

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

**A61K 45/06**

A61K 31/585 A61K 31/44

A61K 31/40 A61K 31/365

A61K 31/22

//(A61K31/585,

31:44)(A61K31/585,

31:40)(A61K31/585,

[21] 申请号 02814557.7

[43] 公开日 2004年10月13日

[11] 公开号 CN 1537019A

[22] 申请日 2002.7.18 [21] 申请号 02814557.7

[30] 优先权

[32] 2001.7.19 [33] US [31] 60/306,336

[86] 国际申请 PCT/US2002/022896 2002.7.18

[87] 国际公布 WO2003/007993 英 2003.1.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.19

[71] 申请人 法玛西雅公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 B·T·凯勒 E·G·麦克马洪

R·罗查

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 刘晓东

31:365)(A61K31/585,

31:22)

权利要求书 13 页 说明书 53 页

[54] 发明名称 醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的药物组合

[57] 摘要

用于在个体中治疗和/或预防病症的新的方法和药物组合,其中所述方法包括给药一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂和一种或多种醛固酮受体拮抗剂,所述药物组合包括一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂和一种或多种所述的醛固酮受体拮抗剂。

ISSN 1008-4274

1. 一种药物组合，其中包含第一量的醛固酮受体拮抗剂和第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂。

2. 权利要求 1 的药物组合，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮。

3. 权利要求 1 的药物组合，其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯。

4. 包含第一量的醛固酮受体拮抗剂、第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂和可药用载体的药物组合物，其中所述第一量和所述第二量一起构成所述醛固酮受体拮抗剂与 HMG Co-A 还原酶抑制剂的治疗有效量。

5. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是特征为具有  $9\alpha$ -、 $11\alpha$ -取代的环氧部分的环氧-甾类型化合物。

6. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮。

7. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯型化合物。

8. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯。

9. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀，以及它们

的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

10. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀，以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

11. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是美伐他汀。

12. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是阿托伐他汀。

13. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是辛伐他汀。

14. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是普伐他汀。

15. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

16. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是西立伐他汀。

17. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是氟伐他汀。

18. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是罗苏伐他汀。

19. 权利要求 4 的组合物，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是匹伐他汀。

20. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂与所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂以下述重量比存在于所述组合物中：所述醛固酮受体拮抗剂与所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂的重量比为约 10:1 - 约 1:2。

21. 权利要求 20 的组合物，其中所述重量比为约 5:1 - 约 1:1。

22. 权利要求 20 的组合物，其中所述重量比为约 2:1 - 约 1:1。

23. 权利要求 4 的组合物，其中所述第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂为约 0.05 mg - 约 100 mg。

24. 权利要求 4 的组合物，其中所述第一量的醛固酮受体拮抗剂为约 0.75 mg - 约 200 mg。

25. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀，以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

26. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀，以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

27. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是美伐他汀。

28. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是阿托伐他汀。

29. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是辛伐他汀。

30. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是普伐他汀。

31. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

32. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是西立伐他汀。

33. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是氟伐他汀。

34. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是罗苏伐他汀。

35. 权利要求 4 的组合物，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是匹伐他汀。

36. 用于治疗或预防病症的治疗方法，所述方法包括给易于患有或患有这样的病症的个体施用第一量的醛固酮受体拮抗剂和第二量的

HMG Co-A 还原酶抑制剂，其中所述第一量和所述第二量一起构成所述醛固酮受体拮抗剂与 HMG Co-A 还原酶抑制剂的治疗有效量。

37. 权利要求 36 的方法，其中所述病症选自由下述组成的组：心血管病症、炎性病症、神经病相关病症、与肌肉-骨骼有关的病症、与新陈代谢有关的病症、与内分泌有关的病症、皮肤病相关病症以及与增生性疾病有关的病症。

38. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是心血管病症。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述心血管病症选自由下述组成的组：动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、血管疾病、肾功能障碍、中风、心肌梗塞、内皮功能障碍、心室肥大、肾功能障碍、靶器官损害、血栓形成、心律失常、斑块破裂和动脉瘤。

40. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是炎性病症。

41. 权利要求 40 的方法，其中所述炎性病症选自关节炎、组织排斥、脓毒性休克、过敏症以及烟草引起的效应。

42. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是神经病相关病症。

43. 权利要求 42 的方法，其中所述神经病相关病症选自阿尔茨海默病、痴呆、抑郁、记忆丧失、药物成瘾、药物戒断反应以及脑损伤。

44. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是与肌肉-骨骼有关的病症。

45. 权利要求 44 的方法，其中所述与肌肉-骨骼有关的病症选自

骨质疏松症和肌肉乏力。

46. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是与新陈代谢有关的病症。

47. 权利要求 46 的方法，其中所述与新陈代谢有关的病症选自糖尿病、肥胖症、综合征 X 以及恶病质。

48. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是与内分泌有关的病症。

49. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是皮肤病相关病症。

50. 权利要求 36 的方法，其中所述病症是与增生性疾病有关的病症。

51. 权利要求 50 的方法，其中所述与增生性疾病有关的病症是癌症。

52. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂以有顺序方式给药。

53. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂以基本上同时的方式给药。

54. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是特征为具有  $9\alpha$ -、 $11\alpha$ -取代的环氧部分的环氧-甾类型化合物。

55. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮。

56. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯

型化合物。

57. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯。

58. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀，以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

59. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀，以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

60. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是美伐他汀。

61. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是阿托伐他汀。

62. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是辛伐他汀。

63. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是普伐他汀。

64. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

65. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是西



立伐他汀。

66. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是氟伐他汀。

67. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是罗苏伐他汀。

68. 权利要求 36 的方法，其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是匹伐他汀。

69. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂与所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂以下述重量比给药：所述醛固酮受体拮抗剂与所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂的重量比为约 10:1 - 约 1:2。

70. 权利要求 69 的方法，其中所述重量比为约 5:1 - 约 1:1。

71. 权利要求 69 的方法，其中所述重量比为约 2:1 - 约 1:1。

72. 权利要求 36 的方法，其中所述第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂为约 0.05 mg - 约 100 mg。

73. 权利要求 36 的组合物，其中所述第一量的醛固酮受体拮抗剂为约 0.75 mg - 约 200 mg。

74. 权利要求 36 的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮，并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组：美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀，以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

75. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组: 阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀, 以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

76. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是美伐他汀。

77. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是阿托伐他汀。

78. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是辛伐他汀。

79. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是普伐他汀。

80. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

81. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是西立伐他汀。

82. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是氟伐他汀。

83. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是罗苏伐他汀。

84. 权利要求 36 的方法, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是匹伐他汀。

85. 包含第一量的醛固酮受体拮抗剂与第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的药盒。

86. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是特征为具有  $9\alpha$ -、 $11\alpha$ -取代的环氧部分的环氧-甾类型化合物。

87. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮。

88. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯型化合物。

89. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯。

90. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组: 美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀, 以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

91. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组: 阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀, 以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

92. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是美伐他汀。

93. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是阿托伐他汀。

94. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是辛伐他汀。

95. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是普伐他汀。

96. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

97. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是西立伐他汀。

98. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是氟伐他汀。

99. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是罗苏伐他汀。

100. 权利要求 85 的药盒, 其中所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是匹伐他汀。

101. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂与所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂以下述重量比存在: 所述醛固酮受体拮抗剂与所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂的重量比为约 10:1 - 约 1:2。

102. 权利要求 101 的药盒, 其中所述重量比为约 5:1 - 约 1:1。

103. 权利要求 101 的药盒, 其中所述重量比为约 2:1 - 约 1:1。

104. 权利要求 85 的药盒, 其中所述第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂为约 0.05 mg - 约 100 mg。

105. 权利要求 85 的药盒, 其中所述第一量的醛固酮受体拮抗剂为约 0.75 mg - 约 200 mg。

106. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组: 美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀, 以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

107. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂选自由下述组成的组: 阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀, 以及它们的可药用盐、酯、共轭酸和前药。

108. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是美伐他汀。

109. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是阿托伐他汀。

110. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是辛伐他汀。

111. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是普伐他汀。

112. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是洛伐他汀。

113. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是西立伐他汀。

114. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是氟伐他汀。

115. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是罗苏伐他汀。

116. 权利要求 85 的药盒, 其中所述醛固酮受体拮抗剂是依普利酮, 并且所述 HMG Co-A 还原酶抑制剂是匹伐他汀。

## 醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶 抑制剂的药物组合

### 发明背景

#### 发明领域

本发明涉及在患有由于内源性盐皮质激素活性引起或由其加剧的病症的个体中，特别是在异常脂血症存在下或在易患有或患有异常脂血症的个体中治疗和/或预防一种或多种病原效应的方法。特别地，本发明涉及将醛固酮受体拮抗剂与 HMG CoA 还原酶抑制剂联合用于治疗选自但不限于以下疾病的一种或多种病原效应：与心血管有关的病症、与炎症有关的病症、神经病相关病症、与肌肉-骨骼有关的病症、与新陈代谢有关的病症、与内分泌有关的病症、皮肤病相关病症和与癌有关的病症。更特别地，本发明涉及用所述的联合治疗来治疗一种或多种所述的病症，其中所述醛固酮受体拮抗剂是环氧-甾类化合物，例如依普利酮。

#### 相关领域的描述

#### 醛固酮受体拮抗剂

醛固酮 (aldosterone, ALDO) 是身体内已知的最有效力的盐皮质激素类激素。正如术语盐皮质激素所内含的意义，这种甾类激素具有矿物调节活性。它不但在肾中，而且还从下肠胃道以及唾腺和汗腺—其代表典型的 ALDO-敏感性组织—中促进  $\text{Na}^+$  的再吸收。ALDO 以钾 ( $\text{K}^+$ ) 和镁 ( $\text{Mg}^{2+}$ ) 的排泄为代价来调节  $\text{Na}^+$  和水的再吸收。

ALDO 还能够非上皮细胞中激起反应。这些反应对于心血管系统以及其它组织和器官的结构和功能会具有不利的结果。因此，ALDO 会由于多种原因而引起这些器官的衰竭。

多种因素调节 ALDO 的合成和新陈代谢。这些因素包括肾素以及促进 ALDO 合成的非肾素依赖性因素 (例如  $\text{K}^+$ 、ACTH)。肝血流量通过调

节循环的 ALDO 的清除来辅助确定 ALDO 的血浆浓度，而血浆浓度在特征是心输出量和肝血流量减少的心力衰竭中是一个重要因素。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)是涉及调节压力/容量的体内平衡并且还涉及高血压发展的一个激素机制。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活从肾中的肾小球旁细胞分泌出肾素开始，并在形成血管紧张素 II—该系统的主要活性物质—时达到顶点。这种八肽—血管紧张素 II 是强效的血管收缩剂，并且还产生其它的生理学效应例如刺激醛固酮分泌，促进钠和流体的保持，抑制肾素分泌，提高交感神经系统活性，刺激加压素的分泌，引起正心脏收缩能效应以及调节其它激素系统。

以前的研究表明，因为这种八肽的关键作用是通过与各种组织受体相互作用而介导肾素-血管紧张素系统的作用，所以在其受体上拮抗血管紧张素 II 结合是可行的抑制肾素-血管紧张素系统的途径。有若干已知的肽类或非肽类血管紧张素 II 拮抗剂。

许多醛固酮受体阻滞药物是已知的。例如，螺甾内酯是一种通过竞争性抑制醛固酮的结合而在盐皮质激素受体水平上起作用的药物。该甾类化合物已被用于阻滞肾远端小管中依赖醛固酮的钠传输，以减轻水肿并治疗特发性高血压和原发性高醛固酮症[F. Mantero 等人, Clin. Sci. Mol. Med., 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]。螺甾内酯通常也被用于治疗其它与高醛固酮有关的疾病，例如肝硬化和充血性心力衰竭。将从每天 1 mg 增至每天 400 mg 的逐渐增加剂量的螺甾内酯[即 1 mg/天、5 mg/天、20 mg/天]给以螺甾内酯不耐性患者以治疗与硬化有关的腹水[P. A. Greenberger 等人, N. Eng. Reg. Allergy Proc., 7(4), 343-345 (Jul-Aug, 1986)]。已经认识到，心肌纤维化的发展对于血管紧张素 II 和醛固酮的循环水平敏感，而醛固酮拮抗剂螺甾内酯在动物模型中能够预防心肌的纤维化，因此就将醛固酮与过多的胶原沉积联系起来[D. Klug 等人, Am. J. Cardiol., 71(3), 46A-54A (1993)]。不考虑左心室肥大的发展和高血压的存在，已表明螺甾内酯在动物模型中能够预防纤维化[C. G. Brilla 等人, J. Mol.



