不希望受理论限制, 但可活化 PPAR γ 的药物能够通过许多机制造成滞流。本发明的一个令人惊奇的特征是, 通常由那些活化 PPAR γ 的药物引起的液体滞流, 可以通过阻断血管紧张素 II 的 1 型受体来防止或减弱。因为可能有多种机制参与由 PPAR γ 配体引起的液体滞流, 还不能预测阻断血管紧张素受体能够在人体内预防或减弱由 PPAR γ 配体引起的液体滞流。因此, 还不能预测可活化 PPAR 的 ARB 可用于治疗或预防 2 型糖尿病、代谢综合征、或其它胰岛素抵抗综合征, 并且不会增加液体滞流、水肿或充血性心力衰竭的风险。

直到本文所述的目前的发现为止, 一直不知道具体的 ARB 可以增加 PPAR γ 的活性。因此, 还不能预测具体的 ARB 可用于治疗或预防胰岛素抵抗综合征、2 型糖尿病、代谢综合征或其它已知可由增加 PPAR γ 活性的药物治疗的疾病。

当前的发现还提供了经改良的方法, 通过施用同时可拮抗血管紧张素 II 的 1 型受体的 PPAR 活化剂, 来预防和治疗炎症疾病, 并且不会促进或加重液体滞流、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭。尽管长期以来认为可活化 PPAR 或阻断血管紧张素 II 的 1 型受体的化合物具有抗炎症作用, 但还不能预测具体化合物会具备既能活化 PPAR 又能阻断血管紧张素受体的能力。因为此类化合物通过多种途径发挥抗炎症作用 (PPAR 途径和血管紧张素受体途径), 他们能提供比 PPAR 活化剂或 ARB 单独存在时更强的治疗或预防炎症疾病能力。此类活化 PPAR 并阻断血管紧张素受体的化合物也优于 PPAR 活化剂, 因为与当前所公认的 PPAR 活化剂不同, 本发明中的化合物不会促进或加重液体滞流、外周水肿、肺水肿或心力衰竭。

当前的发明描述了令人惊奇的发现, 即现已存在或可开发出能阻断血管紧张素 II 的 1 型受体的药物 (血管紧张素受体阻断剂或 ARB), 并且该药物

也可提高 PPAR γ 的活性。也就是说,存在一些既可作为 ARB 也可作为 PPAR 活化剂起作用的药物。此类药剂包括但不仅限于替米沙坦和厄贝沙坦,能够用于预防或治疗 2 型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗和其它包括炎症疾病在内的对 PPAR γ 活化起反应的疾病,并不会引起液体潴留、水肿、或充血性心力衰竭。因此,血管紧张素阻断剂如替米沙坦和厄贝沙坦可令人惊奇地用于处理那些本领域内的熟练技术人员已知对 PPAR γ 活化剂有反应的疾病,且同时不会造成潴留、水肿或充血性心力衰竭。

由于 ARB 增加 PPAR γ 的活性而不会造成实质上的液体潴留,并且不会增加水肿和 CHF 的风险,因此他们比目前公认的增加 PPAR γ 活性的药物表现出显著的进步。这里提供了能够增加 PPAR γ 活性的具体 ARB 实例,还一起提供了对这些药剂新临床用途的说明,以及此类应用的用药指导(instruction)。本发明还说明了一个事实,那就是可开发出也能增加 PPAR γ 或 PPAR γ 和 PPAR α 的活性的新 ARB。此类新 ARB 也能用于治疗或预防 2 型糖尿病、代谢综合征、以及其它能对活化 PPAR 类药物给药有反应的疾病,并不会促进液体潴留、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭。

由于本发明中的化合物除了阻断血管紧张素 II 的 1 型受体外还可活化 PPAR, 该化合物提供了一种比阻断血管紧张素 II 1 型受体而不活化 PPAR 的化合物更有效的方法,来治疗或预防包括动脉粥样硬化在内的炎性和代谢性疾病。

还令人惊奇的是,通过在活化 PPAR γ 的化合物之前或与之同时施用 ARB 或 ACE 抑制剂,不论是以独立药丸或药片或胶囊方式给药,还是将两个药物配制于同一药丸或药片或胶囊中,它仍可以预防或治疗葡萄糖不耐受(glucose intolerance)或 2 型糖尿病以及其它 PPAR 反应性疾病,而不会造成液体潴流、水肿或充血性心力衰竭。

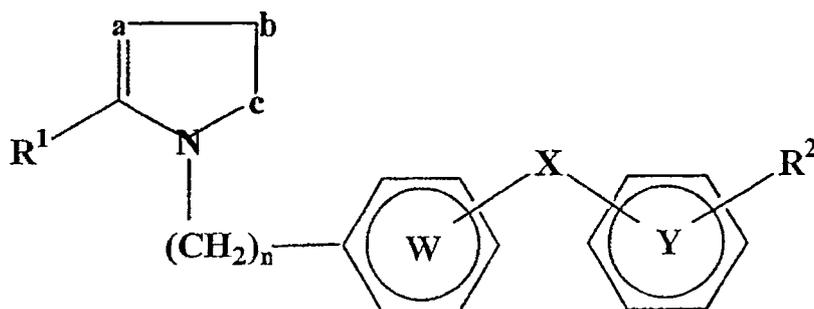
本发明涉及用于在哺乳动物(人类或非人类)中治疗或预防炎性或代谢性疾病,而不会引起、促进或加重液体潴流、外周水肿、肺水肿、或充血性心力衰竭的方法,所述方法是通过对此需要的哺乳动物施用具治疗有效量的化合物,以部分或完全活化过氧化物酶体增生物活化的受体(PPAR),并部分或完全抑制、拮抗或阻断血管紧张素 II 的 1 型受体的活性。

在一个实施方案中该哺乳动物是人类儿童、青少年或成年人,治疗有效量的所述化合物是用来制备治疗人代谢疾病的药剂。

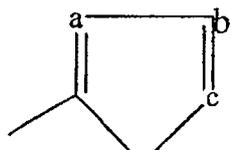
在一个实施方案中，该化合物单独提高 PPAR 亚型、PPAR γ 或 PPAR γ -视黄醛衍生物(retinoid)X 受体(PPAR γ -RXR)异源二聚体的活性，或是同时伴随着 PPAR α 、PPAR δ 、或 PPAR α 和 PPAR δ 活性的提高。

在一个实施方案中，该化合物以可药用的剂型并以治疗有效量给药，以防治性预防、减慢、延缓或治疗代谢性病症或疾病，所述病症或疾病选自下组之一：胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、糖耐量减低(impaired glucose tolerance)、空腹血清葡萄糖减低(impaired fasting serum glucose)、空腹血糖减低、高胰岛素血症、前驱糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、胰岛素抵抗性高血压、代谢综合征、代谢性高血压综合征、(代谢)综合征 X、代谢不良综合征(dysmetabolic syndrome)、肥胖、内脏肥大(visceral obesity)、高甘油三酯血症、血清游离脂肪酸浓度升高、血清 C-反应蛋白浓度升高、血清脂蛋白(a)浓度升高、血清同型半胱氨酸浓度升高、血清致密性小分子(dense)低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇浓度升高、血清脂蛋白相关的磷脂酶(A2)浓度升高、血清高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇浓度降低、血清 HDL(2b)-胆固醇浓度降低、以及血清脂连蛋白(adiponectin)浓度降低。

在一个具体的实施方案中，如美国专利 6,100,252 (Heterocyclic compounds and their use as angiotensin antagonists by Naka, 等)中所描述，该化合物有如下通式：



(其中 R₁ 是任选取代的烃基，其任选地通过杂原子键合；R₂ 是任选取代的 5-7 元杂环残基，其具有能组成该环的羰基、硫代羰基、任选氧化的硫原子或可转变成它们的基团；X 是位于 Y 环和 W 环之间的直接键合或是长度为两个以下原子的间隔区；W 和 Y 互相独立，并且是任选含有杂原子的任选取代的芳香烃残基或任选取代的杂环残基；n 是整数 1 或 2；构成杂环残基的 a 和 b 互相独立，并且是一个或两个任选取代的碳或杂原子；c 是任选取代的碳或杂原子；并且在下面的结构式组中：



位于构成该环的相邻两个原子上的取代彼此之间任选地键合，以便与
所述构成该环的两个原子一起形成 5-6 元环)，或其可药用的盐、或其可药
用的溶剂化物。

在一个具体实施方案中，该化合物配制成口服给药。在另一个实施方
案中，该化合物配制成局部给药。

在一个优选实施方案中，该化合物是替米沙坦、或其类似物。在另一
个优选实施方案中，该化合物是厄贝沙坦、或其类似物。在一些实施方案
中，总有效日口服给药剂量是选自约 20mg~1000mg 的范围。

本发明还提供了筛选用于在哺乳动物中治疗或预防性防治炎性或代谢
性疾病的化合物的方法，所述通过挑选具有下列特征的化合物来进行：(a)
至少部分活化过氧化物酶体增生物活化的受体 (PPAR)；以及(b)至少部分抑
制、拮抗或阻断血管紧张素 II 1 型受体的活性。在一些实施方案中，该方法
还进一步包括筛选不会在哺乳动物体内造成、促进、或加重液体潴留、外
周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭的化合物。

发明内容

本发明涉及一种方法，其通过施用一种既可以增加过氧化物酶体增生物活化的受体活性，又可以阻断/拮抗血管紧张素 II 的 1 型受体活性的化合物，来预防、延迟或治疗胰岛素抵抗、前驱糖尿病、葡萄糖不耐受、葡萄糖耐量减低、代谢综合征、2 型糖尿病、或其它胰岛素抵抗综合征，并且不会造成系统性液体潴留或增加液体潴留、外周水肿、肺水肿、或充血性心力衰竭的风险。本发明还涉及具体血管紧张素 II 1 型受体阻断剂 (ARB) 的新临床用途，其根据是发现该化合物可以提高过氧化物酶体增生物活化的受体 (PPAR)、PPAR γ 、PPAR α 、或 PPAR β 或其任何组合形式的活性，而且可用于治疗和预防 PPAR-调控的疾病以及它们的并发症，所述并发症包括代谢性、炎性、增生性以及心血管疾病等，这些疾病以前没有被认为是 ARB 的治疗靶或者没有认识到本发明的 ARB 比不会活化 PPAR 的 ARB 更有效。本发明还涉及用于开发和应用药物的方法，此类药物具有双功能，可以阻断

或抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统并且活化 PPAR。本发明的另一方面涉及筛选化合物文库的方法，以确定哪些有可能作为本发明应用的候选物。

定义

人类病人的体表指数(BMI)定义为体重公斤数除以身高米数的平方，由此得到 BMI 的单位是 kg/m^2 。

超重定义为个体的 BMI 大于或等于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 并小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的情况。

肥胖定义为个体 BMI 大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的情况。在另一方面，术语肥大用于意指内脏肥大。

内脏肥大定义为腰臀比在男性为 1.0，女性为 0.8 时的情况，这在另一方面表征了胰岛素抵抗和前驱糖尿病发作的风险。

血糖正常定义为受试对象的空腹血糖浓度在正常范围的情况，就是在大于 $70\text{mg}/\text{dl}$ ($3.89\text{mmol}/\text{L}$) 并小于 $110\text{mg}/\text{dl}$ ($6.11\text{mmol}/\text{L}$)。空腹这个词就是作为医学术语的通常含义。

葡萄糖耐量减少(IGT)定义为，受试对象的空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度大于 $110\text{mg}/\text{dl}$ 并小于 $126\text{mg}/\text{dl}$ ($7.00\text{mmol}/\text{L}$) 的情况，或者餐后 2 小时血糖浓度或血清葡萄糖浓度大于 $140\text{mg}/\text{dl}$ ($7.78\text{mmol}/\text{L}$) 并小于 $200\text{mg}/\text{dl}$ ($11.11\text{mmol}/\text{L}$) 的情况。术语葡萄糖耐量减少也意图用于空腹葡萄糖减少的情况。

高胰岛素血症定义为如下情况，其中受试对象具有胰岛素抵抗、血糖水平正常或不正常，其空腹或餐后血清或血浆胰岛素浓度升高，并超过没有胰岛素抵抗、腰-臀比 <1.0 (对男性来说) 或 <0.8 (对女性来说) 的正常瘦个体的水平。

术语"胰岛素敏感化"、"胰岛素抵抗改善"或"胰岛素抵抗降低"是同义的并可互换使用。

胰岛素抵抗定义为一种状态，其中循环胰岛素的水平超过了维持正常血糖状态所要求的对葡萄糖负载的正常反应水平(Ford ES, 等 JAMA. (2002) 287: 356-9)。胰岛素抵抗以及有胰岛素抵抗的病人对治疗的反应，可通过评估对胰岛素抵抗的动态平衡模型评估(homeostasis model assessment to insulin resistance)(HOMA-IR)得分来定量，所述 HOMA-IR 是可靠的胰岛素抵抗指示物 (Katsuki A, 等 Diabetes Care 2001; 24: 362-5)。通过动态平衡评

估模型(HOMA)-IR 得分对胰岛素抵抗的估计是用以下公式(Galvin P, 等 Diabet Med 1992; 9: 921-8)计算的:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{空腹血清胰岛素(IU/mL)}] \times [\text{空腹血浆葡萄糖(mmol/L)} / 22.5]$$

易患 IGT 或 2 型糖尿病的病人, 是那些血糖水平正常又存在高胰岛素血症并根据定义为胰岛素抵抗性的病人。有胰岛素抵抗的典型病人通常超重或肥胖。

术语前驱胰岛素是指其中个体有患 2 型糖尿病的倾向。前驱糖尿病将葡萄糖耐量减少的定义范围扩展为包括空腹血糖在正常高范围内即 ≥ 100 mg/dL(J. B. Meigs, 等 Diabetes 2003; 52: 1475-1484)并具有空腹高胰岛素血症(血浆胰岛素浓度升高)的个体。鉴定前驱胰岛素为严重健康威胁的科学和医学根据公布于题为"2 型糖尿病的预防或延缓"的研究状况表(Position Statement)中, 它是由美国糖尿病协会(American Diabetes Association)和糖尿病和消化及肾脏疾病国立研究所(the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)联合公开的(Diabetes Care 2002; 25: 742-749)。

那些具备以下两个或更多条件的个体有可能有胰岛素抵抗: 1) 超重或肥胖; 2) 高血压; 3) 高血脂; 4) 一或多个一级 IGT 或 2 型糖尿病诊断相关指标。胰岛素抵抗可通过计算 HOMA-IR 得分在这些个体中进行确认。为本发明的目的, 胰岛素抵抗定义为这种临床情况, 其中个体 HOMA-IR 得分 > 4.0 或 HOMA-IR 得分高于进行葡萄糖和胰岛素的实验室所限定的正常值上限。

2 型糖尿病定义为其受试对象空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 125 mg/dl (6.94 mmol/L)的情况。

代谢综合征, 也叫做综合征 X(在代谢疾病的背景下使用时)或代谢疾病综合征, 是胰岛素抵抗的主要特征混合在一起的综合征(Laaksonen DE, 等 Am JEpidemiol 2002 ; 156: 1070-7)。根据 ATPIII/NCEP 的指南(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA : Journal of the American Medical Association (2001) 285: 2486-2497), 当有三个或更多的下列风险因子存在时, 可诊断为代谢综合征:

1. 腹部肥胖, 定义为男性腰围 > 40 英寸或 102 cm , 而女性腰围 > 35 英寸或 94 cm 。
2. 甘油三酯 $\geq 150\text{ mg/dL}$ 。
3. 男性 HDL-胆固醇 $< 40\text{ mg/dL}$ 。
4. 血压 $\geq 130/85\text{ mm Hg}$ (SBP ≥ 130 或 DBP ≥ 85)。
5. 空腹血糖 $\geq 110\text{ mg/dL}$ 。

