

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/585

A61K 31/58

A61P 9/04

A61P 9/10

A61P 9/12



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03802988. X

[43] 公开日 2005 年 6 月 8 日

[11] 公开号 CN 1625404A

[22] 申请日 2003.1.30 [21] 申请号 03802988. X

[30] 优先权

[32] 2002.1.30 [33] US [31] 60/353,801

[86] 国际申请 PCT/US2003/002723 2003.1.30

[87] 国际公布 WO2003/063846 英 2003.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.30

[71] 申请人 法马西亚公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 埃伦·G·麦克马洪

埃米·E·鲁道夫

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 11 页 说明书 34 页

[54] 发明名称 用于心血管疾病预防或治疗的醛甾酮受体拮抗剂和 α -肾上腺素调节剂的组合治疗

[57] 摘要

包括治疗有效量醛甾酮受体拮抗剂及治疗有效量 α -肾上腺素调节剂的组合治疗，可用于预防或治疗包括循环系统疾病，包括心血管疾病，如高血压、包括充血性心力衰竭、心脏肥大、硬化及腹水。优选的 α -肾上腺素调节剂为具有高效及高生物利用度的化合物。优选的醛甾酮受体拮抗剂为 20-spiroxane 甾体化合物，其特征在于具有 9 α ，11 α -取代的环氧部分。优选的组合治疗包括使用 α -1-肾上腺素拮抗剂或 α -2-肾上腺素激动剂与醛甾酮受体拮抗剂依普利酮。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种治疗或预防心血管疾病的组合，该组合包括第一剂量的醛甾酮受体拮抗剂以及第二剂量的 α -肾上腺素调节剂，其中所述该第一剂量与该第二剂量一起包括治疗有效量的所述醛甾酮受体拮抗剂及所述 α -肾上腺素调节剂，其中该 α -肾上腺素调节剂选自下列：氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。
2. 权利要求 1 所述的组合，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自：达哌唑、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明及阿可乐定。
3. 权利要求 1 所述的组合，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑啉、育亨宾、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。
4. 一种用于治疗或预防心血管疾病的药物组合物，包括第一剂量的醛甾酮受体拮抗剂、第二剂量的 α -肾上腺素调节剂以及一种或多种可药用载体物质，其中所述第一剂量与所述第二剂量一起包括治疗有效量的所述的醛甾酮受体拮抗剂及所述的 α -肾上腺素调节剂，其中所述的 α -肾上腺素调节剂选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。
5. 权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自：达哌唑、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明及阿可乐定。
6. 权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑啉、育亨宾、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。
7. 权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述醛甾酮受体拮抗剂为环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂。

8. 权利要求 7 所述的药物组合物, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂具有与 20-spiroxane 化合物甾核"C"环相稠合的环氧部分。

9. 权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述 20-spiroxane 化合物的特征在于具有 9α -, 11α -取代的环氧部分。

5 10. 权利要求 7 所述的药物组合物, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂选自下列:

依普利酮;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-二甲基酯, (7α , 11α , 17β)-;

10 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯, (6β , 7β , 11α , 17β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-(1-甲基乙基)酯,单钾盐, (7α , 11α , 17β)-;

15 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-甲基酯,单钾盐, (7α , 11α , 17β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-1,4,6-三烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯, (6β , 7β , 11α)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, 甲基酯, (6β , 7β , 11α , 17β)-;

20 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, 单钾盐, (6β , 7β , 11α , 17β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯, (6β , 7β , 11α , 17β)-;

25 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯, 乙基酯, (7α , 11α , 17β)-; 以及

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯, 1-甲基乙基酯, (7α , 11α , 17β)-。

11. 权利要求 7 所述的药物组合物, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂为依普利酮。

30 12. 权利要求 11 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自: 氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那

唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221 及 S-2150。

13. 权利要求 12 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

14. 权利要求 13 所述的药物组合物，其中所述重量比为约 1: 5 ~ 约 1:

5 15。

15. 权利要求 13 所述的药物组合物，其中所述重量比为约 1: 10。

16. 权利要求 12 所述的药物组合物，其中所述第一剂量的依普利酮为约 0.1mg ~ 约 400mg。

10 17. 权利要求 11 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自：阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

18. 权利要求 17 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

19. 权利要求 18 所述的药物组合物，其中所述的重量比为约 1: 5 ~ 约 1: 15。

15 20. 权利要求 18 所述的药物组合物，其中所述重量比为约 1: 10。

21. 权利要求 17 所述的药物组合物，其中所述第一剂量的依普利酮为约 0.1mg ~ 约 400mg。

22. 权利要求 4 所述的药物组合物，其中所述醛甾酮拮抗剂为螺内酯。

20 23. 权利要求 22 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑嗪、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221 及 S-2150。

24. 权利要求 22 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

25 25. 权利要求 22 所述的药物组合物，其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

26. 一种治疗或预防易患或罹患心血管疾病对象中心血管疾病的方法，包括向对象施用第一剂量的醛甾酮受体拮抗剂以及第二剂量的 α -肾上腺素调节剂，其中所述第一剂量与第二剂量一起包括治疗有效量的所述醛甾酮受体拮抗剂及所述 α -肾上腺素调节剂，其中所述的 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑嗪、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑嗪、

30

乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

27. 权利要求 26 所述的方法，其中所述心血管疾病选自高血压、心力衰竭、硬化及腹水。

5 28. 权利要求 26 所述的方法，其中所述心血管疾病为高血压。

29. 权利要求 26 所述的方法，其中所述心血管疾病为心力衰竭。

30. 权利要求 26 所述的方法，其中所述醛甾酮受体拮抗剂与所述的 α -肾上腺素调节剂相继给药。

10 31. 权利要求 26 所述的方法，其中所述醛甾酮受体拮抗剂与所述 α -肾上腺素调节剂基本上同时给药。

32. 权利要求 26 所述的方法，其中所述醛甾酮受体拮抗剂为环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂。

33. 权利要求 32 所述的方法，其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂具有与 20-spiroxane 化合物甾核"C"环相耦合的环氧部分。

15 34. 权利要求 33 所述的方法，其中所述 20-spiroxane 化合物的特征在于具有 9 α -,11 α -取代的环氧部分。

35. 权利要求 32 所述的方法，其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂选自：

依普利酮；

20 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-二甲基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

25 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-(1-甲基乙基)酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-甲基酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-1,4,6-三烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α)-;

30 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,甲基酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-

氧代-,单钾盐,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-; 以及

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,1-甲基乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-。

36. 权利要求 32 所述的方法, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂为依普利酮。

10 37. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221 及 S-2150。

15 38. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

39. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂施用的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

40. 权利要求 39 所述的方法, 其中所述重量比为约 1: 5 ~ 约 1: 15。

41. 权利要求 39 所述的方法, 其中所述重量比为约 1: 10。

20 42. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述依普利酮的每日剂量为约 0.1mg ~ 约 400mg。

43. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述依普利酮的每日剂量为约 1mg ~ 约 200mg。

25 44. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述依普利酮的每日剂量为约 10mg ~ 约 100mg。

45. 权利要求 36 所述的方法, 其中所述依普利酮的每日剂量选自: 25mg、50mg 及 100mg。

46. 权利要求 26 所述的方法, 其中所述醛甾酮拮抗剂为螺内酯。

30 47. 权利要求 46 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221 及 S-2150。

48. 权利要求 46 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

49. 权利要求 46 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂施用的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

- 5 50. 一种用于治疗或预防心血管疾病的药物组合物, 包括第一剂量的醛甾酮受体拮抗剂、第二剂量的 α -肾上腺素调节剂以及一种或多种可药用载体物质, 其中所述第一剂量与所述第二剂量一起包括治疗有效量的所述醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂, 其中所述组合物具有一定的释放特征, 该特征可以合适的释放特征测试确定, 其中超过约 20%重量的醛甾酮受体拮抗剂在测试开始 4 小时后释放。

51. 权利要求 50 所述的组合物, 其中所述释放特征测试根据美国药典 24 测试编号 711、使用设备 2 在 50rpm 下、使用包含 1%十二烷基磺酸钠的水性离解介质在 37°C 进行, 其中测定醛甾酮受体拮抗剂在介质中的离解以测定释放特征。

- 15 52. 权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂。

53. 权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂为 α -2-肾上腺素拮抗剂。

- 20 54. 权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自达哌唑、多沙唑嗪、拉贝洛尔、哌唑嗪、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明、特拉唑嗪、阿可乐定、可乐定、胍法辛及胍那苄。

- 25 55. 权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑嗪、育亨宾、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

56. 权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述醛甾酮受体拮抗剂为环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂。

57. 权利要求 56 所述的药物组合物, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂具有与 20-spiroxane 化合物甾核"C"环相稠合的环氧部分。

- 30 58. 权利要求 57 所述的药物组合物, 其中所述 20-spiroxane 化合物的特征在于具有 9 α -, 11 α -取代的环氧部分。

59. 权利要求 56 所述的药物组合物, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体

拮抗剂选自:

依普利酮;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-二甲基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-;

5 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-(1-甲基乙基)酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

10 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-甲基酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-1,4,6-三烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,甲基酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

15 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,单钾盐,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

20 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代, γ -内酯,乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-; 以及

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代, γ -内酯,1-甲基乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-。

60. 权利要求 56 所述的药物组合物,其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂为依普利酮。

25 61. 权利要求 60 所述的药物组合物,其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、多沙唑嗪、芬司必利、吲哚拉明、拉贝洛尔、萘哌地尔、尼麦角林、哌唑嗪、坦洛新、苄唑啉、曲马唑嗪、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、特拉唑嗪、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221 及 S-2150。

30 62. 权利要求 61 所述的药物组合物,其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

63. 权利要求 62 所述的药物组合物,其中所述重量比为约 1: 5 ~ 约 1:

15.

64. 权利要求 62 所述的药物组合物, 其中所述重量比为约 1: 10。

65. 权利要求 61 所述的药物组合物, 其中所述的第一剂量依普利酮为约 0.1mg ~ 约 400mg。

5 66. 权利要求 60 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自可乐定、阿可乐定、胍法辛、胍那苳、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

67. 权利要求 66 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

68. 权利要求 67 所述的药物组合物, 其中所述重量比为约 1: 5 ~ 约 1:

10 15.