Cell. Cardiol., 25(5), 563-575 (1993)]. 当口服给以的钾补充剂或其它钾缺乏治疗方案被认为不合适时, 可将螺甾内酯以 25 mg-100 mg/天的剂量用于治疗利尿剂导致的低钾血症 [Physicians' Desk Reference, 55th Edn., p. 2971, Medical Economics Company Inc., Montvale, N. J. (2001)].

以前的研究表明, 通过基本上完全阻止血管紧张素 II 的形成, 抑制血管紧张素转换酶 (ACE) 可导致肾素-血管紧张素系统被抑制。许多 ACE 抑制剂已经在临床上用于控制高血压。尽管 ACE 抑制剂可以有效地控制高血压, 但却通常伴随有包括长期咳嗽、皮疹、味觉丧失、蛋白尿和嗜中性白血球减少在内的副作用。

此外, 虽然 ACE 抑制剂能够有效地阻止血管紧张素 II 的形成, 但在某些患有心血管病的患者中, 醛固酮水平并没有得到很好的控制。例如, 虽然在接受卡托普利的高血压患者中 ACE 持续受到抑制, 但还是观察到血浆醛固酮又逐渐回复到基线水平 [J. Staessen 等人, J. Endocrinol., 91, 457465 (1981)]. 在接受佐芬普利的心肌梗塞患者中也观察到类似的效应 [C. Borghi 等人, J. Clin. Pharmacol., 33, 40-45 (1993)]. 这种现象被称做“醛固酮逃逸”。

另一系列甾体类型醛固酮受体拮抗剂的实例是含有环氧基的螺甾内酯衍生物。例如授予 Grob 等人的美国专利 4,559,332 描述了用作利尿剂的含有 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -环氧基的螺甾内酯衍生物。已经评估了这些 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -环氧-甾体化合物与螺甾内酯相比的内分泌作用 [M. de Gasparo 等人, J. Pharm. Exp. Ther., 240(2), 650-656 (1987)].

另一系列甾体-型的醛固酮受体拮抗剂的实例是屈螺酮。这种由 Schering AG 开发的化合物是有效的盐皮质激素和雄激素受体的拮抗剂, 同时也具有孕激素特性。

已研究了醛固酮拮抗剂与 ACE 抑制剂联合用于治疗心脏衰竭的效果。已知在血浆醛固酮水平升高的情况下, 患者的死亡率较高, 并且当 CHF 由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活而发展时, 醛固酮的水平就会增高。常规使用利尿剂会进一步提高醛固酮的水平。

ACE 抑制剂能够始终如一地抑制血管紧张素的形成，但却仅产生轻微而短暂的抗醛固酮作用。

有人建议将 ACE 抑制剂与螺甾内酯联合使用来提供整个 RAAS 的实质抑制。例如，将依那普利与螺甾内酯联合施用给门诊患者，同时对血压进行监测 [P. Poncelet 等人, *Am. J. Cardiol.*, 65(2), 33K-35K (1990)]。在用 90 名患者进行的研究中，将卡托普利和螺甾内酯联合给药，发现能够有效地控制顽固性 CHF，而且没有发生严重的血钾过高事故 [U. Dahlstrom 等人, *Am. J. Cardiol.*, 71, 29A-33A (21 Jan 1993)]。据报道，将螺甾内酯与 ACE 抑制剂联合给以 16 名患有充血性心力衰竭的患者，其中 13 名患者具有非常好的效果 [A. A. van Vliet 等人, *Am. J. Cardiol.*, 71, 21A-28A (21 Jan 1993)]。对于接受螺甾内酯和 ACE 抑制剂依那普利的联合治疗的患者，已经有了临床改善的报道，虽然该报道提到还需要进行对照试验来确定最低有效剂量，并鉴定哪些患者从联合治疗中受益最大 [F. Zannad, *Am. J. Cardiol.*, 71(3), 34A-39A (1993)]。在随机的螺甾内酯评估研究中，螺甾内酯和 ACE 抑制剂的效果评估是在 1663 名患有严重心力衰竭的患者中进行的 [B. Pitt, 等人 *NEJM* 341(10):709-17 (1999)]。该研究得出的结果表明，当将螺甾内酯加到 ACE 抑制剂中治疗时，死亡率降低 30%，入院治疗率降低 35%。目前正在 6000 多名患者中进行一项更大的临床研究—EPHESUS，以试验与 ACE 抑制剂联合使用时依普利酮 (epoxymexrenone) 的功效。

血管紧张素 II 受体拮抗剂与醛固酮受体拮抗剂的药物组合是已知的。例如，在 1992 年 6 月 25 日出版的 PCT 申请 US91/09362 中描述了联合使用含有咪唑的血管紧张素 II 拮抗剂化合物与螺甾内酯来治疗高血压。

与醛固酮拮抗剂的联合治疗也可以用做避孕药。屈螺酮与雌二醇 (SH-641, Angeliq) 的药物组合以及屈螺酮与乙炔基雌二醇 (SH-470, Yasmin) 的药物组合是已知的。SH-470 被认为可用做口服避孕药。

#### HMG-CoA 还原酶抑制剂

用于治疗高血脂病症和疾病的、具有不同作用方式的为数众多的抗高血脂药剂已经公开于文献中。这些活性剂包括例如市售的药物例如烟酸，胆汁酸螯合剂，包括考来烯胺和考来替泊、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶-A 还原酶抑制剂（“HMG 辅酶-A 还原酶抑制剂”或“他汀类药物”）、普罗布考和 fibric acid 衍生物，包括吉非贝齐和氯贝特。

称为 HMG Co-A 还原酶抑制剂的抗高血脂类活性剂是通过抑制肝酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶-A 还原酶（“HMG Co-A 还原酶”）而起作用的。通过单独给以 HMG Co-A 还原酶抑制剂例如普伐他汀来直接抑制 HMG Co-A 还原酶，已经证明是临床上降低血清 LDL 胆固醇的有效方法。Sacks 等人，“在具有平均胆固醇水平的患者中心肌梗塞后普伐他汀对于冠状动脉事件的效果”，*New England Journal of Medicine*, 335(14):1001-9 (1996)。用普伐他汀进行的单一疗法可以导致细胞表面 LDL 受体的上调，作为将胆固醇提供给肝以支持胆汁酸合成的机制。Fujioka 等人，“普伐他汀钠——一种 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶-A 还原酶抑制剂的显著降血清胆固醇作用的机制，在长耳短腿小猎犬和兔子中进行的每天一次和每天两次的治疗方案”，*Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 70, pp. 329-335 (1996)。

尖端钠依赖性胆汁酸转运蛋白 (apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT) 抑制剂与 HMG Co-A 还原酶抑制剂的联合给药一般性地公开于 PCT 申请 WO 98/40375 中。

用 HMG Co-A 还原酶抑制剂与胆汁酸螯合性树脂联合治疗高胆固醇血症在有关的文献中也有报道。HMG Co-A 还原酶抑制剂洛伐他汀与胆汁酸螯合性树脂考来替泊的联合给药公开于 Vega 等人，“用洛伐他汀 (Mevinolin) 和考来替泊治疗初期中度高胆固醇血症”，*JAMA*, Vol. 257(1), pp. 33-38 (1987)。HMG Co-A 还原酶抑制剂普伐他汀与胆汁酸螯合性树脂考来烯胺的联合给药公开于 Pan 等人，“单独的或与考来烯胺一起的普伐他汀在高胆固醇血症中的药动学和药效学”，*Clin. Pharmacol. Ther.*, Vol. 48, No. 2, pp. 201-207 (August 1990)。包含胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的联合

治疗给药公开于美国专利 5,932,587 中。

用其它选择的联合方案治疗高胆固醇血症在有关的文献中也有报道。Ginsberg, “用 HMG Co-A 还原酶抑制剂和联合治疗方案更新高胆固醇血症的治疗”, Clin. Cardiol., Vol. 18(6), pp. 307-315 (June 1995) 中报道, 对于高胆固醇血症的耐药病例, 用 HMG Co-A 还原酶抑制剂与胆汁酸螯合性树脂、烟酸或 fibric acid 衍生物进行的联合治疗通常有效且耐受良好。Pasternak 等人, “在患有冠心病但胆固醇水平‘正常’的患者中降低脂质的药物的联合治疗的效果”, Annals of Internal Medicine, Vol. 125, No. 7, pp. 529-540 (October 1, 1996) 中报道, HMG Co-A 还原酶抑制剂普伐他汀与烟酸的药物组合或普伐他汀与 fibric acid 衍生物吉非贝齐的药物组合能够有效降低 LDL 胆固醇水平。

某些治疗心血管病的联合治疗在有关文献中已有报道。用于治疗心血管病的 ASBT 抑制剂与 HMG CoA 还原酶抑制剂的药物组合公开于美国专利申请 09/037,308 中。

J. Sasaki 等人 (Id.) 描述了氟伐他汀与戊四烟酯的联合治疗。那些研究人员断定, 氟伐他汀与戊四烟酯的药物组合 “以 750 mg/天的剂量似乎不能增强或减弱氟伐他汀的有益效果”。

L. Cashin-Hemphill 等人 (J. Am. Med. Assoc., 264(23), 3013-17 (1990)) 中描述了考来替泊和烟酸的联合治疗对于冠状动脉粥样硬化的有益效果。该描述的效果包括先天性冠状动脉损害的不发展和回复。

阿西莫司与辛伐他汀的联合治疗在具有高甘油三酯水平的患者中显示了有益的 HDL 效果 (N. Hoogerbrugge 等人, J. Internal Med., 241, 151-55 (1997))。

H. Gylling 等人描述了谷甾醇酯 margarine 与普伐他汀的联合治疗 (J. Lipid Res., 37, 1776-85 (1996))。据报道, 该治疗能够在男性非胰岛素依赖性糖尿病患者中抑制胆固醇的吸收, 同时显著降低 LDL 胆固醇。

Brown 等人 (New Eng. J. Med., 323(19), 1289-1339 (1990)) 描

述了与单独的洛伐他汀相比，洛伐他汀与考来替泊的联合治疗能减轻动脉粥样硬化损害的渐进和促进损害的消退。

apoB 分泌抑制剂与 CETP 抑制剂的联合治疗由 Chang 等人公开于 PCT 专利申请 WO 9823593 中。

Buch 等人(PCT 专利申请 WO 9911263)描述了用于治疗心绞痛、动脉粥样硬化、并发的高血压和高脂血症的个体的联合治疗，其中包括氨氯地平和他汀类化合物，还描述了心脏停搏的治疗。Buch 等人在 PCT 专利申请 WO 9911259 中描述了包含氨氯地平和阿托伐他汀的联合治疗。

Scott 等人(PCT 专利申请 WO 9911260)描述了包含阿托伐他汀和抗高血压药剂的联合治疗。

Dettmar 和 Gibson (UK 专利申请 GB 2329334 A)要求保护用于降低血浆低密度脂蛋白和胆固醇水平的治疗组合物，其中该组合物包含 HMG CoA 还原酶抑制剂和胆汁螯合剂。

以上参考文献表明，用于预防或治疗疾病的安全性高、效果优良的活性剂仍然是不断需要的。

### 联合治疗

改进的药物治疗，特别是对于那些对常规药物治疗的反应不令人满意的患者来说，是非常需要的。而且，这样的病原效应，特别是选自与心血管有关的病症、与炎症有关的病症、神经病相关病症、与肌肉-骨骼有关的病症、与新陈代谢有关的病症、与内分泌有关的病症、皮肤病相关病症和与癌症有关的病症的病原效应日趋盛行，提出需要更新的治疗介入和对策来取代或补充当前的治疗手段。本发明针对这个需要提供了新的药物治疗方法，包括给以与一种多种 HMG CoA 还原酶抑制剂化合物联合使用的一种或多种醛固酮拮抗剂化合物，用于在以异常脂血症为特点或易患异常脂血症的个体群中治疗起因于内源盐皮质激素活性或由其加剧的上述一种或多种病原效应。这对起因于动脉粥样硬化的病原效应是颇有意义的，因此在一个实施方案中，联合治疗可用于预防或治疗心肌梗塞或中风。在另一个实施方案中，联合

