

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/55

A61K 31/395

A61P 3/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02816310.9

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1655792A

[22] 申请日 2002.8.9 [21] 申请号 02816310.9

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 22 [33] DE [31] 10140169. 8

[32] 2001. 8. 31 [33] DE [31] 10142456. 6

[86] 国际申请 PCT/EP2002/008908 2002. 8. 9

[87] 国际公布 WO2003/018024 德 2003. 3. 6

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 20

[71] 申请人 安万特医药德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 H·格隆比克 W·弗里克

H-L·舍费尔 W·克雷默

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

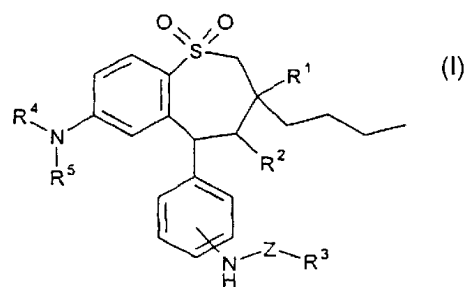
代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 4 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 1,4-苯并硫杂萘-1,1-二氧化物
衍生物与其它活性成分的组合产物
及其用途

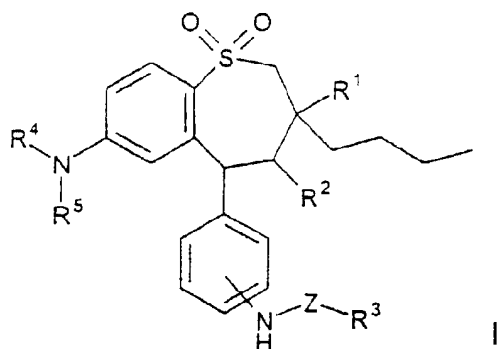
[57] 摘要

本发明涉及这样的物质混合物，其包含基团具有指定含义的式 I 的丙醇胺衍生物、其生理学可接受的盐和具有生理学功能的衍生物以及其它活性物质。



ISSN 1008-4274

1. 包含式 I 的化合物、其可药用盐或其具有生理功能的衍生物和其它活性成分的物质组合物:



其中

R^1 为甲基、乙基、丙基、丁基;

R^2 为 H、OH、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基;

R^3 为糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基, 其中糖残基、二糖残基、三糖残基或四糖残基任选地被糖保护基团一次或多次取代; 或

为氨基酸残基、二氨基酸残基、三氨基酸残基、四氨基酸残基, 其中氨基酸残基、二氨基酸残基、三氨基酸残基或四氨基酸残基任选地被氨基酸保护基团一次或多次取代;

R^4 为甲基、乙基、丙基、丁基;

R^5 为甲基、乙基、丙基、丁基;

Z 为 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-NH-、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-O-、 $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -烷基- $(C=O)_m$ 、共价键;

n 为 0 或 1;

m 为 0 或 1。

2. 权利要求 1 中所述的物质及其生理可耐受的酸加成盐的组合物, 其中式 I 的含义为

R^1 为乙基、丙基、丁基;

R^2 为 H、OH、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基;

R^3 为糖残基、二糖残基, 其中糖残基或二糖残基任选地被糖保护基团一次或多次取代; 或

为氨基酸残基、二氨基酸残基, 其中氨基酸残基或二氨基酸残基任选地被氨基酸保护基团一次或多次取代;

R^4 为甲基、乙基、丙基、丁基;

R^5 为甲基、乙基、丙基、丁基;

Z 为 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-NH-、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-O-、 $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -烷基- $(C=O)_m$ 、共价键;

n 为 0 或 1;

m 为 0 或 1。

3. 权利要求 1 或 2 的物质及其生理可耐受的酸加成盐的组合物, 其中式 I 的化合物为

R^1 为乙基;

R^2 为 OH;

R^3 为糖残基, 其中糖残基任选地被糖保护基团一次或多次取代; 或

为二氨基酸残基, 其中二氨基酸残基任选地被氨基酸保护基团一次或多次取代;

