

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 45/06
A61P 3/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01819594.6

[43] 公开日 2004 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 1477975A

[22] 申请日 2001.11.19 [21] 申请号 01819594.6
[30] 优先权
[32] 2000.11.30 [33] US [31] 60/250,069
[86] 国际申请 PCT/IB01/02213 2001.11.19
[87] 国际公布 WO02/43762 英 2002.6.6
[85] 进入国家阶段日期 2003.5.27
[71] 申请人 辉瑞产品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 B·L·米拉利

[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

权利要求书 21 页 说明书 32 页

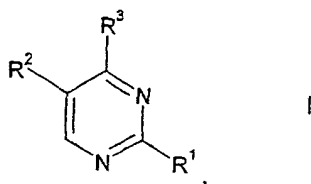
[54] 发明名称 GABA 激动剂与山梨醇脱氢酶抑制
剂的组合

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物，其中包含 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐与 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐的组合，含有这样的组合的药盒，以及使用这样的组合治疗患有下述疾病的哺乳动物，包括人的方法：糖尿病并发症，例如糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性微血管病、糖尿病性大血管病、白内障或足溃疡。

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

1. 药物组合物，其中包含：
 - a. 一定量的 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐；和
 - b. 一定量的 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐。
2. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述药物组合物还包含可药用赋形剂、载体或稀释剂。
3. 权利要求 2 的药物组合物，其中所述 GABA 激动剂是蝇蕈醇、氟柳双胺、利鲁唑、巴氯芬、加巴喷丁、氨己烯酸、丙戊酸、噻加宾、拉莫三嗪、普加巴林、苯妥英、卡马西平、托吡酯、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐。
4. 权利要求 3 的药物组合物，其中所述 GABA 激动剂是加巴喷丁、噻加宾、拉莫三嗪、苯妥英、卡马西平、托吡酯、普加巴林、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐。
5. 权利要求 4 的药物组合物，其中所述 GABA 激动剂是普加巴林、其前药或者所述普加巴林或所述前药的可药用盐。
6. 权利要求 4 的药物组合物，其中所述 GABA 激动剂是加巴喷丁、其前药或者所述加巴喷丁或所述前药的可药用盐。
7. 权利要求 2 的药物组合物，其中所述 SDI 是式 I 化合物，



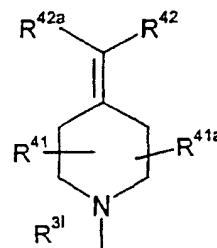
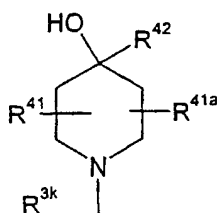
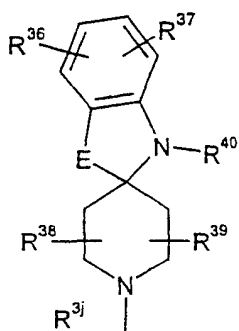
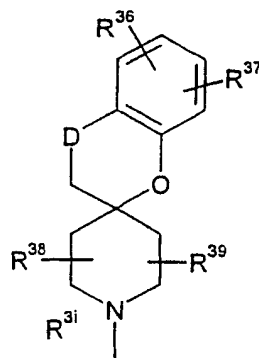
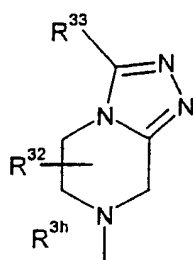
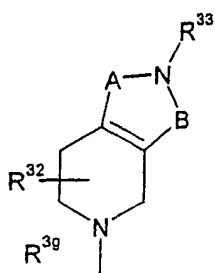
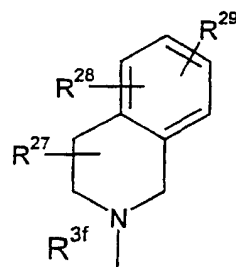
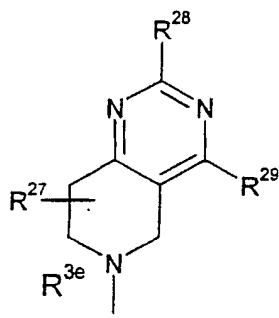
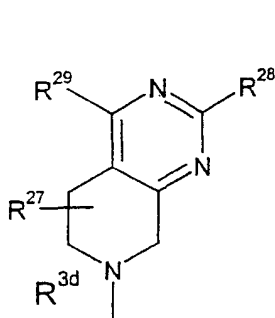
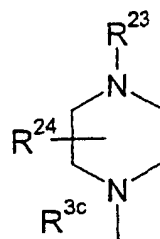
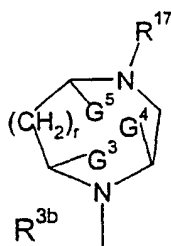
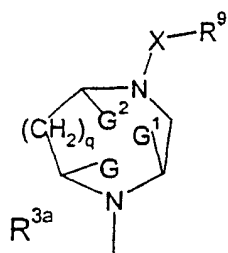
其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐，其中

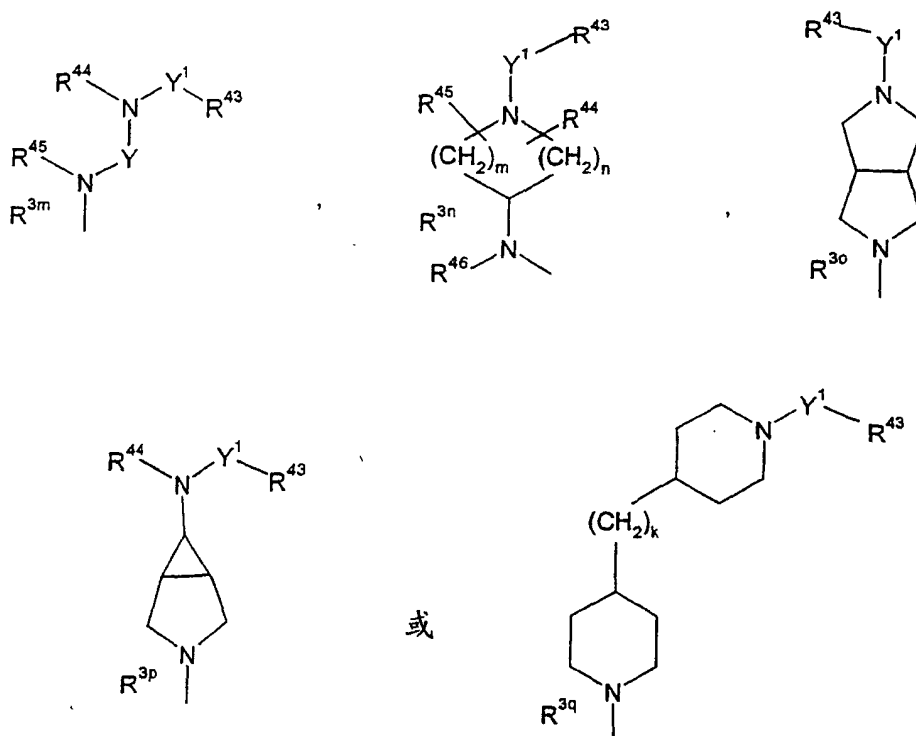
R^1 是甲酰基、乙酰基、丙酰基、氨基甲酰基或 $-C(OH)R^4R^5$;

R^4 和 R^5 分别独立地为氢、甲基、乙基或羟基- (C_1-C_3) 烷基;

R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基;

R^3 是下式所示基团





其中所述式 R^{3a} 基团还在环上被 R^6 、 R^7 和 R^8 取代；

所述式 R^{3b} 基团还在环上被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 取代；

G 、 G^1 和 G^2 是不相连的，并且分别是氢，且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或苯基，所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代：羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基，其中 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代； R^7 和 R^8 分别独立地为氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 连在一起，并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基，且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 连在一起，并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基，且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧基羰基、亚乙烯基羰基、氧基 (C_1-C_4)

亚烷基羰基、(C₁-C₄)亚烷基羰基、(C₃-C₄)烯基羰基、硫代(C₁-C₄)亚烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基-(C₁-C₄)亚烷基羰基、磺酰基-(C₁-C₄)亚烷基羰基或羰基(C₀-C₄)亚烷基羰基；其中 X 定义中的所述氧基(C₁-C₄)亚烷基羰基、(C₁-C₄)亚烷基羰基、(C₃-C₄)烯基羰基和硫代(C₁-C₄)亚烷基羰基可分别任选且独立地被最高达 2 个(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 取代；X 定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基可任选独立地在一个或两个亚乙烯基碳上被(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 取代；并且 X 定义中的所述羰基(C₀-C₄)亚烷基羰基可任选被最高达 3 个(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 独立地取代；