治疗可用于预防或治疗高血压或心脏衰竭或血管疾病。在另一个实施方案中，联合治疗可用于预防或治疗肾功能障碍或末端器官损害。在另一个实施方案中，联合治疗可用于预防或治疗糖尿病。在另一个实施方案中，联合治疗可用于预防或治疗阿尔茨海默病或痴呆或抑郁症。这样的治疗并不限于两种组分，而是可以包括一种或多种用于治疗相同或相关疾病并给患者提供某些额外益处的另外的治疗组分（例如三联治疗）。

与以前公开于出版文献中的治疗方法相比，本发明新的药物组合显示了例如提高的效力、提高的效能和/或降低的活性化合物剂量需求。

### 发明概述

在本发明的各个方面当中有：

1. 在个体中治疗和/或预防起因于内源盐皮质激素或由其加剧的一种或多种病原效应的方法，其中所述方法包括给以治疗有效量的醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂。

2. 用于治疗选自与心血管有关的病症、与炎症有关的病症、神经病相关病症、与肌肉-骨骼有关的病症、与新陈代谢有关的病症、与内分泌有关的病症、皮肤病相关病症和与癌症有关的病症的一种或多种病原效应的方法，包括给以治疗有效量的醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂。

3. 在另一个方面，本发明提供用所述联合治疗来治疗一种或多种所述病症的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是环氧-甾类化合物例如依普利酮。

4. 在另一个方面，本发明提供用所述联合治疗来治疗一种或多种所述病症的方法，其中所述醛固酮受体拮抗剂是螺甾内酯类化合物例如螺甾内酯。

5. 本发明还涉及药物组合，包括药物组合物，其中包含一种或多种醛固酮受体拮抗剂和一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂。

6. 在另一个方面，所述药物组合包含一种或多种 HMG Co-A 还原

酶抑制剂和醛固酮受体拮抗剂，其中所述拮抗剂是环氧-甾类化合物例如依普利酮。

7. 在另一个方面，所述药物组合包含一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂和醛固酮受体拮抗剂，其中所述拮抗剂是螺甾内酯化合物例如螺甾内酯。

8. 本发明还涉及包含一种或多种醛固酮受体拮抗剂和一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂的药盒。

9. 本发明还涉及包含一种或多种醛固酮受体拮抗剂和一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂的药物的制备。

本发明的其它方面将在下文中部分说明和提出。

#### 优选实施方案的详细描述

已经发现，向个体施用一种或多种醛固酮受体拮抗剂（尤其是选自下述具体化合物的那些醛固酮受体拮抗剂）和一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂（尤其是选自下述具体化合物的那些 HMG Co-A 还原酶抑制剂），可给患有由于内源性盐皮质激素活性引起或由其加剧的病症的个体，特别是在异常脂血症存在下，或给易患有或患有异常脂血症的个体提供改善的治疗和/或预防一种或多种病原效应的效果。特别是，本发明涉及将醛固酮受体拮抗剂与 HMG CoA 还原酶抑制剂联合使用，来治疗选自下列的一种或多种病原效应：与心血管有关的病症、与炎症有关的病症、神经病相关病症、与肌肉-骨骼有关的病症、与新陈代谢有关的病症、与内分泌有关的病症、与皮肤病有关的病症和与癌症有关的病症的。其中感兴趣的是起因于动脉粥样硬化的病原效应，因此在一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗心肌梗塞或中风或内皮功能障碍。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗高血压或心力衰竭或左心室肥大或血管疾病。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗肾功能衰竭或靶器官损伤。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗糖尿病或肥胖症或综合症 X 或恶病质或皮肤病。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗阿尔茨海默病或痴呆症或抑郁症或记忆丧失或药物成瘾或药物戒断或脑损伤。在另一

方案中，联合治疗用于预防或治疗骨质疏松症或肌肉乏力。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗关节炎或组织排斥或脓毒性休克或过敏症或与烟草有关的病理学效应。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗血栓形成或心律失常。在另一个实施方案中，联合治疗用于预防或治疗组织增生疾病或癌症。更特别地，本发明涉及用所述联合治疗治疗一种或多种所述疾病，其中醛固酮受体拮抗剂是环氧-甾类化合物，例如依普利酮。

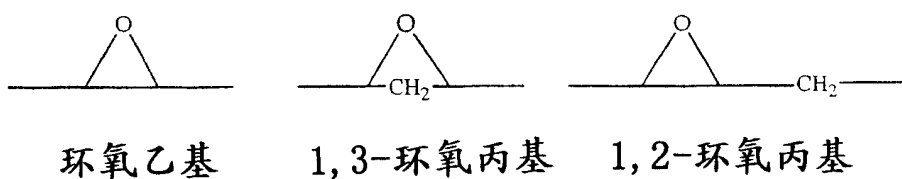
在单独的实施方案中，可以用单一的治疗方法治疗或预防一种或多种所述病原效应，包括以有效治疗或预防所述病原效应的剂量给以一种或多种所述醛固酮受体拮抗剂。

#### 醛固酮受体拮抗剂

术语“醛固酮拮抗剂”指能够结合醛固酮受体的化合物，以作为醛固酮本身在受体部位作用的竞争抑制剂来调节受体介导的醛固酮活性。

用于本发明方法的醛固酮拮抗剂通常是螺甾内酯型甾类化合物。术语“螺甾内酯型”是用于描述这样的结构，其包含经由螺键构型连接在甾核上，一般在甾类“D”环上的内酯环。一小组螺甾内酯型醛固酮拮抗剂化合物由环氧-甾类醛固酮拮抗剂化合物例如依普利酮组成。另一小组螺甾内酯型拮抗剂化合物由非环氧-甾类醛固酮拮抗剂化合物例如螺甾内酯组成。

用于本发明方法的环氧-甾类醛固酮拮抗剂化合物通常具有一个被环氧型部分取代的甾核。术语“环氧型”部分意指包括任何特征是在两个碳原子之间具有一个氧原子作为桥的部分：



术语“甾类”，如短语“环氧-甾类”中所用，表示由环戊烯并菲



部分提供的母核，其具有常规的“A”、“B”、“C”和“D”环。该环氧部分可以在任何可附着或可取代的位置附着到环戊烯并菲核上，也就是说，稠合到甾核的一个环上，或者该部分可在环系的环单元上被取代。短语“环氧-甾类”意指包括具有一个或多个附着于此的环氧部分的甾核。

适合用于本发明方法的环氧-甾类醛固酮拮抗剂，包括具有一个稠合到甾核“C”环上的环氧部分的化合物族。特别优选的是含有9' Y, 11' Y-取代的环氧部分的20-spiroxane化合物。下面的化合物1-11，是可以用于本发明方法的例证性9' Y, 11' Y-环氧甾类化合物。使用环氧-甾类醛固酮拮抗剂的特别好处，如由依普利酮所例证，是这类醛固酮拮抗剂对盐皮质激素有高度选择性。依普利酮优良的选择性导致副作用减低，这种副作用可以由醛固酮拮抗剂引起，其表现为非选择性地结合于非盐皮质激素受体，例如雄激素或孕激素受体。

这些环氧-甾类化合物可以由描述于Grob等人的美国专利4,559,332中的方法制备。另外的制备9,11-环氧-甾类化合物和它们的盐的方法，公开于Ng等人的W097/21720和Ng等人的W098/25948中。

表 I: 醛固酮受体拮抗剂

化合物 #	结构	名称
1		孕-4-烯-7,21-二甲酸, 9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, $\gamma$ -内酯, 甲酯, (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-
2		孕-4-烯-7,21-二甲酸, 9,11-环氧-17-羟基-3-氧代-, 二甲酯, (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-

表 I: 醛固酮受体拮抗剂

化合物 #	结构	名称
3		<p>3'-H-环丙烷并[6,7]孕-4,6-二烯-21-甲酸, 9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, γ-内酯, (6β,7β,11α,17β)</p>
4		<p>孕-4-烯-7,21-二甲酸, 9,11-环氧-17- 羟基-3-氧代-, 7-(1-甲基乙基)酯, 一钾盐, (7α,11α,17β)-</p>

表 I: 醛固酮受体拮抗剂

化合物 #	结构	名称
5		<p>孕-4-烯-7, 21-二甲酸, 9, 11-环氧 -17-羟基-3-氧代-, 7-甲基乙基)酯, -钾盐, (7<math>\alpha</math>, 11<math>\alpha</math>, 17<math>\beta</math>)-</p>
6		<p>3'-H-环丙烷并[6, 7]孕-1, 4, 6-三烯-21 -甲酸, 9, 11-环氧-6, 7-二氢-17-羟基-3- 氧代-, <math>\gamma</math>-内酯(6<math>\beta</math>, 7<math>\beta</math>, 11<math>\alpha</math>)-</p>

表 I: 醛固酮受体拮抗剂

化合物 #	结构	名称
7		3' H-环丙烷并[6,7]孕-4,6-二烯-21-甲酸, 9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, 甲酯, (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-
8		3' H-环丙烷并[6,7]孕-4,6-二烯-21-甲酸, 9,11-环氧-6,7-二氢-17-羟基-3-氧代-, 一钾盐, (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-

表 I: 醛固酮受体拮抗剂

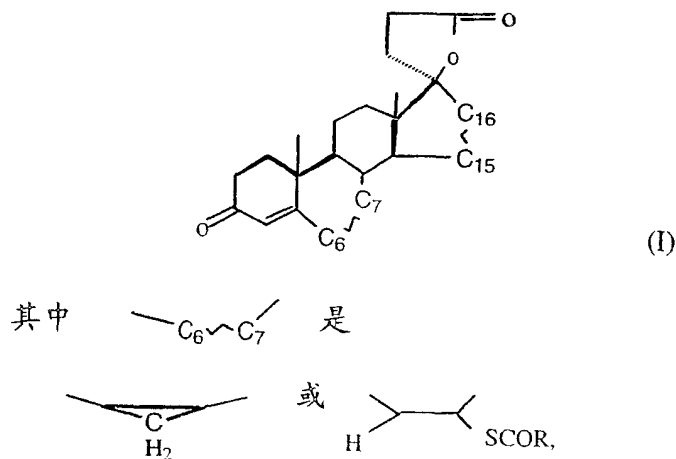
化合物 #	结构	名称
9		3' H-环丙烷并[6, 7]孕-1, 4, 6-三烯-21-甲酸, 9, 11-环氧-6, 7-二氢-17-羟基-3-氧代-, $\gamma$ -内酯 (6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-
10		孕-4-烯-7, 21-二甲酸, 9, 11-环氧-17-羟基-3-氧代-, $\gamma$ -内酯, 乙酯, (7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-

表 I：醛固酮受体拮抗剂

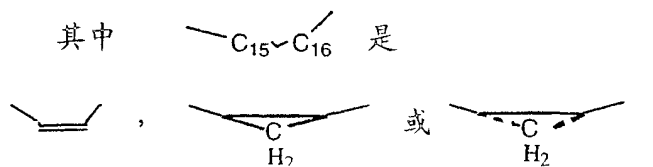
化合物 #	结构	名称
11		孕-4-烯-7, 21-二甲酸, 9, 11-环氧 -17-羟基-3-氧代-, $\gamma$ -内酯, 1-甲基乙酯 ( $7\alpha$ , $11\alpha$ , $17\beta$ )-

特别值得关注的是作为如上所示的化合物 1 的依普利酮(也称为 epoxymexrenone)。依普利酮是一种醛固酮受体拮抗剂,并且对于醛固酮受体具有比例如螺甾内酯更高的特异性。选择依普利酮作为本发明方法的醛固酮拮抗剂将有利于降低某些副作用,例如由于使用具有较低特异性的醛固酮拮抗剂而发生的男子女性型乳房。

适用于本发明方法中的非环氧-甾类醛固酮拮抗剂,包括由式 I 所定义的一族螺甾内酯型化合物:



其中 R 是具有可高达 5 个碳原子的低级烷基, 并且



低级烷基残基包括支链和无支链基团, 优选甲基、乙基和正丙基。



具体的值得关注的式 I 化合物如下:

7 $\alpha$ -乙酰硫基-3-氧代-4, 15-雄二烯-[17( $\beta$ -1')-螺-5']全氢咪喃-2'-酮;