R^4 为甲基;

R^5 为甲基;

Z 为 $-(C=O)-C_0-C_4$ -烷基、共价键。

4. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的物质组合物, 其包含一种或多种抗糖尿病药、降血糖活性成分、HMG- C_0A 还原酶抑制剂、

胆固醇吸收抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂、PPAR α/γ 激动剂、贝特类、MTP 抑制剂、胆酸吸收抑制剂、CETP 抑制剂、聚合性胆酸吸附剂、LDL 受体诱导剂、ACAT 抑制剂、抗氧化剂、脂蛋白脂肪酶抑制剂、ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、脂蛋白(a)拮抗剂、脂酶抑制剂、胰岛素类、磺酰脲类、双胍类、美格列奈类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、作用于 β 细胞的 ATP 依赖性钾通道的活性成分、CART 激动剂、NPY 激动剂、MC4 激动剂、食欲素激动剂、H3 激动剂、TNF 激动剂、CRF 激动剂、CRF BP 拮抗剂、urocortin 激动剂、 β 3 激动剂、MSH (促黑激素) 激动剂、CCK 激动剂、血清素再摄取抑制剂、混合的血清素能和去甲肾上腺素能化合物、5HT 激动剂、蛙皮素激动剂、甘丙肽拮抗剂、生长激素、释放生长激素的化合物、TRH 激动剂、解偶联蛋白 2 或 3 调节剂、瘦素激动剂、DA 激动剂 (溴隐亭、Doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂、PPAR 调节剂、RXR 调节剂或 TR- β 激动剂或苯异丙胺作为其它活性成分。

5. 权利要求 1 至 4 中任意一项所述的物质组合物,其包含一种或多种使脂类代谢正常化的化合物作为其它活性成分。

6. 权利要求 1 至 5 中任意一项所述的物质组合物,其包含选自以下的、使脂类代谢正常化的化合物作为其它活性成分: 他汀类、格列酮类、PPAR α 激动剂、消胆胺、考来替泊、cholesolvam、吸附树脂、贝特类、吉非罗齐、胆固醇吸收抑制剂、依替米贝、tiqueside、pamaqueside、CETP 抑制剂、MTP 抑制剂、LDL 受体诱导剂、脂酶抑制剂、奥利司他。

7. 权利要求 1 至 6 中任意一项所述的物质组合物,其包含胆固醇吸收抑制剂作为其它活性成分。

8. 权利要求 7 所述的物质组合物,其包含依替米贝、tiqueside 或 pamaqueside 作为其它活性成分。

9. 权利要求 1 至 6 中任意一项所述的物质组合物,其包含

Caromax[®]作为其它活性成分。

10. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的物质组合物作为药物的用途，用于预防或治疗脂类代谢紊乱或代谢综合征。

11. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的物质组合物作为药物的用途，用于预防或治疗高脂血症。

12. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的物质组合物作为药物的用途，用于预防或治疗动脉硬化表现。

13. 将权利要求 1 至 3 中任意一项所述的式 I 的化合物与至少一种其它活性成分联合施用的方法，其包括在时间上靠近地，优选地在 10 分钟内，施用式 I 的化合物和至少一种其它活性成分。

14. 将权利要求 1 至 3 中任意一项所述的式 I 的化合物与至少一种其它活性成分联合作为预防或治疗脂类代谢紊乱的药物施用的施用方法，其包括在时间上靠近地，优选地在 10 分钟内，施用式 I 的化合物和至少一种其它活性成分。