R¹⁰ 是氢或(C₁-C₄)烷基；

R⁹ 是(C₃-C₇)环烷基、Ar¹-(C₀-C₃)亚烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₆)烷基；条件是：当 q = 0，且 X 是共价键、氧基羰基或(C₁-C₄)亚烷基羰基时，R⁹ 不是(C₁-C₆)烷基；

Ar 和 Ar¹ 独立地为全饱和、部分饱和或全不饱和的任选具有最高达 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-8 元环，或由两个稠合的独立地部分饱和、全饱和或全不饱和的独立地任选具有最高达 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元环构成的二环，或者由三个稠合的独立地部分饱和、全饱和或全不饱和的独立地任选具有最高达 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元环构成的三环，所述部分饱和、全饱和环或全不饱和单环、二环或三环任选具有一个或两个在碳上取代的氧代基或者一个或两个在硫上取代的氧代基；

Ar 和 Ar¹ 可任选在碳或氮上，如果其是单环则在 1 个环上，如果其是二环 则在 1 个或 2 个环上，如果其是三环 则在 1 个、2 个或 3 个环上被总共最高达 4 个独立地选自 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基独立地取代；其中 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 分别是独立的，并且分别独立地为卤素、甲酰基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)亚烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄)烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄)烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄)烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)烷基-N-

苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄)烷基羰基酰氨基、(C₃-C₇)环烷基羰基酰氨基、苯基羰基酰氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氰基、苯并咪唑基、氨基、苯胺基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄)烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、硫代苯氧基、(C₁-C₄)烷基硫基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₃-C₇)环烷基、任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基硫基、呋喃基、硫代苯氧基、苯胺基和苯氧基可任选被最高达3个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基可任选被最高达2个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴定义中的所述吗啉基可任选被最高达2个独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基取代；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴定义中的所述吡咯烷基可任选被最高达2个独立地选自下列的取代基取代：羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴定义中的所述哌嗪基可任选被最高达3个独立地选自下列的取代基取代：(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨基磺酰基、任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴定义中的所述三唑基可任选被下列取代基取代：羟基、卤素、羟基

-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 定义中的所述四唑基可任选被羟基-(C₂-C₃)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基取代；并且在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 定义中的在所述哌嗪上任选被取代的所述苯基和吡啶基可任选被最高达 3 个下列取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；或者

R¹¹ 和 R¹² 在相邻碳上连在一起，并且一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-，且 R¹³ 和 R¹⁴ 是不相连的，并分别独立地为氢或(C₁-C₄)烷基；

p 是 1、2 或 3；

R¹⁵ 和 R¹⁶ 是不相连的，并且分别独立地为氢、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基；或者 R¹⁵ 和 R¹⁶ 是不相连的，R¹⁵ 是氢，且 R¹⁶ 是(C₃-C₆)环烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基；或者 R¹⁵ 和 R¹⁶ 是相连的，并且一起是(C₃-C₆)亚烷基；

G³、G⁴ 和 G⁵ 是不相连的，并且分别是氢；r 是 0；R¹⁸ 是氢、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基或苯基，所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基，其中 R⁶ 定义中的所述(C₁-C₄)烷基和 R⁶ 定义中的所述(C₁-C₄)烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代；R¹⁹ 和 R²⁰ 分别独立地为(C₁-C₄)烷基；或者

G³、G⁴ 和 G⁵ 是不相连的，并且分别是氢；r 是 1；R¹⁸ 是氢、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基或苯基，所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基，其中 R⁶ 定义中的所述(C₁-C₄)烷基和 R⁶ 定义中的

所述(C₁-C₄)烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代；R¹⁹和 R²⁰分别独立地为氢或(C₁-C₄)烷基；或者

G³和 G⁴连在一起，并且一起是(C₁-C₃)亚烷基；r 是 0 或 1；且 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和 G⁵是氢；或者

G⁴和 G⁵连在一起，并且一起是(C₁-C₃)亚烷基；r 是 0 或 1；且 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和 G³是氢；

R¹⁷是 SO₂NR²¹R²²、CONR²¹R²²、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、Ar²-羰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、Ar²-磺酰基、Ar²-亚磺酰基和(C₁-C₆)烷基；

R²¹和 R²²是不相连的，并分别独立地选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基和 Ar²-(C₀-C₄)亚烷基；或者

R²¹和 R²²与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂萘基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘基、1,2,3,4-四氢异喹啉基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；R²¹和 R²²定义中的所述氮杂环丁烷基可任选被 1 个选自下列的取代基独立地取代：羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R²¹和 R²²定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、氮杂萘基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基独立地取代：羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R²¹和 R²²定义中的所述吗啉基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基独立地取代：羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R²¹和 R²²定义中的所述哌嗪基可任选被最高达 3 个独立地选自下列的取代基独立地取代：苯基、吡啶基、(C₁-C₄)烷氧基羰基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基；R²¹和 R²²定义中的所述 1,2,3,4-四氢异喹啉基和所述 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基可任选被最高达 3 个独

立地选自下列的取代基独立地取代：羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R²¹和 R²²定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘基可任选被最高达 4 个独立地选自下列的取代基取代：羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R²¹和 R²²定义中的在所述哌嗪上任选被取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基可任选被最高达 3 个选自下列的取代基取代：羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；

Ar²独立地与上文中关于 Ar 和 Ar¹的定义相同；

所述 Ar²与上文中 Ar 和 Ar¹一样任选独立地被取代；

R²³是 CONR²⁵R²⁶或 SO₂R²⁵R²⁶，其中 R²⁵是氢、(C₁-C₄)烷基或 Ar³-(C₀-C₄)亚烷基，且 R²⁶是 Ar³-(C₀-C₄)亚烷基；条件是：当 Ar³是苯基、萘基或联苯基时，则 R²³不能是其中 R²⁵是氢或 Ar³，且 R²⁶是 Ar³的 CONR²⁵R²⁶；

R²⁴是氢、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基或苯基，所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基，其中 R⁶定义中的所述(C₁-C₄)烷基和 R⁶定义中的所述(C₁-C₄)烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代；

Ar³独立地与上文中关于 Ar 和 Ar¹的定义相同；

所述 Ar³与上文中 Ar 和 Ar¹一样任选独立地被取代；

R²⁷是氢或(C₁-C₄)烷基；

R²⁸和 R²⁹分别独立地为氢、羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、

呋喃基、噻唑基、噁唑基、苯氧基、硫代苯氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$; R^{28} 和 R^{29} 定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和噁唑基可任选被最高达 2 个下列取代基取代: 羟基、卤素、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基; R^{28} 和 R^{29} 定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和硫代苯氧基可任选被最高达 3 个下列取代基取代: 羟基、卤素、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基;

R^{30} 和 R^{31} 分别独立地为氢、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_3\text{-C}_7$)环烷基或苯基, 所述苯基可任选被最高达 3 个下列取代基取代: 羟基、卤素、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基; 或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮原子一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基; R^{30} 和 R^{31} 定义中的所述吡咯烷基和哌啶基可任选被最高达 2 个下列取代基取代: 羟基、氨基、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基; R^{30} 和 R^{31} 定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基可任选被最高达 3 个下列取代基取代: 羟基、氨基、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基羰基、任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基; R^{30} 和 R^{31} 定义中的所述吗啉基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基取代: 羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基;

A 是任选被氢或($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基取代的 N, 且 B 是羰基; 或者

A 是羰基, 且 B 是任选被氢或($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基取代的 N;

R^{32} 是氢或($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基;

R^{33} 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、苄基、喹啉基、

异喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基； R^{33} 定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、呋基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基可任选被最高达 3 个下列取代基取代：苯基、苯氧基、 $NR^{34}R^{35}$ 、卤素、羟基、羟基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

R^{34} 和 R^{35} 分别独立地为氢、(C_1 - C_4 烷基)、苯基或苯基磺酰基； R^{34} 和 R^{35} 定义中的所述苯基和苯基磺酰基可任选被最高达 3 个下列基团取代：卤素、羟基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

D 是 CO、CHOH 或 CH_2 ；

E 是 O、NH 或 S；

R^{36} 和 R^{37} 是不相连的，并且分别独立地为氢、卤素、氟基、羟基、氨基、(C_1 - C_6)烷基氨基、二-(C_1 - C_6)烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、羟基-(C_1 - C_4)烷基、 Ar^4 、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 分别独立地为氢或(C_1 - C_4)-烷基；