69. 权利要求 67 所述的药物组合物, 其中所述重量比为约 1: 10。

70. 权利要求 66 所述的药物组合物, 其中所述第一剂量依普利酮为约 0.1mg ~ 约 400mg。

15 71. 权利要求 51 所述的药物组合物, 其中所述醛甾酮受体拮抗剂为螺内酯。

20 72. 权利要求 71 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、多沙唑嗪、芬司必利、吲哚拉明、拉贝洛尔、萘哌地尔、尼麦角林、哌唑嗪、坦洛新、苳唑啉、曲马唑嗪、育亨宾、酚苳明、酚妥拉明、特拉唑嗪、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221 及 S-2150。

73. 权利要求 71 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自可乐定、阿可乐定、胍法辛、胍那苳、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

74. 权利要求 71 所述的药物组合物, 其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

25 75. 一种治疗或预防易患或罹患心血管疾病对象的心血管疾病的方法, 包括向对象施用第一剂量的醛甾酮受体拮抗剂以及第二剂量的 α -肾上腺素调节剂, 其中所述第一剂量与第二剂量一起包括治疗有效量的所述醛甾酮受体拮抗剂及所述的 α -肾上腺素调节剂, 其中所述组合物具有一定的释放特征, 该特征可以合适的释放特征测试确定, 其中超过约 20%重量的醛甾酮受体拮抗剂在测试开始 4 小时后释放。

30

76. 权利要求 75 所述的方法, 其中所述释放特征测试根据美国药典 24 测试编号 711、使用设备 2 在 50rpm 下、使用包含 1%十二烷基磺酸钠的

水性离解介质在 37℃进行, 其中测定醛甾酮受体拮抗剂在介质中的离解以测定释放特征。

77. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述的心血管疾病选自高血压、心力衰竭、硬化及腹水。

5 78. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述的心血管疾病为高血压。

79. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述的心血管疾病为心力衰竭。

80. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂相继给药。

10 81. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂基本上同时给药。

82. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述组合物进一步包括 α -肾上腺素调节剂。

15 83. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自达哌唑、多沙唑嗪、拉贝洛尔、哌唑嗪、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明、特拉唑嗪、阿可乐定、可乐定、胍法辛及胍那苄。

84. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑嗪、育亨宾、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

20 85. 权利要求 76 所述的方法, 其中所述醛甾酮受体拮抗剂为环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂。

86. 权利要求 85 所述的方法, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂具有与 20-spiroxane 化合物甾核"C"环相稠合的环氧部分。

25 87. 权利要求 86 所述的方法, 其中所述 20-spiroxane 化合物的特征在于具有 9 α -, 11 α -取代的环氧部分。

88. 权利要求 85 所述的方法, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂选自

依普利酮;

30 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸, 9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-二甲基酯, (7 α , 11 α , 17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸, 9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯, (6 β , 7 β , 11 α , 17 β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-(1-甲基乙基)酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-甲基酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

- 5 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-1,4,6-三烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,甲基酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

- 10 3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,单钾盐,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代, γ -内酯,乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-; 以及

- 15 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代, γ -内酯,1-甲基乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-。

89. 权利要求 85 所述的方法, 其中所述环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂为依普利酮。

- 20 90. 权利要求 89 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自达哌唑、多沙唑嗪、拉贝洛尔、哌唑嗪、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明、特拉唑嗪、阿可乐定、可乐定、胍法辛和胍那苄。

- 25 91. 权利要求 89 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑嗪、育亨宾、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

92. 权利要求 89 所述的方法, 其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂施用的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。

93. 权利要求 92 所述的方法, 其中所述重量比为约 1: 5 ~ 约 1: 15。

94. 权利要求 92 所述的方法, 其中所述重量比为约 1: 10。

- 30 95. 权利要求 89 所述的方法, 其中所述依普利酮的每日剂量范围约 0.1mg ~ 约 400mg。

96. 权利要求 89 所述的方法, 其中所述依普利酮的每日剂量范围约

1mg ~ 约 200mg。

97. 权利要求 89 所述的方法，其中所述依普利酮的每日剂量范围约 10mg ~ 约 100mg。

98. 权利要求 89 所述的方法，其中所述依普利酮的每日剂量选自 25mg、
5 50mg 及 100mg。

99. 权利要求 76 所述的方法，其中所述醛甾酮拮抗剂为螺内酯。

100. 权利要求 99 所述的方法，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自达哌唑、多沙唑嗪、拉贝洛尔、哌唑嗪、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明、特拉唑嗪、阿可乐定、可乐定、胍法辛及胍那苄。

101. 权利要求 99 所述的方法，其中所述 α -肾上腺素调节剂选自氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑嗪、育亨宾、布那唑嗪、乌拉地尔、阿夫唑嗪、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

102. 权利要求 99 所述的方法，其中所述 α -肾上腺素调节剂及所述醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1: 1 ~ 约 1: 20。
15

103. 一种用于治疗或预防心血管疾病的试剂盒，所述试剂盒包括醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂。

104. 权利要求 103 所述的试剂盒，该试剂盒进一步包括了对象使用所述试剂盒的书写说明。

105. 权利要求 104 所述的试剂盒，其中所述书写说明阐释了对象如何使用试剂盒以获得治疗效果同时引起有害的副作用。
20

106. 权利要求 104 所述的试剂盒，其中所述书写说明包括药物管理机构批准的该试剂盒产品标签的全部或部分。

用于心血管疾病预防或治疗的醛甾酮受体拮抗剂和
 α -肾上腺素调节剂的组合治疗

5

发明领域

本发明描述了醛甾酮受体拮抗剂和 α -肾上腺素调节剂的组合，可用于预防或治疗病原性疾病，包括循环系统疾病，如心血管疾病，如高血压、心力衰竭(包括充血性心力衰竭)、心脏肥大、硬化及腹水。特别感兴趣的是使用包含环氧基甾族醛甾酮受体拮抗剂化合物如依普利酮与 α -1-肾上腺素拮抗剂化合物或 α -2-肾上腺素激动剂化合物组合的治疗。

发明背景

心肌(或心脏)衰竭，无论是由于早期心肌梗塞、伴发高血压的心脏病或原发性心肌病，如今已成为全球性的重要健康问题。心力衰竭征兆的发生率在过去的几十年中持续上升。

作为临床术语，代谢失调性心脏衰竭由一系列征状及症状组成，这些征状及症状源于充血性器官及低灌注组织形成充血性心力衰竭(CHF)综合症。充血大多由静脉高压及相对于饮食中钠的摄入的钠离子(Na^+)外排不足引起，与醛甾酮(ALDO)的循环水平有重要关系。 Na^+ 的异常滞留是通过遍布肾单位的管形上皮细胞包括远端管及皮质集合管的后段实现，这些部位存在 ALDO 受体位点。

ALDO 是人体内活性最强的盐皮质激素。术语盐皮质激素指具有调节矿物质活性的甾体激素。它不仅改善肾脏，也改善胃肠道下端、唾液及汗腺部位钠的重吸收，上述每种组织都是经典 ALDO-应答组织。通过外排钾(K)及镁(Mg^{2+})，ALDO 调节 Na^+ 及水的重吸收。

ALDO 也可引起非上皮细胞的反应。由于相对于膳食 Na^+ 摄取不适当的血浆中 ALDO 水平的缓慢升高所引起，这些反应对心血管系统的结构可能产生不利的后果。因而，ALDO 可影响多种原因引起的心肌衰竭的进程。

多种因素调节着 ALDO 的合成及代谢，其中所述许多因素在心肌衰竭患者中发挥作用。这些因素包括肾素，以及促进 ALDO 合成的不依赖肾素

的因子(如 K^+ 、ACTH)。通过调节循环系统中 ALDO 的清除,肝血流量有助于确定 ALDO 的血浆浓度,后者是心力衰竭中的一个重要的因素,特征在于减少心输出量以及肝血流量。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)是涉及调节压力/体积的动态平衡以及高血压的发展中激素机制之一。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活始于从肾脏中肾小球旁细胞中的肾素分泌,并在血管紧张素 II 的形成中达到顶点,血管紧张素为循环系统中的初级活性成分。这种八肽,血管紧张素 II,是一种的高效的收缩血管的物质,其同时产生其它生理效果,如刺激醛固酮的分泌、促进钠及流体的保留、抑制肾素分泌、增加交感神经系统的活性、刺激加压素的分泌、产生正性心肌收缩效果以及调节其它激素系统。

除醛固酮外, α -肾上腺素受体在循环系统疾病中也起着重要作用。例如,当血管组织细胞受到儿茶酚胺结合 α -1-肾上腺素受体的刺激后,细胞产生收缩。在周围组织中,这可引起全身性高血压。 α -1-肾上腺素拮抗剂阻断该效果,并导致血管舒张、血压降低(降血压效果)及心脏泵血力量的减弱。此外, α -1-肾上腺素受体可调节各种组织的病理性增生(包括心脏及前列腺-良性前列腺增生)及细胞凋亡,这两者皆可被 α -1-肾上腺素拮抗剂抑制。刺激大概位于 CNS 的心血管控制中心的 α -2-肾上腺素受体,可引起交感神经系统活性的降低。因而,使用 α -2-肾上腺素受体激动剂可降低血压。

有很多醛固酮受体阻断药物是已知的。例如,螺内酯为作用于盐皮质激素受体水平的药物,其竞争性抑制醛固酮的结合。该甾体化合物一直用于阻断肾脏远端小管中醛固酮依赖性钠转运,以降低水肿、治疗原发性高血压及原发性高醛固酮症[F. Mantero 等, Clin. Sci. Mol. Med., 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]。螺内酯还通常用于治疗其它与高醛固酮相关的疾病,如肝硬化及充血性心力衰竭[F. J. Saunders 等, Aldactone; Spironolactone: A Comprehensive Review, Searle, New York (1978)]。每日从 1 mg 到 40 mg [即 1mg/日、5 mg/日、20 mg/日]不断增加螺内酯的用量,可对不能耐受螺内酯的患者给药以治疗与硬化相关的腹水[P. A. Greenberger 等, N. Engl. J. Med., 300 (1979), 1091-1094]。已经确认心肌纤维化进程受血管紧张素 II 及醛固酮循环水平的影响,并且醛固酮拮抗剂螺内酯可预防动物模型的心肌纤维化,因而醛固酮与过多的胶原沉积有关[D. Klug 等, Am. J. Pathol., 85 (1979), 101-110]。

Cardiol. , 71 (3), 46A-54A (1993)]. 已表明螺内酯可预防动物模型的纤维化, 而与左心室肥厚的进程及存在高血压无关[C. G. Brilla 等, J. Mol. Cell. Cardiol. , 25 (5), 563-575 (1993)]。每日 25 mg 到 100 mg 剂量的螺内酯可用于治疗利尿药物导致的低血钾病, 当口服钾补充剂或其它含钾的疗法被认为是合适的时候[Physicians' Desk Reference, 46th Edn. , p. 2153, Medical Economics Company Inc., Montvale, N. J. (1992)].

另一系列的甾体类醛甾酮受体拮抗剂可以含环氧基螺内酯衍生物为示例。例如, Grob 等的美国专利 4,559, 332 描述了 9a,11a-环氧螺内酯衍生物, 其为可用作利尿药物的醛甾酮拮抗剂。与螺内酯相比, 已经评价比较了这些 9a,11a-环氧甾体调节内分泌的效果[M. de Gasparo 等, J. Pharm. Exp. Ther. , 240 (2), 650-656 (1987)].