3-氧代-7 $\alpha$ -丙酰硫基-4, 15-雄二烯-[17(( $\beta$ -1')-螺-5')]全氢咪喃-2'-酮;

6 $\beta$ , 7 $\beta$ -亚甲基-3-氧代-4, 15-雄二烯-[17(( $\beta$ -1')-螺-5')]全氢咪喃-2'-酮;

15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -亚甲基-3-氧代-4, 7 $\alpha$ -丙酰硫基-4-雄烯[17( $\beta$ -1')-螺-5']全氢咪喃-2'-酮;

6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -二亚甲基-3-氧代-4-雄烯[17( $\beta$ -1')-螺-5']-全氢咪喃-2'-酮;

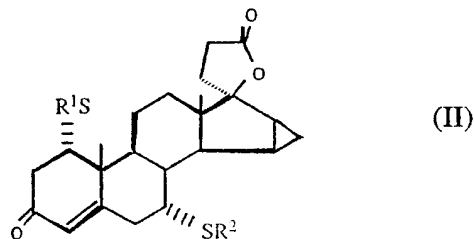
7 $\alpha$ -乙酰硫基-15 $\beta$ , 16 $\beta$ -亚甲基-3-氧代-4-雄烯-[17( $\beta$ -1')-螺-5']全氢咪喃-2'-酮;

15 $\beta$ , 16 $\beta$ -亚甲基-3-氧代-7 $\beta$ -丙酰硫基-4-雄烯-[17( $\beta$ -1')-螺-5']全氢咪喃-2'-酮; 和

6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -二亚甲基-3-氧代-4-雄烯-[17( $\beta$ -1')-螺-5']全氢咪喃-2'-酮。

制备式 I 化合物的方法描述于 1978 年 12 月 12 日公布的、授予 Wiechart 等人的美国专利 4, 129, 564 中。

另一族值得关注的非环氧-甾类化合物由式 II 代表:



其中 R<sup>1</sup> 是 C<sub>1-3</sub>-烷基或 C<sub>1-3</sub>-酰基, 并且 R<sup>2</sup> 是 H 或 C<sub>1-3</sub>-烷基。

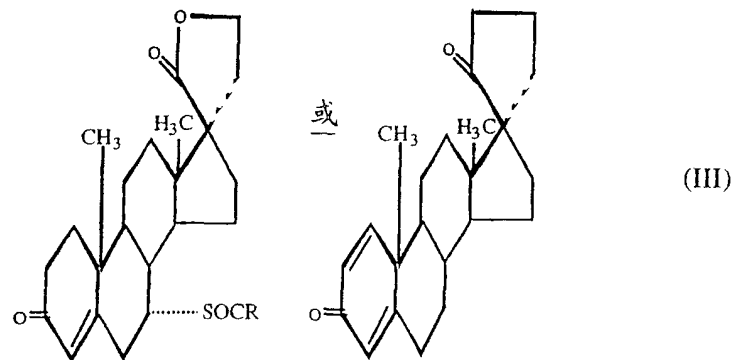
具体的值得关注的式 II 化合物如下:

1 $\alpha$ -乙酰硫基-15 $\beta$ , 16 $\beta$ -亚甲基-7 $\alpha$ -甲硫基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4-烯-21, 17-甲内酯(carbolactone); 和

15 $\beta$ , 16 $\beta$ -亚甲基-1 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -二甲硫基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4-烯-21, 17-甲内酯.

制备式 II 化合物的方法描述于 1988 年 12 月 6 日公布的、授予 Nickisch 等人的美国专利 4,789,668 中。

另一族值得关注的非环氧-甾类化合物由式 III 代表:



其中 R 是低级烷基, 优选的低级烷基团是甲基、乙基、丙基和丁基。  
具体的值得关注的化合物包括:

3 $\beta$ , 21-二羟基-17 $\alpha$ -孕-5, 15-二烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯;

3 $\beta$ , 21-二羟基-17 $\alpha$ -孕-5, 15-二烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯 3-乙酸酯;

3 $\beta$ , 21-二羟基-17 $\alpha$ -孕-5-烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯;

3 $\beta$ , 21-二羟基-17 $\alpha$ -孕-5-烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯 3-乙酸酯;

21-羟基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4-烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯;

21-羟基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4, 6-二烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯;

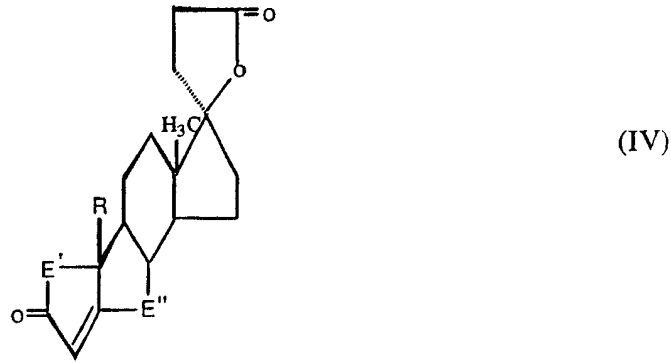
21-羟基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-1, 4-二烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯;

7 $\alpha$ -酰硫基 (acylthiol)-21-羟基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4-烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯; 和

7 $\alpha$ -乙酰硫基-21-羟基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4-烯-17-甲酸 $\gamma$ -内酯。

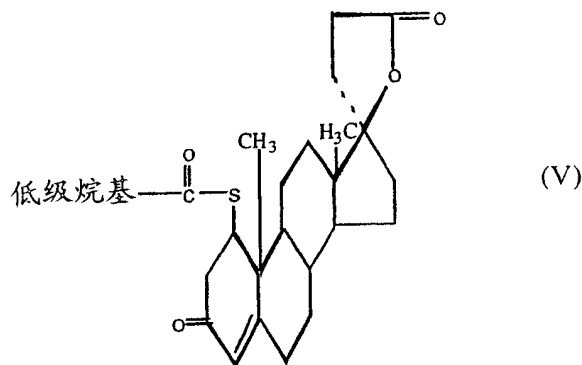
制备式 III 化合物的方法描述于 1966 年 6 月 21 日公布的、授予 Patchett 的美国专利 3,257,390 中。

另一族值得关注的非环氧-甾类化合物由式 IV 代表:



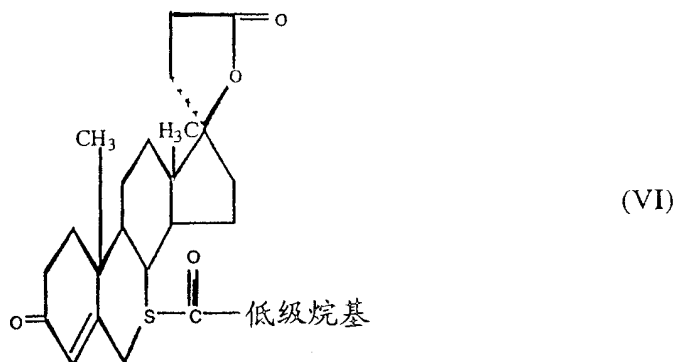
其中 E' 选自亚乙基、亚乙烯基和(低级烷酰基)硫基亚乙基, E' ' 选自亚乙基、亚乙烯基、(低级烷酰基)硫基亚乙基和(低级烷酰基)硫基亚丙基; R 是甲基, 但当 E' 和 E' ' 分别是亚乙基和(低级烷酰基)硫基亚乙基时, R 选自氢和甲基; E' 和 E' ' 的选择是至少要存在一个(低级烷酰基)硫基。

一族优选的式 IV 非环氧-甾类化合物由式 V 表示:



式 V 更优选的化合物是 1-乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-雄-4-烯-3-酮内酯。

另一族优选的式 IV 非环氧-甾类化合物由式 VI 表示:



更优选的式 VI 化合物包括如下:

7 $\alpha$ -乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-雄-4-烯-3-酮内酯;

7 $\beta$ -乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-雄-4-烯-3-酮内酯;

1 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -二乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-雄-4, 6-二烯-3-酮内酯;

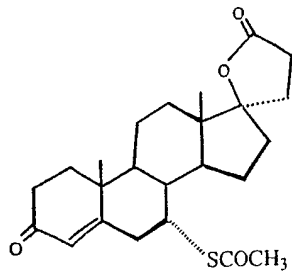
7 $\alpha$ -乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-雄-1, 4-二烯-3-酮内酯;

7 $\alpha$ -乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-19-去甲雄-4-烯-3-酮内酯; 和

7 $\alpha$ -乙酰硫基-17 $\alpha$ -(2-羧基乙基)-17 $\beta$ -羟基-6 $\alpha$ -甲基雄-4-烯-3-酮内酯;

在式 IV-VI 中, 术语“烷基”意欲包括含有 1-约 8 个碳的直链和支链烷基。术语“(低级烷酰基)硫基”包括式低级烷基—C(=O)—S 所示集团。

特别值得关注的是具有下面结构和正式名称的化合物螺甾内酯:



“螺甾内酯”: 17-羟基-7 $\alpha$ -硫基-3-氧代-17 $\alpha$ -孕-4-烯-21-羧酸 $\gamma$ -内酯乙酸酯。

制备式 IV-VI 化合物方法描述于 1961 年 12 月 12 日公布的、授予 Cella 等人的美国专利 3, 013, 012。每片剂量为 25 mg、50 mg 和 100 mg 的片剂形式的螺甾内酯由 G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois 销售, 商品名“ALDACTONE”。

另一个甾类醛固酮拮抗剂族的实例是屈螺酮 [6R-(6 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ )]-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]环戊烷并[a]菲-17, 2' (5' H)-咪喃]-3, 5' (2H)-二酮, CAS 登记号 67392-87-4。制备和使用屈螺酮的方法描述于专利 GB 1550568 1979 中, 优先权 DE 2652761 1976。

### HMG Co-A 还原酶抑制剂

术语“HMG Co-A 还原酶抑制剂”表示能够降低由酶 HMG Co-A 还原酶所催化的反应的速度、或完全阻止该反应的化合物。包括各种结构的 HMG Co-A 还原酶抑制剂都可以用于本发明的组合和方法中。这样的 HMG Co-A 还原酶抑制剂可以是, 例如, 合成或半合成制得的化合物, 从天然资源例如植物中提取的化合物, 或从适当的微生物的培养物中作为真菌代谢物分离出来的化合物。可以用于本发明的、HMG Co-A 还原酶抑制剂的非限制性实例包括公开于表 2 的那些 HMG Co-A 还原酶抑制剂, 包括非对映异构体、对映异构体、外消旋物、盐、互变异构体、共轭酸、和表 2 所列的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的前药。表 2 的治疗化合物能够以各种形式使用于本发明中, 包括酸形式、盐形式、外消旋体、对映异构体、两性离子和互变异构体。

表 2

化合物和化合物的种类	具体和代表性化合物的 CAS 号码	参考文献
苯氟雷司	23602-78-0	ES 474498, Servier
氟伐他汀	93957-54-1	EP 244364, Sandoz
洛伐他汀	75330-75-5	EP 22478, Merck & Co.
普伐他汀	81093-37-0	DE 3122499, Sankyo
辛伐他汀	79902-63-9	EP 33538, Merck & Co.
阿托伐他汀	134523-00-5	EP 409281, Warner-Lambert
西立伐他汀	145599-86-6	JP 08073-432, Bayer
柏伐他汀以及相关的苯并吡喃化合物	132017-01-7	EP 380392, Merck KGaA
ZD-9720		WO 97/06802
ZD-4522(还称为罗苏伐他汀)	147098-20-2 (钙盐); 147098-18-8 (钠盐)	EP 521471; Bioorg. Med. Chem., Vol.5(2), pp. 437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24(5), pp. 511-513(1999)
BMS 180431	129829-03-4; 157243-11-3	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, 和 Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11) 2982-99; Bristol-Myers Squibb
NK-104(还称为匹伐他汀和 nisvastatin)	141750-63-2	Takano, Kamikubo, Sugihara, Suzuk, Ogasawara, Tetrahedron: Assymetry, (1993), 4(2), 201-4; Nissan Chemical
SR-12313	126411-39-0	SmithKline Beecham
Carvastatin	125035-66-7	Tobishi Yakuhin Kogyo Co.Ltd.
PD-135022	122548-95-2	Parke-Davis & Co.
克伐他汀	120551-59-9	Pan Medica

表 2 (续)