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；所述 Ar^4 可任选被最高达 3 个下列基团取代：羟基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、卤素、羟基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

R^{36} 和 R^{37} 在相邻碳原子上连接，并且一起是 $-O-(CH_2)_t-O-$ ；

t 是 1、2 或 3；

Y 是(C_2 - C_6)亚烷基；

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 分别独立地为氢或(C_1 - C_4)烷基；

m 和 n 分别独立地为 1、2 或 3，条件是 m 和 n 之和为 2、3 或 4；

k 是 0、1、2、3 或 4；

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧基羰基;

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 亚烷基、 $NR^{47}R^{48}$ 或任选被 1-5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基; 条件是: 当 Y^1 是共价键或氧基羰基时, R^{43} 不是 $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} 和 R^{48} 是不相邻的, 并且分别独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 亚烷基; 或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂苄基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂苄基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基; R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述氮杂环丁烷基可任选被 1 个下列取代基取代: 羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和氮杂苄基可任选被最高达 2 个下列取代基取代: 羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述吗啉基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基取代: 羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基和 5,6,7,8-四氢 [4,3-d]嘧啶基可任选被最高达 3 个下列取代基取代: 羟基、氨基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; 并且 R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂苄基可任选被最高达 4 个下列取代基取代: 羟基、氨基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基;

Ar^5 独立地与上文中关于 Ar 和 Ar^1 的定义相同;

所述 Ar^5 与上文中 Ar 和 Ar^1 一样任选独立地被取代;

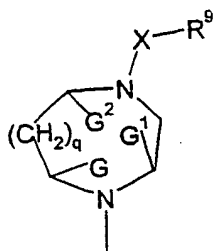
R^{42} 和 R^{42a} 独立地为氢、 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^6-(C_0-C_3)$ 亚烷基、 $Ar^6-(C_2-C_4)$ 烯基、 Ar^6 -羰基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；
 Ar^6 独立地与上文中关于 Ar 和 Ar^1 的定义相同；
 所述 Ar^6 与上文中 Ar 和 Ar^1 一样任选独立地被取代；且
 R^{41} 和 R^{41a} 独立地为氢或 (C_1-C_4) 烷基。

8. 权利要求 7 的药物组合物，其中在所述式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐中：

R^1 是 $C(OH)R^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 分别独立地为氢或甲基；

R^2 是氢；

R^3 是



其中所述 R^3 被 R^6 、 R^7 或 R^8 取代；

G 、 G^1 和 G^2 是不相连的，并且分别是氢，且 R^6 是氢或 (C_1-C_4) 烷基； R^7 和 R^8 分别独立地为氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 连在一起，并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基，且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 连在一起，并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基，且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、氧基羰基、亚乙烯基羰基、氧基 (C_1-C_4) 亚烷基羰基、硫代 (C_1-C_4) 亚烷基羰基或亚乙烯基磺酰基； X 定义中的所述亚乙烯基羰基和所述亚乙烯基磺酰基可任选在一个或两个亚乙烯基碳上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代； X 定义中的所述氧基 (C_1-C_4) 亚烷基羰基和所述硫代 (C_1-C_4) 亚烷基羰基可任选被最高达 2 个 (C_1-C_4) 烷基、苄

基或 Ar 取代;

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 亚烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基;

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌啉基、茶啶基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、𫏓𫏐基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、𫏓𫏐基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异噁唑并哒嗪基或异噻唑并哒嗪基; 且

所述 Ar^1 可如权利要求 7 所述任选被取代。

9. 权利要求 8 的药物组合物, 其中在所述式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐中:

X 是共价键、氧基羰基或亚乙烯基羰基, 其中所述亚乙烯基羰基可任选在一个或两个亚乙烯基碳上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代;

R^9 是 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 亚烷基;

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、呋喃基、噻吩基、𫏓𫏐基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、噁唑

并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、噁唑并嘧啶基或噻唑并嘧啶基；且

所述 Ar¹ 可如权利要求 8 所述任选被取代。

10. 权利要求 9 的药物组合物，其中在所述式 I 化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐中：

R² 是氢；

R⁴ 是氢或甲基；

R⁵ 是甲基；

G、G¹ 和 G² 是氢；

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为氢或甲基；

R⁸ 是氢。

11. 权利要求 10 的药物组合物，其中所述式 I 化合物选自：

1R-(4-{1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4,4']}联哌啶-1-基}-嘧啶-2-基)乙醇；

呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮；

(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮；

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮；

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基-甲酮；

呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮；

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶

-3-基酯;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 2-甲基-吡啶-3-基酯;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 5-氯-吡啶-3-基酯;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 6-甲基-吡啶-3-基酯;

(E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-4-[4-(4-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[4-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-乙氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-乙基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-

基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酮;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6R-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-喹啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R*,6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1-(4-{4-(2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙酮;

1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐。

12. 权利要求 11 的药物组合物, 其中所述式 I 化合物选自:

1R-{4-[4-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6R-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

其前药或者所述化合物或所述前药的可药用盐。

13. 权利要求12的药物组合物, 其中所述GABA激动剂是蝇蕈醇、

氟柳双胺、利鲁唑、巴氯芬、加巴喷丁、氨己烯酸、丙戊酸、噻加宾、拉莫三嗪、普加巴林、苯妥英、卡马西平、托吡酯、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐。

14. 权利要求 13 的药物组合物, 其中所述 GABA 激动剂是加巴喷丁、噻加宾、拉莫三嗪、苯妥英、卡马西平、托吡酯、普加巴林、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐。

15. 权利要求 1 的药物组合物在制备用于治疗哺乳动物中显示糖尿病并发症的状况的药物中的应用。

GABA 激动剂与山梨醇脱氢酶抑制剂的组合

本发明涉及 γ -氨基丁酸(GABA)激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐与山梨醇脱氢酶抑制剂(SDI)、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐的药物组合, 含有这样的组合的药盒, 以及使用这样的组合治疗患有下述疾病的哺乳动物, 包括人的方法: 糖尿病并发症, 特别是例如糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性微血管病、糖尿病性大血管病、白内障或足溃疡。本发明还涉及 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐与 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐的加和协同组合, 其中所述加和协同组合可用于治疗患有下述疾病的哺乳动物, 包括人: 糖尿病并发症, 特别是例如糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性微血管病、糖尿病性大血管病、白内障或足溃疡。

发明背景

GABA 是哺乳动物中枢神经系统中的主要抑制性神经递质。其受体已被分为两种主要类型。更常见的 GABA 受体亚型—GABA_A 受体是配体控制的 Cl⁻ 离子通道, 从突触前神经元释放 GABA 后该通道被打开。另一种受体 GABA_B 受体是 G 蛋白偶联受体家族的成员, 其既与生化路径偶联, 又与离子通道的调控偶联(Goodman 和 Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, New York, 9th Edition, (1996))。

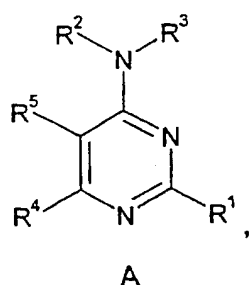
通过控制负的氯离子(Cl⁻)进入细胞内, GABA 抑制神经递质的突触前释放, 这是因为正电压极化脉冲所致。这样的抑制是极其常见的: 可在 60 - 80 % 的中枢神经系统神经元中发现 GABA 受体。GABA 受体的亚型可通过蘑菇毒素蝇蕈醇(GABA_A)以及镇痉药氨基酸巴氯芬(GABA_B)来激活。这些化合物直接模拟 GABA 对受体的作用。在几个

不同位点会发生 GABA 受体的别构易化作用；结合这些位点的化合物被用作镇静剂和抗焦虑剂。氟柳双胺是越过血/脑屏障进入中枢神经系统内之后降解成 GABA 的一种前药。氨己烯酸(γ -乙烯基-GABA)通过抑制 GABA-转氨酶(GABA-T)—在突触中降解 GABA 的酶来促进 GABA 的结合。

本领域众所周知的 GABA 激动剂包括蝇蕈醇、氟柳双胺、利鲁唑、巴氯芬、加巴喷丁(Neurontin[®])、氨己烯酸、丙戊酸、噻加宾(Gabitril[®])、拉莫三嗪(Lamictal[®])、普加巴林、苯妥英(Dilantin[®])、卡马西平(Tegretol[®])、托吡酯(Topamax[®])以及这些 GABA 激动剂的类似物、衍生物、前药和可药用盐。本领域技术人员根据本申请公开内容应当认识到，其它 GABA 激动剂也可用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒。已经公开了 GABA 激动剂可用于中枢神经系统病症例如癫痫、亨廷顿氏舞蹈病、脑缺血、帕金森氏病、迟发型运动障碍和痉挛的抗癫痫治疗。还已经公开了 GABA 激动剂可用作抗抑郁剂、抗焦虑剂和抗精神病剂。此外，已经公开了 GABA 激动剂可用于治疗疼痛。