醛甾酮受体拮抗剂与可乐定、胍法辛(guanfacine)、胍那苄、哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪或拉贝洛尔的组合已在美国专利申请 2002/0132001 中公开。

发明概述

包括治疗有效量的醛甾酮受体拮抗剂及治疗有效量的 α -肾上腺素调节剂的组合治疗, 可用于预防或治疗包括循环系统疾病的病原性疾病, 包括心血管疾病, 如高血压、心力衰竭(包括充血性心力衰竭)、心脏肥大, 硬化及腹水。

短语" α -肾上腺素调节剂"指包括具有下列特征的一个或多个化合物或药物:

1)通过与位于不同组织的 α -1-肾上腺素受体作用并将其阻断而起着" α -1-肾上腺素拮抗剂"的作用, 其中 α -1-肾上腺素受体的活性与启动或介导一种或多种生物学功能或病原性事件有关, 或

2)通过与位于不同组织的 α -2-肾上腺素受体作用并将其激活而起着" α -2-肾上腺素拮抗剂"的作用, 其中 α -2-肾上腺素受体的活性与抑制或阻断一种或多种生物学功能或病原性事件有关。

短语"醛甾酮拮抗剂"指能够与醛甾酮受体结合的化合物, 其作为醛甾酮本身对受体位点作用的竞争抑制剂, 调节受体介导的醛甾酮活性。

短语"环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂"包括一种或多种药物或化合物, 该

药物或化合物的特征在于具有一个甾体核及与核连接的环氧部分，所述药物或化合物与醛甾酮受体结合，并作为醛甾酮自身对受体位点作用的竞争抑制剂，调节受体介导的醛甾酮活性。

- 短语“组合治疗”用于定义 α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂的使用法，包括提供药物组合使用的有益效果的各拮抗剂的相继使用，以及包括以基本上同时的方式使用各拮抗剂，如包括固定比例的活性成分的单胶囊，或每种拮抗剂分别装入胶囊的多胶囊形式。

- 短语“治疗有效的”指用于组合治疗的每种活性药物(例如，醛甾酮受体拮抗剂或 α -肾上腺素调节剂或其组合)的用量，将达到预防或改善疾病的目标。该目标包括疾病严重程度的改善，或需要就医或住院事件发生频率的改善。该目标的实例包括降低血压的同时改善心脏的充盈度、预防充血性心力衰竭的发展及降低死亡率或发病率。

术语“治疗”包括向需要的患者使用一定量的醛甾酮拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂的组合，该组合可预防或改善疾病的发展。

- 术语“预防”包括完全地预防具有临床上明显症状疾病的发生，或预防患者心血管疾病的临床前明显的阶段。这包括对处于发展循环系统疾病的个体的预防性治疗。

- 为治疗目的术语“对象”，包括任何易于染病或正在患病的人或动物，优选人。例如，对象可能由于饮食、接触了细菌或病毒感染，具有常见的标志物，具有患心血管疾病的遗传倾向等而处于危险中。

- 按照本发明方法的醛甾酮受体拮抗剂的用量及其给药方式依赖于一系列因素，包括年龄、体重、性别及对象的疾病状况、疾病的严重性、给药途径及给药频率，以及具体使用的醛甾酮抑制剂，因而差异很大。每日施用于对象的剂量约 0.001 至 30mg/kg 体重，优选约 0.005 ~ 约 20mg/kg 体重之间，更优选约 0.01 ~ 约 15mg/kg 体重之间。更优选约 0.05 ~ 约 10mg/kg 体重之间及最优选约 0.01 ~ 5mg/kg 体重是合适的。

- 每日施用于人的醛甾酮拮抗剂的剂量范围典型在约 0.1mg ~ 约 2000mg。在本发明的一个实施方案中，每日的剂量范围在约 0.1mg ~ 约 400mg。在本发明的另一个实施方案中，每日的剂量范围在约 1mg ~ 约 200mg。在本发明的又一个实施方案中，每日的剂量范围为约 1mg ~ 约 100mg。在本发明的另一个实施方案中，每日的剂量范围为约 10mg ~ 约

100mg。在本发明的另一个实施方案中，每日的剂量范围为约 25mg ~ 约 100mg。在本发明的另一个实施方案中，每日的剂量选自 5mg、10mg、12.5mg、25mg、50mg、75mg 及 100mg。在本发明的另一个实施方案中，每日的剂量选自 25mg、50mg 及 100mg。在研究对象中基本上不产生利尿和/或抗高血压效果的醛甾酮阻断剂的每日剂量具体地包括在本发明方法中。每日剂量可以 1 ~ 4 次/日使用。

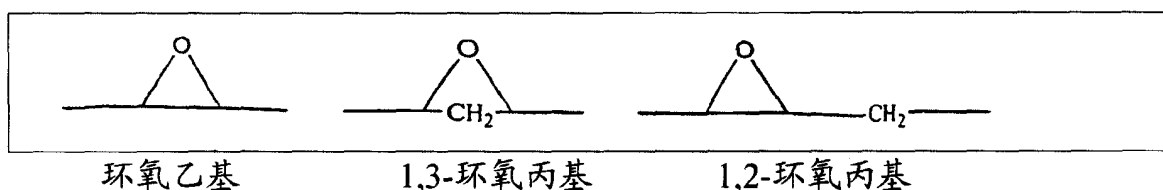
醛甾酮阻断剂的剂量可基于本领域熟练的技术人员所知的检测参数予以确定及调整。这些参数的非限制实施例包括血压或合适的替代标志物(如钠尿肽、内皮素及其它替代标志物)。醛甾酮阻断剂使用后的血压和/或替代标志物的水平可与使用醛甾酮阻断剂前相应的基线水平相比较，以确定本方法的效果，并随需要边增加边观察。本方法使用的替代标志物的非限制实施例为肾脏及心血管疾病的替代标志物。

至于 α -肾上腺素调节剂及 ALDO 拮抗剂的组合， α -肾上腺素调节剂与醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中的重量比为约 1-0.5 ~ 约 1-20。这两种药物(α -肾上腺素调节剂比 ALDO 拮抗剂)的优选范围为约 1-1 ~ 约 1-15，然而，更优选的范围为 1-1 ~ 约 1-5，最终视选择的 α -肾上腺素调节剂及 ALDO 拮抗剂而定。

发明详述

20 本发明方法使用的醛甾酮拮抗剂通常是螺内酯类甾体化合物。"螺内酯类"结构的特征在于一般在甾体的"D"环，通过一个螺键构型与甾核相连的内酯部分。螺内酯类醛甾酮拮抗剂化合物的一个亚类，由环氧-甾族醛甾酮拮抗剂化合物如依普利酮组成。另一类螺内酯类拮抗剂化合物由非环氧-甾族醛甾酮拮抗剂化合物如螺内酯组成。

25 本发明方法使用的环氧-甾族醛甾酮拮抗剂化合物通常包含一个被环氧类部分取代的甾核。术语"环氧类"部分指包括任何具有处于两个碳原子中间的桥氧原子的部分，其实例包括如下部分：

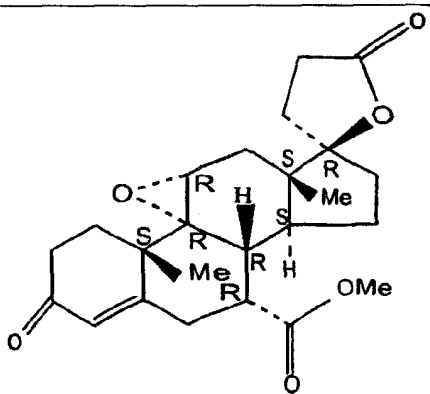


短语"环氧-甾族"中使用的术语"甾族"指环戊烯并(cyclopenteno)-菲核，

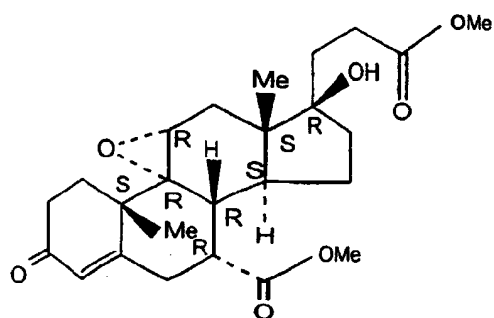
- 5 具有常规的"A"、"B"、"C"及"D"环。环氧类部分可于任何可连接的或可取代的位置与环戊烯并菲部分相连接，即与甾核的一个环相稠合，或该部分被环系环成员取代。短语"环氧-甾族"指包括连接一个或多个环氧类部分的甾核。

- 10 适用于本发明方法的环氧-甾族醛甾酮拮抗剂为一组环氧部分稠合于甾核的"C"环的化合物。特别优选 20-spiroxane 化合物，该类化合物的特征在于存在 $9\alpha, 11\alpha$ -取代的环氧部分。下表 1 的化合物 1~11，举例说明了可用于本发明方法的 $9\alpha, 11\alpha$ -环氧-甾族化合物。这些环氧甾体可按照 Grob 等美国专利 4,559, 332 中描述的方法制备。制备 9,11-环氧甾体化合物及其盐的其它方法已在 Ng 等 W097/21720 及 Ng 等 W098/25948 中公开。

15

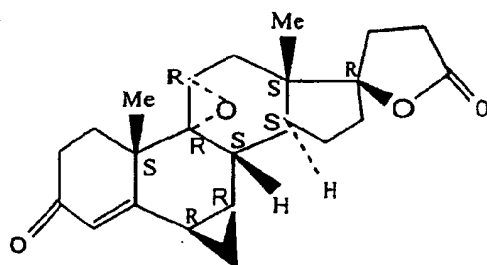
表 1: 醛甾酮受体拮抗剂	
化合物编号	结构和命名
1	 孕甾-4-烯-7,21-二羧酸, 9,11-环氧-17-羟基-3-氧代, γ-内酯, 甲基酯, ($7\alpha, 11\alpha, 17\beta$)-;

2



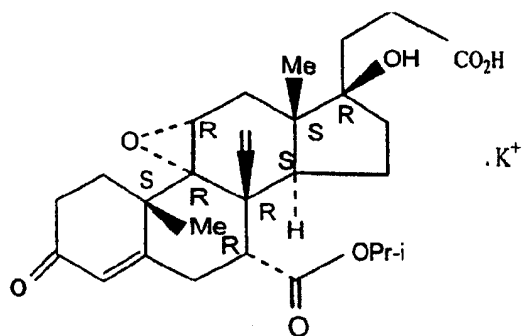
孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-,二甲基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-;

3



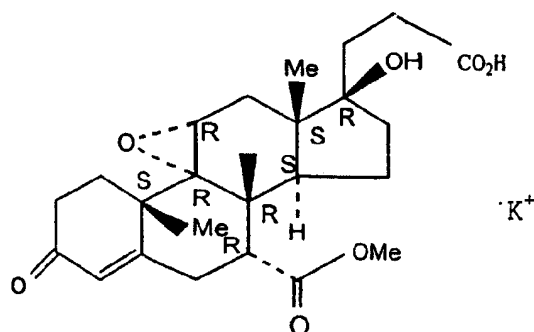
3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

4



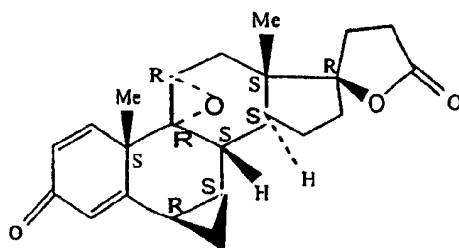
孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-(1-甲基乙基)酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