NCEP 定义已经过验证(Laaksonen DE, etal. Am JEpidemiol. (2002) 156: 1070-7)。

术语充血性心力衰竭(CHF)包括任何病因的心力衰竭、包括但不限于心脏舒张功能不良的心力衰竭、心脏收缩功能不良的心力衰竭、心脏肥大相关的心力衰竭、以及由感染性心肌炎、炎症性心肌炎、化学性心肌炎、任何病因的心肌病、肥大性心肌病、先天心肌病、以及与缺血性心脏病或心肌梗塞相关的心肌病造成的心力衰竭。

术语 PPAR 是指 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 中的一个或其任意组合。

术语 PPAR γ 是指 PPAR γ 、PPAR γ 2、PPAR γ 3 中的一个或其任意组合。

术语 PPAR 活化剂或 PPAR γ 活化剂, 是指任何能够通过任何机制增加 PPAR γ 或 PPAR γ 与视黄醛衍生物 X 受体(RXR)的异源二聚体的活性或造成其活性增加的化合物, 其可以通过与 PPAR γ 或 RXR 结合直接起作用, 也可以通过能够作用于 PPAR γ 或 PPAR γ -RXR 异源二聚体影响基因表达的能力的任何其它机制间接地起作用。此类 PPAR 活化剂可以单独影响 PPAR γ 活性, 也可以同时活化其它 PPAR, 包括 PPAR α 和/或 PPAR δ 。

PPAR-依赖的疾病是这样的病, 其中 1) 施用 PPAR 配体可以减慢、改善、终止或逆转病理过程, 和/或 2) 该病与 PPAR 上游信号转导的损伤及其与基因转录机制的相互作用有关, 和/或 3) 通过 PPAR 配体(PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ)的活化、部分活化或拮抗作用, 预防、改善、治愈、阻止所述疾病或病理过程。

血管紧张素 II-依赖的疾病是这样的疾病, 其中: 1) 施用 AT1 受体拮抗剂可以减慢、改进、终止或逆转病理过程, 和/或 2) 该病与 RAAS 系统中的信号转导的损伤有关, 和/或 3) 通过血管紧张素 II 活化 AT1 受体能够促进或加重该病, 初始步骤是血管紧张素 II 与 AT1 受体相结合。由于血管紧张素 II 是原炎性介质(pro-inflammatory mediator), 因此血管紧张素 II 依赖

的疾病在本质上认为是炎症性的(Phillips MI, Kagiya S. Curr Opin Investig Drugs 2002; 3: 569-77)。ARB 具有改善炎症疾病的潜力, 又因为 PPAR 配体也可作为作用机制不同的抗炎症剂, 双 ARB/PPAR 配体对炎症性疾病将会有新的、更有效的、协同的效果(Tham DM, et al. Physiol Genomics 2002 ; 11 : 21-30)。

炎症性疾病是与免疫系统功能疾病相关的疾病, 例如但不限于: 1) 炎症性细胞因子(白介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 、单核细胞化学吸引剂(chemoattractant)蛋白-1)的产生增加, 2) Th2 淋巴细胞向 Th1 淋巴细胞的表型转换增加或提高了 Th1/Th2 的比例, 3) NK (杀伤) T 淋巴细胞的功能不恰当导致产生自身抗体, 而缺少“自我”识别导致自身免疫性疾病, 4) 提高炎症核转录因子(NFAT、NF-KB、AP-1、JNK/STAT) 的表达或活化, 5) 增加了 iNOS 的表达。

增生性疾病是与以下相关的疾病: 1) 正常静止细胞的病理性增生, 2) 细胞从其正常位置的病理性迁移(如肿瘤细胞的转移), 3) 蛋白水解酶如基质金属蛋白酶(胶原蛋白酶、明胶酶、弹性蛋白酶)的病理性表达, 4) 如在增生性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管生成。

血管生成(angiogenesis)是这样—个过程, 正常状态的静止内皮细胞对生理或病理刺激(如子宫内膜增生、损伤、肿瘤生长、或糖尿病性视网膜病)发生反应, 导致血管的病理性增生(新生血管形成(neovascularization))。病理性血管生成(新生血管形成)是非调控性的、不受约束的过程, 结果导致不适当的血管增生, 如肿瘤新生血管形成、淋巴管生成、以及肿瘤转移。

变性疾病(degenerative disease)是与正常组织的变性(deterioration)或破坏(destruction)相关联的疾病, 其原因是免疫调控异常导致一个或多个炎症核转录因子、炎症细胞因子、以及其它炎症分子如蛋白酶(如 MMP-9)和 iNOS 等上调, 导致作为治疗靶标的细胞、组织或器官各自的病理性变性。

术语心力衰竭包括充血性心力衰竭、心脏舒张机能不良的心力衰竭、心脏收缩机能不良的心力衰竭、心脏肥大相关的心力衰竭、以及由化学诱导的心肌病、先天性心肌病和与缺血性心脏病或心肌梗塞关联的心肌病造成的心力衰竭。

本发明涉及令人吃惊的发现, 即一些 ARB 也可起到 PPAR γ 活化剂的作用, 并用于预防、延迟、减慢、阻止或治疗胰岛素抵抗、前驱糖尿病、葡

萄糖不耐受、葡萄糖耐量减低、代谢综合征、2型糖尿病、或其它胰岛素抵抗综合征，以及其它对 PPAR γ 活化剂有反应的疾病，而不会增加液体潴留、外周水肿、肺水肿、或充血性心力衰竭的风险。因此本发明提供了具体 ARB 的新用途，其可用于治疗和预防那些已知能够对提高 PPAR γ 活性药物有反应的疾病，包括代谢性、内分泌性、增生性、自身免疫性、免疫调节性和炎性疾病，以及一些感染性疾病。因此，本发明包括发现了如何制造、鉴定和使用能够活化 PPAR γ 的药物，与现有活化 PPAR γ 的药物不同的是，所述药物不会增加液体潴留、水肿、或充血性心力衰竭的风险。本发明描述了可能用于制备和使用具有阻断或抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统并且活化 PPAR γ 的双重功能的化合物。本发明提供了此类以前没有被认识到有这种双功能的化合物的具体例子，并且表明这些化合物可用于治疗以前不知道能对此类化合物有反应的疾病。因此，本发明包括惊人的发现，那就是可以用所述化合物来治疗那些能对 PPAR γ 活化剂治疗产生反应的疾病。

本发明提供了也可活化 PPAR 的 ARB 的新用途，其用于治疗或预防已知可对 PPAR 配体反应的疾病，具体是 PPAR γ 部分激动剂或 PPAR γ 完全激动剂。靶疾病包括代谢性、内分泌性、增生性、退化性、自身免疫性、特异性以及炎性疾病。本发明还涉及鉴定新的或以前不知道的 ARB，其可活化 PPAR，并且与其它 PPAR γ 活化剂相比降低了引起液体潴留、水肿、或充血性心力衰竭的可能性。因此，本发明包括发现了如何鉴定化合物，这些化合物阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统，并且同时活化 PPAR γ ，而且其引起液体潴留、水肿或充血性心力衰竭的风险明显是很低的。本发明提供了 ARB 的具体例子，其以前没有被认为有这种双重功能，并且揭示了为什么这些化合物可用于治疗以前不知道能够对该化合物产生反应的疾病。因此，本发明包括惊人的发现，可将一些 ARB 用于治疗或预防那些对 PPAR 配体处理产生反应的疾病，该配体具有提高的安全性和疗效。

本发明涉及出乎预料的和惊人的发现，即具体的化合物可通过拮抗 AT1 受体同时活化 PPAR 具体是 PPAR γ ，来阻断肾素-血管紧张素系统。

本发明的另一方面涉及 ARB 在预防和治疗 PPAR-反应性疾病或病症中的新临床用途。

本发明的另一方面涉及 ARB 的新临床用途，即通过相关核受体的 PPAR 依赖性的调节或与所述相关核受体的相互作用，来预防和治疗 PPAR-相关

疾病或病症，所述核受体包括，视黄醛衍生物 X 受体(RXR)、视黄醛衍生物孤儿相关受体(ROR)、肝 X 受体(LXR)、吉法酯衍生物(farnesoid)X 受体(FXR)、维生素 D 受体(VDR)、雌激素受体(ER- α 和 ER- β)、糖皮质激素受体(GR)、甲状腺受体(TR)和雄激素受体(AR)。

另一方面本发明涉及到设计和鉴定这些调节能 PPAR 活性的 ARB，因而提供了更加安全并且疗效增强了的方法，用于预防或治疗 PPAR-介导的病症或疾病、或这些疾病的终末-器官(end-organ)并发症。

另一方面，本发明涉及鉴定低毒性的 PPAR 配体，这些配体是通过用 AT1 受体结合试验筛选的有效的 ARB 或 ACE 抑制剂。

另一方面，本发明涉及用于鉴定 ARB 或其衍生物的方法，该衍生物可以制成能够进一步增强其活化 PPAR 能力，并且更有效地治疗 PPAR-反应性或 PPAR 介导的疾病、病症或病情。

本发明中的化合物具有肾保护作用，而且与那些没有既抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统又活化 PPAR 的双功能的化合物相比，本发明的化合物可更有效用于治疗肾脏疾病(renal disease)(例如肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压性肾硬化、多囊肾病、以及糖尿病性肾病)或限制肾病的发生率。

本发明鉴定了 ARB，其可用作单药治疗或与一个或多种它药剂联合用药治疗或作为辅助治疗，来预防、延迟、减缓、阻止或治疗：

1. 与胰岛素抵抗相关联的代谢疾病，如葡萄糖耐量减低、葡萄糖不耐受、前驱糖尿病、代谢综合征(也称作综合征 X 或代谢异常综合征(dysmetabolic syndrome))、肥胖、2 型糖尿病、妊娠糖尿病(gestational diabetes)、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome)、维尔默(Werner's)综合征；
2. 与高脂血症相关的血脂异常、游离脂肪酸升高、高胆固醇血症、高甘油三脂血症、低密度脂蛋白-(LDL)-胆固醇升高、极低密度脂蛋白-(VLDL)-胆固醇升高、中等密度脂蛋白-(IDL)-胆固醇升高、或高密度脂蛋白-(HDL)-胆固醇降低；
3. 炎性皮肤病疾病如牛皮癣(psoriasis)、特应性皮炎(atopic dermatitis)、脂溢性皮炎(seborrheic dermatitis)、日光性皮炎(solar dermatitis)；

4. 炎性或增生性疾病如动脉粥样硬化、动脉粥样化形成(atherogenesis)、血管狭窄或再狭窄、风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、克隆氏病(Crohn's disease)、子宫内膜异位症; 炎性、神经变性或神经精神性疾病如老年痴呆症、帕金森氏症(Parkinson's disease)、多发性硬化、抑郁症、精神病(psychosis); 良性、恶性肿瘤或转移性肿瘤生长;
5. 与肿瘤形成、肿瘤生长和转移相关的新生血管形成和病理性血管生成;
6. 炎症或增生性眼病, 包括角膜血管生成、脉络膜-视网膜视网膜病变、老年性黄斑变性(age-related macular degeneration)和新生血管形成、葡萄膜炎、青光眼、虹膜炎、角膜炎、视网膜炎;
7. 凝血酶原疾病如高凝或血栓形成状态, 如与血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制物-1(PAI-1)升高相关的疾病, 血栓性或血栓栓塞性疾病、动脉粥样化(atheroma)形成;
8. 自身免疫性疾病如 1 型糖尿病、多发性硬化、帕金森氏症、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis);
9. 在移植时或移植后产生的同种异体移植物排斥, 以及与急性和慢性同种异体移植物排斥反应相关的并发症;
10. 由 DNA 病毒、RNA 病毒和反转录病毒包括 AIDS、SARS 和丙型肝炎病毒引起的感染性疾病;
11. 由朊病毒引起的传染性疾病如库鲁(kuru)病、Cretzfeld-Jacob 病和海绵状脑病(spongiform encephalopathy);
12. 与病毒和朊病毒相关的感染有关的并发症, 包括能够导致脑病、痴呆和恶病质的 CNS-相关并发症和 CNS-相关变性疾病;
13. 与慢性病如 CHF、癌症、多发性硬化、慢性感染、神经性厌食症、贪食症(bulimia)等相关的恶病质;
14. CD-36 介导的疾病如一些代谢疾病、色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa)和疟疾;
15. 疾病如肥胖, 包括用于控制食欲(appetite)或进食(food intake)、饮食(diet)和厌食症(anorexia)的方法;

本发明的化合物或药物组合物是 PPAR γ 活化剂, 其毒性低于本领域的其它 PPAR γ 活化剂。毒性低主要是指基本上减少了造成液体滞留、水肿或

心力衰竭的可能性。本发明所述化合物或药物组合物也可用于预防、延缓、减慢、阻止或治疗慢性医学病理和疾病，包括： a) 糖尿病并发症和糖尿病相关疾病，包括脂肪性肝炎(steatohepatitis)、神经病、肾病(nephropathy)、视网膜病、脉络膜视网膜病变、脉络膜新生血管形成、视网膜新生血管形成、黄斑变性、视网膜脱离、青光眼、白内障、微血管病、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、缺血性脑血管疾病、中风、外周动脉硬化、脑动脉硬化、冠状动脉硬化、高胰岛素血症诱导的感官疾病、肥胖、心力衰竭、心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、慢性心肌病、心脏纤维化(cardiac fibrosis)、肾脏病症(renal disorders)、肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压性肾硬化、终末肾脏疾病(terminal renal disorders)、微血管病(microangiopathy)、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、缺血性脑血管疾病、糖尿病性恶病质等诸如此类； b) 由慢性疾病或病症造成的恶病质，所述疾病或病症包括肿瘤性恶病质(carcinomatous cachexia)、血液病性(hematopathic)恶病质、内分泌性恶病质、感染性恶病质、获得性免疫缺陷综合征诱导的恶病质、与充血性心力衰竭或慢性心肌病相关的恶病质、神经性厌食症等诸如此类； c) 变性疾病包括骨质减少症(osteopenia)、骨质疏松症、肌肉营养不良(muscular dystrophy)、风湿性关节炎、脊椎炎变形(spondylitis deformans)、骨关节炎、腰痛(lumbago)、痛风、神经痛、胃炎、肝炎、肺炎、胰腺炎等等。另外，本发明中的化合物还可以作为控制食欲或进食、饮食和食欲减退的药物。

本发明中的化合物或药物组合物具有降血糖作用、降血脂作用、降低血胰岛素作用、增强胰岛素敏感性作用、改善胰岛素抵抗作用、降体重作用、降低身体中部周长(测定为腰：臀比例)作用、降低身体脂肪量作用，其作用是通过影响PPAR γ 活性的影响、对PPAR γ -RXR的影响、或通过对相关核受体的影响来发挥的，所述核受体包括FXR、LXR、ROR、cAMP-反应元件-结合蛋白(CREB)、CREB-结合蛋白(CBP)、CBP/p300、甾醇调解性结合蛋白(SREBPs)、甾醇受体辅活化物(coactivator)-1(SRC-1)、PPAR γ 辅活化物-1 α (PGC--1 α)、PPAR γ 辅活化物-1 β (PGC--1 β)和PPAR-结合蛋白(PBP)。

本发明中的组合物或药物组合物的剂量变化，取决于多种因子如待治疗的受试者、给药途径、需要治疗的疾病或情况等，本发明中的化合物作为活性成分，可以对人口服给药，日剂量约0.05~100 mg/kg 体重，优选约