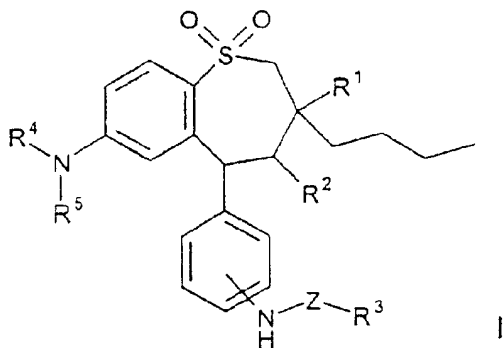
15. 制备权利要求 1 至 8 中任意一项所述的物质组合物的方法，其包括将活性成分和药学上合适的载体混合，并将此混合物转化成一种适于施用的形式。

1,4-苯并硫杂萘-1,1-二氧化物衍生物与其它 活性成分的组合产物及其用途

1,4-苯并硫杂萘-1,1-二氧化物衍生物和其在高脂血症的治疗中和在动脉硬化和高胆固醇血症的治疗中的用途已有报道 [参照 US 6,221,897]。

本发明的目的是提供式 I 的 1,4-苯并硫杂萘-1,1-二氧化物衍生物与表现出协同作用的其它活性成分的物质组合物或组合产物。尤其旨在通过与其它活性成分的协同作用大大增加组合产物中式 I 的 1,4-苯并硫杂萘-1,1-二氧化物衍生物的降血脂作用。

本发明因此涉及式 I 的 1,4-苯并硫杂萘-1,1-二氧化物衍生物和其可药用盐及其具有生理功能的衍生物与其它活性成分，优选地与有口服活性的降血糖活性成分形成的物质组合物。



其中

R^1 为甲基、乙基、丙基、丁基；

R^2 为 H、OH、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基；

R^3 为糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基，其中糖残基、二糖残基、三糖残基或四糖残基任选地被糖保护基团一次或

多次取代；

为氨基酸残基、二氨基酸残基、三氨基酸残基、四氨基酸残基，其中氨基酸残基、二氨基酸残基、三氨基酸残基或四氨基酸残基任选地被氨基酸保护基团一次或多次取代；

R^4 为甲基、乙基、丙基、丁基；

R^5 为甲基、乙基、丙基、丁基；

Z 为 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-NH-、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-O-、 $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -烷基- $(C=O)_m$ 、共价键；

n 为 0 或 1；

m 为 0 或 1。

优选的物质组合物包含式 I 的化合物和其生理耐受的酸加成盐，式 I 中一个或多个基团具有以下含义：

R^1 乙基、丙基、丁基；

R^2 为 H、OH、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)$ -烷基；

R^3 为糖残基、二糖残基，其中糖残基或二糖残基任选地被糖保护基团一次或多次取代；

为氨基酸残基、二氨基酸残基，其中氨基酸残基或二氨基酸残基任选地被氨基酸保护基团一次或多次取代；

R^4 为甲基、乙基、丙基、丁基；

R^5 为甲基、乙基、丙基、丁基；

Z 为 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-NH-、 $-(C=O)_n-C_0-C_{16}$ -烷基-O-、 $-(C=O)_n-C_1-C_{16}$ -烷基- $(C=O)_m$ 、共价键；

n 为 0 或 1；

m 为 0 或 1。

特别优选的物质组合物包含式 I 的以下含义的化合物和其生理耐受的酸加成盐：

R^1 乙基;

R^2 OH;

R^3 为糖残基, 其中糖残基任选地被糖保护基团一次或多次取代;
为二氨基酸残基, 其中二氨基酸残基任选地被氨基酸保护基团一次或多次取代;

R^4 甲基;

R^5 甲基;

Z $-(C=O)-C_0-C_4$ -烷基、共价键。

由于与其初始或基本化合物相比, 可药用盐在水中的溶解度更大, 所以特别适于医疗应用。这些盐必须具有可药用阴离子或阳离子。本发明化合物的合适可药用酸加成盐为与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸形成的盐, 以及与有机酸诸如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、甘醇酸、异硫羧酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸形成的盐。用于医疗目的特别优选氯化盐。合适的可药用碱式盐为铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(如镁盐和钙盐)。