5



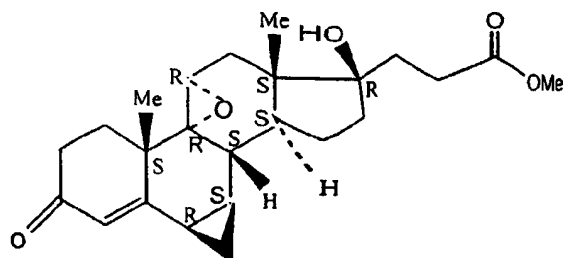
孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代,7-甲基乙基酯,单钾盐,(7 α ,11 α ,17 β)-;

6



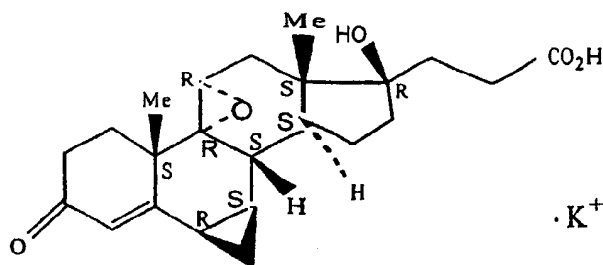
3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-1,4,6-三烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,(6 β ,7 β ,11 α)-;

7



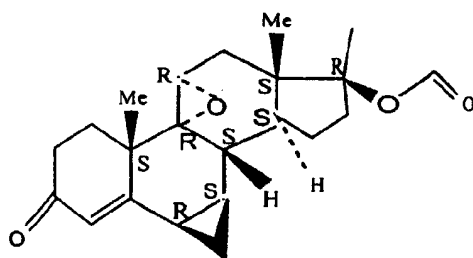
3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,甲基酯,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

8



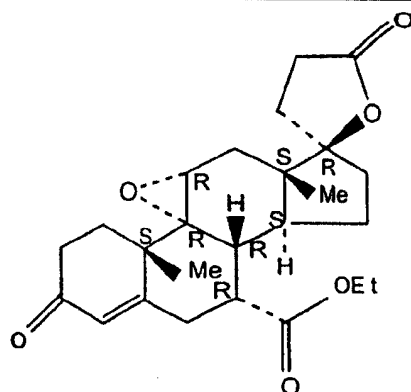
3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-4,6-二烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-,单钾盐,(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

9



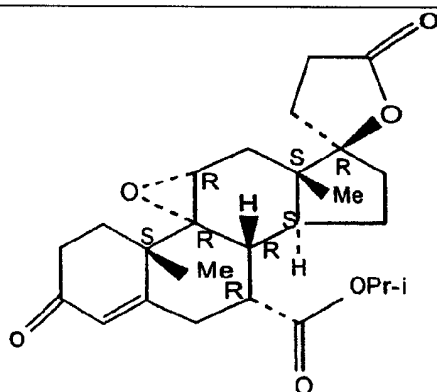
3'H-环丙烷并[6,7]孕甾-1,4,6-三烯-21-羧酸,9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯(6 β ,7 β ,11 α ,17 β)-;

10



孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-;

11

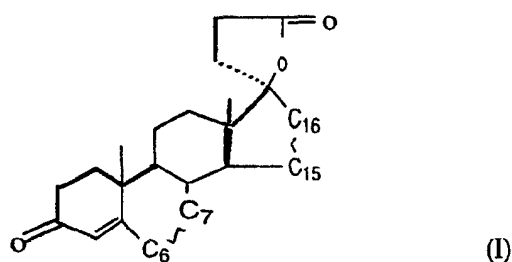


孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,1-甲基乙基酯,(7 α ,11 α ,17 β)-

化合物依普利酮(又称为: epoxymexrenone 及 CGP 30 083)是特别感兴趣的化合物,即上述的化合物 1。依普利酮的化学名为孕甾-4-烯-7,21-二羧酸,9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, γ -内酯,甲基酯,(7 α ,11 α ,17 α)-。该化学名与依普利酮的 CAS 登录名称一致(依普利酮的 CAS 登录号为 107724-20-9)。美国专利 4,559,332 确定的依普利酮另一名称为 9 α ,11 α -环氧-7 α -甲氧羰基-20-spirox-4-烯-3,21-二酮。这些"spiroxane"的命名已被进一步描述,例如在

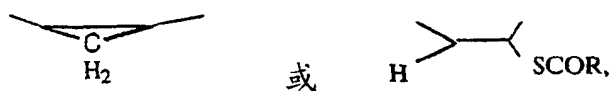
美国专利 4,559,332 的第 2 栏第 16 行至第 4 列第 48 行。依普利酮为醛甾酮受体拮抗剂，对醛甾酮受体有较高的专一性，例如，其专一性超过螺内酯。本发明方法选择依普利酮作为醛甾酮拮抗剂有助于降低某些副作用，如使用专一性较小的醛甾酮拮抗剂时产生的男子女性型乳房。

- 5 适于本发明方法的非环氧-甾族醛甾酮拮抗剂包括通式 I 定义的螺内酯类化合物：



10

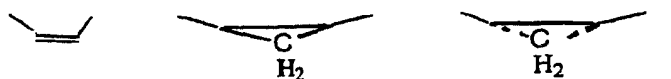
其中 $\text{—C}_6\text{—C}_7$ 为



15

其中所述 R 为多达 5 个碳原子的低级烷烃，
以及

其中 $\text{—C}_{15}\text{—C}_{16}$ 为



20

低级烷烃残基包括支链及非支链的基团，优选甲基、乙基及正丙基。
感兴趣的具体式 I 化合物如下：

7 α -乙酰硫基-3-氧代-4,15-雄(甾)二烯-[17-(β -1')-螺-5']全氢呋喃-2'-酮；

3-氧代-7 α -丙酰硫基-4,15-雄(甾)二烯-[17((β -1')-螺-5')]全氢呋喃-2'-酮;
 6 β ,7 β -亚甲基-3-氧代-4,15-雄(甾)二烯-[17((β -1')-螺-5')]全氢呋喃-2'-酮;
 15 α ,16 α -亚甲基-3-氧代-4,7 α -丙酰硫基-4-雄(甾)烯[17(β -1')-螺-5']全
 氢呋喃-2'-酮;

5 6 β ,7 β ,15 α ,16 α -二亚甲基-3-氧代-4-雄(甾)烯[17(β -1')-螺-5']-全氢呋喃
 -2'-酮;

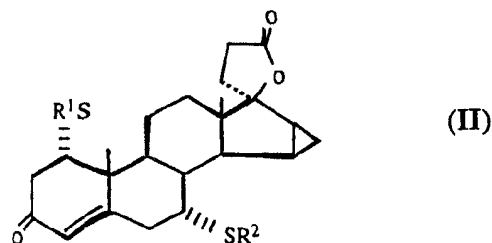
7 α -乙酰硫基-15 β ,16 β -亚甲基-3-氧代-4-雄(甾)烯-[17(β -1')-螺-5']全氢
 呋喃-2'-酮;

15 β ,16 β -亚甲基-3-氧代-7 β -丙酰硫基-4-雄(甾)烯-[17(β -1')-螺-5']全氢
 10 呋喃-2'-酮; 及

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -二亚甲基-3-氧代-4-雄(甾)烯-[17(β -1')-螺-5']全氢呋喃-2'-
 酮。

制备式 I 化合物的方法在 Wiechart 等的美国专利 4,129,564(公告于 1978
 年 12 月 12 日)中进行了描述。

15 另一类感兴趣的非环氧甾类化合物如通式 II 所定义:



其中 R¹ 为 C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃ 酰基及 R² 为 H 或 C₁₋₃ 烷基。

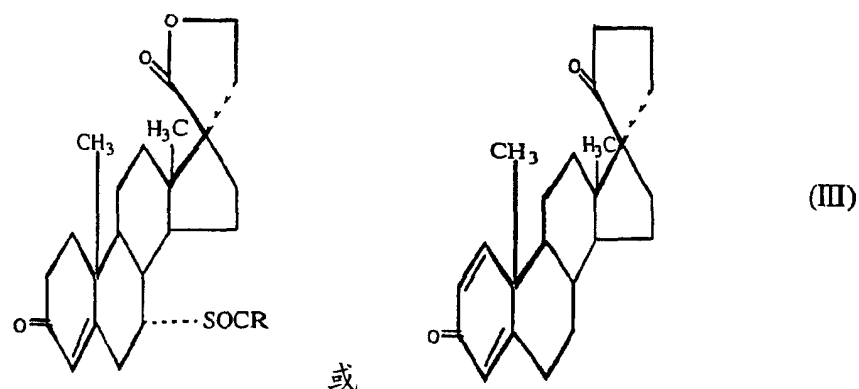
感兴趣的具体的式 II 化合物如下:

20 1 α -乙酰硫基-15 β ,16 β -亚甲基-7 α -甲硫基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯
 -21,17-碳内酯(carbolactone); 及

15 β ,16 β -亚甲基-1 α ,7 α -二甲硫基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,17-碳内
 酯。

25 制备通式 II 化合物的方法记载在 Nickisch 等的美国专利 4,789,668(公
 告于 1988 年 12 月 6 日)中。

还有另一族感兴趣的非环氧甾类化合物如通式 III 所定义:

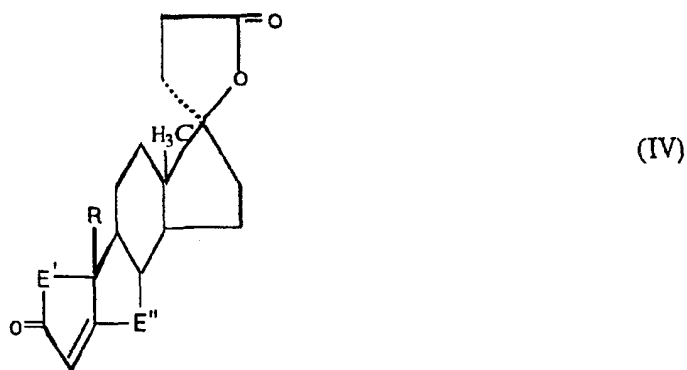


其中 R 为低级烷烃，优选的低级烷基为甲基、乙基、丙基及丁基。感兴趣的具体化合物包括：

- 5 3 β ,21-二羟基-17 α -孕甾-5,15-二烯-17-羧酸 γ -内酯；
- 3 β ,21-二羟基-17 α -孕甾-5,15-二烯-17-羧酸 γ -内酯 3-乙酸酯；
- 3 β ,21-二羟基-17 α -孕甾-5-烯-17-羧酸 γ -内酯；
- 3 β ,21-二羟基-17 α -孕甾-5-烯-17-羧酸 γ -内酯 3-乙酸酯；
- 21-羟基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-17-羧酸 γ -内酯；
- 21-羟基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-17-羧酸 γ -内酯；
- 10 21-羟基-3-氧代-17 α -孕甾-1,4-二烯-17-羧酸 γ -内酯；
- 7 α -酰硫基-21-羟基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-17-羧酸 γ 内酯；及
- 7 α -乙酰硫基-21-羟基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-17-羧酸 γ -内酯。