0.1~10 mg/kg 体重, 优选每天 1~3 次, 优选能提供至少 24hr 疗效的单剂量。本发明中描述的治疗还可用于与儿童和成人。

本发明中的化合物或药物组合物具有降血糖作用、降血脂作用、降低血液胰岛素作用、增强胰岛素敏感性作用、改善胰岛素抵抗作用、降体重作用、降低身体中部周长(测定为腰: 臀比例)作用、降低身体脂肪量作用, 其作用的发挥是通过配体依赖的 PPAR 活性或 PPAR 相关核受体功能活性。PPAR 是核转录因子, 该术语包含具有 DNA-结合转录因子功能并具有二聚体核受体配对物(partner)的二级调控性配体的 PPAR γ 、PPAR α 、PPAR δ 核受体, 并且可以是单体受体、同源和异源二聚体受体中的任何一种, 所述二聚体核受体配对物如脂溶性维生素(维生素 A、维生素 D)、视黄醛衍生物、或类固醇激素。单体受体例子有视黄醛衍生物 O 受体(下文有时缩写为 ROR α (GenBank 登陆号 L14611)、ROR β (GenBank 登陆号 L14160)、ROR γ (GenBank 登陆号 U16997); Rev-erba (GenBank 登陆号 M24898)、Rev-erbb (GenBank 登陆号 L31785); ERR α (GenBank 登陆号 X51416)、ERR β (GenBank 登陆号 X51417); Ftz-FI α (GenBank 登陆号 S65876)、Ftz-FI β (GenBank 登陆号 M81385); Tlx (GenBank 登陆号 S77482); GCNF (GenBank 登陆号 U14666) 等等。同源二聚体受体可以是如视黄醛衍生物 X 受体(下文中有时缩写为 RXR α (GenBank 登陆号 X52773)、RXR β (GenBank 登陆号 M84820)、RXR γ (GenBank 登陆号 U38480); COUP α (GenBank 登陆号 X12795)、COUP β (GenBank 登陆号 M64497)、COUP γ (GenBank 登陆号 X12794); TR2 α (GenBank 登陆号 M29960)、TR2 β (GenBank 登陆号 L27586); 或 HNF4 α (GenBank 登陆号 X76930)、HNF4 γ (GenBank 登陆号 Z49826) 等形成的同源二聚体。举例来说, 异源二聚体受体可以由如上所述的视黄醛衍生物受体 X (RXR α 、RXR β 或 RXR γ) 与从选自下组之一的受体一起形成的异源二聚体: 视黄醛衍生物 A 受体(下文中有时缩写为 RAR α (GenBank 登陆号 X06614)、RAR β (GenBank 登陆号 Y00291)、RAR γ (GenBank 登陆号 M24857); 甲状腺激素受体(下文中有时缩写为 TR α (GenBank 登陆号 M24748)、TR β (GenBank 登陆号 M26747); 维生素 D 受体(VDR) (GenBank 登陆号 J03258); 过氧化物酶体增生物活化的受体 (下文中有时缩写为 PPAR α (GenBank 登陆号 L02932)、PPAR β (PPAR δ) (GenBank 登陆号 U10375)、PPAR γ (GenBank 登陆号 L40904); LXR α (GenBank 登陆号 U22662)、LXR β (GenBank 登陆号

U14534); FXR (GenBank 登陆号 U18374); MB67 (GenBank 登陆号 L29263); ONR (GenBank 登陆号 X75163; 和 NUR α (GenBank 登陆号 L13740)、NUR β (GenBank 登陆号 X75918)、NUR γ (GenBank 登陆号 U12767)。

本发明包含有惊人地发现,那就是一些 ARB 可以活化 PPAR γ 、促进脂肪形成、降低(改善)胰岛素抵抗,而且可用于治疗或预防代谢综合征及其中组成部分(见定义)以及 2 型糖尿病。在当前已认可用于人体的 ARB 中,替米沙坦和厄贝沙坦是本发明中化合物的具体实例,它们可令人吃惊地用于治疗或预防胰岛素抵抗、代谢综合征和 2 型糖尿病 (例如降低高胰岛素血症和/或高血糖症)、降低甘油三酯、以及提高 HDL-胆固醇。本发明的一个扩展是预先设计现存 ARB 的衍生物,通过增加活化 PPAR γ 的 EC50,改善其降低胰岛素抵抗的活性。

已知给予 ARB 的病人患糖尿病的风险低于给予其它抗高血压药物的病人。然而直到本发现为止,还不知道这些药物能够活化 PPAR γ ,而且也不能预期这些药物可用于治疗胰岛素抵抗综合征如 2 型糖尿病或其它已知能够用 PPAR 配体治疗的疾病。举例来说,给予 ARB 病人与给予 β -阻断剂的病人患糖尿病的风险较低(Dahlof B, 等 Lancet 2002; 359: 995-1003),可能归因于 β -阻断剂加重胰岛素抵抗的事实,因此对 ARB 与其它药剂进行比较的临床研究结果,不能用于预期 ARB 是否可用于治疗糖尿病或其它对 PPAR γ 有反应的疾病。

因为 ARB 不会造成实质性液体潴留并且不会增加水肿和心力衰竭的风险,它们与目前已认可的 PPAR γ 配体相比表现出明显的进步。提供了能活化 PPAR γ 的 ARB 具体实例和这些药剂的新临床应用说明以及此类应用的指导。本发明还描述了新发现,可以衍生出比现有 ARB 有更强活化 PPAR 配体能力的新 ARB,而且这种具有增强的活化 PPAR 能力的 ARB,可用于预防或治疗已知可对 PPAR 配体有反应的临床疾病,而不会导致当前市售 PPAR 配体所造成副作用如液体潴留、水肿、或充血性心力衰竭的程度和范围。令人吃惊地,还可以通过对目前所用的 ARB 进行修饰,来显著增强其活化 PPAR 的能力,并因此增强其治疗已知对 PPAR 配体有反应的疾病的能力。此类化合物优于现有 ARB,因为它们有更强的活化 PPAR 的能力,并因此对改善那些对 PPAR 活化剂治疗有反应的临床疾病有附加的好处。利用本发明的方法,可以鉴定、开发和应用具有抑制 ACE 活性或阻断血管紧张

素受体能力的 PPAR 配体。此类化合物代表了治疗已知对 PPAR 配体有反应的疾病的新方法,因为它们不会造成与已知目前所用 PPAR 配体所造成的程度相同的液体潴留、水肿或充血性心力衰竭。

提供了可活化 PPAR γ 的 ARB 具体实例和这些药剂的新临床应用说明以及此类应用的指导。本发明还描述了新发现,可以衍生出具有比现有 ARB 更强的活化 PPAR 配体能力的新 ARB,而且这种具有增强的活化 PPAR 能力的 ARB,可用于预防或治疗已知可反应于 PPAR 配体的临床疾病,而不会造成与当前市售 PPAR γ 配体同样程度和范围的副作用如液体潴留、水肿或充血性心力衰竭。令人吃惊地,可以在结构上对目前所用的 ARB 进行修饰,显著增强其活化 PPAR 的能力,并因此增强其治疗已知对 PPAR 配体有反应的疾病的能力。此类化合物也相对于现有 ARB 表现出进步,因为它们能够更有效地活化 PPAR,并因此对改善对 PPAR 活化剂治疗有反应的临床疾病有附加的好处。利用本发明的方法,可以鉴定、开发和应用具有拮抗 AT1 受体能力的 PPAR 配体。此类化合物代表了用于治疗已知对 PPAR 配体有反应的疾病的新方法,因为它们不会造成与已知目前所用 PPAR 配体所造成的同样程度的液体潴留、水肿、或充血性心力衰竭。虽然不愿意受到理论的束缚,PPAR γ 通过很多机制来造成液体潴留。本发明的一个惊人特征是,通常由 PPAR γ 配体造成的液体潴留可通过阻断 AT1 受体来预防或减弱。因为在一些用 PPAR γ 配体治疗的动物模型中,阻断 AT1 受体并不总能减弱或预防液体潴留,而且因为多种机制可能参与由 PPAR γ 配体造成的液体潴留,因此不能预期在人体内阻断 AT1 受体可以预防或减弱由 PPAR γ 配体造成的液体潴留。还令人吃惊地是,通过在给药可活化 PPAR γ 的化合物之前或与之同时给药 ARB,不论是以各自独立药丸或药片形式,还是将两种药配制于同一药丸或药片中,都可以治疗葡萄糖不耐受或 2 型糖尿病以及其它 PPAR 反应性疾病,而不会造成液体潴留、水肿或充血性心力衰竭。

由于没有认识到 PPAR γ 在结构上与 AT1 受体相关,因此还不能预期 ARBs 活化 PPAR γ 。因此,还不能预期可以利用任何现有 ARB 活化 PPAR γ 。因此,还不能预期 ARBs 可用于治疗 PPAR γ 配体反应性疾病,也还不能预期可设计出具有阻断 AT1 受体能力并具有活化 PPAR γ 能力的药物。本发明描述了惊人的发现,即可设计出拮抗 AT1 受体同时也具有活化 PPAR γ 能力的化合物,而且此类化合物可令人吃惊地用于治疗已知对 PPAR γ 配体有反

应的疾病，而且不会促进液体潴留、水肿和心力衰竭。还令人吃惊的是，通过施用也可活化 PPAR γ 的 ARB，可以治疗胰岛素抵抗、代谢综合征、葡萄糖不耐受、2 型糖尿病、多囊卵巢综合征、以及其它对 PPAR γ 配体有反应的疾病，并且不会引起液体潴留、水肿或充血性心力衰竭。这些发现表明，与抗糖尿病性噻唑烷二酮类 PPAR γ 激动剂相似，替米沙坦也可改善胰岛素抵抗。通过 HOMA-IR 得分(见定义)的减少，我们确定对患代谢综合征的病人施用替米沙坦改善了胰岛素抵抗。对患 2 型糖尿病的病人给药时，替米沙坦降低了高血糖、降低了血浆甘油三酯并升高了血 HDL-胆固醇。这些发现导致了惊人的发现和发明，那就是也可活化 PPAR γ 的 ARB 可通过降低甘油三酯以及提高 HDL-胆固醇而用于预防和治疗代谢综合征、2 型糖尿病并改善脂质代谢。这些胰岛素敏感化(insulin-sensitizing)的抗糖尿病作用限于具体的 ARB，如替米沙坦和厄贝沙坦。诸如缬沙坦和依普罗沙坦等 ARB 在合理可实现的治疗剂量下不能活化 PPAR γ ，所述 ARB 不能促进脂肪形成，而促进脂肪形成是替米沙坦和胰岛素敏感化噻唑烷二酮类 PPAR γ 激动剂的特征。因此，降低胰岛素抵抗的性质就局限在已知为“沙坦类”的非多肽 ARB 家族中，而且它们是出人意料的并且不易被发现。本发明揭示了测定“沙坦类”或其它 AT1 受体拮抗剂的方法，所述 AT1 受体拮抗剂可起到胰岛素敏感化、胰岛素抵抗-改善或抗糖尿病药剂的功能。

胰岛素抵抗表现出易于患炎症、增生性和变性疾病的倾向，所述疾病如动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、侵入性血管手术后的血管狭窄或再狭窄、心肌病、以及心肌纤维化。而且，过量使用糖皮质类固醇和/或免疫抑制剂，例如在治疗慢性炎症疾病中以及同种异体移植物排斥中的免疫抑制并发症，如骨质疏松症、库欣病(Cushing's disease)、脂质营养不良(lipodystrophy)、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高脂血症、移植相关的高血压(transplantation-related hypertension)、动脉粥样硬化、肾脏疾病、动脉炎和动脉内膜炎(endarteritis)。本发明预期施用可活化 PPAR γ 的 ARB 会导致这些疾病的临床改善。

发明用途

本发明提供的治疗方法的实施是通过将适当剂量的化合物或其可药用的盐、酯、溶剂或其互变异构体施用于有需要的人或脊椎动物，所述物质

可阻断或拮抗血管紧张素 II 的 I 型受体, 并且可仅活化 PPAR γ , 或同时活化 PPAR α , 或同时活化 PPAR δ 和 PPAR α 及 PPAR γ 。另一方面, 用于实施本发明的新化合物已在上文描述。可用本发明中所描述化合物治疗的具体疾病和相关病症列于表 I~X。

表 I: 可用本发明化合物治疗的皮肤疾病和炎性皮肤病的实例

角质化(kertinizng)皮肤病、角膜炎(keratitis)、汗腺炎(hidradentitis)、鱼鳞病(ichthyosis)、黄褐斑(melasma)

牛皮癣(所有形式包括, 寻常型银屑病(p.vulgaris)、滴状银屑病(p.guttata)、盘状银屑病(p.discoidea)、关节病性银屑病(p.anthropica)、全身性银屑病(p.universalis))

痤疮(所有形式, 包括寻常痤疮(a.vulgaris)、玫瑰痤疮(a.rosacea)、a.inversa、囊性痤疮(cystic acne))

疣(Warts), 疣样病变(verruca)(所有形式包括寻常疣(common warts)、肛门生殖器(anogenital)(性病(venereal))湿疣(wart)、病毒性疣(viral wart)包括人乳头状瘤病毒(HPV)感染、结膜疣(conjunctival wart)、口/颊疣)

急性和慢性皮炎(皮肤炎症)、特应性皮炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、化妆品皮炎(cosmetic dermatitis)、化学皮炎、脂溢性皮炎、日光性皮炎、急性和慢性湿疹、尿布疹(diaper rash)、晒斑(sunburn)

狼疮相关的皮肤病灶

角化病(keratosis)如脂溢性角化病、老年角化病(senile keratosis)、光化性角化病(actinic keratosis)、光诱导的角化病(photo-induced keratosis)、皮肤老化(skin aging)、薄化皮肤(thinning skin)、皮肤(dry skin)、皱纹形成(wrinkle formation)、光诱导皮肤老化(photo-induced skin aging)、滤泡性角化病(keratosis follicularis)

瘢痕瘤(Keloid)和瘢痕瘤形成的预防

黏膜白斑病(leukoplakia)、扁平苔藓(lichen planus)

风疹(urticaria)、瘙痒症(pruritus)

男性和女性的雄激素性脱发(androgenic alopecia)、女性多毛症(hirsutism)

表 II：可用本发明所述化合物治疗的精神疾病的实例

抑郁症、原发性抑郁症(primary depression)或继发于慢性病或药物治疗的抑郁症
 烦躁不安情绪疾病(dysphoric mood disorders)
 强迫强迫性障碍(obsessive compulsive disorder)
 精神抑郁性障碍(dysthymic disorder)
 狂躁抑郁(单极或双极)障碍(manic depressive(unipolar or bipolar) disorder)
 忧虑状态包括恐怖症(panic disorder)和广场恐怖症(agoraphobia)
 月经后综合征(post menstrual syndrome)
 精神分裂症(schizophrenia)
 慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome)
 毒品和药物滥用(substance abuse)和药物成瘾(drug addiction)
 神经性厌食(anorexia nervosa)和厌食性贪食症(anorexia bulimia)

表 III：可用本发明所述化合物治疗的神经性/神经变性疾病的实例

偏头痛(migraine headache)(如脉管性头痛、普通偏头痛)
 原发(如老年痴呆症)和继发(如 HIV-相关的)痴呆
 CNS 变性病(degenerative CNS disease)(如帕金森氏症、肌萎缩侧索硬化)
 脱髓鞘疾病(如多发性硬化、格林-巴利(Guillain-Barre)综合征)
 疼痛疾病, 包括感觉过敏(algesia)、痛觉过敏(hyperalgesia)、急性和慢性疼痛、异常性疼痛(allodynia)
 原发和继发脑炎和脑脊髓炎(如自身免疫性脑脊髓炎、过敏性脑脊髓炎)
 原发和继发神经炎、自身免疫性神经炎
 其它自身免疫性疾病(如重症肌无力(myasthenia gravis)、Eaton-Lambert 综合征)
 先天性和继发性共济失调

表IV：可用本发明所述化合物治疗的同种异体移植相关性炎性和代谢性疾病的实例

本文所述化合物可用于单药治疗(monotherapy)或作为辅助治疗与现有的免疫抑制剂用于提高或保持移植后同种异体移植物的存活率。与同种异体移植和免疫抑制相关的炎性和增生性疾病的实例包括：