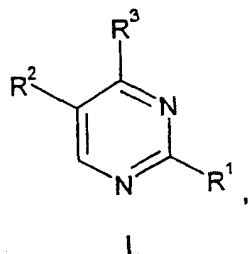
S. Ao 等人, Metabolism, 40, 77-87 (1991)已经表明了当药理性地降低神经果糖水平时，糖尿病大鼠的神经功能显著改善(根据神经传导速率)，并且与降低神经山梨醇水平相比，这样的改善与降低神经果糖水平相比更相关。N.E. Cameron 和 M.A. Cotter, Diabetic Medicine, 8, Suppl. 1, 35A-36A (1991)中报道了类似结果。在这两种情况下，使用较高剂量的醛糖还原酶抑制剂都降低了神经果糖水平，其中醛糖还原酶抑制剂了经由醛糖还原酶由葡萄糖形成山梨醇—果糖的一种前体。

普通转让的 U.S.专利 5,728,704 和 5,866,578 (引入本文以供参考)分别公开了式 A 化合物，



其中式 A 化合物中的 $R^1 - R^5$ 如所述专利中所定义。此外，U.S. 5,728,704 公开了山梨醇脱氢酶化合物具有治疗糖尿病并发症的用途。

普通转让的国际专利申请出版物 WO00/59510 (引入本文以供参考)公开了式 I 化合物，



其中式 I 化合物中的 $R^1 - R^3$ 如该申请中所定义。该申请公开了式 I 化合物具有治疗糖尿病并发症的用途。

发明概述

本发明涉及药物组合物，其中包含：

- a. 一定量的 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐；
- b. 一定量的 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐，和任选地
- c. 可药用赋形剂、载体或稀释剂。

本发明还涉及用于在哺乳动物中实现疗效的药盒，其中包含：

- a. 在第一单位剂型中的一定量的 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐和可药用赋形剂、载体或稀释剂；
- b. 在第二单位剂型中的一定量的 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐和可药用赋形剂、载体或稀释剂；和
- c. 容器。

本发明还涉及治疗需要治疗的哺乳动物的方法，包括给所述哺乳动物施用：

- (a) 一定量的第一化合物，所述第一化合物是 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐；和
- (b) 一定量的第二化合物，所述第二化合物是 SDI、其前药或者所述

SDI 或所述前药的可药用盐;

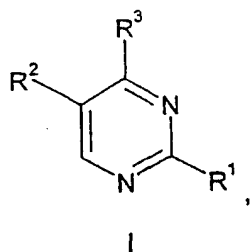
其中所述第一化合物和所述第二化合物分别任选且独立地与可药用赋形剂、载体或稀释剂一起给药。

本发明还涉及治疗需要治疗的哺乳动物的方法, 包括给所述哺乳动物施用包含下列组分的药物组合物:

- (a) 一定量的第一化合物, 所述第一化合物是 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐; 和
- (b) 一定量的第二化合物, 所述第二化合物是 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐; 和任选地
- (c) 可药用赋形剂、载体或稀释剂。

本发明方法包括治疗糖尿病并发症。可通过本发明方法治疗的糖尿病并发症特别包括糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性心脏病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性微血管病、糖尿病性大血管病、白内障和足溃疡。人是尤其优选的可通过本发明方法治疗的哺乳动物。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的优选的 SDI 是式 I 化合物,



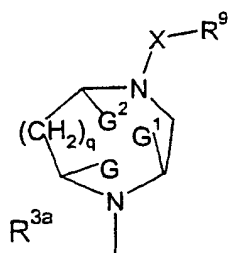
其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐, 其中

R^1 是甲酰基、乙酰基、丙酰基、氨基甲酰基或 $-C(OH)R^4R^5$;

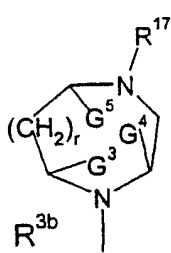
R^4 和 R^5 分别独立地为氢、甲基、乙基或羟基- (C_1-C_3) 烷基;

R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基;