化合物和化合物的种类	具体和代表性化合物的 CAS 号码	参考文献
(羧基二羟基-庚烯基)-磺酰基吡咯化合物, 包括 S-4522	148966-78-3, 139993-44-5, 139993-45-6, 139993-46-7, 139993-47-8, 139993-48-9, 139993-49-0, 139993-50-3, 139993-51-4, 139993-52-5, 139993-53-6, 139993-54-7, 139993-55-8, 139993-56-9, 139993-57-0, 139993-58-1, 139993-59-2, 139993-60-5, 139993-61-6, 139993-62-7, 139993-63-8, 139993-64-9, 139993-65-0, 139993-66-1, 139993-67-2, 139993-68-3, 139993-69-4, 139993-70-7, 139993-71-8, 139993-72-9, 139993-73-0, 139993-74-1, 139993-75-2, 139993-76-3, 139993-77-4, 139993-78-5, 139993-79-6, 139993-80-9, 140110-63-0, 140128-98-9, 140128-99-0, 140157-62-6	EP 464845; Shionogi
二肽和三肽的硼类似物	125894-01-1, 125894-02-2, 125894-03-3, 125894-04-4, 125894-05-5, 125894-08-8, 125894-09-9, 125914-96-7	Sood, Sood Spielvogel, Hall, Eur. J. Med. Chem., (1990), 25 (4), 301-8; Boron Biologicals
Zaragozic Acids	157058-13-4, 157058-14-5, 157058-15-6, 157058-16-7, 157058-17-8, 157058-18-9, 157058-19-0	GB 2270312
断-氧甾醇类似物, 包括 U-88156	157555-28-7, 157555-29-8	Larsen, Spilman, Yagi, Dith, Hart 和 Hess, J. Med. Chem., (1994), 37 (15), 2343-51; Pharmacia & Upjohn
U-9888; U-20685; U-51862; 和 U-71690	39945-32-9	Pharmacia 和 Upjohn

表 2 续

化合物和化合物的种类	具体的代表性化合物的 CAS 号码	参考文献
吡啶并嘧啶化合物, 包括阿昔替酯	64405-40-9, 101197-99-3	Hermeecz, Meszaros, Vasvari. Debreczy, Hovarth, Virag, 和 Sipos, Hung. Arzneim-Forsch ., (1979), 29(12), 1833-5; Mitsubishi University
BYM 22566	129829-03-4	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33 (11), 2982-99
考来酮	50673-97-7	Raulston, Mishaw, Parish 和 Schroepfer, Biochem. Biophys. Res. Commun., (1976), 71 (4), 984-9; American Home Products
CP-83101	130746-82-6, 130778-27-7	Wint 和 McCarthy, J. Labelled Compd. Radiopharm., (1988), 2 5 (11), 1289-97; Pfizer
达伐他汀	132100-55-1	Kuttar, Windisch, Trivedi 和 Golebiowski, J. Chromatogr., A(1994), 678 (2), 259-63; Rhone-Poulenc Rorer
二氢洛伐他汀	77517-29-4	Falck 和 Yang, Tetrahedron Lett., (1984), 25 (33), 3563-66; Merck & Co.
DMP-565	199480-80-3	Ko, Trzaskos, Chen, Hauster, Brosz, 和 Srivastava, Abstr. Papers Am. Chem. Soc. (207 <sup>th</sup> National Meeting, Part 1, MEDI 10, 1994); Dupont Merck



表 2 续

化合物和化合物的种类	具体和代表性化合物的 CAS 号码	参考文献
吡啶基和嘧啶基-乙烯基去甲基-甲瓦龙酸酯, 包括 格仑伐他汀	122254-45-9	Beck, Kessler, Baader, Bartmann, Bergmann, Granzer, Jendralla, Von Kerekjarto, Krause, 等人, J. Med. Chem., (1990), 33 (1), 52-60; Hoechst Marion Roussel
GR 95030	157243-22-6	US 5316765; Glaxo Wellcome
异噁唑并吡啶基-甲瓦龙酸酯, 羧酸和酯	130581-42-9, 130581-43-0, 130581-44-1, 130581-45-2, 130581-46-3, 130581-47-4, 130581-48-5, 130581-49-6, 130581-50-9, 130581-51-0, 130581-52-1, 130619-07-7, 130619-08-8, 130619-09-9	EP 369323
6-苯氧基-3,5-二羟基-己酸的 内酯	127502-48-1, 13606-66-1, 136034-04-3	Jenderella, Granzer, Von Kerekjarto, Krause, Schnacht, Baader, Bartmann, Beck, Bergmann, 等人, J. Med. Chem. (1991), 34 (10), 2962-83; Hoechst Marion Roussel
L 659699	29066-42-0	Chiang, Yang, Heck, Chabala, 和 Chang, J. Org. Chem., 1989), 54 (24), 5708-12; Merck & Co.
L 669262	130468-11-0	Stokker, J. Org. Chem., (1994), 59 (20). 5983-6; Merck & Co.
美伐他汀	73573-88-3	JP56051992 ; Sankyo
Pannorin	137023-81-5	Ogawa, Hasumi, Sakai, Murzkwa 和 Endo, J. Antibiot., (1991), 44 (7), 762-7; Toyoko Noko University

表 2 续

化合物和化合物的种类	具体和代表性化合物的 CAS 号码	参考文献
Rawsonol	125111-69-5	Cane, Troupe, Chan, Westley 和 Faulkner, Phytochemistry, (1989), 28 (11), 2917-19; SmithKline Beecham
RP61969	126059-69-6	EP 326386; Phone-Poulenc Rorer
胆汁酸衍生的 HMG Co-A 还原酶抑制剂, 包括 Na S-2467 和 S-2468		Kramer, Wess, Enhsen, Bock, Falk, Hoffmann, Neckermann, Grantz, Schulz, 等人, Biochim. Biophys. Acta D, (1994), 1227 (3), 137-54; Hoechst Marion Roussel
SC 32561	76752-41-5	US 4230626; Monsanto
SC 45355	125793-76-2	EP 329124; 非工业源
含有磷的 HMG Co-A 还原酶抑制剂, 包括 SQ 33600	133983-25-2	US 5274155; Bristol -Myers Squibb
6-芳氧基甲基-4-羟基四氢吡喃-2-酮, 羧酸和盐	135054-71-6, 136215-82-2, 136215-83-3, 136215-84-4, 136215-85-5, 136315-18-9, 136315-19-0, 136315-20-3, 136315-21-4, 136316-20-6	EP418648
阿托伐他汀钙 (CI 981)	134523-03-8	Baumann, Butler, Deering, Mennen, Millar, Nanninga, Palmer 和 Roth, Tetrahedron Lett. (1992), 33(17), 2283-4
洛伐他汀类似物		EP 245003
吡喃酮衍生物		US 4937259
1, 2, 4-三唑烷-3, 5-二酮	16044-43-2	WO 9000897
异噁唑烷-3, 5-二酮	124756-24-7	EP 321090

表 2 续

化合物和 化合物的种类	具体和代表性化合 物的 CAS 号码	参考文献
CS-514	81181-70-6	DE 3122499
1,10-二(羧基-甲硫基)癸烷	32827-49-9	DE 2038835
$\alpha$ , $\beta$ -和 $\gamma$ -烷基氨基苯酮类似物, 包括 N-苯基-咪嗪子基苯基乙基酮		Huang 和 Hall, Eur. J. Med. Chem. , (1996), 31 (4), 281-90
3-氨基-1-(2,3,4-一硝基-, 一-或二卤代苯基)-丙-1-酮, 包括 3-咪啉代-或咪啉子基-1-(3-硝基苯基)-丙-1-酮		Huang 和 Hall, Arch. Pharm., (1996), 329 (7), 339-346
取代的异噁唑并吡啶酮化合物	64769-68-2	US 4049813
联苯衍生物		JP 07089898
4-[1-(取代的苯基)-2-氧代-吡咯烷-4-基]甲氧基苯甲酸		Watanabe, Ogawa, Ohno, Yano, Yamada 和 Shirasaka, Eur. J. Med. Chem., (1994), 29(9), 675-86
二羟基(四氢吡唑基, 四氢环戊烷并吡唑基, 或六氢环庚烷并吡唑)庚烯酸衍生物		US 5134155
HMG Co-A 还原酶抑制剂		British Biotech & Japan Tobacco
HMG Co-A 还原酶抑制剂		Merck & Co.
A-1233		Kitasato University
BAY-w-9533		Bayer
BB-476		British Biotech
BMS-180436		Bristol-Myers Squibb

表 2 续

化合物和 化合物的种类	具体和代表 性化合物的 CAS 号码	参考文献
BMV-22566		
HMG Co-A 还原酶抑制剂		Bristol-Myers Squibb
HMG Co-A 还原酶抑制剂		Ono
HMG Co-A 还原酶抑制剂, 手性		Chiroscience
HMG Co-A 还原酶抑制剂, 异噁唑并吡 啶		Nissan Chemical
HMG Co-A 还原酶抑制剂, 断-氧甾醇		Pharmacia & Upjohn
HMG Co-A 还原酶抑制剂, 噻吩		Sandoz
HMG Co-A 还原酶抑制剂, 6-苯氧基 -3,5-二羟基乙酸		Hoechst Marion Roussel
降血脂剂		Warner-lambert
N-((1-甲基丙基)-羰基)-8-(2-(四氢 -4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙 基)-全氢异喹啉		Sandoz
N-(1-氧代月桂基)-4 $\alpha$ , 10-二甲基-8- 氮杂-反式-萘烷-3 $\beta$ -醇		Hoechst Marion Roussel
P-882222		Nissan Chemical
S-853758A		Hoechst Marion Roussel
(S)-4-((2-(4-(4-氟苯基)-5-甲基 -2-(1-甲基乙基)-6-苯基-3-吡啶基)- 乙烯基)羟基-氧磷基)-3-羟基丁酸二 钠盐,		Bristol-Myers Squibb
SDZ-265859		Sandoz

表 2 (续)

化合物和化合物的种类	具体和代表性化合物的 CAS 号码	参考文献
(4R-(4 $\alpha$ , 6 $\beta$ (E)))-6-(2-(5-(4-氟苯基)-3-(1-甲基乙基)-1-(2-吡啶基-H-吡唑-4-基)乙烯基)四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮		Warner Lambert
5 $\beta$ -氨基乙基-硫代戊酸衍生物		Boehringer Mannheim
6-氨基-2-巯基-5-甲基嘧啶-4-甲酸		North Carolina University
6-苯氧基甲基-和 6-苯基乙烯基-(4-羟基四氢吡喃-2-酮)类似物		Hoechst Marion Roussel

在一个实施方案中, 他汀类药物选自美伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、泊伐他汀、ZD4522(也称做 osuvastatin)、BMS 180431、NK-104(也称做匹伐他汀、nisvastatin、伊伐他汀)、carvastatin、PD-135022、克伐他汀、阿昔替酯、DMP-565、格仑伐他汀、1-659699、1-669262、S-2467 和 S-2468。

在另一个实施方案中, 他汀类药物选自列入下面表 3 的他汀类药物。表 3 注明的各个专利文件描述了这些他汀类药物的制备方法, 在本文中将它们引用做参考。

表 3

化合物号码	常用名	CAS 登记号	制备化合物本身的专利/ 文献参考
B-1	美伐他汀	73573-88-3	U. S. 3, 983, 140
B-2	洛伐他汀	75330-75-5	U. S. 4, 231, 938
B-3	辛伐他汀	79902-63-9	U. S. 4, 444, 784
B-4	普伐他汀	81093-37-0	U. S. 4, 346, 227
B-5	氟伐他汀	93957-54-1	U. S. 4, 739, 073; U. S. 5, 354, 772
B-6	阿托伐他汀	134523-00-5	EP 409281; U. S. 5, 273, 995
B-7	西立伐他汀	145599-86-6	U. S. 5, 177, 080
B-8	ZD-4522 (也称做 罗苏伐他汀)	147098-20-2	EP 521471, 实施例 7; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp. 437-444(1997); Drugs Future, Vol. 24(5), pp. 511-513 (1999)
B-9	NK-104(也称做匹 伐他汀、 nisvastatin、伊 伐他汀)	141750-63-2	EP 0304063; CA 1336714

在另外的实施方案中，他汀类药物选自洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、ZD-4522（称做罗苏伐他汀）、和 NK-104（也称做匹伐他汀、nisvastatin、伊伐他汀）。