1. 急性同种异体移植排斥
2. 慢性同种异体移植排斥
3. 移植物抗宿主病(graft versus host disease)
4. 移植后重新癌化(post-transplantation de novo malignancy)(例如淋巴瘤和表皮癌(epidermal cancer))
5. 骨质疏松症和骨质减少
6. 高脂血症
7. 胰岛素抗性和糖尿病
8. 高血压
9. 动脉粥样硬化
10. 与心脏同种异体移植相关的动脉内膜炎(endarteritis)
11. 与肾脏同种异体移植相关的肾小球肾炎
12. 与同种异体移植具体是心脏移植相关的心肌病和充血性心力衰竭。

表V：可用本发明所述化合物治疗的各种器官系统疾病的实例

器官系统	疾病/病理学
心血管系统	代谢疾病包括高血压、血管闭塞疾病(vasculo-occlusive diseases)包括动脉粥样硬化、动脉炎、动脉内膜炎、心内膜炎、心肌炎、动脉斑块(纤维帽)破裂(arterial plaque(fibrous cap)rupture)、血栓症(thrombosis)、任何侵入性血管手术后的再狭窄；急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome)如不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心肌缺血和其它缺血性心肌病、非缺血性心肌病、心肌梗塞后心

	肌病和心肌纤维化、药物诱导的心肌病
内分泌系统	代谢性疾病包括肥胖、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、葡萄糖耐量降低、库欣综合征(如继发于慢性糖皮质激素治疗)、多囊性卵巢综合征、骨质疏松症、骨质减少、组织和器官的加速老化如维尔默综合征
泌尿生殖系统	前列腺炎、子宫内膜炎、子宫内膜异位、良性前列腺增生、平滑肌瘤、多囊肾病(polycystic kidney disease)(如常染色体显性 PKD)、急性肾小管坏死、肾病综合征、糖尿病性肾病、肾小球肾炎、男性和女性的勃起功能障碍(erection dysfunction in men and women)
肺	哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、反应性气道疾病(reactive airway disease)、肺纤维化、肺动脉高压(pulmonary hypertension)
结缔组织 关节	类风湿性关节炎、雷诺(Raynaud's)现象/疾病、干燥(Sjogren')综合征、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、炎症肠病(溃疡性结肠炎、克隆氏病)、脉管炎(vasculitides)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)、骨关节炎(osteoarthritis)、反应性关节炎(reactive arthritis)、牛皮癣性关节炎(psoriatic arthritis)、纤维肌痛(fibromyalgia)、骨关节炎、结节病(sarcoidosis)
肝/其它	肝纤维化、肝硬化、脂肪肝变性, 所有病因(etiological)如酒精诱导的(alcoholic-induced) (如乙醇)、药物诱导的(如对乙酰氨基酚(tylenol))、以及毒素诱导的(如蘑菇中毒) 纤维囊性乳腺病(fibrocystic breast disease)、纤维腺瘤(fibroadenoma)、子宫内膜异位

表 V 1a: 可用本发明所述化合物治疗的增生性疾病的实例

器官系统	恶病/癌症类型
皮肤	基底细胞癌、黑素瘤、鳞状细胞癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma); 卡波奇(Kaposi's)肉瘤

血液性	急性白血病、慢性白血病和骨髓发育不良综合征
泌尿生殖器	前列腺、肾和膀胱癌、肛门生殖器癌包括宫颈癌、卵巢癌、子宫癌、外阴癌、阴道癌以及那些与人乳头瘤病毒感染相关的癌
神经	胶质瘤(glioma)包括胶质母细胞瘤(glioblastoma)、星形细胞瘤(astrocytoma)、室管膜瘤(ependymoma)、成神经管细胞瘤(medulloblastoma)、少突细胞瘤(oligodendroma)、脑膜瘤(meningioma)、垂体腺瘤(pituitary adenoma)、神经母细胞瘤(neuroblastoma)、颅咽管瘤(craniopharyngioma)
胃肠道	结肠、结肠直肠、胃、食道、黏膜皮肤(mucocutaneous)癌
乳腺	乳腺癌,包括雌激素受体和孕酮受体阳性或阴性的亚型、软组织肿瘤
转移	所有肿瘤造成的转移
其它	与肿瘤相关的血管瘤(angiomata)和血管生成作用

表 V 1b: 可用本发明所述化合物治疗的肿瘤疾病的实例

位置	恶病/癌症类型
多种	纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤(chordoma)、血管肉瘤、内皮肉瘤(endotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤(lymphangiosarcoma)、淋巴管内皮肉瘤(lymphangioendotheliosarcoma)、滑膜瘤(synovioma)、间皮瘤、Ewing's 肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、结肠癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头癌(papillary carcinoma)、乳头腺癌(papillary adenocarcinoma)、囊腺癌(cystadenocarcinoma)、髓质癌(medullary carcinoma)、支气管源性癌(bronchogenic carcinoma)、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌(choriocarcinoma)、精原细胞癌(seminoma)、胚胎性癌(embryonal carcinoma)、肾母细胞瘤

	(Wilms' tumor)、宫颈癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮细胞癌、胶质细胞瘤(glioma)、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室鼓膜瘤、松果体瘤(pinealoma)、血管母细胞瘤(hemangioblastoma)、听神经瘤、少突胶质细胞瘤(oligodendroglioma)、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、以及视网膜母细胞瘤
--	---

表VII: 可用本发明所述化合物治疗的病毒感染和相关病理的实例

病毒	病毒感染/癌症或其它病毒相关的病理
HTLV	T-细胞白血病/淋巴瘤、HTLV-相关的关节炎(arthritides)/脊髓病
HPV	宫颈和肛门生殖器癌症; 寻常和肛门生殖器(性病)疣、包括疣、湿疣(condyloma)或尖锐湿疣(condyloma acuminata)、相关的非瘤性(如角膜炎、结膜炎)、肿瘤前(pre-neoplastic)和肿瘤性(neoplastic)(如结膜上皮肿瘤)眼病
HAV、HBV、HCV	肝炎、肝细胞癌、淋巴瘤
CMV	肝炎、视网膜炎、脑膜炎
HSV、VSV	相关黏膜皮肤疾病、口咽疾病与生殖疾病、相关皮肤和呼吸道感染、水痘-带状疱疹(varicella-zoster)、水痘(chicken pox)、带状疱疹(herpes zoster)、疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia)、结膜炎、角膜结膜炎、角膜炎
HHV	幼儿急疹(exanthema subitum)、传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)
EBV	传染性单核细胞增多症、慢性疲劳综合征、淋巴瘤、结膜炎、角膜炎、和相关感染性眼病
腺病毒	上和下呼吸道感染、肺炎、结膜炎
RSV	上和下呼吸道感染、肺炎
PMV	腮腺炎和相关症状(manifestation)如结膜炎
MV、RV	麻疹、风疹("德国麻疹(German measles)")和相关症状

柯萨奇病毒	结膜炎、糖尿病、呼吸道感染
流感病毒	上和下呼吸道感染、肺炎

HIV、人免疫缺陷病毒；HTLV、人 T-细胞淋巴瘤病毒；HPV、人乳头状瘤病毒；HAV、甲型肝炎病毒；HBV、乙型肝炎病毒；HCV、丙型肝炎病毒；CMV、巨细胞病毒；HSV、单纯疱疹病毒(1 和 2 型)；HHV、人疱疹病毒；EBV、Epstein-Barr 病毒；RSV、呼吸合胞体病毒；VZV、水痘带状疱疹(Varicella-Zoster)病毒；PMV、副粘病毒；麻疹(Rubeola)病毒；RV、风疹病毒

器官系统	病毒感染/症状或其它 HIV 相关疾病
免疫系统	AIDS、原发性 HIV 感染
皮肤	肛门生殖器癌包括直肠和宫颈癌、卡波奇肉瘤、特应性皮炎、鳞状细胞癌、毛状白斑(hairy leukoplakia)、传染性软疣(molluscum contagiosum)、疣(HPV 感染)、脂溢性皮炎、牛皮癣、干皮病(xeroderma)、HSV 和水痘-带状疱疹病毒感染
血液系统	非霍杰金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、贫血症、中性粒细胞减少症、血小板减少症
胃肠道	厌食、胃轻瘫(gastroparesis)、腹泻、吸收不良、胃肠 CMV 感染、食道炎、结肠炎、肝炎、淋巴瘤
眼	结膜炎、角膜炎、角膜结膜炎、葡萄膜炎、视网膜炎、脉络视网膜炎(chorioretinitis)、CMV 视网膜炎、虹膜睫状体炎(iridocyclitis)、玻璃体炎(vitritis)、脉络膜炎、视神经乳头水肿(papilledema)、卡波奇肉瘤、淋巴瘤、眼瘫(ocular palsies)、结膜疣(conjunctival wart)、肿瘤前和肿瘤性眼病
心脏	心肌炎、心内膜炎、心包炎
肺部的	CMV 肺炎、淋巴间质肺炎(lymphoid interstitial pneumonitis)
肾脏的	HIV 肾病、肾细胞癌、淀粉样变性病(amyloidosis)、尿道

	疾病(uropathy)
风湿性	关节痛、纤维肌痛(fivromyalgia)、Reiter's 综合征、牛皮癣性关节炎、脉管炎
神经性	痴呆、病毒性脑膜炎、病毒脑炎、HIV 脑病、进行性多灶性白质脑病、CNS 淋巴瘤、外周和自主神经病
精神病性	烦躁不安情绪疾病、抑郁症、与慢性病和药物相关的抑郁症、双极疾病(bipolar disorder)、焦虑性疾病(anxiety disorder)、慢性疲劳综合征、慢性疼痛、精神病、毒品和药物滥用疾病和药物成瘾
全身性	淋巴瘤、转移性淋巴瘤、卡波奇肉瘤、消耗综合征(wasting syndrome)、精神病

表IXa: 可用本发明所述化合物可治疗的眼病	
1. 与病毒感染相关的炎性眼病	
<u>疾病</u>	<u>病毒</u>
眼睑炎	HSV、VZV、痘病毒(Vaccinia)、HPV、传染性软疣病毒(molluscum contagiosum)
结膜炎	HSV、VZV、EBV、腺病毒、痘病毒、天花病毒(Variola)、HPV、传染性软疣病毒(molluscum contagiosum)、流感病毒
滤泡性结膜炎	新城疫病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、传染性软疣病毒
出血性结膜炎	肠病毒(Enterovirus)、柯萨奇病毒
卡它性结膜炎 (Catarrhal c)	风疹病毒(Rubella)
角膜结膜炎	HSV、VZV、EBV、腺病毒、痘病毒、天花病毒、HPV、传染性软疣病毒
角膜结膜炎	HSV、VZV、EBV、腺病毒、痘病毒、天花病毒、HPV、传染性软疣病毒

视网膜炎	CMV
葡萄膜炎	HPV
结膜疣	HPV
上皮瘤	HPV
2. 牙龈形成性(Ocularplastic)疾病	
良性瘤	角化棘皮瘤(keratocanthoma)、传染性软疣、皮样囊肿(dermatoid cyst)、纤维神经瘤(neurofibroma)、神经纤维瘤病(fibromatosis)、施万细胞瘤(schwannoma)(神经鞘瘤(neurilemoma))、多形性(pleiomorphic)腺瘤
恶性肿瘤	基底细胞癌、鳞状细胞癌、粘液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)、黑素瘤、视网膜母细胞瘤、胚横纹肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma)、脑膜瘤、腺样囊肉瘤(adenoid cystic carcinoma)、眼眶淋巴瘤(lymphoid tumors of the orbit)、眼眶间质细胞瘤(mesenchymal tumor)(纤维性组织细胞瘤(hystiocyoma))、鼻咽癌
血管疾病	血管瘤、淋巴管瘤

表IXb: 可用本发明所述化合物治疗的眼病(ophthalmic disease)	
疾病种类/疾病、病因或相关疾病*的实例	
结膜炎	急性过敏性结膜炎(如药物相关的炎症、超敏反应)、慢性(春季(vernal))结膜炎、角膜接触镜相关性结膜炎, 如巨乳头性结膜炎(giant papillary conjunctivitis)、结膜溃疡、包括粘液膜相关的溃疡、结膜疣
睑炎	炎性病因, 如继发于玫瑰痤疮的睑炎
眼纤维化	伴有进行性纤维化和疤痕、疤痕形成(cicatrization)和睑球粘连(symblepharon)的 Steven's-Johnson 综合征
角膜损伤	角膜磨损或溃疡(如角膜接触镜相关的损伤)、或任何病因*的角膜损伤
干眼综合征	见下表
翼状胬肉(ptyerygium)、结膜黄斑(pinguecula)	

类天疱疮 包括眼天疱疮 (pemphigoid)	
巩膜炎/巩膜外层炎(episcleritis)	
虹膜睫状体炎(iritidocyclitis)	
眼内炎(endophthalmitis)	
葡萄膜疾病	包括青光眼(原发和继发病因)、葡萄膜炎、葡萄膜视网膜炎、全葡萄膜炎, 所有病因*
玻璃体炎、视网膜炎	如先天视网膜炎、色素性视网膜炎
感染性视网膜炎	病毒(如疱疹病毒、巨细胞病毒、HIV)性、结核性、梅毒性、真菌性(如组织胞浆菌病)
脉络膜视网膜炎	脉络膜视网膜炎(chorioretinitis)、脉络膜炎(choroiditis)、玻璃体炎(vitreitis)
视网膜炎 (retinopathy)	如糖尿病视网膜炎、高血压视网膜炎
黄斑病 (maculopathy)	老年黄斑变性(age-related -macular degeneration)、白点综合征(white dot syndrome)
白内障	与糖尿病、年龄、胶原血管疾病相关的
眼瘫 (ocular palsies)	
*可用本发明的方法治疗的眼病病因包括物理剂(如 UV 照射)、化学剂(如酸、腐蚀性溶剂)、免疫性病因(如胶原血管疾病、自身免疫、T 淋巴细胞相关的)、感染性物质如病毒(HSV、CMV、HIV)、支原体、结核菌(tuberculosis)、梅毒、真菌(组织胞浆菌病)诱导或引起的疾病	

表 IXc: 可用本发明所述化合物治疗的眼病-干眼综合征(dry eye syndrome)病因

I. 通过泪腺机能减退为特征的疾病:

A. 先天性

家族性自主神经异常(familial dysautonomia)(Riley-Day 综合征)、泪腺发育不全(aplasia of the lacrimal gland)(先天无泪(congenital alcrima))、三叉神经发育不全、外胚层发育异常

B. 获得性

1. 系统性疾病, 如干燥综合征、进行性系统性硬化症、结节病、白血病、淋巴瘤、淀粉样变性病、血色沉着病(hemochromatosis)

2. 感染如腮腺炎

3. 外伤, 如外科手术去除泪腺、放射、化学烧伤

4. 药物, 如抗组胺剂、抗毒蕈碱剂(阿托品、东莨菪碱(scopolamine))、常用麻醉剂(氯烷(halothane)、氮氧化剂(nitrous oxide))、 β -肾上腺素阻滞剂(噻吗洛尔(timolol)、普拉洛尔(practolol))、神经源性、神经麻痹性(面部神经瘫)

II. 以粘蛋白(mucin)缺乏为特征的疾病

维生素 A 缺乏症、Stevens-Johnson 综合征、眼类天疱疮(ocular pemphigoid)、慢性结膜炎(如沙眼(trachoma))、化学灼烧、药物和药物治疗

III. 以脂质缺乏为特征的疾病

眼睑边缘瘢痕形成(lid margin scarring)、睑炎

IV. 由以下原因造成的泪膜(Team Film)展开缺陷:

A. 眼睑异常

1. 缺陷、colboma

2. 睑外翻(ectopion)或睑内翻(entropion)