制备通式 III 化合物的方法记载 Patchett 的美国专利 3,257,390(公告于 1966 年 6 月 21 日)中。

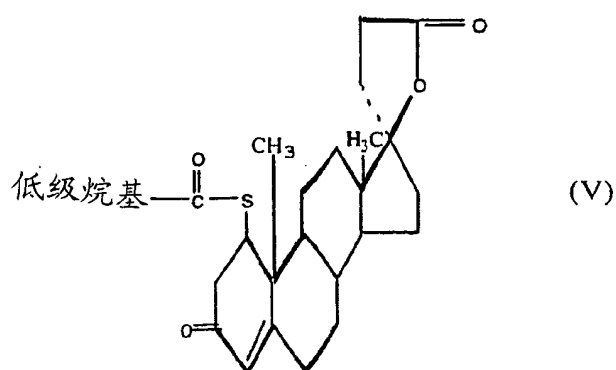
- 15 另一类感兴趣的非环氧甾类化合物为通式 IV 所表示的化合物：



其中 E'选自下列一组基团：乙烯基、亚乙烯基及(低级链烷酰基)硫代乙

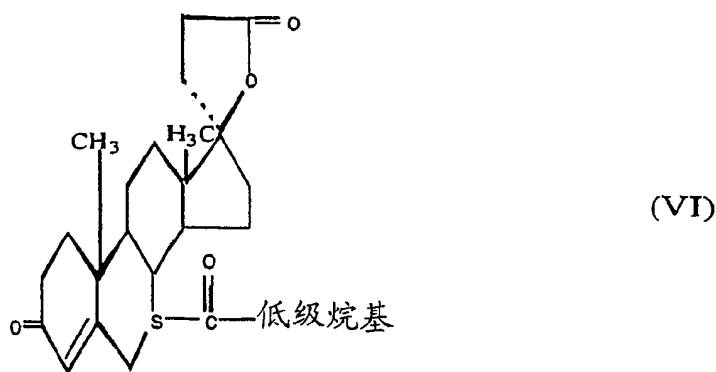
烯基, E"选自乙烯基、亚乙烯基、(低级链烷酰基)硫代乙烯基及(低级链烷酰基)硫代丙烯基; R 为甲基, 除当 E'及 E"分别为乙烯基及(低级链烷酰基)硫代乙烯基以外, 这种情况下 R 为氢原子及甲基; 选择 E'及 E"以使至少存在一个(低级链烷酰基)硫基。

5 式 IV 化合物中, 优选的非环氧甾类化合物为式 V 所表示的化合物:



更优选的通式 V 化合物为 1-乙酰硫基-17 α -(2-羧乙基)-17-羟基-雄甾-4-烯-3-酮内酯。

10 式 IV 化合物中, 另一族优选的非环氧甾类化合物为式 VI 所表示的化合物:



更优选的通式 VI 化合物包括下列化合物:

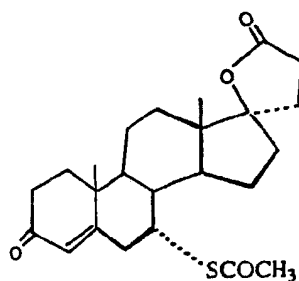
- 7 α -乙酰硫基-17 α -(2-羧乙基)-17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮内酯;
 15 7 β 乙酰硫基-17 α -(2-羧乙基)-17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮内酯;
 1 α ,7 α -二乙酰硫基-17 α -(2-羧乙基)-17 β 羟基-雄甾-4,6-二烯-3-酮内酯;
 7 α -乙酰硫基-17 α -(2-羧乙基)-17 β -羟基-雄甾-1,4-二烯-3-酮内酯;

7 α -乙酰巯基-17 α -(2-羧乙基)-17 β -羟基-19-降雄甾(norandrost)-4-烯-3-酮内酯; 及

7 α -乙酰巯基-17 α -(2-羧乙基)-17 β -羟基-6 α -甲基雄甾-4-烯-3-酮内酯。

- 5 在通式 IV-VI 中, 术语"烷基"指包括包括 1~8 个碳原子的线形或支链的烷基。术语"(低级链烷酰基)硫代"包括低级烷基 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---s}$ 。

感兴趣的化合物螺内酯具有如下结构及正式名称:



- 10 "螺内酯": 17-羟基-7 α -巯基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯乙酸酯

- 制备通式 IV-VI 化合物的方法记载在 Cella 等的美国专利 3,013,012(公告于 1961 年 12 月 12 日)中。螺内酯由 G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois, 以
15 商标"ALDACTONE"进行销售, 剂型为片剂, 每片的剂量为 25mg、50mg 及 100mg。

- 另一族甾体醛甾酮拮抗剂由屈螺酮示例, [6R-6 α , 7 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β , 14 α , 15 α , 16 α , 17 β]-1,3',4',6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-十六氢-10,13-二甲基螺[17H-二环丙烷并[6,7:15,16]环戊烷[a]菲-17,2'(5'H)-呋喃]-3,5'(2H)-二酮, CAS 登录号 67392-87-4。制备及应用屈螺酮的方法记载
20 在 GB1550568 1979 中, 要求 DE2652761 1976 的优先权。

下列表 2 及 3 描述了可用于组合治疗的 α -肾上腺素调节剂。表 2 及 3 的每篇公开文献描述了有关 α -肾上腺素调节剂的重要方面, 如这些化合物化学制备或生物学性质。这些文献的每一篇的内容引入作为参考。

表 2: α -1-肾上腺素拮抗剂

化合物名称	化学名称/CAS	参考
氯磺洛尔	5-[1-羟基-2-[(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基)氨基]乙基]-2-甲基苯磺酰胺/85320-68-9	US4,217,307
阿罗洛尔	(+,-)-5-[2-[[3-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-2-羟基丙基]硫基]-4-噻唑基]-2-噻吩羧酰胺/68377-92-4	US3,932,400
达哌唑	5,6,7,8-四氢-3-[2-[4-(2-甲基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶/72822-12-9	US4,252,721
多沙唑嗪	1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-2-基)羰基]哌嗪/74191-85-8	US4,188,390
芬司必利		US3,399,192
咧哌拉明	N-[1-[2-(1H-咧哌-3-基)乙基]-4-哌啶基]苯甲酰胺/26844-12-2	US3,527,761
拉贝洛尔	5-[1-羟基-2-[(1-甲基-3-苯基丙基)氨基]乙基]水杨酰胺单盐酸盐/36894-69-6	US4,012,444
萘哌地尔	4-(2-甲氧基苯基)- α -[(1-萘氧基)甲基]-1-哌嗪乙醇/57149-07-2	US3,997,666
尼麦角林	27848-84-6	US3,228,943
哌唑嗪	19216-56-9	US3,511,836
坦洛新	R-(-)-5-[2-[[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基)氨基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺/106133-20-4	US4,703,063
苄唑啉		US2,161,938
曲马唑嗪		US3,669,968
育亨宾		Raymond-Hamet, J. Pharm. Chim., 19, 209 (1934)
酚苄明	N-(2 氯乙基)-N-(1-甲基-2-苯氧基乙基)苄基胺盐酸盐/	
酚妥拉明	3-[[[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)甲基](4-甲基苯基)氨基]苯酚/50-60-2	US2,503,059
特拉唑嗪	1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-[(四氢-2-呋喃基)羰基]哌嗪/63590-64-7	GB1517403

布那唑嗪	1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-丁酰基六氢-1H-1,4-二氮杂环庚三烯/80755-51-7	GB1398455
乌拉地尔	6-[[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]氨基]-1,3-二甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮/34661-75-1	GB1309324
阿夫唑嗪	N-[3-[(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)甲基氨基]丙基]四氢-2-呋喃羧酰胺/81403-80-7	GB2013679
酮色林	3-[2-[4-(4-氟苄基)-1-哌啶基]乙基]-2,4(1H,3H)-喹唑啉二酮/74050-98-9	EP13612
莫那匹尔	(+,-)-N-(6,11-二氢二苯并[b,e]硫杂环庚三烯-11-基)-4-(4-氟苯基)-1-哌嗪丁酰胺/132019-54-6	EP191867
SUN9221	2-(4-氯苯基)-1,4-二氢-[1]苯并噻喃[4,3-c]吡唑-3(2H)-酮 5-氧化物/77606-94-1	US4268516
S-2150	(+)-顺-3-乙酰氧基-8-氯-2,3-二氢-2-(4-甲氧基苯基)-5-[3-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-1,5-苯并硫氮杂环庚三烯-4(5H)-酮柠檬酸盐/149882-23-5(2S-顺式);149882-25-7(2R-顺式)	EP541263B1 995

表 3: α -2-肾上腺素拮抗剂

化合物名称	化学名称/CAS	参考
可乐定	2-(2,6-二氯苯基氨基)-2-咪唑啉盐酸盐	
阿可乐定	2,6-二氯-N'-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-1,4-苯二胺/66711-21-5	EP81924
胍法辛	N-胍基-2-(2,6-二氯苯基)乙酰胺盐酸盐	
胍那苄		
Guanfacil (胍法辛)		
利美尼定		
莫索尼定	4-氯-N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-6-甲氧基-2-甲基-5-嘧啶胺/75438-57-2	GB2039275

5 在一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂选自：达哌唑、多沙唑嗪、拉贝洛尔、哌唑嗪、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明、特拉唑嗪、阿可

乐定、可乐定、胍法辛、胍那苳、氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑啉、育亨宾、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

- 5 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂选自：达哌唑、多沙唑啉、拉贝洛尔、哌唑啉、坦洛新、苳唑啉、酚苳明、酚妥拉明、特拉唑啉、阿可乐定、可乐定、胍法辛及胍那苳。

- 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑啉、育亨宾、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。
- 10

- 在一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、多沙唑啉、芬司必利、吲哚拉明、拉贝洛尔、萘哌地尔、尼麦角林、哌唑啉、坦洛新、苳唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苳明、酚妥拉明、特拉唑啉、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221及S-2150。
- 15

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、多沙唑啉、芬司必利、吲哚拉明、拉贝洛尔及萘哌地尔。

- 20 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：尼麦角林、哌唑啉、坦洛新、苳唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苳明及酚妥拉明。

- 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：特拉唑啉、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221及S-2150。
- 25

在一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂 α -2-肾上腺素激动剂，选自：可乐定、阿可乐定、胍法辛、胍那苳、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂 α -2-肾上腺素激动剂，选自：可乐定、阿可乐定及胍法辛。

- 30 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂 α -2-肾上腺素激动剂，选自：胍法辛、胍那苳、利美尼定及莫索尼定。

在一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂选自：达哌唑、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明、阿可乐定、氨磺洛尔、阿罗洛尔、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、曲马唑啉、育亨宾、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221、S-2150、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂选自：达哌唑、坦洛新、苄唑啉、酚苄明、酚妥拉明及阿可乐定。

在一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明、萘哌地尔、尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明、酚妥拉明、布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221及S-2150。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、芬司必利、吲哚拉明及萘哌地尔。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：尼麦角林、坦洛新、苄唑啉、曲马唑啉、育亨宾、酚苄明及酚妥拉明。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂为 α -1-肾上腺素拮抗剂，选自：布那唑啉、乌拉地尔、阿夫唑啉、酮色林、莫那匹尔、SUN9221及S-2150。