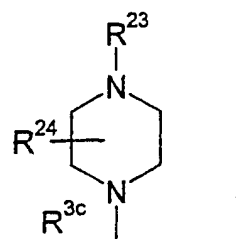
R^3 是下式所示基团



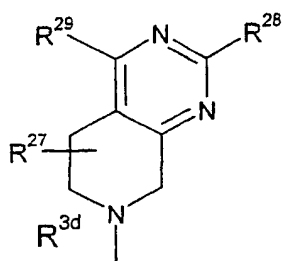
,



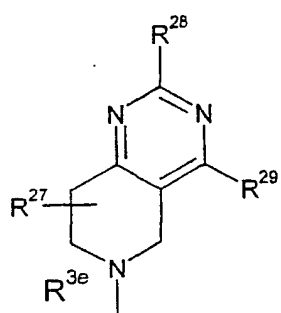
,



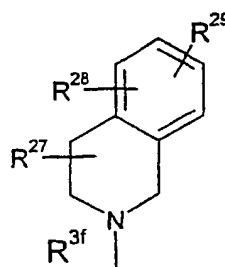
,



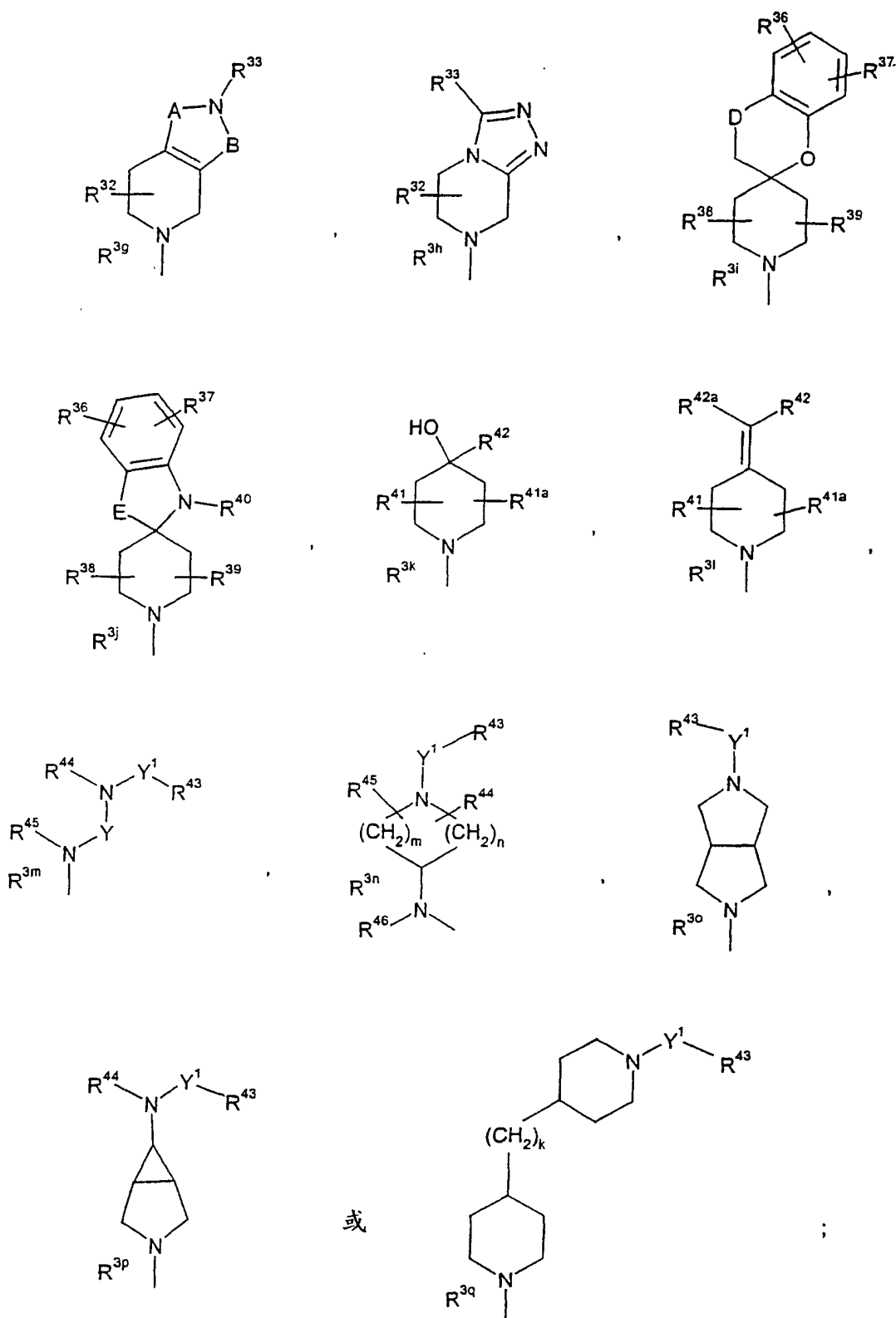
,



,



,



其中所述式 R^{3a} 基团还在环上被 R^6 、 R^7 和 R^8 取代；

所述式 R^{3b} 基团还在环上被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 取代；

G 、 G^1 和 G^2 是不相连的，并且分别是氢，且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或苯基，所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代：羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基，其中 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代； R^7 和 R^8 分别独立地为氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 连在一起，并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基，且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 连在一起，并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基，且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧基羰基、亚乙烯基羰基 (Vinylenyl carbonyl)、氧基 (C_1-C_4) 亚烷基羰基 [oxy (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl]、 (C_1-C_4) 亚烷基羰基、 (C_3-C_4) 烯基羰基、硫代 (C_1-C_4) 亚烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 亚烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 亚烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 亚烷基羰基；其中 X 定义中的所述氧基 (C_1-C_4) 亚烷基羰基、 (C_1-C_4) 亚烷基羰基、 (C_3-C_4) 烯基羰基和硫代 (C_1-C_4) 亚烷基羰基可分别任选且独立地被最高达 2 个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代； X 定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基可任选独立地在一个或两个亚乙烯基(vinylenyl)碳上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代；并且 X 定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 亚烷基羰基可任选被最高达 3 个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 独立地取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或 Ar^1 - (C_0-C_3) 亚烷基；条件是：当 $q = 0$ ，且 X 是共价键、氧基羰基或 (C_1-C_4) 亚烷基羰基时， R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar¹ 独立地为全饱和、部分饱和或全不饱和的任选具有最高达 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-8 元环,或由两个稠合的独立地部分饱和、全饱和或全不饱和的独立地任选具有最高达 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元环构成的二环,或者由三个稠合的独立地部分饱和、全饱和或全不饱和的独立地任选具有最高达 4 个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元环构成的三环,所述部分饱和、全饱和环或全不饱和单环、二环或三环任选具有一个或两个在碳上取代的氧代基或一个或两个在硫上取代的氧代基;

Ar 和 Ar¹ 可任选在碳或氮上,在 1 个环上(如果其是单环),在 1 个或 2 个环上(如果其是二环),在 1 个、2 个或 3 个环上(如果其是三环)被总共最高达 4 个独立地选自 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基独立地取代;其中 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 分别是独立的,并且分别独立地为卤素、甲酰基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)亚烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄)烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄)烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄)烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄)烷基羰基酰氨基、(C₃-C₇)环烷基羰基酰氨基、苯基羰基酰氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氰基、苯并咪唑基、氨基、苯胺基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基硫基(pyridylsulfanyl)、呋喃基、8-(C₁-C₄)烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、硫代苯氧基、(C₁-C₄)烷基硫基((C₁-C₄)alkylsulfanyl)、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₃-C₇)环烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基硫基、呋喃基、硫代苯氧基、苯胺基和苯氧基可任选被最高达 3 个独立地选自下列的取代基取代: 羟

基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的所述吗啉基可任选被最高达 2 个独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基取代；R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的所述吡咯烷基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基取代：羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的所述哌嗪基可任选被最高达 3 个独立地选自下列的取代基取代：(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的所述三唑基可任选被下列取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的所述四唑基可任选被羟基-(C₂-C₃)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基取代；并且在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴定义中的在所述哌嗪上任选被取代的所述苯基和吡啶基可任选被最高达 3 个下列取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；或者

R¹¹和 R¹²在相邻碳上连在一起，并且一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-，且 R¹³和 R¹⁴是不相连的，并分别独立地为氢或(C₁-C₄)烷基；

p 是 1、2 或 3；

R¹⁵和 R¹⁶是不相连的，并且分别独立地为氢、任选被最高达 5 个氟取

代的(C₁-C₄)烷基;或者 R¹⁵和 R¹⁶是不相连的, R¹⁵是氢,且 R¹⁶是(C₃-C₆)环烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基;或者 R¹⁵和 R¹⁶是相连的,并且一起是(C₃-C₆)亚烷基;

G³、G⁴和 G⁵是不相连的,并且分别是氢; r 是 0; R¹⁸是氢、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基或苯基,所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代:羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中 R⁶定义中的所述(C₁-C₄)烷基和 R⁶定义中的所述(C₁-C₄)烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代; R¹⁹和 R²⁰分别独立地为(C₁-C₄)烷基;或者

G³、G⁴和 G⁵是不相连的,并且分别是氢; r 是 1; R¹⁸是氢、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基或苯基,所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代:羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基,其中 R⁶定义中的所述(C₁-C₄)烷基和 R⁶定义中的所述(C₁-C₄)烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代; R¹⁹和 R²⁰分别独立地为氢或(C₁-C₄)烷基;或者

G³和 G⁴连在一起,并且一起是(C₁-C₃)亚烷基; r 是 0 或 1; 且 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和 G⁵是氢;或者

G⁴和 G⁵连在一起,并且一起是(C₁-C₃)亚烷基; r 是 0 或 1; 且 R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和 G³是氢;

R¹⁷是 SO₂NR²¹R²²、CONR²¹R²²、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基羰基、Ar²-羰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、Ar²-磺酰基、Ar²-亚磺酰基和(C₁-C₆)烷基;

R²¹和 R²²是不相连的,并分别独立地选自氢、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基和 Ar²-(C₀-C₄)亚烷基;或者

R²¹和 R²²与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂萘基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环

[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘基、1,2,3,4-四氢异喹啉基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的所述氮杂环丁烷基可任选被1个选自下列的取代基独立地取代: 羟基、氨基、羧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、氮杂萘基可任选被最高达2个独立地选自下列的取代基独立地取代: 羟基、氨基、羧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的所述吗啉基可任选被最高达2个独立地选自下列的取代基独立地取代: 羧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的所述哌嗪基可任选被最高达3个独立地选自下列的取代基独立地取代: 苯基、吡啶基、(C_1 - C_4)烷氧基羰基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的所述1,2,3,4-四氢异喹啉基和所述5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基可任选被最高达3个独立地选自下列的取代基独立地取代: 羟基、氨基、卤素、羧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘基可任选被最高达4个独立地选自下列的取代基取代: 羟基、氨基、卤素、羧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基; R^{21} 和 R^{22} 定义中的在所述哌嗪上任选被取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基可任选被最高达3个选自下列的取代基取代: 羟基、氨基、羧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达5个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基;

Ar^2 独立地与上文中关于 Ar 和 Ar^1 的定义相同;

所述 Ar^2 与上文中 Ar 和 Ar^1 一样任选独立地被取代;

R^{23} 是 $CONR^{25}R^{26}$ 或 $SO_2R^{25}R^{26}$, 其中 R^{25} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 $Ar^3-(C_0-C_4)$ 亚烷基, 且 R^{26} 是 $Ar^3-(C_0-C_4)$ 亚烷基; 条件是: 当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时, 则 R^{23} 不能是其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 且 R^{26} 是 Ar^3 的 $CONR^{25}R^{26}$;

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或苯基, 所述苯基可任选被最高达 3 个下列基团独立地取代: 羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基, 其中 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基可任选且独立地被最高达 5 个氟取代;

Ar^3 独立地与上文中关于 Ar 和 Ar^1 的定义相同;

所述 Ar^3 与上文中 Ar 和 Ar^1 一样任选独立地被取代;

R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基;

R^{28} 和 R^{29} 分别独立地为氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、硫代苯氧基、 $SO_2NR^{30}R^{31}$ 、 $CONR^{30}R^{31}$ 或 $NR^{30}R^{31}$; R^{28} 和 R^{29} 定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基可任选被最高达 2 个下列取代基取代: 羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; R^{28} 和 R^{29} 定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和硫代苯氧基可任选被最高达 3 个下列取代基取代: 羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基;