3. 眼睑边角质化

4. 继发于以下因素产生的眨眼减少或丧失: 神经疾病、甲状腺机能亢进、角膜接触镜、药物和药物治疗、单纯疱疹病毒性角膜炎、麻风病(leprosy)、结膜畸形(conjunctival abnormalities)、翼状胬肉、睑球粘连、眼球突出(proptosis)

表IXd: 可用本发明所述化合物治疗的眼病-非遗传性以及遗传性变性病

黄斑疾病: 所有的病因和症状, 包括老年性黄斑变性、渗出性黄斑变性、萎缩性黄斑变性、晶体视网膜病(crystalline retinopathy)、系统性药物治疗的视网膜中毒(retinal toxicosis of systemic medication)、特发性中枢浆液性脉络膜病(idiopathic central serous chorioidiopathy)、黄斑水肿(macular edema)

视网膜血管疾病和视网膜病: 视网膜病、血管闭塞性视网膜病、缺血性视网膜病、特发性视网膜病、高血压性视网膜病、增生性视网膜病、糖尿病性视网膜病、玻璃体视网膜病、毛细血管扩张(telangiectasis)或动脉瘤相关性血管病、红斑狼疮相关性视网膜病、类风湿性关节炎、多发性硬化、重症肌无力、葡萄膜视网膜炎(uveoretinitis)或糖尿病、青光眼性视网膜病(glaucomatous retinopathy)

青光眼: 所有的病因和症状, 包括原发和继发性开角青光眼(open-angle glaucoma)、闭角青光眼(angle-closure glaucoma)、与眼内炎症相关的青光眼、急性青光眼相关的眼压升高、类固醇诱导的青光眼、眼内出血相关的青光眼、假表皮脱落综合征(pseudoexfoliative syndrome)、青光眼性视神经病和其它与青光眼相关的变性改变(例如视网膜病)

白内障: 所有的病因和症状, 包括老年性(UV 照射)性白内障、系统疾病如胶原质血管疾病、糖尿病、威尔逊(Wilson's)病相关的白内障

其它疾病: 原发或继发性视网膜剥落(retinal detachment)

表IXe: 可用本发明所述化合物治疗的眼病-先天性视网膜变性病(congenital degenerative retinopathy)

1. 原发性色素视网膜病, 所有基因类型:

-常染色体显性色素视网膜病, 如杆状体-锥体(rod-cone)和锥体-杆状体(cone-rod)变性

-常染色体隐性色素视网膜病, 如杆状体-锥体和锥体-杆状体变性,

Lerner's 先天性黑朦(amaurosis congenita)

- X-相关的隐性色素视网膜病，如无脉络膜(choroideremia)
- 2. 继发性色素视网膜病(与系统性疾病相关的视网膜病):
 - 常染色体显性色素视网膜病，如配吉特病(Paget's disease)、进行性神经性肌萎缩(Charcot-Marie-Tooth disease)、营养不良性肌强直(Steinert's disease)、Pierre-Marie 综合征
 - 常染色体隐性色素视网膜炎，如糖尿病、甘露糖苷贮积症(mannosidoses)、粘多糖贮积症(mucopolysaccharidoses)、Batten's 病、Refsum's 病、厄舍综合征(Usher's syndrome)
 - X-相关的隐性色素视网膜病如 Hunter 综合征

表 X: 可用本发明所述化合物治疗的疾病

1. 促进下列临床疾病的痊愈:

对健康组织或器官的手术或外伤性创伤

由化学或物理因素造成的创伤，如由腐蚀性或侵蚀性化学物质造成的溃疡、压力痛等

与如糖尿病溃疡等疾病相关的创伤

患病组织或器官的创伤

2. 促进细胞存活和防止神经变性疾病中的凋亡:

老年痴呆症

帕金森氏症

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)

继发于外伤或疾病的脊髓束缺血、损伤或横切(transection)

III. 减弱或阻止下列疾病或过程:

细胞和组织的自然老化

由化学或物理因素诱导的老化，如日光诱导的皮肤老化

与例如维尔默综合征等疾病相关的加速老化

IV. 器官和组织的激活(vitalization)和新生(revitalization):

在老化过程中促进细胞生长和预防细胞的死亡。

促进治疗性或非病理性血管生成作用，作为治疗如充血性心力衰竭和心肌病等疾病的方法。

促进用于修复或移植的器官和组织的生长。

口服给药途径是治疗或预防 2 型糖尿病、代谢综合征、以及大多数其它慢性疾病的优选模式。除了在一些情况下口服给药是优选的模式，在治疗涉及眼睛或皮肤的疾病中，本发明的治疗药剂通常是通过局部递送或给药的。另外，该药剂可以以胃肠外方式给药，具体是用于治疗视网膜炎和视网膜变性疾病(degenerative retinal diseases)，以及用于表 I~X 中对口服或局部治疗没有反应的其它疾病，或者用于那些口服和局部治疗不可行的疾病。胃肠外治疗通常为经口服、经眼内、经皮、经皮内、经鞘内、经肌肉内、经关节内、经吸入、经血管内、经舌下、通过栓剂(例如经直肠或阴道使用)、通过吸入或其它胃肠外途径。

对于表 I~X 中可使用本方法治疗的皮肤病或眼病实施本发明的优选方式是，将目的化合物以乳膏、洗剂、油膏、或基于油的载体直接应用于损伤处。常规来讲，治疗性化合物在乳膏、洗剂或油中的浓度是 0.1~2.5%。通常，给药的优选途径是经口服、经局部、经眼内或经胃肠外。局部给药优选用于治疗皮肤疾病如牛皮癣，眼外部疾病如结膜炎、角膜炎、巩膜炎、鳞状细胞癌、角膜糜烂(corneal erosion)、干眼综合征(dry eye syndrome)，以及眼部前区室疾病如青光眼、葡萄膜炎以及其它葡萄膜疾病，其中这种直接应用是可行的并经临床证明的。

口服给药是优选的替代方案，可用于治疗表 I~X 中讨论的其它疾病，其中在治疗慢性或急性系统疾病以及眼后节(segment)疾病如视网膜炎和其它视网膜变性疾病时，直接局部应用是没有用的。在那些不能由局部或口服给药有效治疗的疾病中，经血管内(经静脉内是优选途径)给药可能是必要的。

在操作者(practitioner)希望根据其在眼内的位置对一个或数个具体区域或损伤进行治疗时，经眼内、经皮、经皮内、经鞘内、经肌肉内、经关节内注射或其它入侵性技术是优选的替代方案。通常，所述化合物是在水溶液中递送的。另外，在适当的情况中，治疗性化合物可直接注射入损伤(损伤内(intra-lesion)给药)。皮内给药是用于眼外损伤的可替代方案。损伤内和皮内注射分别是用于具体损伤如眼外部肿瘤形成或增生性损伤(诸如鳞状细胞癌和湿疣(condyloma)等)的替代途径。吸入治疗法优选用于肺部疾病，舌下和直肠内栓剂优选用于快速递送或经口服或血管内途径递送不方便或有问题的临床情况。通过阴道局部制剂或栓剂优选用于位于阴道或泌尿生殖

系其它部分的疾病。

在治疗中使用了有效量的目的化合物。本发明中使用的化合物剂量，根据该化合物和进行治疗的疾病而变化。例如，接受治疗的病人的年龄、体重、和临床情况；而且进行该治疗的临床医生或操作者的经验和判断也列入影响选择剂量的因素中。其它因素包括：给药途径、病人、病人的病史、疾病过程的严重性、以及特定化合物的效力。所述剂量应足以改善被治疗疾病的症状或指征，而不会产生病人不可接受的毒性。

通常，有效量的化合物可减轻主观症状，或提供如临床医生或其它合格观测者记录的客观可鉴定的改善。根据临床医生的判断，常用的口服剂量是每天 1mg 到每天 1000mg。通常，本发明化合物的每日剂量取决于其活化 PPAR γ 的能力及其阻断血管紧张素 II 的 1 型受体的能力。这些化合物的剂量一般使用在每天 0.1mg~1000mg 之间，其普通剂量为每天 5mg~300mg。通常，活化 PPAR γ 及阻断血管紧张素 II 的 1 型受体的能力越强，该化合物越有效，其有效剂量也越低。

口服剂量方案通常是一天一次单剂量。不过每天可给予不止一个剂量。由于非理想副作用发生率较低，可给药本发明的化合物至观察到目的疾病的改善，并且如有必要可继续给药以保持这种改善了的临床状态。该化合物可以或不可以与食物或其它药剂一起给药，取决于食物或其它药剂如何影响身体对它们的吸收，还取决于治疗领域内熟练技术人员的判断。

剂量可以是每天给药一次或两次，但临床医生可以推荐更多或更少的剂量频率。一旦达到治疗结果，该化合物可根据临床医生的推荐减量或停止或继续给药。有时，副作用使治疗终止。

在治疗中使用了有效量的目的化合物。本发明中使用的化合物剂量，根据该化合物和进行治疗的疾病来变化。接受治疗的病人的年龄、瘦体重 (lean body weight)、总重、体表面积、以及临床情况；以及进行该治疗的临床医生或操作者的经验和判断也列入影响所选剂量的因素中。其它因素包括对病人给药的途径、病人的病史、疾病过程的严重性、以及具体定化合物的效力。剂量应足以改善所治疗疾病的症状或指征，而不会对产生病人不可接受的毒性。

广泛来说，口服剂量方案为从约 0.1mg~约 1000mg，每天一次或两次。用替米沙坦作为用于本发明目的的原型药剂时，成人的方便口服剂量是大

约每天 80mg~160 mg, 但可根据说明减少或增多。局部治疗的剂量范围是约 0.1%~约 1% (重量/体积), 在凝胶、乳膏或软膏中, 每天施用两次。肌肉内或眼内注射的通常剂量是 0.25~2.5mg, 取决于要治疗的眼睛区室 (compartment) 和病人的瘦体重。皮内给药的通常剂量是约每个位点每次注射 0.25~2.5mg。成年病人经静脉内或肌肉内给药的通常剂量是每天 50~250mg, 可根据操作者的判断以单剂量或分开剂量给药。

本发明的化合物和制剂

可用于本发明所述方法的应用中的化合物, 包括即能增加 PPAR γ 活性又能阻断或拮抗血管紧张素 II 的 1 型受体活性的所有现有合成和天然药剂, 以及有待发现的具有所述双功能的化合物。用于本发明目的的优选化合物包括, 替米沙坦 (Micardis®)、厄贝沙坦 (Avapro®) 以及任何它们的衍生物或配制剂, 以及将来可上市的具有活化 PPAR γ 能力的任何新 ARB。

对于口服给药, 既可制备固体也可制备液体单位剂型。为制备固体组合物如片剂, 将目的化合物与作为药物稀释剂或载体的传统成分混合制成制剂, 所述传统成分如滑石、硬脂酸镁、磷酸二钙、硅酸镁铝、硫酸钙、淀粉、乳糖、阿拉伯胶、甲基纤维素以及功能上相似的物质。通过将目的化合物与惰性药物稀释剂混合, 然后将该混合物灌装入适当大小的硬凝胶胶囊中来制备胶囊。软凝胶胶囊用机器将目的化合物与可接受的植物油、轻质液体矿脂或其它惰性油的混合浆进行封装来制备。口服给药的液体单位剂型可制成如糖浆、酏剂和混悬液。水溶形式可与糖、芳香调味剂和防腐剂一起溶解在含水载体中以形成糖浆。酏剂是通过用水醇性 (乙醇) 载体和适宜的甜味剂如糖和糖精与芳香调味剂一起制备而成的。混悬液是用含水载体在混悬剂如阿拉伯胶、黄芪胶、甲基纤维素等类似物质的辅助下制备而成的。

胃肠外使用的适宜制剂对于有普通技术操作者是很明显的。通常, 治疗性化合物以约 1~约 100mg/ml 的浓度于水溶液中制备 (下面讨论)。更通常地, 该浓度为约 10~约 60mg/ml 或约 20mg/ml。在一些情况中, 浓度低于 1mg/ml 可能是必要的, 这取决于选用的化合物的溶解性和效力。这种无菌制剂适用于各种局部或胃肠外途径, 包括经舌下、通过栓剂 (例如经直肠或阴道的应用)、经口服、经血管内、经皮内、通过吸入、经肌肉内、经眼内、经静脉内或其它胃肠外途径。

除了治疗性化合物，该组合物可根据配方核所需递送方式而包括可药用的无毒性载体或稀释剂，所述载体或稀释剂包括通常用于形成用于给药动物或人的药物组合物的载体。稀释液的选择是为了避免不适当地影响该组合物的生物活性。此类具体用于可注射制剂的稀释剂实例有，水、各种盐水、有机或无机盐溶液、林格氏(Ringer's)溶液、右旋糖溶液、以及 Hank's 溶液。另外，药物组合物或制剂可包括添加剂诸如其它载体等；佐剂；或无毒、无治疗性、无免疫原性的稳定剂等等。

而且，所述制剂中可包括赋形剂。实例包括助溶剂(cosolvent)、表面活性剂、油、保湿剂(humectant)、润肤剂(emollient)、防腐剂、稳定剂和抗氧化剂。也可使用任何可药用的缓冲液，如 tris 或磷酸盐缓冲液。有效量的稀释剂、添加剂和赋形剂是指可有效获得在溶解性、生物活性等方面可药用的制剂。

术语“单位剂型”指的是物理上离散的单位，其适于作为单位剂量给予受试者或动物，每个单位包含经预定量的活性物质，经计算其量恰好能够与所需的药物稀释剂、载体或赋形剂一起产生所需的药效。本发明中单位剂型的说明是通过并依赖以下数方面来说明的：(a)所述活性物质的独有特征以及要获得的具体效果和(b)将此种活性物质进行组合用于人或动物的时领域中固有的局限性。单位剂型的实例有片剂、胶囊、丸剂、粉包(powder package)、薄饼剂(wafer)、栓剂、颗粒剂、扁囊剂(cachet)、一茶勺剂量(teaspoonfuls)、一大汤勺剂量(tablespoonfuls)、滴剂(dropperfuls)、安瓿(ampoules)、小瓶(vial)、定量释放的气雾剂、前述剂型的复合剂型以及在此所叙述过的其它剂型。

因而，本发明中的组合物包括一种治疗性化合物，其可与传统的、可药用的、用于局部、口服或胃肠外给药的赋形剂一起制成制剂。制剂还可以包括少量的佐剂如缓冲液和防腐剂等，来保持离子强度、生理和 pH 值的稳定性。制剂的配制和给药方法对于这方面的专业人员而言是熟知的。见 generally Remington's Pharmaceutical Science 15th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa.(1980)。

为了制备用于治疗眼科疾病、皮科疾病或表 I ~ X 中所列其它疾病的局部制剂，本领域内已知可将有效浓度的该化合物置于皮肤(dermatological)载体中。将要给药的治疗性化合物的量以及该化合物在局部制剂中的浓度，

取决于载体、所选的给药系统或设备、病人的临床状况、制剂中化合物的副作用和稳定性。这样，内科医生就可以根据临床经验对所述病人或相似病人使用含有适当的治疗性化合物浓度的制剂并选择所述制剂的给药量。

通过利用经皮治疗系统(见 Barry, *Dermatological Formulations*, (1983) p. 181 和其中引用的文献), 治疗性化合物可在局部任意给药。当此类局部给药系统主要设计用于小分子药物的经皮给药时, 根据定义它们能够透皮递送。通过恰当选择控速微孔膜(rate-controlling microporous membrane), 它们可以方便地用于本发明中治疗性化合物的给药。

对于眼科应用而言, 所述治疗性化合物一般制成适用于眼睛的溶液、混悬液以及软膏。浓度通常是如上面所讨论的用于局部制剂的浓度。眼科制剂见 Mitra (ed.), *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. (1993)和也是 Havener, W. H., *Ophthalmic Pharmacology*, C. V. Mosby Co., St. Louis (1983)。