在另外的实施方案中，他汀类药物选自洛伐他汀、辛伐他汀、普

伐他汀、阿托伐他汀、和 ZD-4522 (也称做罗苏伐他汀)。

在另外的实施方案中,他汀类药物选自辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、和 ZD-4522 (也称做罗苏伐他汀)。

在另外的实施方案中,他汀类药物选自西立伐他汀、ZD-4522 (也称做罗苏伐他汀)和 NK-104 (也称做匹伐他汀、nisvastatin、伊伐他汀)。

在另外的实施方案中,他汀类药物选自 ZD-4522 (也称做罗苏伐他汀)和 NK-104 (也称做匹伐他汀、nisvastatin、伊伐他汀)。

在另外的实施方案中,他汀类药物选自洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、和阿托伐他汀。

如上面所述,可用于本发明联合治疗的醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂还包括抑制剂的外消旋体和立体异构体,例如非对映异构体和对映异构体。这样的立体异构体可以使用常规技术,通过用对映体原料反应或通过分离出本发明化合物的异构体来制备和分离。异构体可包括几何异构体,沿着双键的顺式异构体或反式异构体。所有这样的异构体都包括在本发明化合物当中。这样的异构体可以以纯的形式或以与上述抑制剂混合的形式使用。

此外,如上面所述,可用于本发明联合治疗中的醛固酮受体拮抗剂和/或 HMG Co-A 还原酶抑制剂可以由前药构成或配制成前药。术语“前药”包括是药物前体的化合物,其给以个体并被吸收后,在体内经由某些过程,例如新陈代谢转化,被转变成活性化合物。得自转化过程的其它产物可以轻易地被机体处理。较为优选的前药从转化过程产生通常认为是安全的产物。例如,该前药可以是活性化合物的酰化形式。

除了特别适合于人使用外,本发明联合治疗也适用于动物,包括哺乳动物,例如马、狗、猫、大鼠、小鼠、羊、猪等。

#### 活性化合物的晶体形式

选择每一种活性化合物的易于操作、形式上具有重现性、容易制备、稳定且不吸潮的形式是特别有用的。作为说明而不是限制,已经

鉴定了醛固酮拮抗剂依普利酮的若干晶体形式。这些包括形式 H、形式 L、各种晶体溶剂合物和无定形依普利酮。这些形式、制备这些形式的方法以及这些形式在制备组合物和药物中的使用，公开于下面发表的文献中，将其引入本文以供参考：WO 98/25948、WO 00/33847、WO 01/41535、WO 01/41770 和 WO 01/42272。

#### 定义

此中所用的术语“个体”，指的是作为治疗、观察或试验对象的动物、优选哺乳动物、尤其是人。

术语“治疗”，指的是其中对哺乳动物、包括人类进行医学救助的任何方法、作用、应用、治疗等，目的在于直接或间接地改善哺乳动物的病症，包括减轻病理学效应。

术语“预防”和“避免”，包括在个体中完全避免临床上明显的病症的发作或者避免临床前明显期的病症的发作。这些术语包括对具有发展成病症危险的个体进行预防治疗。

术语“联合治疗”，意指给以两种或多种药剂来治疗病症。此种给药包括以基本上同时进行的方式，例如以具有固定比例的活性剂的单一胶囊，或以每一种抑制剂的复合、单独胶囊的形式给药。另外，这种给药还包括以顺序方式使用每一种治疗剂。在这两者的任何一种情况下，该治疗方案在治疗病症方面都将产生药物联合的有益效果。

用语“治疗有效的”看作是，在每一种药剂单独治疗结束后，将达到改善病症的严重程度和发作频率目的，同时避免通常与其它治疗有关的不利副作用的每一药剂的量。

术语“可药用的”此中用做形容词，意指所修饰的名词适合使用于药物产品。药物学上可接受的阳离子包括金属离子和有机离子。更优选的金属离子包括但不限于适当的碱金属盐、碱土金属盐和其它生理学可接受的金属离子。离子的实例包括处于其常见化合价的铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。优选的有机离子包括质子化的叔胺和季铵阳离子，部分地包括三甲胺、二乙胺、N, N' -二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N-甲基葡糖胺) 和普鲁卡因。典型



的可药用酸包括而限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、甲酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、柠檬酸、异柠檬酸、琥珀酸、乳酸、葡萄糖醛酸、丙酮酸、草乙酸、富马酸、丙酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸等。所使用的具体的盐将取决于药物产物中的活性剂的化学结构。选择可药用盐的方法在相关领域中是众所周知的，并且可以见之于标准的教科书和参考书，例如 IUPAC 药用盐手册，P. H. Stahl, 等人, eds. (Wiley-VCH, 2002), 此中引用做参考。

### 作用机理

如果不考虑本发明联合治疗的特殊作用机理，可以假定这些选择的醛固酮受体拮抗剂与 HMG Co-A 还原酶抑制剂的联合给药之所以有效，是因为组织和/器官对这两种类别不同的药物产生了同时的和相关的反应：响应于醛固酮拮抗剂，显著下调醛固酮激发的遗传效应，响应于 HMG Co-A 还原酶抑制剂，有力抑制胆固醇和各种中间体的从头合成。相关机理的非限制性实例是，由于 HMG Co-A 还原酶抑制剂的原因，致使醛固酮前体胆固醇减少，从而导致醛固酮合成的降低。这样的效应对醛固酮受体拮抗剂的治疗使用将产生协同益处。醛固酮拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂之间的另一个治疗相互作用机理，则可能是起因于这些药物的抗炎效应，协同降低血清 LDL 和高血压，这在治疗或预防与动脉粥样硬化有关的疾病上将产生额外的益处。

### 联合治疗的优点

本发明选择的醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂联合作用，产生的不仅仅是加成性有益效果。例如，醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的联合给药，能够导致动脉粥样硬化中多种危险因素的病原效应，例如高 LDL 水平、高醛固酮水平、高血压、内皮机能障碍、斑块形成和破裂等的近乎同时的降低。

与本领域已知的常规方法相比，本发明方法还可以有效预防和/或治疗病症，同时降低副作用。例如，HMG Co-A 还原酶抑制剂的给药会导致的副作用例如，但不限于，横纹肌炎(rhabdomyocytis)、提高的肝酶、便秘、腹痛、消化不良、腹泻、发热、气胀、头痛、肌病、窦

炎、咽炎、肌痛、关节痛、无力、和背痛。横纹肌炎（肌肉痛）和提高的肝酶（例如转氨酶）在大多数 HMG Co-A 还原酶抑制剂的最高推荐剂量下发生更为频繁。在本发明联合治疗中，将 HMG Co-A 还原酶抑制剂的剂量降至低于常规单一治疗剂量以下时，与例如单一治疗的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的给药有关的副作用相比，与本发明联合治疗有关的副作用将会减至最小或甚至消除。

周期性的肝酶试验，通常每六周一次，是对接受 HMG Co-A 还原酶抑制剂单一疗法的个体进行的常规步骤。由于本发明联合治疗能够将出现肝酶水平提高的现象减轻或消除，所以与单一 HMG Co-A 还原酶抑制剂疗法相比，可以中断接受本发明联合治疗的个体的肝酶试验，或仅需以非常低的频率进行。与 HMG Co-A 还原酶抑制剂有关的副作用通常是剂量依赖性的，因而其发生率在剂量较高时就会增加。相应地，与单一疗法中使用较高剂量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂相比，有效剂量较低的 HMG Co-A 还原酶抑制剂产生的副作用会更少，或者会降低这样的副作用的严重程度。另外，醛固酮拮抗剂的使用可以在预防或治疗肝功能障碍（包括腹水的形成和肝纤维化）方面产生直接的有益效果。

本发明联合治疗的其他益处包括但不限于选择的醛固酮受体拮抗剂类的使用可相对快速的引起治疗效应，并且作用延续相对长久。例如，一种所选的醛固酮受体拮抗剂之一可能能够以提供持续阻止盐皮质激素受体激活的方式保持与醛固酮受体的结合。本发明联合治疗的另一益处包括，但不限于，使用选择的醛固酮受体拮抗剂类，例如由依普利酮例证的环氧-甾类醛固酮拮抗剂时，由于它们是高度选择性的醛固酮拮抗剂，故产生的副作用比使用对非盐皮质类固醇受体（如雄激素或孕激素受体）的结合不显示选择性的醛固酮拮抗剂时引起的副作用要更低。

#### 剂量和治疗方案

##### 醛固酮受体拮抗剂的给药

本发明方法的醛固酮拮抗剂的给药和给药方案取决于各种因素，包括年龄、体重、性别和个体的医疗状况、病原效应的严重程度、给

药的途径和频率、以及所使用的特定醛固酮拮抗剂，因此是变化甚大的。给以个体的每日剂量可以是大约 0.001—30 mg/kg 体重，或大约 0.005—20 mg/kg 体重，或大约 0.01—15 mg/kg 体重，或大约 0.05—10 mg/kg 体重，或大约 0.01—5 mg/kg 体重。给与人类个体的醛固酮拮抗剂的量通常为大约 0.1—2000 mg，或 0.5—500 mg，或 0.75—250mg，或 1—100 mg。个体中不产生实质性的利尿和/或抗高血压效应的醛固酮拮抗剂的日常剂量尤其包括在本发明方法中。每日剂量可以每天一至四次的方式给药。

药物组合物的单位剂型通常可以含有例如 10、20、25、37.5、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350 或 400 mg 的醛固酮受体拮抗剂，例如依普利酮。优选的单位剂型含有大约 25、50、100、或 150 mg 微粒化依普利酮。可以对单位剂型加以选择，以便适应达到规定的日剂量所要求的给药频率。众所周知，给以的药物组合物的单位剂型的量和给药方案取决于各种因素，包括年龄、体重、性别和个体的医疗状况、疾病或病症的严重程度、给以的途径和频率，因此可以有多种变化。

醛固酮拮抗剂的剂量可以在测量血压或其它适宜的替代标志物（例如利钠尿肽、内皮素和下面所述的其它替代标志物）的基础上加以确定和调整。可以将给以醛固酮拮抗剂后血压和/或替代标志物的水平与给以醛固酮拮抗剂前的相应基线水平加以比较，以便确定本方法的功效，并且按照需要进行调节。可用于本发明方法的替代标志物的非限制性实例是肾和心血管病的替代标志物。

#### 预防性用药

在所述的与炎症有关的心血管病诊断以前预防性地给以醛固酮拮抗剂以及在个体易患与炎症有关的心血管病期间继续给以醛固酮拮抗剂是非常有益的。因此，对于没有明显临床表现但仍然易受病理效应影响的个体，可以给予预防剂量的醛固酮拮抗剂化合物。此种预防剂量可以低于用于治疗具体病理效应的剂量，但并非必须如此。

#### 心血管病症用药

治疗心血管功能病症的剂量可以在测定利钠尿肽血液浓度的基础上加以确定和调整。利钠尿肽是一类结构相似但遗传上截然不同的肽，其在心血管、肾和内分泌体内平衡方面具有不同的作用。心房利钠尿肽（“ANP”）和脑利钠尿肽（“BNP”）是心肌细胞起源的，而C-型利钠尿肽（“CNP”）是内皮起源的。ANP和BNP可结合利钠尿肽-A受体（“NPR-A”），其经由3',5'-环鸟苷一磷酸(cGMP)来介导钠尿增多、血管舒张、肾素抑制、抗有丝分裂和lusitropic性质。在处于血液体积膨胀状态和血管损伤例如急性心肌梗塞的个体中，通常观察到血液中利钠尿肽水平提高，特别是血BNP水平提高，并且其在梗塞后的一段时间里继续处于提高的状态。(Uusimaa等人: Int. J. Cardiol 1999; 69: 5-14)。

相对于给以醛固酮拮抗剂之前测定的基线水平，利钠尿肽水平的降低表明醛固酮的病理效应降低，并因此引起病理效应的抑制。因此，可以将所要求的利钠尿肽的血液水平与给以醛固酮拮抗剂之前的相应基线水平进行比较，以便确定本发明方法在治疗病理效应方面的功效。以这样的利钠尿肽水平测定为基础，可对醛固酮拮抗剂的给药进行调整，从而降低心血管病理效应。相似地，以循环和泌尿cGMP水平为基础，也可以对心脏病症加以确定，从而确定适宜的剂量。cGMP的血浆水平升高，对应于平均动脉压力的降低。cGMP的尿分泌增加则与钠尿增多有关。