R^{30} 和 R^{31} 分别独立地为氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或苯基, 所述苯基可任选被最高达 3 个下列取代基取代: 羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; 或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮原子一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基； R^{30} 和 R^{31} 定义中的所述吡咯烷基和哌啶基可任选被最高达 2 个下列取代基取代：羟基、氨基、羟基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基； R^{30} 和 R^{31} 定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基可任选被最高达 3 个下列取代基取代：羟基、氨基、羟基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基羰基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基； R^{30} 和 R^{31} 定义中的所述吗啉基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基取代：羟基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

A 是任选被氢或(C_1 - C_4)烷基取代的 N，且 B 是羰基；或者

A 是羰基，且 B 是任选被氢或(C_1 - C_4)烷基取代的 N；

R^{32} 是氢或(C_1 - C_4)烷基；

R^{33} 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠄎基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基(quinoxanlyl)、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基； R^{33} 定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠄎基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基可任选被最高达 3 个下列取代基取代：苯基、苯氧基、 $NR^{34}R^{35}$ 、卤素、羟基、羟基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基-(C_1 - C_4)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

R^{34} 和 R^{35} 分别独立地为氢、(C_1 - C_4 烷基)、苯基或苯基磺酰基； R^{34} 和 R^{35} 定义中的所述苯基和苯基磺酰基可任选被最高达 3 个下列基团取代：卤素、羟基、任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C_1 - C_4)烷氧基；

D 是 CO、CHOH 或 CH_2 ；

E 是 O、NH 或 S；

R^{36} 和 R^{37} 是不相连的, 并且分别独立地为氢、卤素、氟基、羟基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二- (C_1-C_6) 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉代、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 Ar^4 、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基;

R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 分别独立地为氢或 (C_1-C_4) -烷基;

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 所述 Ar^4 可任选被最高达 3 个下列基团取代: 羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基;

R^{36} 和 R^{37} 在相邻碳原子上连接, 并且一起是 $-O-(CH_2)_t-O-$;

t 是 1、2 或 3;

Y 是 (C_2-C_6) 亚烷基;

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 分别独立地为氢或 (C_1-C_4) 烷基;

m 和 n 分别独立地为 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 之和为 2、3 或 4;

k 是 0、1、2、3 或 4;

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧基羰基;

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 亚烷基、 $NR^{47}R^{48}$ 或任选被 1 - 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基; 条件是: 当 Y^1 是共价键或氧基羰基时, R^{43} 不是 $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} 和 R^{48} 是不相邻的, 并且分别独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 亚烷基; 或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂萘基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基; R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述氮杂环丁烷基可任选被 1 个下列取代基取代: 羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基; R^{47} 和 R^{48} 定义中的所述吡

咯烷基、哌啶基和氮杂萘基可任选被最高达 2 个下列取代基取代：羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R⁴⁷和 R⁴⁸定义中的所述吗啉基可任选被最高达 2 个独立地选自下列的取代基取代：羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；R⁴⁷和 R⁴⁸定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢异喹啉基和 5,6,7,8-四氢 [4,3-d]嘧啶基可任选被最高达 3 个下列取代基取代：羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；并且 R⁴⁷和 R⁴⁸定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘基可任选被最高达 4 个下列取代基取代：羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；

Ar⁵独立地与上文中关于 Ar 和 Ar¹的定义相同；

所述 Ar⁵与上文中 Ar 和 Ar¹一样任选独立地被取代；

R⁴²和 R^{42a}独立地为氢、(C₃-C₇)环烷基、Ar⁶-(C₀-C₃)亚烷基、Ar⁶-(C₂-C₄)烯基、Ar⁶-羰基或任选被最高达 5 个氟取代的(C₁-C₆)烷基；

Ar⁶独立地与上文中关于 Ar 和 Ar¹的定义相同；

所述 Ar⁶与上文中 Ar 和 Ar¹一样任选独立地被取代；且

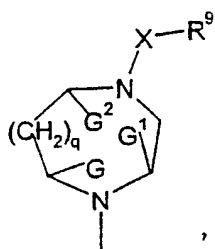
R⁴¹和 R^{41a}独立地为氢或(C₁-C₄)烷基。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的更优选的 SDI 是定义如下的上述式 I 化合物、其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐，其中

R¹是 C(OH)R⁴R⁵，其中 R⁴和 R⁵分别独立地为氢或甲基；

R²是氢；

R³是



其中所述 R^3 被 R^6 、 R^7 或 R^8 取代;

G 、 G^1 和 G^2 是不相连的, 并且分别是氢, 且 R^6 是氢或 (C_1-C_4) 烷基;

R^7 和 R^8 分别独立地为氢或 (C_1-C_4) 烷基; 或者

G 和 G^1 连在一起, 并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基, 且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢; 或者

G^1 和 G^2 连在一起, 并且一起是 (C_1-C_3) 亚烷基, 且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢;

q 是 0 或 1;

X 是共价键、氧基羰基、亚乙烯基羰基、氧基 (C_1-C_4) 亚烷基羰基、硫代 (C_1-C_4) 亚烷基羰基或亚乙烯基磺酰基; X 定义中的所述亚乙烯基羰基和所述亚乙烯基磺酰基可任选在一个或两个亚乙烯基碳上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代; X 定义中的所述氧基 (C_1-C_4) 亚烷基羰基和所述硫代 (C_1-C_4) 亚烷基羰基可任选被最高达 2 个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代;

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 亚烷基或任选被最高达 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基;

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌啉基、萘啶基 (naphthyridinyl)、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、𫏊𫏇基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、𫏇𫏇基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (furopyridyl)、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯

并嘧啶基、呋喃并嘧啶基(fuopyrimidyl)、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基(fuopyrazinyl)、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基(fuopyridazinyl)、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异噁唑并哒嗪基或异噻唑并哒嗪基；且

所述 Ar^1 可如式 I 化合物的变量的定义中所述任选被取代。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的仍然更优选的 SDI 是定义如下的上述式 I 化合物、其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐，其中

X 是共价键、氧基羰基或亚乙烯基羰基，其中所述亚乙烯基羰基可任选在一个或两个亚乙烯基碳上被 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苄基或 Ar 取代；

R^9 是 $\text{Ar}^1\text{-(C}_0\text{-C}_4\text{)}$ 亚烷基；

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、噁唑并嘧啶基或噻唑并嘧啶基；且

所述 Ar^1 可如式 I 化合物的变量的定义中所述任选被取代。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的仍然更优选的 SDI 是定义如下的上述式 I 化合物、其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐，其中

R^2 是氢；

R^4 是氢或甲基；

R^5 是甲基；

G、 G^1 和 G^2 是氢；

R^6 和 R^7 分别独立地为氢或甲基；

R⁸ 是氢。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的特别优选的 SDI 包括：

R-(4-(1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4,4']联吡啶-1-基)-嘧啶-2-基)乙醇；

呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮；

(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮；

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮；

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基-甲酮；

呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮；

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯；

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 2-甲基-吡啶-3-基酯；

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 5-氯-吡啶-3-基酯；

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 6-甲基-吡啶-3-基酯；

(E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮；

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇；

1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-4-[4-(4-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[4-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-乙氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪

-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-乙基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酮;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6R-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-喹啶啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R*,6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1-(4-{4-(2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙酮;

1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的更特别优选的 SDI 包括:

1R-{4-[4-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酮;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6R-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{2R,6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟基甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

其前药以及所述化合物和所述前药的可药用盐。

用于本发明组合、药物组合物、方法和药盒的优选的 GABA 激动剂包括: 蝇蕈醇、氟柳双胺、利鲁唑、巴氯芬、加巴喷丁(Neurontin[®])、氨己烯酸、丙戊酸、噻加宾(Gabitril[®])、拉莫三嗪(Lamictal[®])、普加巴林、苯妥英(Dilantin[®])、卡马西平(Tegretol[®])、托吡酯(Topamax[®])、其前药以及所述 GABA 激动剂和所述前药的可药用盐。

用于本发明组合、药物组合物、方法和药盒的更优选的 GABA 激动剂包括: 加巴喷丁、噻加宾、拉莫三嗪、苯妥英、卡马西平、托吡酯、普加巴林、其前药以及所述 GABA 激动剂和所述前药的可药用盐。