所用治疗性化合物的浓度取决于递送方式。对于局部的眼和眼外制剂而言, 治疗性化合物的浓度在约 0.01%(w/w)到约 10%(w/w)之间。常规来说, 这种给药方式的治疗性化合物浓度在约 0.025%(w/w)到 2.5%(w/w)之间。除了溶解的制剂外, 还可以用治疗性化合物的固体分散剂(solid dispersion)。对于眼内制剂(化学方法或通过侵入性设备递送), 治疗性化合物浓度将足够高以使其在眼部靶区室中(如治疗视网膜疾病的后室)的终浓度可以达到约 0.1mol/L 到约 10mol/L。通常就这种递送方式而言, 治疗性化合物的终浓度在约 0.25mol/L 到约 5mol/L 的范围。除了溶解性制剂外, 还可以选用治疗性化合物的固体分散剂。这样, 普通的医务工作者可以通过适当的实验操作控制精确浓度以便达到最佳的治疗反应。生产软膏的适当载体包括水包油和油包水乳胶, 其可用于使用矿物油、矿脂、羊毛脂、甘油等以及凝胶如水凝胶来制备油膏。本发明的一个优选实施方案包括给药含 PPAP γ 激动剂的半固体或固体植入物。

缓释或延长递送系统, 包括任何一种生物聚合物(以生物学为基础的)、使用脂质体、胶体、树脂的系统以及其它聚合物递送系统或分隔的贮液器, 所述缓释或延长递送系统可用于本文的组合物, 以提供连续或长期的治疗性化合物来源。这种缓释系统通常可用于经局部、经眼内、经口服以及经胃肠外途径递送的制剂。

如前所述，经血管内、关节内、肌肉内、皮内或其它胃肠外途径给药可通过注射、插管(cannula)或其它侵入性装置来完成，这些侵入性装置设计用来将精确定量的所需制剂导入具体的眼内具体的区室或组织中。例如对眼内具体部位的原位递送，可以通过注射、插管或其它侵入性装置来完成，这些侵入性置设计用来将精确定量的所需制剂直接导入，或包含在贮液器中在原位缓慢释放，使所需制剂到达眼内具体的区室或组织中(如前室或后室(anterior or posterior chamber)、葡萄膜或视网膜)。优选地，利用美国专利 5,817,075 和美国专利 5,868,728 中描述的设备和方法，可将固体或半固体植入物递送到视网膜下。

联合用药

本发明中的化合物可与糖尿病治疗药剂、糖尿病并发症治疗药剂、抗高脂血症药物、降血压(hypotensive)或抗高血压药物、抗肥胖药物、利尿剂、化疗药物、免疫治疗剂、以及免疫治疗剂及其它类似药物(下文称为伴随药剂(concomitant agent))联用。在此情况下，本发明中的化合物与伴随药物的治疗周期没有特别地受到限制，这些药物可以同时给予病人或以一定时间间隔给予病人。伴随药物的剂量可以根据传统的临床剂量来决定。本发明中的化合物与伴随药物的比例可根据不同的因素恰当地确定，如治疗对象、给药途径、治疗的疾病或病症以及药物的联合作用。例如，对某人进行治疗时，1份重量的本发明化合物可联合0.01到100份重量的伴随药物。

治疗糖尿病药物的实例是胰岛素制剂(如从牛或猪胰脏提取的动物胰岛素制剂；通过使用微生物的基因工程技术或方法合成的人胰岛素制剂)、胰岛素敏感性增加剂(insulin sensitivity enhancing agent)(如盐酸吡格列酮、曲格列酮、罗西格列酮等等)、 α -糖苷酶抑制剂(如伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列脂(emiglitate)等等)、双胍类(biguanide)(如苯乙双胍(phenformin)、二甲双胍(metformin)、丁福明(buformin)等等)，或磺酰脲(sulfonylurea)(如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列奇特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)等等)以及其它胰岛素分泌-促进剂(如瑞格列奈(repaglinide)、色那列奈(senaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)、GLP-1等等)、香树素(amyrin)激动剂(如普兰林肽(pramlintide)

等等)、磷酸酪氨酸磷酸酶(phosphotyrosinphosphatase)抑制剂(如矾酸等等)诸如此类。

治疗糖尿病并发症药剂的实施例有醛糖还原酶抑制剂(入托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、非达司他(fidareatata)、SK-860、CT-12 等等)、神经营养因子(如 NGF、NT-3、BDNF 等等)、PKC 抑制剂(如 LY-333531 等等)、AGE 抑制剂(如 ALT946、匹马吉定(pimagedine)、吡哆胺(pyridoxamine)、苯甲基甲酰噻唑啉溴化物(phenacylthiazolium bromide)(ALT766)等等)、活性氧猝灭剂(如硫辛酸(thioctic acid)及其衍生物、生物类黄酮(bioflavonoid)包括黄酮、异黄酮、二氢黄酮(flavonone)、原花青色素(procyanidin)、花青素(anthocyanidin)、pycnogenol、叶黄素(lutein)、番茄红素(lycopene)、维生素 E、辅酶 Q 等等)、脑血管扩张剂(如硫必利(tiapride)、mexiletene 等等)。

抗高血脂的药物可以是例如, 基于他汀类(statin)化合物的胆固醇合成抑制剂(如普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atrovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)等等)、角鲨烯合成酶抑制剂以及可以降低甘油三酸酯的贝特类(fibrate)化合物(如吉非贝齐(gemfibrozil)、苯扎贝特(bezafibrate)、氯贝特(clofibrate)、sinfibrate、克利贝特(clinofibrate)等等)。

高血压治疗药物可以是例如血管紧张素转化酶抑制剂(如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、地拉普利(delapril)、贝纳普利(benazepril)、西拉普利(cilazapril)、依那普利(enalapril)、依那普利拉(enalaprilat)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培朵普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、群多普利(trandolapril)等等)或血管紧张素 II 拮抗剂(如洛沙坦(losartan)、坎地沙坦环庚塞(candesartan cilexetil)、依普罗沙坦(eprosartan)、缬沙坦(valsartan)、替利沙坦(telmisartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)等等)。

抗肥胖症的药物有中枢抗肥胖药物(如右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、芬特明(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非拉酮(amfepramone)、右旋安非他明(dexamphetamine)、玛咧啉(mazendol)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、氯苄雷司(clobenzorex)等等)、胰脂肪酶抑制剂(如奥利司他(orlistat)等等)、B-3 拮抗剂(如 CL-316243、SR-58611-A、

UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085 等等)、基于肽的食欲抑制剂(如来普汀(leptin)、CNTF 等等)、缩胆囊肽(cholecystkinin)拮抗剂(如林替曲特(lintitript)、FPL-15849 等等)。

利尿剂可以是例如黄嘌呤(xanthine)衍生物(如可可碱水杨酸钠(theobromine sodium salicylate)、可可碱水杨酸钙(theobromine calcium salicylate)等等)、噻嗪制剂(如乙噻嗪(ethiazide)、环戊噻嗪(cyclopenthiiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、氢苄噻嗪(hydrochlorothiazide)、氢氟噻嗪(hydroflumethiazide)、双环胺氢氯噻嗪(bentylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、泊利噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)等等)、抗醛固酮类药物(如 spirinolactone、triametrene 等等)、脱羧酶抑制剂(如乙酰唑胺(acetazolamide)等等)、氯苯磺胺类(chlorbenzenesulfonamide)制剂(如氯噻酮(chlorthalidone)、美夫西特(mefruside)、吲达帕胺(indapamide)等等)、阿左塞米(azosemide)、异山梨醇(isosorbide)、利尿酸(ethacrynic acid)、吡洛他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、速尿(furosemide)等等。

化疗药物可以是如烷化剂(alkylating agent)(如环磷酰胺(cyclophosphamide)、磷酰胺(iphosphamide)等等)、代谢拮抗剂(如甲氨蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)等等)、抗肿瘤抗生素(如丝裂霉素(mitomycin)、阿霉素(adriamycin)等等)、植物来源的抗肿瘤药物(如长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、红豆杉醇(taxol)等等)、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、伊托泊甘(etoposide)等等。在这类物质中,5-氟尿嘧啶衍生物如氟铁龙(furtulon)和新氟铁龙(neofurtulon)是优选的。

免疫治疗药物可以是如微生物和细菌成分(如胞壁酰二肽(muramyl dipeptide)衍生物、溶血链球菌 su (picibanil)制剂等等)、具有免疫增强(potentiating)活性的多糖类物质(如蘑菇多糖(lentinan)、西佐喃(sizofilan)、云芝多糖(krestin)等等)、通过基因改造技术获取的胞因子(如干扰素、白介素(IL)等等)、集落刺激因子(如粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素等等)等物质,在这些物质中,优选的是 IL-1、IL-2、IL-12 等物质。

免疫抑制剂可以是如神经钙蛋白抑制剂(calcineurin inhibitor)/免疫结合蛋白(neurophilin)调控剂如环孢霉素(cyclosporin)(山地明(Sandimmune)、Gengraf、Neoral)、他克莫司(tacrolimus)(普乐可复(Prograf)、FK506)、ASM981、西罗莫司(sirolimus)(RAPA、雷帕霉素(rapamycine)、西罗莫司(Rapamune))、

或其衍生物 SDZ-RAD、糖皮质激素(泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲基泼尼松龙(methyprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)等等)、嘌呤合成抑制剂(麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil)、MMF、骁西(CellCept)(R)、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺(cyclophosphamide))、白介素拮抗剂(巴利昔单抗(basiliximab)、达朱单抗(daclizumab)、脱氧金盱菌素(deoxyspergualin))、淋巴细胞-耗竭药物如抗胸腺细胞球蛋白(即复宁(Thymoglobulin)、抗淋巴细胞球蛋白(Lymphoglobuline))、抗 CD-3 抗体(OKT3)等等。

此外,改善恶病质的效果已在动物模型或临床阶段建立起来的药剂也可能与本发明的化合物共同使用,所述药剂例如环加氧酶抑制剂(如吲哚美辛(indomethacin)等等)[Cancer Research, Vol. 49, page 5935-5939,1989]、孕酮(progesterone)衍生物(如甲地孕酮醋酸盐(megetrol))[Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, page 213-225,1994]、糖皮质激素(如地塞米松等等)、基于甲氧氯普胺(metoclopramide)的药物、基于四氢大麻醇(tetrahydrocannabinol)的药物(前述)、促进脂质代谢药物(如二十碳五烯酸(eicosapentanoic acid)等等)[British Journal of Cancer, Vol. 68, page 314-318,1993]、生长激素、IGF-1 或以下物质的抗体: TNF- α 、LIF、IL-6、制瘤素(oncostatin)M, 这些药物都是恶病质诱导因子。

可能优选的预防和/或治疗糖尿病的联合用药组合是,具有 ARB 活性的 PPAR γ 激活剂和:

- 1)胰岛素制剂和双胍;
- 2)磺脲制剂与双胍;
- 3)磺脲制剂与 α -糖苷酶抑制剂;
- 4)双胍与 α -糖苷酶抑制剂;
- 5)降血糖药物和其它治疗糖尿病并发症的药物;
- 6)3-羟基-3-甲基戊二醛辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) (HMGCoA)还原酶抑制剂;
- 7)上面所述的任何两种药物;
- 8)抑制血管紧张素转化酶活性的药物。

假使本发明的化合物或组合物与其它药物联用,每种其它药物的量都可根据其副作用降低到的安全范围之内。具体是胰岛素敏感性增强剂,双

胍和磺脲药剂可比一般剂量用得更少，以使可能由这些药物引起的副作用可以安全地避免。此外，治疗糖尿病并发症的药物、抗高血脂药和降压药也可以使用较少剂量，以使可能由这些药物引起的副作用可以有效地避免。

如上所述，在单一的丸剂或片剂中给予 ARB 和 PPAR 激活剂，也可以治疗葡萄糖不耐受或 II 型糖尿病以及其它反应于 PPAR 的疾病，且不会引起液体潴流、水肿和充血性心力衰竭。为此目的，可以制备和使用包含以下物质的药物组合物：i) 治疗有效量的 PPAR 激活剂，所述治疗有效量足以预防性防治、减慢、延迟或治疗人的代谢、炎性、遗传性过敏症、自身免疫性、增生性或心血管系统疾病疾病等；ii) 治疗有效量的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂，其足以预防、减慢、延迟或治疗液体潴流、外周水肿、肺水肿和充血性心力衰竭；以及 iii) 可药用的载体。为达到此目的，药物组合物中的 PPAR 激活剂可以是从小组化合物中选出的噻唑烷二酮类，这些化合物包括罗西格列酮、匹格列酮、KRP 297、MCC-555、R-483、CS-011、NC2100、DRF-2189、PAT-5A、NIP-221、netoglitazone、rivoglitazone 和 balaglitazone，或这些化合物的类似物、其互变异构体形式，其可药用的盐及其可药用的溶剂化物。可选，药用成分中的 PPAR 激活剂也可以是从一组化合物中选出的非噻唑烷二酮类，这些化合物包括 tesaglitazar、法格立他扎、ragaglitazar、LY818、T131、LSN862、DRF 4832、LM 4156、LY 510929、LY 519818、TY 51501、X 334、或其类似物、或其互变异构体形式，或其可药用的盐或其可药用的溶剂化物。其它为本领域内专业人员所熟悉的噻唑烷二酮类或非噻唑烷二酮类 PPARs 活化剂也可使用。为制备该药物组合物，血管紧张素 II 1 型受体的拮抗剂可以是选自下组的化合物：替利沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、洛沙坦、坎地沙坦、坎地沙坦环庚塞、奥美沙坦(olmesartan)、olmesartan medoximil、洛沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、他索沙坦、泊米沙坦、利匹沙坦、以及福拉沙坦，或其类似物、其互变异构体，其可药用的盐或其可药用的溶剂化物。

本发明的化合物也可与可结合于维生素 D 受体或其它核激素受体或修饰所述受体活性的天然或人工合成化合物联合口服给药，或与可结合于视黄醛衍生物 X 受体或修饰其活性的化合物联合用药，从而为治疗或预防表 I ~ X 中所列举的疾病提供协同作用。与本发明中所包含的药物联合给要时能够提供协同增效作用的此类化合物的实例包括，维生素 D 类似物、各种

视黄酸衍生物以及其它视黄醛 X 受体或视黄酸受体的配体，包括但不限于化合物如 LG100268、他扎罗汀(tazarotene)、TTNPB、AGN190121、阿达帕林(adapalene)或 LGD1069 (靶)。

通过口服或局部施用本发明包含的药物，并与可与以下物质结合并修饰其活性的药物联合口服、局部或静脉给药，可以达到协同治疗的效果，所述物质为维生素 D 受体、糖皮质激素受体、胞内酶神经钙蛋白 (calcineurin)、视黄醛衍生物 X 受体、视黄酸受体，或其他 PPARs 如 PPAR α 或 PPAR δ 。施用视黄酸衍生物和视黄醛衍生物的优选剂量范围一般是从 0.1 到 100mg 每平方米体表面积，根据药物与其同源核受体结合或修饰所述受体活性的能力差异，选择以单一剂量还是分开的剂量、口服还是持续输注、每天两次还是每天三次。对于协同治疗，维生素 D 类似物或视黄醛衍生物化合物的优选剂量、给药途径和给药频率类似于这些药物不与 PPAR 活化剂联用时的推荐剂量、给药途径和给药频率。有效的视黄醛类似物包括 9-顺式-视黄酸、13-顺式-视黄酸以及全-反式视黄酸(at-RA)。用于此治疗目的的优选视黄醛衍生物是 13-顺式-视黄酸、他扎罗汀和 Targretin。维生素 D 类似物的优选全身给药剂量通常为从 0.1 到 100mg 每平方米体表面积，根据药物结合或活化其同源维生素 D 受体能力的不同而选择单一剂量还是分批剂量、口服还是持续灌注、每天两次还是三次给药。有效的维生素 D 类似物有 1,25-二羟基维生素 D、calciportriene 和 calciportriol。当与维生素 D 或视黄醛衍生物同时给药时，实现协同增效所要求的 PPAR 活化剂的剂量范围、给药途径和给药频率与本文中其它部分所描述的相同。对于协同治疗而言，这类药物的优选给药方式是口服，但也可选择局部或胃肠外给药。维生素 D 和视黄醛衍生物相关化合物用于协同局部治疗时的给药剂量、方式和频率与这些药剂不与 PPAR 活化剂联合使用时常规推荐的给药剂量、方式和频率类似。类黄酮噻唑啉衍生物与维生素 D 或视黄醛衍生物相关化合物联用时的局部给药剂量、方式和频率与本文中其它地方提到的一致。