心脏病症也可以由减少的排出物或心肌梗塞的出现或左心室肥大或心力衰竭来鉴定。左心室肥大可以由心回波图或磁共振成像来确定，并用于监测治疗的进程和剂量的适当性。

因此，在本发明的另一实施方案中，本发明方法可以用于降低利钠尿肽水平，尤其是BNP水平，因此也治疗相关的心血管病症。

#### 肾病用药

治疗肾功能病症的剂量可以在测定蛋白尿、微量蛋白尿、降低的肾小球过滤率(GFR)、或降低的肌酸酐清除率的基础上来确定和调整。蛋白尿由24小时的尿样中存在0.3g以上尿蛋白来确定。微量蛋白尿

由可免疫测定的尿白蛋白的增加来确定。以这样的测定为基础，调整醛固酮拮抗剂的剂量以减轻肾病理效应。

#### 神经病用药

神经病，尤其是外周神经病，可以通过感觉丧失或感觉运动能力的神经学检查来确定，并在该测验的基础上调整用药。

#### 视网膜/眼病用药

视网膜病可以通过眼科检查来确定，并在该检查的基础上调整用药。

#### HMG Co-A 还原酶抑制剂给药

可用于本发明联合治疗的选定 HMG Co-A 还原酶抑制剂的剂量水平通常为大约 0.001 mg—大约 1,000 mg /天，或大约 0.01 mg—大约 500 mg/天，或大约 0.05—100 mg/天。优选的每一选定的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的每日剂量将低于使用 HMG Co-A 还原酶抑制剂进行的常规单一治疗所推荐的剂量。这样的常规推荐单一治疗剂量包括，对于阿托伐他汀（例如 LIPITOR<sup>®</sup>）为大约 10—80 mg；对于辛伐他汀（例如 ZOCOR<sup>®</sup>）为大约 5—80 mg；对于普伐他汀（例如 PRAVACHOL）为大约 10—40mg；对于洛伐他汀（例如，MEVACOR<sup>®</sup>）为大约 20—80 mg；对于西立伐他汀（例如 BAYCOL<sup>®</sup>）为大约 0.2—0.4 mg；对于氟伐他汀（例如，LESCOL<sup>®</sup>）为大约 20—80 mg。

然而，应当理解，每一患者的具体的剂量水平取决于各种因素，包括所使用的具体抑制剂的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速度、选择的抑制剂组合、治疗的具体病症或疾病的严重程度、以及给药的形式。适宜的剂量可以在试验中确定。然而，醛固酮受体拮抗剂与 HMG Co-A 还原酶抑制剂的比例（重量/重量）通常为大约 1:100—100:1，或大约 1:3—50:1，或大约 1:2—20:1，或大约 1:2—10:1。

可以将每一种药物的每日总剂量以单一剂量，或以按比例的多亚剂量给以患者。可将亚剂量每天给以二至六次。剂量可以是有效达到所要求的结果的立即释放形式或缓释形式。包含醛固酮受体拮抗剂

和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的单一剂型可以在必要时使用。

### 用药方案

如上面所述，用本发明药物组合和组合物预防、治疗、减轻或改善病症的用药方案，要根据各种因素进行选择。这些因素包括类型、年龄、体重、性别、饮食、患者的医疗状况、疾病的类型和严重程度、给药途径、药理学原因例如所使用抑制剂的活性、功效、药动学和毒理学特性、是否利用药物递送系统、是否将抑制剂与其它成分一起给药。因此，实际上所使用的给药方案多有变化并因之而与上面所述的优选配药方法有所不同。

患有高血脂病症或疾病的患者的初始治疗可以从上面所述的剂量开始。必要时，治疗通常应当延续数周至数月或数年，直到高血脂病症或疾病已被控制或消除为止。可对接受本文中公开的组合或组合物治疗的患者进行常规监测，例如在治疗具体心血管病症中，这种监测可以用本领域众所周知的方法测定血压、排出物、血清 LDL 或总胆固醇水平，由此确定联合治疗的效果。对此数据进行连续分析，在治疗中就可以随时调整治疗方案，以便将最佳有效量的每一种类型抑制剂给药患者，并由此可确定治疗的延续时间。这样，在治疗期间可以合理地对待治疗方案/给药日程加以修改，从而将表现满意效果的最低量的醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂给以患者，由此仅在成功治疗高血脂病症所需时才持续给药。

在联合治疗中，醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的给药可以分开的制剂相续进行，或以单一制剂或分开的制剂同时完成。给药可以通过任何适宜的途径来实现，而以口服为优选。所使用的剂量单位可以含有上面所述量的一种或多种醛固酮受体拮抗剂和一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂。

口服给药的给药方案可以要求每天的单一剂量、一天中多次的间隔剂量、每隔一天的单一剂量、每隔数天的单一剂量、或其它适宜的方案。用于本联合治疗的醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂，可以联合剂型或独立剂型同时给药（旨在达到基本同时的口服给

药)。还可以相继给以醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂, 将两种抑制剂以两步摄入的方案给药。因此, 给药方案可以要求顺序给以醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂, 间隔摄入这些分开的活性剂。多次摄入步骤之间的时间范围可以在几分钟至数小时之间, 这取决于每种活性剂的特性, 例如效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和抑制剂的动力特性, 并取决于患者的年龄和病症。用药的时间选择也可以随药剂病理学效应的生理节奏或其它节律而定, 例如醛固酮, 将其在峰值浓度的时候阻断最为适当。该联合治疗, 不论给药是同时、基本上同时或者顺序进行, 都可以涉及要求口服途径给以醛固酮受体拮抗剂和静脉内途径给以 HMG Co-A 还原酶抑制剂的方案。无论这些活性剂是经由口服或静脉内途径、分别或一起给药, 每一种这样的活性剂都将包含于可药用赋形剂、稀释剂、或其它制剂组分的适宜药物制剂中。适宜的可药用制剂的实例在上面给出。

#### 药物组合和组合物

本发明还涉及药物组合, 包括药物组合物, 其中包含一种或多种醛固酮受体拮抗剂和一种或多种 HMG Co-A 还原酶抑制剂。在一个实施方案中, 本发明包含第一量的醛固酮受体拮抗剂, 或它们的可药用盐、酯或前药; 第二量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂, 或它们的可药用盐、酯、共轭酸或前药; 以及可药用载体。优选地, 第一量和第二量的抑制剂一起构成治疗有效量的抑制剂。用于组合物制剂中的优选的醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂如前面所述。可以通过使抑制剂与它们在体内的作用部位产生接触的任何方式, 如前面所述, 将本发明包含醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的药物组合和组合物给以个体, 来预防和/或治疗病症。

就上面提到的病症的预防或治疗来说, 给以的组合可包括抑制剂化合物本身。另一方面, 可药用盐由于比其母体化合物具有更高的水溶性而特别适合于医药应用。

本发明的组合也可以药物组合物的形式与可药用载体一起提供。在与组合物的其它成分相容的意义上来说, 该载体必须是可以接受的,

并且对于接受者必须是无害的。该载体可以是固体或液体，或者是两者，并且优选与化合物配制成单位剂量组合物，例如片剂，其可以包含 0.05%—95% 重量的活性化合物。也可以存在其它的药理学活性物质，包括可用于本发明中的其它化合物。可以用任何众所周知的药学技术，例如将组分混合，来制备本发明的药物组合物。

本发明药物组合和组合物可以通过适用于药物的任何常规方法给药。口服递送醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂通常是优选的（虽然如果 HMG Co-A 还原酶抑制剂经例如胃肠外途径给药时，本发明方法仍然有效）。就治疗方案而论，要求达到所期望生理效果的组合或组合物中每一种抑制剂的量，将取决于包括下面针对治疗方案所述的若干因素。

可口服给药的单位剂量制剂，例如片剂或胶囊，可以含有例如大约 0.1—大约 2000 mg、或大约 0.5 mg—大约 500 mg、或大约 0.75—大约 250 mg、或大约 1—100 mg 醛固酮受体拮抗剂，和/或大约 0.01—500 mg、或大约 0.75 mg—100 mg、或大约 0.1—大约 50 mg HMG Co-A 还原酶抑制剂。

如在本领域中众所周知的，口服递送本发明醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂可以包含以若干机理提供立即递送或延续或持续递送药物至肠胃道的制剂。立即递送制剂包括，但不限于，口服溶液、口服悬浮液、快速溶解片剂或胶囊、崩解片剂等。延续或持续递送制剂包括但不限于基于小肠的 pH 改变而从剂型中进行 pH 敏感性释放，片剂或胶囊的缓慢侵蚀，基于制剂物理特性的胃中停留、剂型对肠道粘膜壁的生物粘附，或在酶作用下从剂型中释放活性药物。预期的效果是通过对剂型的控制来延长活性药物分子递送到作用部位的时间周期来达到的。因此，肠包衣或肠包衣控制释放的制剂属于本发明的范围。适宜的肠衣包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素以及异丁烯酸和异丁烯酸甲酯的阴离子聚合物。

适合口服给药的药物组合物可以以离散的单元提供，例如胶囊、



扁囊剂、锭剂或片剂，每一单元中含有预定量的至少一种本发明化合物；例如以粉剂或颗粒剂提供；例如以水性或非水性液体中的溶液或悬浮液提供，或者以水包油或油包水乳剂提供。如上面所述，这样的组合物可以用任何制药方法制备，包括使抑制剂与载体（其可以包含一种或多种附属成分）相组合的步骤。一般地，组合物的制备是通过将抑制剂与液体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合，然后如果需要，将该产物成型。例如，片剂可以通过将粉或颗粒状抑制剂，任选与一种或多种辅助成分，压缩或模压来制备。可以将自由流动形式的化合物，例如任选与粘结剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合的粉末或颗粒，在适宜的机器中压缩来制备压缩的片剂。模压片剂可通过例如将粉状化合物在适当的机器中模压来制备。

用于口服给药的液体剂型可以包括含有本领域普遍使用的惰性溶剂例如水的可药用乳剂、溶液、悬浮液、糖浆、和酞剂。这样的组合物也可以包含辅药，例如保湿剂，乳化和悬浮剂，以及甜味、调味、和香味剂。

适合于颊腔（舌下）给药的药物组合物包括包含处于调味基质（通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶）中的本发明化合物的锭剂，和包含处于惰性基料例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的抑制剂的软锭剂。

在任何情况下，可以与载体材料合并以生成用于给药的单一剂型的醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的量，都将根据被治疗的主体和特定的给药形式而变化。包括上面所述的胶囊、片剂、丸剂、粉剂、和颗粒在内的用于口服给药的固体剂型，包含与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉相混合的本发明抑制剂。与在标准操作中一样，这样的剂型也可以包含，除惰性稀释剂以外的其它附加物质，例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂、和丸剂的情况下，剂型中也可以包含缓冲剂。另外，片剂和丸剂可以制成具有肠包衣的形式。

可药用载体包括所有前述的那些以及诸如此类。就有效的制剂和给药程序所述的上述内容均为本领域所周知且被描述于标准教科书

中。例如，药物制剂描述于 Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, 等人, Eds., Pharmaceutical Dosage Form, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 和 Kibbe, 等人, Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipient (第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999 中。

表 4: 联合治疗实例

醛固酮受体拮抗剂	HMG CO-A 还原酶抑制剂 (化合物编号-表 3)
依普利酮	B-1
依普利酮	B-2
依普利酮	B-3
依普利酮	B-4
依普利酮	B-5
依普利酮	B-6
依普利酮	B-7
依普利酮	B-8
依普利酮	B-9
螺甾内酯	B-1
螺甾内酯	B-2
螺甾内酯	B-3
螺甾内酯	B-4
螺甾内酯	B-5
螺甾内酯	B-6
螺甾内酯	B-7
螺甾内酯	B-8
螺甾内酯	B-9