在一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂 α -2-肾上腺素激动剂选自：阿可乐定、胍法辛、利美尼定及莫索尼定。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂 α -2-肾上腺素激动剂，选自：阿可乐定及胍法辛。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂 α -2-肾上腺素激动剂，选自：利美尼定及莫索尼定。

本发明的组合治疗方法可用于治疗一系列病原性疾病，包括良性前列腺增生、青光眼及其它眼科疾病、勃起功能障碍、嗜铬细胞瘤及一些循环系统疾病，包括心血管疾病，如高血压、心力衰竭(包括充血性心力衰竭)、心肌纤维化及心脏肥大。组合治疗也可结合其它辅助治疗。例如，组合治疗组合其它药物，如非醛甾酮受体拮抗剂类利尿药，用于高血压的治疗。组合治疗也可结合使用包括三种或多种化合物的辅助治疗，化合物选自一种或多种 α -肾上腺素调节剂以及一种或多种醛甾酮受体拮抗剂。

前述研究表明 α -肾上腺素调节剂可成功用于治疗高血压。在治疗心力

衰竭时, 该效果可降低泵血心脏的负荷, 改善循环效率。

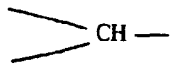
心力衰竭病人的醛甾酮水平升高。除已经指出的醛甾酮的病原性效果外, 还发现醛甾酮抑制心肌中儿茶酚胺的摄取及清除。这引起较高的肾上腺素对心脏的刺激, 进一步促进了心力衰竭的发展。使用醛甾酮拮抗剂治疗这些病人增加了儿茶酚胺的摄取比率, 从而降低了儿茶酚胺在心脏中的浓度。

因而, 合用诸如但不限于依普利酮的醛甾酮拮抗剂, 改善了儿茶酚胺的病原性影响, 因而, 通过醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂的共同作用, 增强了 β -肾上腺素拮抗剂的作用。

10

定义

术语"H"(hydrido)指单一的氢原子(H)。该氢基团可与, 例如氧原子连接

形成羟基; 或者, 再如, 一个氢可与碳原子相连接形成  基团。

或者, 再如, 两个氢原子与碳原子相连接形成 $-\text{CH}_2-$ 基团。此处术语"烷基"可单用或用于其它术语如"卤烷基"及"羟基烷基"中, 术语"烷基"包括线形或支链基团, 该基团具有1~约20个碳原子, 或者, 优选, 1~约12个碳原子。更优选的烷基为"低级烷烃", 其具有1~约10个碳原子。最优选的烷基具有1~约5个碳原子。术语"环烷基"包括具有3~约10个环碳原子的环基, 优选3~约6个碳原子, 如环丙基、环丁基、环戊基及环己基。术语"卤烷基"包括其中任何一个或多个烷基碳原子被一个或多个卤素取代的基团, 卤素优选溴、氯及氟。具体而言, 术语"卤烷基"包括单卤烷基、二卤烷基及多卤烷基。单卤烷基, 例如基团内有一个溴、一个氯, 或一个氟原子。二卤烷基及多卤烷基可被二个或多个相同的卤素基团取代, 或被不同卤素的组合所取代。二卤烷基, 例如, 可有两个氟原子, 如二氟甲基及二氟丁基, 或两个氯原子, 如二氯甲基, 或一个氟原子及一个氯原子, 如氟-氯甲基。多卤烷基的实例为三氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、全氟乙基及2,2,3,3-四氟丙基。术语"二氟烷基"包括烷基基团的任何一个或两个碳原子具有两个取代氟原子的烷基。术语"烷基醇"及"羟基烷基"包括线形或支链烷基基团, 该基团具有1~约10个碳原子, 其中所述任何一个可被一个或多个羟基取代。

术语"烯基"包括线形或支链基团, 具有 2~约 20 碳原子优选具有 3~约 10 个碳原子及包括至少一个碳-碳双键, 烯基部分的碳-碳双键可有顺式或反式几何构型。术语"炔基"包括线形或支链基团, 具有 2~约 20 个碳原子优选 2~约 10 个碳原子及包括至少一个碳-碳三键。术语"环烯基"包括具有 3~约 10 个环碳原子的环状基团, 在邻近的环碳上包括有一个或多个双键。"烷氧基"及"烷氧基烷基"包括线形或支链的含氧基团, 每个基团具有 1~约 10 个的烷基部分, 如甲氧基。术语"烷氧基烷基"也包括具有两个或多个烷氧基与烷基相连的烷基, 以形成单烷氧基烷基及二烷氧基烷基基团。"烷氧基"或"烷氧基烷基"可进一步被一个或多个卤原子, 如氟、氯或溴取代, 以形成卤烷氧基或卤烷氧基烷基。术语"烷硫基"包括线形或支链烷基, 其中所述 1~约 10 个碳原子连接于二价硫原子, 如甲硫基。优选的芳基为由一个、两个或三个苯环组成的基团。术语"芳基"包括芳香基团如苯基、萘基及联苯基。术语"芳烷基"包括芳基取代的烷基, 如苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、苯乙基、苯丁基及二苯基乙基。术语"苄基"及"苯甲基"同义。术语"苯烷基"及"苯基烷基"同义。"苯烷基"的一个实例为"苯乙基", 其与"苯基乙基"同义。术语"烷基芳基"、"烷氧基芳基"及"卤芳基"分别指一个或多个"烷基"、"烷氧基"及"卤素"分别取代芳环, 如苯基成分。术语"芳氧基"及"芳硫基"分别指具有氧或硫原子的芳基, 该基团通过氧或硫原子与母核相连, 该类实例包括苯氧基及苯硫基。术语"亚磺酰基"及"磺酰基", 无论其单独存在或与其它基团相连, 分别指二价基团 SO 及 SO₂。术语"芳烷氧基", 其可单独存在或与其它基团相连, 包括芳基与烷氧基连接形成诸如苄氧基。术语"酰基"单独应用或处于其它如酰氧基的基团中, 指有机酸除掉羟基后形成的残基, 该类残基的实例如乙酰基或苯甲酰基。"低级链烷酰基"是更优选的酰基亚类的实例。术语"酰胺基"指由氮原子与羰基组成的基团, 其可进一步经此处所述的方法取代。术语"单烷基氨基羰基"与"N-烷基酰胺基"同义。术语"二烷基氨基羰基"与"N,N-二烷基酰胺基"同义。术语"烯基烷基"指在两个碳原子间具有不饱和的双键的基团, 该基团可仅包括两个碳原子组成或可被烷基进一步取代, 该取代烷基可任选包括其它不饱和双键。术语"杂芳基", 此处若无另外定义, 包括芳环系, 该芳环系为包括一个或两个选自氧、氮及硫的杂原子的 5 或 6 员环, 该芳环系的实例为噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、嘧啶基及异恶唑基。这些杂芳基可通过杂芳环中的碳原子成为一个取代基,

或者通过取代部分的碳原子成为一个取代基，该取代部分与杂芳环中的碳原子相连接，例如，可通过咪唑甲基部分的亚甲基成为取代基。这些杂芳基也可通过杂芳环中的氮原子成为一个取代基，只要取代后芳香性能保持。前述的任何取代基，优选基团包含1~约10碳原子。

- 5 烷基的具体实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、甲基丁基、二甲基丁基及新戊基。典型的烯基及炔基有一个不饱和键，如烯丙基，或可有多于一个不饱和键，这些键可彼此相连，如丙二烯型结构，或共轭，或被几个饱和的碳分开。

- 上述 α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂化合物的异构体也包括
10 在本发明的组合治疗中。术语“可药用盐”包括常用的碱金属盐及游离酸或游离碱的加成盐。盐的性质并不重要，只要可药用即可。合适的可药用酸的加成盐可由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例为盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。合适的有机酸选自脂肪族，环状脂肪族，芳香族，芳基脂肪族，杂环族的羧酸或磺酸，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、
15 琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳糖酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、氨基苯甲酸、对羟基苯甲酸、水杨酸、苯乙酸、苯基乙醇酸、双羧基苯甲酸(pamoic)、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、泛氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、甲磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、algenic、b-羟基丁酸、
20 丙二酸、半乳糖酸及半乳糖醛酸。合适的可药用碱的加成盐包括铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌的金属盐，或者由N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡萄糖胺)及普鲁卡因形成的盐。所有这些盐均可由常规的方法自相应的化合物进行制备，如合适的酸或碱与这些化合物反应制得。

25

作用机制

- 本发明的组合治疗并不拘泥于某一特定的作用机制，其假定为，由于组织和/或器官对醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂产生的同时和相关的反应，因而组合使用选择的两类不同药物后是有效的：响应于醛甾酮拮抗剂的显著下调醛甾酮的刺激效果；以及响应于 α -1-肾上腺素拮抗剂的强力抑制 α -1-肾上腺素的活性；或响应于 α -2-肾上腺素拮抗剂的强力激活
30

α -2-肾上腺素的活性。相互关连机制的一个非限制性实例是降低了醛甾酮机械效应诱导的血管硬化，如纤维化，以及 α -1-肾上腺素拮抗作用或 α -1-肾上腺素拮抗作用产生的舒张血管平滑肌的效果。该效果为醛甾酮受体拮抗剂的治疗应用提供了协同的作用。

5

组合治疗的优点

本发明的选择的醛甾酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂以组合的方式提供了优于两者的加和作用。例如，组合使用醛甾酮受体拮抗剂及 α -1-肾上腺素拮抗剂几乎可同时降低多种动脉粥样硬化危险因素的致病效果，
10 如醛甾酮水平、高血压、内皮功能不良、斑块形成及破裂等。

本发明方法对病原性疾病预防和/或治疗的同时，较之于现有的传统方法具有较低的副作用。例如，使用 α -1-肾上腺素拮抗剂可引起副作用，这些副作用如，但不限于低血压、心跳加快、体液障碍、眩晕或昏厥。在本发明中， α -1-肾上腺素拮抗剂的剂量降低至低于常规的单一治疗方案的剂
15 量，将使相对于诸如单一使用 α -1-肾上腺素拮抗剂的副作用的本发明组合治疗相关联的副作用最小或甚至消除。 α -1-肾上腺素拮抗剂的副作用通常为剂量依赖性的，因而，在较高剂量时副作用发生率增加。因而，有效量较低的 α -1-肾上腺素拮抗剂低于单一使用 α -1-肾上腺素拮抗剂治疗引起的副作用，或者降低了这些副作用的严重程度。此外，应用醛甾酮拮抗剂可
20 直接预防或治疗这些副作用。

本发明组合治疗的其它优点包括，但不限于，使用选择的一组醛甾酮受体拮抗剂起效较快，作用时间较长。例如，一种选择醛甾酮受体拮抗剂的单一剂量与醛甾酮受体结合，可持续阻断盐皮质激素受体的激活。本发明组合治疗的另一个优点包括，但不限于，使用选择一组醛甾酮受体拮抗剂，如以依普利酮为示例的环氧-甾族醛甾酮拮抗剂，其为高选择性的醛甾
25 酮拮抗剂，同时降低了醛甾酮拮抗剂由于与非盐皮质激素受体如雄激素或孕激素受体的非选择性结合而导致的副作用。