用于本发明组合、药物组合物、方法和药盒的特别优选的 GABA 激动剂是普加巴林、其前药或者所述普加巴林或所述前药的可药用盐。

用于本发明组合、药物组合物、方法和药盒的另一特别优选的 GABA 激动剂是加巴喷丁、其前药或者所述加巴喷丁或所述前药的可药用盐。

发明详述

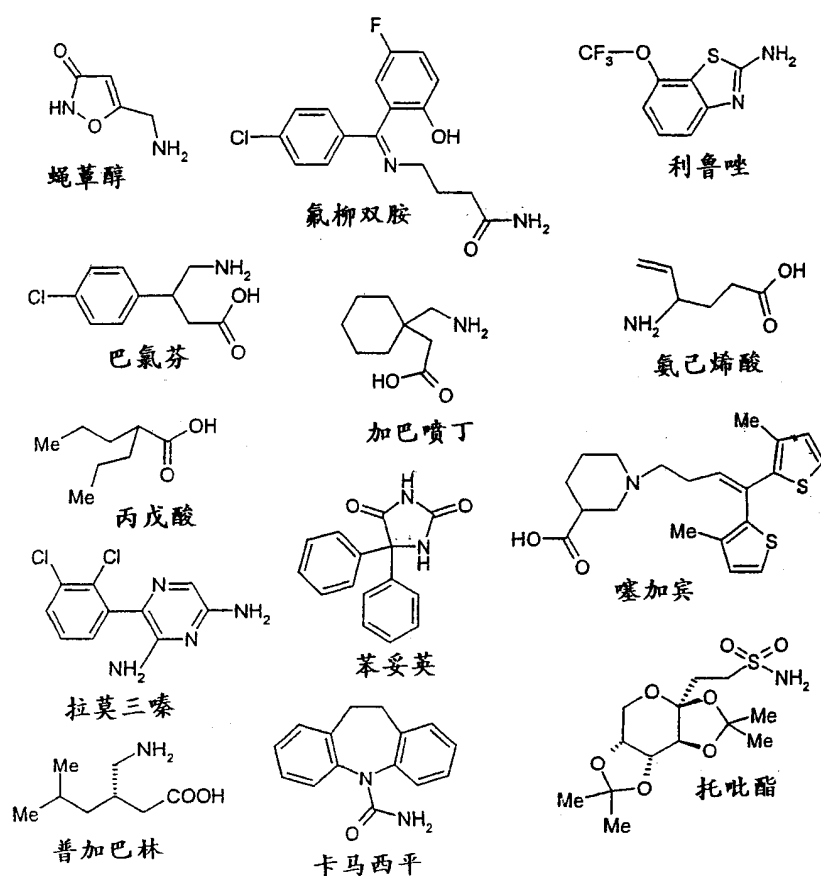
本发明的组合包括两种活性组分：GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐与 SDI、其前药或者所述 SDI 或所述前药的可药用盐。本发明的组合可任选包括可药用赋形剂、载体或稀释剂。

本发明组合的第一组分是 GABA 激动剂、其前药或者所述 GABA 激动剂或所述前药的可药用盐。当在本申请说明书和权利要求中使用术语“GABA”与术语“ γ -氨基丁酸”同义。这些术语在整个说明书和权利要求书中可交换地使用。

适用于本发明的 GABA 激动剂包括：蝇蕈醇、氟柳双胺、利鲁唑、巴氯芬、加巴喷丁(Neurontin[®])、氨基烯酸、丙戊酸、噻加宾(Gabitril[®])、拉莫三嗪(Lamictal[®])、普加巴林、苯妥英(Dilantin[®])、卡马西平(Tegretol[®])、托吡酯(Topamax[®])、其前药以及所述 GABA 激动剂和所述前药的可药用盐。本领域技术人员根据本申请公开内容应当认识到，其它 GABA 激动剂也可用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒。

优选的 GABA 激动剂的结构如下面的方案 I 所示。

方案 I



本文所公开的 GABA 激动剂是通过本领域技术人员众所周知的方法制得的。具体来说, 下列专利和专利申请举例说明了可用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的 GABA 激动剂, 并描述了制备这些 GABA 激动剂的方法: U.S. 3,242,190 (具体地, 蝇蕈醇); U.S. 4,094,992 (具体地, 氟柳双胺); U.S. 4,370,338 (具体地, 利鲁唑); U.S. 3,471,548 (具体地, 巴氯芬); U.S. 4,024,175 (具体地, 加巴喷丁); U.S. 3,960,927 (具体地, 氨己烯酸); U.S. 5,010,090 (具体地, 噻加宾); U.S. 4,602,017 (具体地, 拉莫三嗪); U.S. 6,028,214 (具体地, 普加巴林); U.S. 2,409,754 (具体地, 苯妥英)和 U.S. 4,513,006 (具体地, 托吡酯)。丙戊酸是按照 Carraz 等人, *Therapie*, 1965, 20, 419 中描述的方法制得的。

所有 SDI 都可用作本发明的组合、药物组合物、方法和药盒中的一种活性组分。上述式 A 化合物可按照 U.S. 5,728,704 和/或 U.S. 5,866,578 中描述的方法制得。

本发明式 I SDI 一般可通过包括化学领域中已知方法在内的方法制得。本发明式 I SDI 是按照国际专利申请出版物 WO00/59510 中描述的方法制得的, 该专利引入本文以供参考。

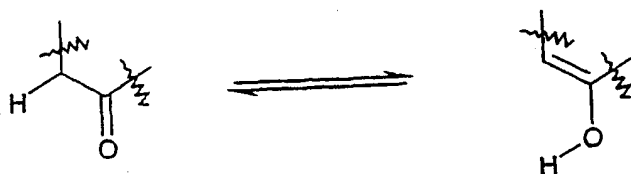
应当认识到, 用于本发明药物组合物、方法和药盒的一些 GABA 激动剂和 SDI 含有游离羧酸或游离胺基团作为其化学结构的一部分。因此, 本发明包括这些羧酸或胺基团的可药用盐。术语“可药用盐”包括可药用酸加成盐和可药用阳离子盐。术语“可药用阳离子盐”是定义但不限于例如下述的盐: 碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、铝盐、铵盐, 与有机胺成的盐, 所述有机胺是例如苺星(N,N'-二苺基乙二胺)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)、苺明(N-苺基苺乙基胺)、二乙胺、哌嗪、氨丁三醇(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)和普鲁卡因。术语“可药用酸加成盐”是定义但不限于例如下述的盐: 盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、乙酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)和对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)。

含有游离羧酸的 GABA 激动剂或 SDI 的可药用阳离子盐可通过将游离酸形式的 GABA 激动剂或 SDI 与合适的碱、通常 1 当量碱在共溶剂中反应来方便地制得。典型的碱是氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氯化钠、甲醇钾、氢氧化镁、氢氧化钙、苺星、胆碱、二乙醇胺、哌嗪和氨丁三醇。通过浓缩至干或加入非溶剂来分离盐。在许多情况下，盐优选这样制得：将酸的溶液与不同的阳离子盐(例如乙基己醇钠或乙基己醇钾、油酸镁)的溶液混合，使用能从其中沉淀出所需阳离子盐的溶剂(例如乙酸乙酯)，或者可通过浓缩和/或加入非溶剂来分离出盐。

含有游离胺基的 GABA 激动剂或 SDI 的可药用酸加成盐可通过将游离碱形式的 GABA 激动剂或 SDI 与合适的酸反应来方便地制得。当盐是一元酸的盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐)、二元酸的氢形式的盐(例如硫酸氢盐、琥珀酸盐)或三元酸的二氢形式的盐(例如磷酸二氢盐、柠檬酸盐)时，使用至少 1 摩尔当量、通常摩尔过量的酸。然而，当需要这样的盐是例如硫酸盐、半琥珀酸盐、磷酸氢盐或磷酸盐时，通常使用适当且精确化学当量的酸。通常将游离碱和酸在能从其中沉淀出所需盐的共溶剂中混合，或者可通过浓缩和/或加入非溶剂来分离出盐。

术语“前药”是指给药后通过化学或生理过程在体内释放出药物的药物前体(例如在生理 pH 下或经由酶的作用前药转化成所需的药物形式)。用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的 GABA 激动剂和 SDI 都可以作为前药制得。前药的制备是简单的，并且可用本领域技术人员众所周知的方法进行。所有这样的前药都在本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的范围内。

化学领域技术人员还应当认识到，在本发明范围内的一些化合物可以以互变异构形式存在，即在两种异构体之间存在平衡，这两种异构体彼此处于快速平衡中。互变异构现象的一个常见实例是酮-烯醇互变异构现象，即



可作为互变异构体存在的化合物的实例包括羟基吡啶、羟基嘧啶和羟基喹啉。其它实例是本领域技术人员所认识的。所有这样的互变异构体及其混合物都包括在本发明内。

化学领域技术人员还应当认识到，在本发明范围内的一些化合物可以以两性离子的形式使用，即一些化合物含有胺部分和羧酸部分，根据溶液的 pH，其可以作为游离胺和游离羧酸或其中胺被质子化以形成铵离子且羧酸去质子化以形成羧酸根离子的两性离子形式存在。所有这样的两性离子都包括在本发明内。