## 药盒

本发明还包括适用于实施上面所述的治疗和/或预防方法的药盒。在一个实施方案中，该药盒以足以实现本发明方法的量，包含含有上面确定的一种或多种醛固酮受体拮抗剂的第一剂型，和含有表 2 或表 3 所确定的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。优选地，该第一剂型和第二剂型一起含有治疗有效量的抑制剂，用于预防和/或治疗病症。在另一实施方案中，该药盒包含含有醛固酮受体拮抗剂依普利酮的第一剂型和含有 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。在另一实施方案中，该药盒包含含有醛固酮受体拮抗剂依普利酮的第一剂型和含有表 2 所确定的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。在更优选的实施方案中，该药盒包含含有醛固酮受体拮抗剂依普利酮的第一剂型和含有表 3 所确定的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。在另一实施方案中，该药盒包含含有醛固酮受体拮抗剂螺甾内酯的第一剂型和含有 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。在优选的实施方案中，该药盒包含含有醛固酮受体拮抗剂螺甾内酯的第一剂型和含有表 2 所确定的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。在更优选的实施方案中，该药盒包含含有醛固酮受体拮抗剂螺甾内酯的第一剂型和含有表 3 所确定的 HMG Co-A 还原酶抑制剂的第二剂型。

下面的非限制性实施例用来说明本发明的各个方面。

### 实施例 1: 治疗

许多众所周知的体内和体外试验方案和方法可用于证实单独和联合使用醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂来治疗或预防所述病原效应的效力。试验方案和方法的非限制性实施例描述于下面所列的参考文献中，其引入本文以供参考。

Pitt, 等人 NEJM 341, 709-717 (1999)

Pitt, 等人 心血管药物 Ther 15: 79-87 (2001)

De Gasparo, 等人 J Pharm Exp Ther 240, 650-656 (1986)

Blazer-Yost, 等人 Am. J. Physiol 272, C1928-C1935 (1997)

Vijan, 等人 J Gen Intern Med 12, 567-580 (1997)

Gentile, 等人 糖尿病, 肥胖和新陈代谢 2, 355-362 (2000)  
Sheng-Fang, 等人 Am J Cardiol 86, 514-518 (2000)  
Jick, 等人 Lancet 356, 1627-1631 (2000)  
Albert, 等人 JAMA 286, 64-70 (2001)  
Ridker, 等人 NEJM 344, 1959-1965 (2001)  
Wang, 等人 JAMA 283, 3211-3216 (2000)  
Meier, 等人 JAMA 283, 3205-3210 (2000)  
Sugiyama, 等人 Biochem Biophys Res Commun 271, 688-692 (2000)  
Mundy, 等人 Science 286, 1946-1949 (1999)  
Xiao, 等人 J Endocrinol 165, 533-536 (2000)  
美国专利 5, 730, 992, 美国专利 5, 932, 587, 美国专利 6, 180, 597  
WO 00/69446, WO 00/69445, WO 00/45818, WO 00/45817, WO 99/66930,  
WO 99/11260, WO 01/34132, WO 00/51642

### 实施例 2: 组合物

本发明药物组合和组合物能够通过任何常规的用于药物的方法给药。口服递送醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂通常是优选的(虽然经例如非胃肠道给药 HMG Co-A 还原酶抑制剂时本发明的方法仍然有效)。在本发明的组合或组合物中, 要求达到所期望的生物学效果的抑制剂的量将取决于包括患者的年龄、体重和身体/健康状况在内的若干因素。药物组合物的非限制性实施例描述于下面所列的参考文献中, 其引入本文以供参考。

WO 01/41770, WO 00/33847

### 实施例 3: 药物组合物

具有表 X-1 所列组成的 120 mg 片剂可用湿法制粒技术制备:

表 X-1

组分	重量 (mg)
依普利酮	25
普伐他汀	20
乳糖	54
微晶纤维素	15
羟丙基甲基纤维素	3
关联羧甲基纤维素钠 (Croscarmellose Sodium)	2
硬脂酸镁	1
片剂总重量	120

## 实施例 4: 药物组合物

具有表 X-2 所列组成的 120 mg 片剂可以用直接的压片技术制备:

表 X-2

组分	重量份 (mg)
依普利酮	25
普伐他汀	5
乳糖	69.5
微晶纤维素	15
胶体二氧化硅	0.5
滑石粉	2.5
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	0.5
片剂总重量	120

### 实施例 5: 药物组合物

具有表 X-3 所列组成的 120 mg 片剂可以用湿法制粒技术制备:

表 X-3

组分	重量 (mg)
依普利酮	25
辛伐他汀	20
乳糖	54
微晶纤维素	15
羟丙基甲基纤维素	3
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	1
片剂总重量	120

### 实施例 6: 药物组合物

具有表 X-4 所列组成的 120 mg 片剂可用直接压片技术制备:

表 X-4

组分	重量份 (mg)
依普利酮	25
辛伐他汀	5
乳糖	69.5
微晶纤维素	15
胶体二氧化硅	0.5
滑石粉	2.5
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	0.5
片剂总重量	120

**实施例 7: 药物组合物**

具有表 X-5 所列组成的 120 mg 片剂可用湿法制粒技术制备:

表 X-5

组分	重量 (mg)
依普利酮	25
阿托伐他汀	10
乳糖	64
微晶纤维素	15
羟丙基甲基纤维素	3
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	1
片剂总重量	120

**实施例 8: 药物组合物**

具有表 X-6 所列组成的 105 mg 片剂可以用直接压片技术制备:

表 X-6

组分	重量份 (mg)
依普利酮	10
阿托伐他汀	2.5
乳糖	72
微晶纤维素	15
胶态二氧化硅	0.5
滑石粉	2.5
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	0.5
片剂总重量	105

### 实施例 9: 制备醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂

合成醛固酮受体拮抗剂或 HMG Co-A 还原酶抑制剂的操作是众所周知的, 并且描述于许多出版的文献中。合成方案和方法的非限制性实例描述于下面所列的参考文献中。

#### 醛固酮受体拮抗剂:

美国专利 4, 559, 332, 美国专利 4, 129, 564, 美国专利 4, 789, 668, 美国专利 3, 257, 390,  
美国专利 3, 013, 012, GB 1550568  
WO 97/21720, WO 98/25948

#### HMG Co-A 还原酶抑制剂:

ES 474498 EP 244364 EP 22478, DE 3122499, EP 33538,  
EP 409281, JP 08073-432, EP 380392, WO 97/06802, EP 521471,  
Bioorg. Med. Chem. 5 (2), pp. 437-444 (1997)  
Drugs Future 24 (5), pp. 511-513 (1999)  
J. Med. Chem 33 (11), 2982-99 (1990)  
Tetrahedron: Assymetry 4 (2), 201-4 (1993)

### 实施例 10: 药物中醛固酮受体拮抗剂和 HMG Co-A 还原酶抑制剂的物理形式

选择每一种活性化合物的易于操作、在形式上具有再生性、容易制备、稳定且不吸湿的形式是特别有用的。作为说明而非限制, 已针对醛固酮拮抗剂依普利酮鉴定了若干结晶形式。这些形式包括 H 形、L 型、各种结晶溶剂化物以及无定形依普利酮。这些形式、其制备方法以及它们在制备组合物和药剂中的应用, 公开于下面的出版物中, 它们引入本文以供参考: WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 和 WO 01/42272。



### 实施例 11: 临床事件试验

以下描述了采用醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的联合治疗进行的临床试验, 以举例说明本发明方法。

这是初级预防终点事件试验。实验标准是 LDL-胆固醇 130-190 mg/dl (或者, 如果总胆固醇/HDL 的比率 $>6$ , 则 $<130$ ) 和 HDL-胆固醇  $<45$  mg/dl。该试验设计成用来研究醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的联合治疗, 在具有平均值至轻微升高的 LDL-胆固醇和低于平均 HDL-胆固醇的群组中的效果。

这是双盲、随机、有安慰剂作对照的试验, 其目的和功能是评估与单独的 HMG CoA 还原酶抑制剂介入相比, 醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的联合治疗是否会降低初次急性冠状动脉事件 (例如突然的心死亡、致命和非致命的心肌梗塞以及不稳定的心绞痛) 的比率。第二个目的包括通过测定下述方面的比例: (1) 致命和非致命的冠状动脉再血管化过程, (2) 不稳定的心绞痛, (3) 致命和非致命的心肌梗塞, (4) 致命和非致命的心血管事件, (5) 致命和非致命的冠状动脉事件, 来确定与单独的 HMG CoA 还原酶抑制剂相比, 在临床事件范围中联合治疗是否会减低心血管发病率和死亡率。

4 周单独的 HMG CoA 还原酶抑制剂基线治疗后, 将参加者随机分配以用醛固酮受体拮抗剂例如依普利酮或安慰剂进行进一步治疗。

随机进行的基线测定包括脂质分析 (包括 Apo A1 和 Apo B), 血液学、血化学和尿分析。

在活性剂治疗的第一年里, 治疗参与者每隔四周返回门诊一次。每次就诊, 参与者被询问不利的事件, 并接受肝酶、肌氨酸激酶和多方面的评估包括体格检查、心电图、乳房 X 线摄影 (女性)、眼科检查、全血化学、血液学和尿分析的实验室安全性检验。

随后进行所有的科目, 直至平均持续治疗 4 年后决定结束研究。用于最终分析的试验设计, 能够在具有任何下述病症的若干患者中检测出相应病症的减轻:

主要最后结果:

- 1—定义为致命和非致命心肌梗塞的急性主冠状动脉事件
- 2—不稳定型心绞痛
- 3—突然的心死亡

次要最后结果:

- 1—再血管化
- 2—不稳定型心绞痛
- 3—致命和非致命 MI
- 4—致命和非致命心血管事件
- 5—致命和非致命冠状动脉事件

#### 实施例 12: 冠状动脉/颈总动脉疾病的评估

下面的临床试验方案证实了本发明联合治疗在治疗动脉粥样硬化中的应用。

该研究是醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的联合疗法对已有冠状动脉疾病的发展/消退效果的预期双盲、安慰剂对照试验, 表现为冠状动脉血管造影或颈总动脉超声改变。

许可实验标准: 个体必须是成年男性或女性, 年龄为 18—80 岁, 在临床上被允许进行冠状动脉血管造影术。通过定量冠状动脉血管造影术(QCA)评估后, 个体必须最小在一个节段中具有明显的病灶损害存在, 例如 30%—50%损害。欲进行分析的节段包括: 左侧主要段、近侧侧、中间和远端左侧前下行段, 第一和第二对角分枝段、近端和远端左卷曲段、近端、中间和远端右侧冠状动脉。

被许可后, 个体经历定量冠状动脉血管造影术、B-型颈总动脉超声波检查和颈总动脉顺应性评估。个体随机接受醛固酮受体拮抗剂和安慰剂、或 HMG CoA 还原酶抑制剂和安慰剂、或醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的共同治疗。对个体监测三年。在研究过程中, 每隔一定时间进行颈动脉的总动脉粥样硬化和顺应性的 B-型超声评估。

在三年期末时进行冠状动脉血管造影。对基线和治疗后血管造影片以及中间颈总动脉B-型超声图进行评估以确定新的损害或原有动脉粥样硬化损害的发展。对动脉顺应性的测定值进行评估以确定偏离基线的变化。

此实验的主要目的是说明醛固酮受体拮抗剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂的共同治疗能够在患有临床冠状动脉疾病的个体中减低动脉粥样硬化损害的发展，如由定量冠状动脉血管造影术(QCA)所测定的。

该实验的主要最终结果是冠状动脉的平均节段直径变化。

该实验的次要目的是证实联合使用的醛固酮受体拮抗剂与 HMG CoA 还原酶抑制剂可降低颈总脉中的动脉粥样硬化进程速率，这是通过 12 个单独动脉壁节段的平均最大内膜中层厚度(平均最大值)与时间的函数的斜率来度量的，其效果要比单独的 HMG CoA 还原酶抑制剂或醛固酮受体拮抗剂好得多。

可通过用本发明中一般性或具体描述的反应物和/或操作条件替代上文实施例中所用的反应物和/或条件来实施本发明的实施例。

鉴于上面所述，可以看出本发明的若干目的都达到了。由于在上面所述的方法中，本发明的药物组合和组合物在本发明的范围内可以做多种变化而仍不偏离本发明的范围，所以包含于上面描述中的所有内容在意义上应当理解为说明而非限制。在本申请中所提及的所有文献都全文引入本文以供参考。

当介绍本发明或其优选的实施方案的要素时，冠词“一个”、“一种”、“该”和“所述”意指具有一个或多个所提及的要素。术语“包含”、“包括”和“具有”意图是包含并意味着除了所列要素外还可以有另外的要素。