本发明组合治疗的其它优点包括，但不限于，使用本发明方法治疗一个或多个特定民族的个体，后者对公开的治疗方案特别有效。因而，如非
30 洲或亚洲血统的个体可能特别受益于醛甾酮拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂的组合治疗，用于治疗或预防心血管疾病。

对象人群

某些群体易患醛固酮介导的疾病。对醛固酮敏感的这些群体通常也对盐敏感，其中所述个体随着盐摄入的增加及减少，血压也分别升高及降低。然而，这并不能解释为限制本发明在这些群体的实施，可以理解为有些群体特别适于本发明的治疗。因而，从本发明方法治疗或预防中受益的对象是一些通常显示一种或多种以下特征的人群：

(a)平均每日摄入氯化钠的量至少 4g，特别是当该条件在既定一年内的至少一个或多个个月期间内的任何一个月均满足时。平均每日钠的摄入量优选为至少约 6g，更优选至少约 8g 及更优选至少约 12g。

10 (b)当对象每日氯化钠的摄入量从不足约 3g/日升高至至少约 10g/日时，对象的心脏收缩压和/或舒张压显示增加至少约 5%，优选至少约 7%及更优选至少约 10%。

(c)血浆醛固酮(ng/dL)与血浆肾素(ng/ml/小时)活性比率大于约 30，优选大于约 40，更优选大于约 50；及更优选大于约 60。

15 (d)对象有较低的肾素水平；例如，对象早晨血浆肾素的活性水平低于约 1.0ng/dL/小时，和/或肾素的活性值不足约 15pg/mL。

(e)对象罹患或易患高收缩压和/或高舒张压。通常，对象的收缩压(例如，以固定的套囊水银血压计测量)至少约 130mmHg，优选至少约 140mmHg 及更优选至少约 150mmHg 及对象的舒张压(例如，以固定的套囊水银血压计测量)至少约 85mmHg，优选至少约 90mmHg 及更优选至少约 100mmHg。

20 (f)对象的尿钠钾比(mmol/mmol)不足 6，优选不足 5.5，更优选不足 5 及更优选不足 4.5。

(g)对象尿钠的水平至少 60mmol/日，特别是当该条件在既定一年内的至少一个或多个个月期间内的任何一个月均满足时。尿钠的水平优选为至少约 100mmol/日，更优选至少约 150mmol/日及更优选 200mmol/日。

(h)一种或多种内皮素的血浆浓度，特别是对对象血浆免疫反应性 ET-1 的浓度升高。ET-1 的血浆浓度优选为大于 2.0pmol/L，更优选大于 4.0pmol/L 及更优选大于 8.0pmol/L。

25 (i)对象的血压当以 ACE 抑制剂很难治疗时，特别是当较之于没有经过降血压治疗，对象使用 10mg/日的依那普利时血压降低不足 8mmHg，优选不足 5mmHg 及更优选不足 3mmHg。

(j)对象有血容量增加所致的高血压或者有血容量增加的边界高血压,即高血压是由增加的钠潴留导致的高血容量引起。

- 5 (k)对象为非调节性个体,即个体对高钠摄取或使用血管紧张素 II 的肾血流率和/或肾醛甾酮的生成显示出不灵敏的阳性反应,特别是当对象的反应低于一般地域的抽样人群(例如,从对象的祖国或住居国抽样的群体)的反应时,优选当反应不足人群平均水平的 40%,更优选不足 30%及更优选不足 20%。

(l)对象患有或易患肾功能低下,特别是肾功能低下,选自肾小球滤过率降低、微白蛋白尿及蛋白尿中的一项或多项。

- 10 (m)对象患有或易患心血管疾病,特别是心血管疾病,为心力衰竭、左心室舒张机能低下、心肌肥大,舒张型心力衰竭中的一项或多项。

(n)对象患有或易患肝病,特别是肝硬化。

(o)对象患有或易患水肿,特别是水肿为周围组织水肿、肝或脾充血及呼吸系统或肺充血中的一项或多项。

- 15 (p)对象患有或易患胰岛素耐受,特别是 I 型或 II 型糖尿病和/或对葡萄糖敏感。

(q)对象为至少 55 岁,优选至少约 60 岁及更优选至少约 65 岁。

(r)对象的全体或部分至少为选自亚洲民族(特别是日本)、美洲印第安民族以及黑种人的种族。

- 20 (s)对象具有一个或多个与盐敏感性关联的遗传标记。

(t)对象肥胖,优选身体脂肪超过 25%,更优选超过 30%及还更优选超过 35%。

- 25 (u)对象有一个或多个第一级、第二级或第三级亲人是或曾是对盐敏感,其中所述第一级亲人指父母或公有一个或多个同样父母的亲人,第二级亲人指祖父母或公有一个或多个同样祖父母的亲人,第三级亲人指曾祖父母或公有一个或多个同样曾祖父母的亲人。优选地,这些对象有 4 个或更多个盐敏感的第一级、第二级或第三级亲人;更优选,有 8 个或更多个;甚至更优选有 16 个或更多个,及还甚至有 32 个或更多个此类亲人。

- 30 除另有所指的相反情况,上述值优选指平均值,更优选指基于至少测量两次的每日平均值。

优选地,需要治疗的对象满足至少两个或更多个上述特征,或至少 3

个或更多个上述特征，或至少 4 个或更多个上述特征。

生物学评估

人充血性心力衰竭(CHF)为一类复杂的疾病，通常由于高血压或心肌梗塞(MI)引起。为了确定组合治疗对 CHF 的可能效果，在多种分析方法中测定这些组分的作用非常重要的。因而，在测定"A"及"B"中测定了 α -1-肾上腺素拮抗剂的活性。在测定"C"及"D"中，描述了一种评估本发明组合治疗，即 α -1-肾上腺素拮抗剂组合环氧-甾族醛甾酮受体拮抗剂的方法。在高血压及 CHF 的啮齿模型中评估了多个剂量的依普利酮及 α -1-肾上腺素拮抗剂单个药物以及这些药物一起使用的效果，啮齿模型采用外科方法诱导成高血压或 MI。这些测定方法描述如下。

此外，临床试验也可用于评估醛甾酮拮抗剂在人体上的治疗效果。已经公布了多个该类治疗测试的实例，包括在 American Journal of Cardiology 78, 902-907(1996)所述的 RALES 003 研究及在 New England Journal of Medicine 341, 709-717(1999)中所述的 RALES 004 中的测试。

测定 A: 体外血管平滑肌反应

将 Sprague-Dawley 雄性大鼠(350-550g)的胸主动脉自周围结缔组织游离，切成约 2-3mm 长的环段。安置好这些平滑肌环段，然后置于装有 10mL Krebs-Henseleit(K-H)溶液 pH7.4)的器官培养液中，测定记录等张特征。将培养液保持于 37°C 并持续鼓入 95% O₂/5% CO₂ 的混合气体。以 2g 张力拉伸平滑肌带并使其平衡。使用等张传感器监测张力变化并以电位记录仪记录。加入儿茶酚胺或是调节溶液至 30Mm K⁺ 产生预收缩。维持收缩 30 分钟后，以 Krebs-Henseleit 溶液洗涤标本。60 分钟后，如上述方式诱导收缩。随后，加入待测化合物获得浓度反应曲线。以预收缩值为 100%，使收缩舒张至 50% 时的药物浓度为 IC₅₀。

测定 B: 体内胃粘膜压力测定反应

以美索比妥(30mg/kg, i.p.)麻醉 225-300g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠后，自股动脉及静脉植入导管。导管穿过皮下，开口于头后背侧的肩胛骨间。导管填充肝素(1000 单位/ml 盐水)。将大鼠放回笼子，允许常规随意喂食及饮水。当大鼠完全恢复后(3-4 日)，将其置于 Lucite 固定器上，使动脉

血管与压力传感器相连。以 Gould polygraph 记录动脉压(mmHg)。通过静脉导管以 30ng/kg 的剂量给予 50 μl 药物及 0.2ml 盐水溶液。测定获得的最大动脉压与注射前的差值，以 mmHg 为单位。每 10 分钟注入儿茶酚胺直至连续三次反应的差异在 4mmHg 以内。然后将三次值平均，平均值表示对照组儿茶酚胺的反应值。将待测化合物悬于 0.5 % 的甲基纤维素水溶液中，强饲给药。给药量为 2ml/kg。强饲给药 30、45、60、75、120、150 及 180 分钟后，给予儿茶酚胺。在各个时间点测定对儿茶酚胺的压力反应。然后将大鼠放回笼子作后续测试。测试期间的最短时间为 3 天。强饲给药后的每个时间点的百分抑制率按照下述公式计算：[(对照组反应 - 各时间点的反应)/

10 对照组反应]×100。

测定"C": 高血压大鼠模型

通过在雄性大鼠左肾动脉置一带 240μm 孔隙的银制回形针(clip)，对侧肾无损制成大鼠高血压模型。假对照组采用同样的操作但不置回形针。术

15 前一周将待处理成高血压模型的大鼠分成不同的组，开始药物处理。各动物组分别使用不同剂量的介质、单用 α-1-肾上腺素拮抗剂(或 α-2-肾上腺素激动剂)、单用依普利酮以及 α-肾上腺素拮抗剂及依普利酮的组合。

		组 合	
α-1-肾上腺素拮抗剂 (mg/kg/天)	依普利酮 (mg/kg/天)	α-1-肾上腺素拮抗剂 (mg/kg/天)	依普利酮 (mg/kg/天)
3	5	3	5
	20	3	20
	50	3	50
	100	3	100
	200	3	200
10	5	10	5
	20	10	20
	50	10	50
	100	10	100
	200	10	200
30	5	30	5
	20	30	20
	50	30	50
	100	30	100
	200	30	200

12~24周后,评估收缩压及舒张压、左心室舒张末期血压、左心室 dP/dt 及心率。取出心脏、称重、检测并以福尔马林固定。使用 picrosirius 染色切片,以计算机图形分析评估了心脏切面的胶原质含量。将预期到以 α -1-肾上腺素拮抗剂或 α -2-肾上腺素激动剂组合依普利酮处理的大鼠,较之于仅单用上述组分的大鼠的心脏机能将有改善。

测定"D": 心肌梗塞大鼠模型

雄性大鼠经麻醉后,切开左侧胸廓取出心脏。将左前冠状动脉下部用缝合结扎。胸廓闭合,动物恢复。假对照组动物仅缝合而不结扎。术前一周,将拟进行心肌梗塞的大鼠分成不同的组,开始药物处理。各动物组分别施用不同剂量的介质、单用 α -肾上腺素拮抗剂、单用依普利酮以及组合使用 α -肾上腺素拮抗剂及依普利酮。下表列出测试 α -1-肾上腺素拮抗剂与依普利酮单用或组合使用时效果的方案。

		组 合	
α -1-肾上腺素拮抗剂 (mg/kg/天)	依普利酮 (mg/kg/天)	α -1-肾上腺素拮抗剂 (mg/kg/天)	依普利酮 (mg/kg/天)
3	5	3	5
	20	3	20
	50	3	50
	100	3	100
	200	3	200
10	5	10	5
	20	10	20
	50	10	50
	100	10	100
	200	10	200
30	5	30	5
	20	30	20
	50	30	50
	100	30	100
	200	30	200