此外，用于本发明组合的 GABA 激动剂、其前药以及所述 GABA 激动剂和所述前药的可药用盐可作为水合物或溶剂化物存在。另外，用于本发明组合的 SDI、其前药以及所述 SDI 和所述前药的可药用盐也可以作为水合物或溶剂化物存在。所述水合物和溶剂化物也在本发明范围内。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的 SDI 的山梨醇脱氢酶抑制活性可依据本领域技术人员众所周知的方法，特别是在普通转让的国际专利申请出版物 WO 00/59510 中公开的方法来测定。测定用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的 GABA 激动剂的 GABA 激动活性的方法是众所周知的，并且可通过公开在例如 Janssens de Verebeke, P.等人, *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261 (1982), Loscher, W., *Biochem. Pharmacol.*, 31,837-842, (1982)和/或 Philips, N.等人, *Biochem. Pharmacol.*, 31,2257-2261 中的方法进行。

证实 SDI、其前药以及所述 SDI 和所述前药的可药用盐与 GABA 激动剂、其前药以及所述 GABA 激动剂和所述前药的可药用盐治疗糖尿病并发症的有效性的上述测定还提供了可比较本发明化合物它们自己的活性以及比较本发明化合物与其它已知化合物的活性的手段。这些比较的结果可用于确定用于治疗这些疾病的在包括人在内的哺乳动

物中的剂量水平。

本发明包含 GABA 激动剂和 SDI 的药物组合物的作用可通过使用一个或多个出版的本领域众所周知的糖尿病并发症模型来测定。本发明药物组合物可特别用于预防、减轻(其发展)或逆转在糖尿病患者中发现的神经功能不足,因此可特别用于治疗糖尿病性神经病。这可通过例如测定标志例如神经传导速率、神经幅度、定量感觉测试、自主功能测试和形态改变来证实。可通过类似于在 *Diabetologia*, 1992, Vol. 35, p. 12-18 和 1994, Vol. 37, p. 651-663 中描述的实验。

用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的 SDI、特别是式 I 化合物及其可药用盐一般是以约 0.001 - 约 100 mg/kg 被治疗个体的体重/天、优选约 0.01 mg/kg - 约 10 mg/kg 的剂量施用,每天给药一次或分几次给药。然而,根据所治疗个体的病症,可能必须对剂量作某些改变。在任何情况下都将由负责给药的人决定个体的适当剂量。

下述剂量以及在说明书和权利要求中提出的其它剂量是针对平均体重为约 65 kg - 约 70 kg 的人而言的。根据个体的病历,医师将能够很容易确定出体重在 65 kg - 70 kg 范围之外的个体所需的剂量。在本说明书以及权利要求书中提及的所有剂量都是日剂量。

依据本发明,用于本发明的组合、药物组合物、方法和药盒的上述 GABA 激动剂一般是以约 4 mg/kg 被治疗个体的体重/天 - 约 60 mg/kg 被治疗个体的体重/天的剂量施用,每天给药一次或分几次给药。然而,根据所治疗个体的病症,可能必须对剂量作某些改变。在任何情况下都将由负责给药的人决定个体的适当剂量。特别是,当在本发明中用作 GABA 激动剂时,普加巴林以约 300 mg - 约 1200 mg/天的剂量给药;加巴喷丁以约 600 mg - 约 3600 mg/天的剂量给药。

本领域技术人员应当认识到,游离碱形式或其它盐形式的上述 GABA 激动剂和 SDI 可用于本发明。对于这些其它形式的游离碱形式或其它盐形式的特定 GABA 激动剂或 SDI,剂量的计算可通过使用所涉及物质的分子量的简单比例来容易地完成。

对于口服给药,药物组合物可呈溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶

囊、粉剂等形式。含有各种赋形剂例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂使用种种不同的崩解剂例如淀粉，优选土豆淀粉或木薯淀粉和一些复合的硅酸盐，以及粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，润滑剂例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉对于制片经常是非常有用的。相似类型的固体组合物也在软和硬填充明胶胶囊中用作填充剂；对于这种情况，优选的物质还包括乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇。当需要含水悬浮液和/或酞剂来口服给药时，可将本发明化合物与各种甜味剂、矫味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及稀释剂例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其种种类似组合混合。

本发明组合还可以在控释制剂例如缓释制剂或速释制剂中施用。本发明组合的这些控释制剂可用本领域技术人员众所周知的方法制得。给药方法可由临床医师或其它本领域技术人员在评价个体的病症和需要之后决定。

本发明组合还可以以非胃肠道形式给药。对于非胃肠道给药，可使用在芝麻油或花生油或水性丙二醇中的溶液，以及相应的水溶性盐的无菌水溶液。如果需要的话，可将这样的水溶液适当地缓冲，并且首先用足够的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。这些水溶液尤其适于静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射用。对于这种情况，所用的无菌水介质非常易于通过本领域技术人员众所周知的标准技术获得。

用一定量活性组分制备各种药物组合物的方法是已知的，或者根据本申请公开内容，对于本领域技术人员来说是显而易见的。参见 **Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)**。

本发明药物组合物可含有 0.1% - 95%、优选 1% - 70% 的本发明化合物。在任何情况下，欲施用的组合物或制剂将含有其量能有效地治疗受治疗个体的病症或疾病的本发明化合物。

两种不同的本发明化合物可同时给药或以任意顺序依次给药，或者作为包含 SDI 和 GABA 激动剂的上述单一药物组合物给药。

因为本发明有一个方面涉及用分开给药的活性组分的组合治疗本

文所述的疾病/病症，所以本发明还涉及以药盒形式组合分隔的药物组合物。本发明药盒包含两种分隔的药物组合物：SDI、其前药或者所述SDI或前药的可药用盐，和GABA激动剂、其前药或者所述GABA或前药的可药用盐。药盒包含用于装分隔的组合物的容器例如分开的小瓶或分开的箔包装。药盒一般包含施用分隔的组分的说明书。当分隔的组分优选以不同剂型施用(例如口服和非胃肠道给药)，以不同给药间隔施用，或者当需要由处方医生确定组合的各个组分的准确剂量时，药盒形式是特别有利的。

这样的药盒的一个实例是所谓的硬质泡沫塑料衬垫包装。硬质泡沫塑料衬垫包装是包装工业众所周知的，并且被广泛用于单位药物剂型(片剂、胶囊等)的包装。硬质泡沫塑料衬垫包装一般由覆盖着优选透明的塑料材料箔的较坚硬材料的薄片构成。在包装加工期间，在塑料箔中形成凹陷。凹陷具有欲包装片剂或胶囊的大小和形状。然后，将片剂或胶囊置于凹陷中，在与形成凹陷的方向相反的箔面上用塑料箔将较坚硬材料的薄片密封。结果片剂或胶囊被密封在塑料箔与薄片之间的凹陷中。薄片的强度优选是这样的，通过用手在凹陷上施加压力，由此在薄片的凹陷处形成开口，可将片剂或胶囊从硬质泡沫塑料衬垫包装中取出。然后可经由所述开口取出片剂或胶囊。

可能希望给药盒提供记忆帮助，例如呈与片剂或胶囊相邻的数字形式，由此数字与应当服用所指定的片剂或胶囊的用药方案的天数一致。这样的记忆帮助的另一实例是在卡片上印刷的日历，例如如下“第一周，星期一、星期二...等等...，第二周，星期一、星期二...”等。记忆帮助的其他变型应当是显而易见的。“日剂量”可以是在给定日子服用的一个片剂或胶囊或几粒烷基或胶囊。还可以这样，SDI的日剂量可由一个片剂或胶囊组成，而GABA激动剂的日剂量可由几个片剂或胶囊组成，反之亦然。记忆帮助应当反映这一点。

在本发明的另一个具体实施方案中，提供设计用来以其预期使用顺序配送日剂量、每次配送一个剂量的配送器。优选给配送器装配上记忆帮助，以进一步与给药方案一致。这样的记忆帮助的一个实例是

指明已配送的日剂量数目的机械计数器。这样的记忆帮助的另一个实例是电池驱动的微芯片存储器，该存储器与液晶读数器或可发声提醒信号连接，其例如读出已经施用的最后一个日剂量和/或在将要施用下一个剂量时提醒人们。

应当理解，本发明不限于本文所述的特定实施方案，但是可在不背离由权利要求书所限定的本发明实质和范围的情况下对其作各种改变和改进。