口服或局部给药本发明中的药物以及口服、局部或静脉给药的天然或合成的抗氧化剂相结合可达到协同治疗效果。这类物质包括抗坏血酸及其衍生物(如 Vc)、生育酚(tocopherol)(如维生素 E、维生素 E 琥珀酸盐)、胡萝卜素、类胡萝卜素(如 β -胡萝卜素)、 α -硫辛酸(lipoic acid)、普罗布考(probucoI)、黄酮(flavone)、异黄酮和黄酮醇(flavonol)(如栎精(quercetin)、染

料木黄酮(genistein)、儿茶酚(catechin)、芹黄素(apigenin)、叶黄素(lutein)、毛地黄黄酮(luteolin)、番茄红素、碧罗芷(pyenogenol)、谷胱甘肽及其衍生物(如 N-乙酰半胱氨酸和二硫苏糖醇(dithiothreitol))、以及植物雌激素(phytoestrogen)和酚花青素(phenolic anthocyanidin)和原花青色素(procyanidin)衍生物(如白藜芦醇(resveratrol)、花青素(cyanidin)、苯乙酸(cinnamic acid))。

本发明的化合物还可以用于抑制神经性炎症的介质(neurogenic inflammation)如 P 物质或速激肽)、并可以用于治疗类风湿性关节炎、银屑病以及局部炎症诸如与日晒、湿疹及其它瘙痒来源相关的局部炎症, 以及包括哮喘在内的过敏症。该复合物还可以作为中枢神经系统的神经调控物质, 用于老年痴呆症以及其它形式的痴呆症(dementia)、疼痛(作为脊髓止痛剂)和头痛的治疗。此外, 在涉及到心肌纤维化、心肌缺血、同种异体移植的自身免疫反应继发的病理情况、内脏出血(splanchnic blood flow)等的疾病(包括肝纤维化(hepatic fibrosis)、硬化(cirrhosis)和食管静脉曲张(esophageal varices))中, 本发明的化合物都能提供细胞保护。

在下述实施例和方法中对本发明进行了进一步细节描述, 这些并无意于限制本发明。

用来设计和鉴定作为 PPAR 配体的 ARB 的方法

可通过一些已为本领域内技术人员已知的标准筛选方法来测定 ARB 或其衍生物活化不同 PPAR 同种型的能力, 所述方法包括但不仅限于基于细胞的反式活化实验或无细胞实验, 所述实验通过测定反映 PPAR 活化程度的报道物信号的输出, 来测定化合物活化 PPAR 构建体的能力。例如, 将血管紧张素受体阻断剂替利沙坦加入 CV1 细胞或其它细胞的培养基中, 这些细胞可用全长或部分 PPAR cDNA 序列以及含 PPAR 反应元件的报告基因构建体或与诸如萤光素酶等的报道基因相融合的其它适当反应元件转染。替利沙坦活化 PPAR 的能力通过测定萤光素酶报道基因的活性来确定, 并且发现替利沙坦可导致报道基因活性与未用替利沙坦处理的细胞中所存在的背景水平相比显著增强。用也可以活化 PPAR γ 的厄贝沙坦进行类似的实验。通过这类或其它方法发现的任何可活化 PPAR γ 的 ARB 都能用于治疗已知对 PPAR 活化剂有反应的疾病。

可以对现有 ARB 进行化学修饰, 预期所述修饰可增强其活化 PPAR γ 的能力。因此, 可以设计能够显著有效治疗已知对 PPAR 活化剂有反应的疾

病的 ARB,且不会造成液体潴流、水肿或充血性心力衰竭。也可以修饰 PPAR 活化剂的化学结构来增强其抑制 ACE 活性或阻断血管紧张素受体的能力。这可以通过利用已报道的 PPAR 晶体结构信息和已报道的对于受体活化反应中很重要的 PPAR 氨基酸残基及区域的信息,用已知检测化合物抑制 ACE 活性或阻断血管紧张素受体的方法来完成。利用本领域内专业人员已知的方法,可以对已有的 ARB 或 ACE 抑制剂进行化学修饰或设计其衍生物,预期所述修饰物或衍生物活化 PPARs 的能力比现有 ARB 或 ACE 抑制剂更高。

鉴定造成液体潴流、水肿或充血性心力衰竭的风险较低的 PPAR 配体通过测定抑制血管紧张素转化酶活性或阻断血管紧张素受体的能力,可以鉴定出安全性提高,且引起液体潴流、水肿、或充血性心力衰竭的风险降低的 PPAR γ 。由于其造成液体潴流、水肿、或充血性心力衰竭的可能性降低,PPAR γ 配体或也能抑制 ACE 活性或阻断血管紧张素 II 的 1 型受体的 PPAR γ 活化剂在治疗对 PPAR 反应性疾病方面优于现有的 PPAR 配体。本领域技术人员可利用各种可得的测定,以确定 PPAR γ 活化剂是否也能阻断血管紧张素 II 的 1 型受体或抑制血管紧张素转化酶的活性。根据 Groff JL, et al. (Simplified enzymatic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. Clin Chem. 1993; 39: 400-4)的方法或其它本领域技术人员熟知的其它实验,可测定化合物抑制血管紧张素转化酶活性的能力。

PPAR 配体选择性阻断血管紧张素 II(A II)和血管紧张素 II 的 1 型受体相互作用的能力,可通过经放射性标记的血管紧张素 II 与 AII 1 型受体对 AII 2 型受体中富集的制备物的竞争性结合来测定。本领域内技术人员所熟悉的其它鉴定阻断血管紧张素 II 的 1 型受体化合物的方法,也可用来确定 PPAR 活化剂能否在任何程度上阻断血管紧张素 II 的 1 型受体,这对于鉴定不易于引起液体潴流、水肿、或充血性心力衰竭的 PPAR 活化剂很有用。

实施例

给出以下实施例是为本领域内的一般技术人员提供如何利用本发明的全面介绍和说明,但不意味着限定了本发明的范围,也不表示以下这些试验代表了所有且仅有的做过的试验。已做出努力来确保关于所用到数目的准确性(如数量、温度等等),但应该考虑到一些试验误差和偏差。除非特

别说明，否则份是指质量份数，分子量是指平均分子量，温度是摄氏温度，压力都是大气压或接近大气压。

实施例 1: 鉴定活化 PPAR γ 的血管紧张素 II 1 型受体阻滞剂

PPAR γ 活性可通过 CV-1 细胞(来源于 ATCC 的 CCL-70 细胞株, Bethesda, Maryland)中的反式活化实验来测定, 所述细胞用 GenePorter 转染试剂(Gene Therapy Systems, San Diego, California)转染, 以递送 200ng PPAR γ 表达质粒和 1 μ g 萤光素酶报道质粒和 400ng pcMV Sport-gal(Gibco, Grand Island, New Jersey)作为内部对照。转染后 24 小时, 细胞用不同浓度的试验化合物(替利沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、洛沙坦、洛沙坦的活性代谢物、坎地沙坦和奥美沙坦的活性形式、罗西格列酮和匹格拉酮)处理, 并再孵育 24 小时。利用 Promega(Madison, Wisconsin)检测系统对细胞提取物进行萤光素酶和 β -半乳糖酶活性测定。所有操作都做三个平行样, 并对半乳糖苷酶活性标准化。产生半数最大活性(EC_{50} 值)的拮抗剂浓度利用 Graphpad Prism 3.03 软件(Graph Pad software, Inc, San Diego, California)计算。

当以常规口服剂量[Stangier, 2000 #14424]可在血浆中达到的浓度(1-5 μ M)进行检测时, 替利沙坦可以显著地活化 PPAR γ (5-8 倍)。替利沙坦为一种疗效适度的 PPAR γ 拮抗剂(EC_{50} =5.6 μ m), 可能活化受体至完全拮抗剂匹格拉酮和罗西格列酮所能达到的最大活性水平的 25%-30%。在测试浓度为 10 μ m 时厄贝沙坦可活化 PPAR γ (2-3 倍活化)。即便在较高浓度下(超过 10 μ M)测试, 受试的其它 ARB 没有一个产生显著的 PPAR 活化作用。这些实验证明两种已知的血管紧张素受体拮抗剂, 替利沙坦和厄贝沙坦, 也是 PPAR γ 的活化剂。由于 PPAR γ 活化剂可用于治疗和预防 II 型糖尿病、代谢综合征以及其它对 PPAR 活化剂治疗有反应的临床疾病, 这些实验也证明可以利用替利沙坦和厄贝沙坦来预防和治理 II 型糖尿病、代谢综合征以及其它对 PPAR 活化剂治疗有反应的临床疾病。

实施例 2: 脂肪细胞分化活性的体外测定

接下来的实施例 2 和例 3 提供了一种通常用来计算脂肪细胞分化的方式, 来确定所述细胞是否含有胰岛素敏感化药物。从美国典型培养物保藏中心(ATCC) 获取的鼠前脂肪细胞(preadipocyte)细胞系(3T3-L3), 所述细胞

可在 Dulbecco's 改良的 Eagle 培养基(DMEM)中培养,该培养基含 4.5g/L 葡萄糖、50mg/L 硫酸链霉素、100,000 单位/L 青霉素 G、0.584g/L L-谷氨酰胺、4mg/L 泛酸盐、8mg/L D-生物素以及 10mM HEPES(PH7.2),并补充 10%新生牛血清(FBS)。所述细胞以 1.5×10^4 个/cm² 的浓度铺于用 I 型胶原包被的 96 孔组织培养板(见 plate, 96 white, Packard)。当细胞生长满底后,细胞进一步用分化培养基 DMEM 培养 4 天,培养基中添加 5%FBS、100ng/ml 胰岛素、0.1mM 异丁醛缩氨基脲(isobutylmethylxanthine)(IBMX)、1mM 地塞米松以及各种浓度的化合物。添加的化合物来自二甲基亚砷(DMSO)储存液。DMSO 在不同分化培养基中的终浓度不超过 0.1%(v/v)。0.1%的 DMSO 添加到对照培养基中。然后将所述培养基置换成维持培养基(补加 5%的 FBS 和 100ng/ml 胰岛素的 DMEM),并继续培养 2 天。刺激脂肪生成的活性可通过将细胞暴露在[14-c]-乙酸(7.4KBq/ml),温育 1h 后检测[14-c]-乙酸的吸收来测定。弃去培养基,细胞用磷酸盐缓冲液洗涤两遍。将细胞风干,将 200ml 闪烁混合剂(Microscint-20, Packard)加入各孔中,用 Packard Topcount 微量滴定板闪烁计数器计数。脂肪生成刺激表达为相当于用 10 μ m 替利沙坦处理时[14-C]标记吸收计数的浓度。

实施例 3:胰岛素增敏活性的体外测定

受试化合物在胰岛素抵抗性肥胖(fa/fa)朱克大鼠(Jackson Laboratory, bar Harbor, HE)中的降血糖活性。这些大鼠有高度的胰岛素抗性,其血液中胰岛素的浓度非常高。较瘦的同窝小鼠(littermate)(-/-)作为对照。每种测试的化合物都按每天 10mg/kg 的剂量给予三只朱克大鼠,连续给五天,之后在非禁食状态下取血样。血样收集后置于分血器(hematocrit)离心管中离心来收集血浆。利用放射性免疫分析试剂盒(Linco Research, Inc, St Charles, MO)测量所收集血浆中的胰岛素。受试化合物的胰岛素敏感化活性如下计算:

胰岛素敏感性活性(%)=[(C 中的 PI - T 中的 PI)/C 中的 PI]×100%,其中 C 中的 PI 表示对照大鼠的血浆胰岛素, T 中的 PI 表示用受试化合物治疗的大鼠血浆胰岛素。

实施例 4: 用 PPAR γ 活化剂治疗 2 型糖尿病而不产生液体潴流、水肿和心力衰竭的临床试验

患有高血压、高甘油三酯血症的 49 岁 2 型糖尿病妇女被选为治疗对象。在施用替利沙坦前, 病人血压为 160/90mmHg, 空腹血清葡萄糖浓度为 183mg/dl, 空腹血清甘油三酯水平为 264mg/dl, HDL 胆固醇水平为 48mg/dl。病人服用另一种药物治疗 2 型糖尿病, 但该药物的剂量在整个试验中都不变。病人每天按 80mg 的剂量口服替利沙坦(Micardis®)。在替利沙坦治疗三周后, 血压降为 143/91 mmHg, 空腹葡萄糖(188mg/dl)、甘油三酯(281mg/dl)和 HDL 胆固醇(50mg/dl)水平只有轻度或没有改善。将替利沙坦(Micardis 0)的口服剂量增加到 160mg/天。以 160mg/天的替利沙坦(Micardist)治疗七周后, 病人血压下降为 131/81 mgHg, 且糖尿病症状得到了明显的改善, 葡萄糖水平降到 145mg/dl, 甘油三酯下降到 178mg/dl, 而 HDL 胆固醇增加到 60mg/dl。临床试验显示, 没有任何液体潴流、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭的增加。替利沙坦(Micardis 0)治疗根据临床医生的判断持续进行, 以维持对病人血压和 2 型糖尿病症状的改善。

实施例 5: 用 PPAR γ 活化剂治疗代谢综合征而不会造成液体潴流、水肿、或心力衰竭的临床试验

59 岁的患有代谢综合征妇女被选为治疗对象。在施用替利沙坦前病人血压为 160/79 mmHg、空腹血清葡萄糖浓度为 118mg/dl、空腹胰岛素水平为 15 微单位/ml、空腹甘油三酯为 129mg/dl, 腰围 120cm。病人有 National Cholesterol Education Program 所定义的代谢综合征。所述代谢综合征症与患 2 型糖尿病的风险增加 5-9 倍且由于心血管疾病造成死亡的风险增加 2-3 倍相关。病人以 80mg/天的替利沙坦(mieardis®)口服剂量治疗代谢综合征。用替利沙坦治疗两周后, 病人不再达到代谢综合征的诊断标准, 其血压下降为 130/69 mmHg, 空腹葡萄糖达到正常的 105mg/dl, 甘油三酯水平降为 115mg/dl。临床试验显示, 没有任何液体潴流、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭的增加。根据临床医生的判断, 持续进行替利沙坦(Micardis®)治疗, 以防止代谢综合征复发并预防发展成为 II 型糖尿病。

实施例 6: 用 PPAR γ 活化剂治疗炎症而不会造成液体潴流、水肿、或心力衰竭的临床试验

57岁的患有骨关节炎和炎症(通过升高的C-反应蛋白(CRP)水平判断)的妇女被选为治疗对象。在施用替利沙坦之前,病人的血清CRP水平显著升高,达到7.9mg/L,表明有活动性炎症。给予病人80mg/天的替利沙坦(Micardis®)口服剂量。治疗6周后CRP水平降为4.1mg/L。用替利沙坦治疗9周后,CRP水平保持下降到3.9mg/L,且炎症和骨关节炎症状稳定。临床试验显示,没有任何液体潴留、外周水肿、肺水肿或充血性心力衰竭增加。根据临床医生的判断持续进行替利沙坦(Micardis®)治疗,以保持对炎症的改善的控制。

本发明中涵盖的ARB实施例参考文献

1. Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 68-76.
2. Almansa C, et al. Synthesis and structure-activity relationship of a new series of potent AT1 selective angiotensin II receptor antagonists: 5-(biphenyl-4-ylmethyl) pyrazoles. *J Med Chem.* 1997; 40: 547-58.
3. Almansa C, et al. Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996; 39: 2197-206.
4. Le Bourdonnec B, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of new pyrazolidine-3,5-diones as AT1 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2000; 43: 2685-97.
5. Almansa C, et al. Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996; 39: 2197-206.
6. Norman NH, et al. 4-(Heteroarylthio)-2-biphenyltetrazoles as nonpeptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1995; 38: 4670-8.
7. Mederski WW, et al. Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis and biological activity of a series of novel 4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo [4,5-c] pyridine derivatives. *J Med Chem.* 1994; 37: 1632-45.
8. Dhanoa DS, et al. (Dipropylphenoxy) phenylacetic acids: a new generation of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993; 36: 3738-42.