6周后,评估收缩压及舒张压、左心室舒张末期血压、左心室 dP/dt 及心率。取出心脏、称重、检测并以福尔马林固定。使用 picrosirius 染色切片,

以计算机图形分析评估了心脏切面的胶原质含量。将预期到以 α -1-肾上腺素拮抗剂或 α -2-肾上腺素激动剂组合依普利酮处理的大鼠，较之于仅单用上述组分的大鼠的心脏机能将有改善。

- 使用 α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂时，可以相继以分开的制剂使用，或同时以单一制剂或分开的制剂使用。可通过口服、静脉、肌肉内或皮下注射进行给药。制剂可以是丸剂或水溶液，或不含水的等张无菌注射液或悬液。这些注射溶液或悬浮液可从无菌粉末或颗粒进行制备，所述混合含有一或多种可药用载体或稀释剂，或诸如明胶或羟丙基甲基纤维素的粘合剂，以及一个或多种润滑剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂。
- 口服使用时，药用组合物可为诸如片剂、胶囊、悬液或液体的形式。药用组合物优选制成包含特定量活性成分的单位剂量形式。这些剂量单位的实例为片剂或胶囊。例如，其可包括每种活性成分的量约1mg~约1000mg，或约5mg~约500mg，或约10mg~约250mg，或约25mg~约150mg。用于哺乳动物的合适日剂量可以差异很大，视患者情况及其它因素而定。然而，约0.01~30mg/kg体重的剂量，特别是约1~15mg/kg体重的剂量是合适的。

- 这些活性成分也可以组合物的形式注射使用，其中例如盐水、右旋糖或水可用作合适的载体。每种成分合适的日剂量为0.01~15mg/kg体重，视具体的疾病每日多次注射。优选的日剂量约1~10mg/kg体重。预防治疗的化合物优选的每日剂量通常为约0.1mg~约15/kg体重/日。更优选的剂量范围为约1mg~约15mg/kg体重。最优选的剂量范围为约1~约10mg/kg体重/日。合适的剂量可以每日多次分剂量使用，这些分剂量可制成单位剂型的形式使用。一般地，剂量或分剂量可包含约1mg~约100mg单位剂量的活性化合物每单位剂型。更优选的剂量包括约2mg~约50mg单位剂量的活性化合物每单位剂型。最优选的为每单位剂量包含约3mg~约25mg单位剂量活性化合物的剂型。

组合治疗时， α -1-肾上腺素拮抗剂的剂量范围将视具体使用的拮抗剂、固有活性、生物利用度、组合物的代谢稳定性以及组合物是制成速释或缓释而定。具体的 α -1-肾上腺素拮抗剂的剂型的非限制性实施例如下：

成分号	化合物	示例性剂型	示例性剂量
A-1	氨磺洛尔		
A-2	阿罗洛尔		
A-3	达哌唑	溶液/滴剂	0.5%
A-4	多沙唑嗪	片剂/口服	1mg-8mg
A-5	芬司必利		
A-6	吲哚拉明		
A-7	拉贝洛尔	片剂/口服 可注射/注射	100mg-300mg; 5mg/ml
A-8	萘哌地尔		
A-9	尼麦角林		
A-10	哌唑嗪	胶囊/口服	0.5mg-5mg
A-11	坦洛新	胶囊/口服	0.4mg
A-12	苄唑啉	可注射/注射	25mg/ml
A-13	曲马唑嗪		
A-14	育亨宾		
A-15	酚苄明	胶囊/口服	10mg
A-16	酚妥拉明	可注射/注射	5mg
A-17	特拉唑嗪	胶囊/口服	1mg-10mg
A-18	布那唑嗪		
A-19	乌拉地尔		
A-20	阿夫唑嗪		
A-21	酮色林		
A-22	莫那匹尔		
A-23	SUN9221		
A-24	S-2150		

组合治疗时， α -2-肾上腺素激动剂的剂量范围将视具体使用的拮抗剂、固有活性、生物利用度、组合物的代谢稳定性以及组合物是制成速释或缓释而定。具体的 α -2-肾上腺素激动剂的剂型的非限制性实施例如下：

成分号	化合物	示例性剂型	示例性剂量
A-25	可乐定	片剂/口服; 溶液/滴剂; 软片; 可注射/注射	0.1-15mg; 0.5%; 0.1-0.3mg; 0.1mg
A-26	阿可乐定	溶液/滴剂	0.5-1%
A-27	胍法辛	片剂/口服	1-2mg
A-28	胍那苄	片剂/口服	4-8mg
A-29	Guanfacil (胍法辛)		
A-30	利美尼定		
A-31	莫索尼定		

本领域的普通技术人员将能够利用这些剂量范围作为使用该治疗的合适起点，视病人的治疗后的反应情况，可将剂量进行上下调动。

- 5 使用本发明的组合治疗时，治疗疾病的剂量方案依据多种因素进行选择，包括种属、年龄、体重、性别以及患者病况、疾病的严重程度、给药途径、使用的具体化合物，因而差异较大。

下面列出的是本发明组合的非限制性实施例，其中所述的组合包括第一剂量的醛固酮受体拮抗剂以及第二剂量的 α -肾上腺素调节剂，其中所述

10 第一剂量与第二剂量一起包括治疗有效量的醛固酮受体拮抗剂及 α -肾上腺素调节剂：

实例	成分 1	成分 2
1	依普利酮	A-1
2	依普利酮	A-2
3	依普利酮	A-3
4	依普利酮	A-4
5	依普利酮	A-5
6	依普利酮	A-6
7	依普利酮	A-7
8	依普利酮	A-8

9	依普利酮	A-9
10	依普利酮	A-10
11	依普利酮	A-11
12	依普利酮	A-12
13	依普利酮	A-13
14	依普利酮	A-14
15	依普利酮	A-15
16	依普利酮	A-16
17	依普利酮	A-17
18	依普利酮	A-18
19	依普利酮	A-19
20	依普利酮	A-20
21	依普利酮	A-21
22	依普利酮	A-22
23	依普利酮	A-23
24	依普利酮	A-24
25	依普利酮	A-25
26	依普利酮	A-26
27	依普利酮	A-27
28	依普利酮	A-28
29	依普利酮	A-29
30	依普利酮	A-30
31	依普利酮	A-31
32	螺内酯	A-1
33	螺内酯	A-2
34	螺内酯	A-3
35	螺内酯	A-4
36	螺内酯	A-5
37	螺内酯	A-6
38	螺内酯	A-7

39	螺内酯	A-8
40	螺内酯	A-9
41	螺内酯	A-10
42	螺内酯	A-11
43	螺内酯	A-12
44	螺内酯	A-13
45	螺内酯	A-14
46	螺内酯	A-15
47	螺内酯	A-16
48	螺内酯	A-17
49	螺内酯	A-18
50	螺内酯	A-19
51	螺内酯	A-20
52	螺内酯	A-21
53	螺内酯	A-22
54	螺内酯	A-23
55	螺内酯	A-24
56	螺内酯	A-25
57	螺内酯	A-26
58	螺内酯	A-27
59	螺内酯	A-28
60	螺内酯	A-29
61	螺内酯	A-30
62	螺内酯	A-31

在组合治疗中，醛甾酮受体拮抗剂的剂量范围为约 5mg ~ 约 400mg， α 肾上腺素调节剂剂量范围为约 1mg ~ 约 200mg，这表示醛甾酮拮抗剂与 α -肾上腺素调节剂的比例范围为约 400: 1 ~ 约 1: 40。

- 5 在另一个实施方案中，醛甾酮受体拮抗剂的剂量范围为约 10mg ~ 约 200mg 及 α 肾上腺素调节剂的剂量范围为约 5mg ~ 约 100mg，这表示醛甾

酮拮抗剂与 α -肾上腺素调节剂的比例范围为约 40: 1 ~ 约 1: 10。

在另一个实施方案中，醛甾酮受体拮抗剂的剂量范围为约 20mg ~ 约 100mg 及 α -肾上腺素调节剂的剂量范围为约 10mg ~ 约 80mg，这表示醛甾酮拮抗剂与 α -肾上腺素调节剂的比例范围为约 10: 1 ~ 约 1: 4。

- 5 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中存在的重量比约 1: 1 ~ 约 1: 20。

在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中存在的重量比约 1: 5 ~ 约 1: 15。

- 10 在另一个实施方案中， α -肾上腺素调节剂及醛甾酮受体拮抗剂在所述组合中存在的重量比为约 1: 10。

- 为了治疗目的，本发明组合治疗的活性成分通常可与使用一或多种适用于指定给药途径的辅料组合。若经口给药，活性组分可与乳糖、蔗糖、淀粉、烷氧羧酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸及硫酸的钠盐及钙盐、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮，和/或聚乙二醇混合，然后制片或装入胶囊以方便给药。这些片剂或胶囊可包括控释制剂，如将活性化合物分散于羟丙基甲基纤维素中。肠胃外给药的制剂可以是水性或非水性等张无菌注射液或悬液。这些溶液或悬液可从无菌粉末或颗粒制备，所述粉末或颗粒含有一种或多种上述用于口服制剂的可药用载体或稀释剂。组分可溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苧醇、氯化钠和/或各种缓冲剂中。其它辅料或给药方式广为药学领域所知。
- 15 20

- 在另一个实施方案中，本组合治疗的活性组分可与一或多种可药用辅料混合以制成具有一定的释放特征的片剂或胶囊(组合物)，该特征可以合适的释放特征测试确定，其中超过约 20%重量的醛甾酮受体拮抗剂在测试开始 4 小时后释放。一个合适的测试释放特征的非限制性实例是根据美国药典 24 进行，此处引入作为参考，测试编号 711，使用设备 2 在 50rpm 下，使用包含 1%十二烷基磺酸钠的水溶液在 37℃进行，其中用醛甾酮受体拮抗剂在介质中的离解测定释放特征。
- 25

- 本发明进一步包括实施上述治疗和/或预防方法的试剂盒。在一个实施方案中，试剂盒包括第一种剂型，其包括前述一个或多个醛甾酮受体拮抗剂，以及第二种剂型，其包括上述表 2、3 以及编号为 A-1 ~ A-31 的 α -肾上腺
- 30

- 腺素调节剂，其量足以实施本发明方法。优选地，第一种剂型及第二种剂型一起共同包括治疗有效量的化合物。在另一个实施方案中，试剂盒进一步包括书写说明，该说明讲述了对象如何使用试剂盒产品。书写说明是有用的，例如，使对象在获得治疗效果的同时而无不必要的副作用。在另一个实施方案中，书写说明包括药物管理机构批准的该试剂盒产品标签的全部或部分。

活性化合物的晶型

- 选择各种活性化合物的易于处理、晶型可重现、易于制备、稳定以及不吸潮的形式是特别有益的。通过非限制性的例举说明，已经确证了醛甾酮拮抗剂依普利酮的几种晶型。依普利酮的这些晶型包括 H 型、L 型、多种溶剂合物的结晶以及无定型。这些晶型以及制备这些晶型的方法以及这些晶型在制备组合物及药物中的用途公开在 WO01/41535 及 WO01/42272 中，此处引入作为参考。