9. Bernhart CA, et al. A new series of imidazolones : highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993; 36:3371- 80.

10. Atwal KS, et al. Dihydropyrimidine angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1992; 35: 4751-63.

11. Lin HS, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthetic and computational chemistry of N-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-1-cycloalken-1-yl] phenyl] methyl] imidazole derivatives and their in vitro activity. *J Med Chem.* 1992; 35: 2658-67.

12. Blankley CJ, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT2 subtype. *J Med Chem.* 1991; 34: 3248-60.

13. Buhlmayer P, et al. Nonpeptidic angiotensin II antagonists: synthesis and in vitro activity of a series of novel naphthalene and tetrahydronaphthalene derivatives. *J Med Chem.* 1991; 34: 3105-14.

14. Schmidt B, Schiefer B. Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. Clinical Implications of Active Metabolites. *J Med Chem.* 2003; 46: 2261-70.

15. Le Bourdonnec B, et al. Comparison of 3D structures and AT(1) binding properties of pyrazolidine-3, 5-diones and tetrahydropyridazine-3, 6-diones with parent antihypertensive drug irbesartan. *J Med Chem.* 2002; 45: 4794-8.

16. Ellingboe JW, et al. Metabolites of the angiotensin II antagonist tasosartan: the importance of a second acidic group. *J Med Chem.* 1998; 41: 4251-60.

17. Ashton WH, et al. Triazolinone biphenylsulfonamide derivatives as orally active angiotensin II antagonists with potent AT1 receptor affinity and enhanced AT2 affinity. *J Med Chem.* 1994; 37: 2808-24.

18. Kubo K, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles. *J Med Chem.* 1993; 36: 1772-84.

19. De B, et al. Discovery of a novel class of orally active, non-peptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1992; 35: 3714-7.

20. Carini DJ, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of N-(biphenylmethyl) imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem.* 1991; 34: 2525-47.

具有可用于衍生 ARB 功能的胰岛素敏感化剂的实例

21. Brooks DA, Etgen GJ, Rito CJ, et al. Design and synthesis of 2-methyl-2-[4-(2-[5-methyl-2-aryloxazol-4-yl] ethoxy) phenoxy] propionic acids: a new class of dual PPAR α / γ agonists. *J Med Chem.* 2001; 44: 2061-4.

22. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, et al. N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR γ agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem.* 1998; 41: 5020-36.

23. Cronet P, Petersen JF, Folmer R, et al. Structure of the PPAR α and- γ ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family. *Structure (Camb).* 2001; 9: 699-706.

ARB 的抗炎症作用

24. Wang N, et al. Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ suppresses pro-inflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2002 ; 277:34176-81.

25. Brasier AR, et al. Angiotensin II induces gene transcription through cell-type-dependent effects on the nuclear factor- κ B (NF- κ B) transcription factor. *Mol Cell Biochem.* 2000; 212: 155-69.

26. Miyajima A, et al. Angiotensin II type I antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62: 4176-9.

27. Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002; 3: 569-77.

28. Miyazaki M, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist, TCV-116, prevents neointima formation in injured arteries in the dog. *Jpn J Pharmacol.* 1999 ; 79: 455-60.

29. Sasaki K, et al. Evidence for the importance of angiotensin II type 1 receptor in ischemia-induced angiogenesis. *J Clin Invest.* 2002; 109: 603-11.

30. Silvestre JS, et al. Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res.* 2002; 90: 1072-9.

31. Tamarat R, et al. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor-and inflammation-related pathways. *Lab Invest.* 2002; 82: 747-56.

32. Horiuchi M, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation.* 2003; 107: 106-12.

本发明中要求保护的方法，部分可应用于天然或合成 PPAR 配体或活化剂，其详细描述在下列已出版的、获得许可的、正在审理中的或临时的专利申请中：

33. 美国专利 09/520,208 1,2-Dithiolane Derivatives, pending
34. 美国专利 09/684,738 Novel Dithiolane Derivatives
35. 美国专利 6,103,742 Pharmaceutical composition
36. 美国专利 6,100,403 Production of benzaldehyde compounds
37. 美国专利 6,087,385 Flavonoid derivatives
38. 美国专利 6,087,384 Apoptosis inhibitor
39. 美国专利 6,028,088 Flavonoid derivatives
40. 美国专利 RE36,575 Pyridine and thiazolidinedione derivatives
41. 美国专利 6,022,897 Selective modulators of PPAR (and methods...
42. 美国专利 6,011,036 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
43. 美国专利 6,011,031 Azolidinediones useful for the treatment of diabetes...
44. 美国专利 6,008,237 Arylthiazolidinedione derivatives
45. 美国专利 5,990,139 Thiazolidinedione derivatives or salts thereof and...
46. 美国专利 5,985,884 Heterocyclic compounds, process for their preparation...
47. 美国专利 5,977,365 Heterocyclic compound having anti-diabetic activity
48. 美国专利 5,972,970 Oxazolidinedione derivatives, their production and use

49. 美国专利 5,972,959 Oxime derivatives, their preparation and therapeutic use
50. 美国专利 5,965,589 Thiazolidinedione derivatives, their production and use
51. 美国专利 5,962,470 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
52. 美国专利 5,952, 509 Production of benzaldehyde compounds
53. 美国专利 5,965, 584 Pharmaceutical composition
54. 美国专利 5,952, 356 Pharmaceutical composition
55. 美国专利 5,939,442 Modulations of PPAR (,and methods for the use thereof
56. 美国专利 5,932,601 Oxazolidinedione derivatives,their production and use
57. 美国专利 5,925,656 Compounds having antidiabetic,hypolipidemic...
58. 美国专利 5,919,782 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
59. 美国专利 5,910,592 Substituted thiazolidinedione derivatives
60. 美国专利 5,902,726 Activators of the nuclear orphan receptor PPAR (
61. 美国专利 5,889,032 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
62. 美国专利 5,889,025 Antidiabetic compounds having hypolipidaemic...
63. 美国专利 5,886,014 Benzimidazole derivatives,their preparation...
64. 美国专利 5,885,997 Heterocyclic compounds,process for their preparation...
65. 美国专利 5,869,495 Heterocyclic compounds as pharmaceutical
66. 美国专利 5,859,051 Antidiabetic agents
67. 美国专利 5,847,008 Method of treating diabetes and related disease states
68. 美国专利 5,843,970 Thiazolidine derivatives for the treatment of hypertension
69. 美国专利 5,834,501 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
70. 美国专利 5,827,865 Heterocyclic compounds as pharmaceutical

71. 美国专利 5,824,694 Thiazolidine derivatives for the treatment of psoriasis

72. 美国专利 5,811,439 Thiazolidinedione derivatives, method for preparing...

73. 美国专利 5,801,173 Heterocyclic compounds having antidiabetic...

74. 美国专利 5,741,803 Substituted thiazolidinedione derivatives

75. 美国专利 5,693,651 Quinoline derivatives

76. 美国专利 5,506,245 Thiazolidinedione compounds

77. 美国专利 6,150,371 Method for preventing and for treating autoimmune...

78. WO 01/12612 Benzoic acid derivatives for the treatment of diabetes...

79. WO 98/57941 New thiazolidinedione, oxazolidinedione...

80. WO01/00603 Thiazole and oxazole derivatives...

81. WO 97/25042 Use of an antagonist of PPAR-alpha and PPAR-gamma...

82. WO 98/05331 Prevention or treatment of type 2 diabetes or cardiovascular...

83. WO 97/28137 Heterocyclic derivatives as antidiabetic and antiobesity...

84. WO 00/27832 PPAR γ ligands

85. WO 01/21602 Oxa-andthiazole derivatives 86. WO01/34094 Novel compounds to treat diabetes...

87. WO 99/62870 New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid...

88. WO 99/62871 New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid...

89. WO 99/62872 New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid...

90. 美国专利 5,864,043 Benzimidazoles, medicaments...

91. 美国专利 5,684,029 Benzimidazoles, pharmaceutical compositions...

92. 美国专利 5,614,519 (1- (2,3 or 4-N-morpholinoalkyl)-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl-methyl]-biphenyls useful as angiotensin-11 antagonists

93. 美国专利 5,602,127 (Alkanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-l-yl)-methyl-biphenyls useful as angiotensin-11 antagonists

94. 美国专利 5,594,003 Tetrahydroimidazo [1,2-a] pyridin-2-yl-(benzimidazol-1-yl)-methyl-biphenyls useful as angiotensin-II antagonists

-
95. 美国专利 5,591,762 Benzimidazoles useful as angiotensin-11 antagonists
 96. 美国专利 5,587,393 Benzimidazoles,pharmaceutical compositions...
 97. 美国专利 5,565,469 Benzimidazoles and pharmaceutical compositions
 98. 美国专利 5,541,229 Benzimidazoles and medicaments
 99. 美国专利 6,355,808 Benzimidazole compounds,their production and use
 100. 美国专利 6,232,334 Benzimidazole derivatives,their production and use
 101. 美国专利 6,004,989 Benzimidazole derivatives,their production and use
 102. 美国专利 5,962,491 Benzimidazole derivatives and use thereof
 103. 美国专利 5,883,111 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
 104. 美国专利 5,736,555 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
 105. 美国专利 5,705,517 Benzimidazole derivatives and use thereof
 106. 美国专利 5,703,110 Benzimidazole derivatives,their production and use
 107. 美国专利 5,583,141 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
 108. 美国专利 5,500,427 Cyclic compounds and their use
 109. 美国专利 5,496,835 Heterocyclic compounds having angiotensin II...
 110. 美国专利 6,160,000 Antidiabetic agents based on aryl and heteroarylacetic acids
 111. 美国专利 6,113,907 Pharmaceutical grade St.John's Wort
 112. 美国专利 6,090,839 Antidiabetic agents
 113. 美国专利 6,090,836 Benzisoxazole-derived antidiabetic compounds
 114. 美国专利 6,020,382 Method of treating diabetes and related disease states
 115. 美国专利 5,958,942 Tricyclic nitrogen ring compounds,their production and use

116. 美国专利 5,859,051 Antidiabetic agents
117. 美国专利 5,847,008 Method of treating diabetes and related disease states
118. 美国专利 5,843,172 Porous medicated stent
119. 美国专利 5,663,187 Treatment of atherosclerosis with angiotensin II receptor blocking imidazoles
120. 美国专利 5,663,186 Treatment of atherosclerosis with angiotensin II receptor blocking imidazoles
121. 美国专利 6,160,000 Antidiabetic agents based on aryl and heteroarylacetic acids\
122. 美国专利 6,479,524 Substituted aryl and heteroaryl derivatives...
123. 美国专利 6,476,023 Aromatic heterocyclic compounds as anti-inflammatory agents
124. 美国专利 6,469,039 Disubstituted bicyclic heterocycles...
125. 美国专利 6,451,832 Benzimidazoles with antithrombotic activity
126. 美国专利 6,414,008 Disubstituted bicyclic heterocycles...
127. 美国专利 6,372,773 Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents
128. 美国专利 6,358,945 Compounds useful as anti-inflammatory agents
129. 美国专利 6,333,325 Method of treating cytokine mediated diseases or conditions
130. 美国专利 6,329,415 Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents
131. 美国专利 6,150,371 Method for preventing and for treating autoimmune disease
132. 美国专利 6,117,893 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
133. 美国专利 6,414,002 Substituted acid derivatives useful as antidiabetic and antiobesity agents...
134. 美国专利 6,432,996 Pharmaceutical composition
135. 美国专利 美国专利 6,432,993 Substituted fused heterocyclic compound (rivoglitazone)...

136. 美国专利美国专利 6,486,188 Method of treatment for cardiovascular complications
137. 美国专利 6,420,405 Pharmaceutical composition for angiotensinII-mediated...
138. 美国专利 6,468,996 Substituted hetero-polycyclic compounds asPPARa/PPARy...
139. 美国专利 6,432,996 Pharmaceutical composition
140. 美国专利 6,355,808 Benzimidazole compounds,their production and use
141. 美国专利 6,348,481 Pharmaceutical composition for angiotensinII-mediated
142. 美国专利 6,232,334 Benzimidazole derivatives,their production and use
143. 美国专利 6,228,874 Pharmaceutical composition for angiotensinII-mediated...
144. 美国专利 6,100,252 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin antagonists
145. 美国专利 5,958,961 Pharmaceutical composition for angiotensinII-mediated diseases
146. 美国专利 5,639,773 Ocular hypotensive agent
147. 美国专利 6,355,808 Benzimidazole compounds,their production and use
148. 美国专利 6,232,334 Benzimidazole derivatives,their production and use
149. 美国专利 5,463,073 Thienoimidazole derivatives,their production and use
150. 美国专利 5,401,764 Benzimidazole derivative compositions and medical use thereof
151. 美国专利 5,389,641 Fused heterocyclic compounds,having angiotensin II antagonistic activity
152. 美国专利 5,354,766 Compound and salts thereof which antagonize angiotensin II

153. 美国专利 5,328,919 Pivaloyloxymethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl]benzimidazole-7-carboxylate or a pharmaceutically acceptable salt thereof..

154. 美国专利 5,284,661 Fused thiophene derivatives, their production and use

155. 美国专利 5,250,554 Benzimidazole derivatives useful as angiotensin II inhibitors

156. 美国专利 5,243,054 Compound which is angiotensin II antagonist

157. 美国专利 5,196,444 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate...

158. 美国专利 5,162,326 Pyrimidinedione derivatives, their production and use

159. 美国专利 5,128,356 Benzimidazole derivatives and their use

160. 美国专利 6,200,995 PPAR γ modulators (Tularik)

161. 美国临时专利申请 60/283774 Optimized ligands for PPARs

162. 美国临时专利申请 60/189514 Novel Antioxidants

163. 美国临时专利申请 60/402,425 Identification and uses of novel PPAR ligands that do not cause fluid retention

上面提到的专利含有可在本发明中使用的化合物的描述。因此，该化合物包含在本发明权利要求范围内。

在此说明书内提到的所有的出版物、专利和专利出版物的内容都包含在本文中作为参考。

尽管已根据优选实施方案及其中的实施例对本发明进行了描述，本发明的范围不仅限于这些描述的实施方案。正如对本领域技术人员来说显然，可在不偏离本发明精神和范围情况下，对上述发明进行修饰和更改，这些已通过权利要求进行了说明。

前述内容主要是为了说明的目的而提供的。对于本领域技术人员很显然，本文所述的操作条件、材料、方法步骤和其它参数可能会以多种方式发生进一步的修饰或替换，但不会偏离本发明的精神和范围。例如，本发明是用人类病人作为通常的受者，但兽医用途也是要考虑的。因此，前面对本发明的说明不应该视为限定，而仅仅应作为示例。