与不可药用阴离子形成的盐作为有用的中间体用于制备或纯化可药用盐和/或用于非治疗性例如体外应用同样也属于本发明的范围。

在此所用的术语“具有生理功能的衍生物”是指本发明化合物的任一生理耐受的衍生物, 如能施用于哺乳动物, 例如人, 而(直接或间接)形成此化合物或其活性代谢物的酯。

本发明化合物的前体药物是本发明的另一方面。该前体药物可在体内代谢生成本发明的化合物。这些前体药物本身可以具有也可以不具有活性。

式 I 的化合物也可以以各种多晶型形式存在, 例如以无定形和晶态多晶型形式存在。本发明化合物的所有多晶型形式均包括

在本发明的范围内，是本发明的又一方面。

下文中所有对“式(I)的化合物”的提及均涉及上述式(I)的化合物和其盐、溶剂合物和在此所述的具有生理功能的衍生物。

糖残基是指衍生自具有3至7个碳原子的、属于D或L系列的醛糖和酮糖的化合物；这包括氨基糖、糖醇或糖酸。可提及的例子有葡萄糖、甘露糖、果糖、半乳糖、核糖、赤藓糖、甘油醛、景天庚酮糖、氨基葡萄糖、半乳糖胺、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、半乳糖酸、甘露糖酸、葡糖胺、3-氨基-1,2-丙二醇、葡糖二酸和半乳糖二酸。

二糖是指由两个糖单元组成的糖。通过与两个或多个糖的缩醛样键合可制备二-、三-或四糖。而且这些键合可以以 α 或 β 形式进行。可提及的例子有乳糖、麦芽糖和纤维素二糖。

如果糖被取代，取代优选发生在糖OH基团的氢原子上。

糖的羟基的合适保护基团主要如下：苄基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、三苯甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、亚苄基、亚环己基或异亚丙基保护基。

术语氨基酸或氨基酸残基是指如：以下化合物的立体异构型，即D型或L型：

丙氨酸	甘氨酸	脯氨酸
半胱氨酸	组氨酸	谷氨酰胺
天冬氨酸	异亮氨酸	精氨酸
谷氨酸	赖氨酸	丝氨酸
苯丙氨酸	亮氨酸	苏氨酸
色氨酸	蛋氨酸	缬氨酸
酪氨酸	天冬酰胺	

2-氨基己二酸

2-氨基异丁酸

3-氨基己二酸	3-氨基异丁酸
β -丙氨酸	2-氨基庚二酸
2-氨基丁酸	2,4-二氨基丁酸
4-氨基丁酸	锁链素
γ -氨基丁酸	2,2-二氨基庚二酸
6-氨基己酸	2,3-二氨基丙酸
2-氨基庚酸	N-乙基甘氨酸
2-(2-噻吩基)-甘氨酸	3-(2-噻吩基)-丙氨酸
青霉胺	肌氨酸
N-乙基天冬酰胺	N-甲基异亮氨酸
羟基赖氨酸	6-N-甲基赖氨酸
别羟基赖氨酸	N-甲基缬氨酸
3-羟基脯氨酸	正缬氨酸
4-羟基脯氨酸	正亮氨酸
异锁链素	鸟氨酸
别异亮氨酸	
N-甲基甘氨酸	

氨基酸的缩略名遵循一般惯用名(参照 Schröder, Lübke, *The Peptides*, 第1卷, New York 1965, XXII-XXIII 页; Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*[有机化学方法], 第 XV/1 和 2 卷, Stuttgart 1974)。氨基酸 pGlu 是焦谷氨酰基, Nal 是 3-(2-萘基)丙氨酸, azagly-NH₂ 是式 NH₂-HN-CONH₂ 的化合物, D-Asp 是 D 型天冬氨酸。按照其化学本质, 肽类是酰胺, 水解作用下分解成氨基酸。

二氨基酸残基、三氨基酸残基、四氨基酸残基理解为由 2 至 4 个上述氨基酸组成的有意义的肽。

用于氨基酸的合适保护基团(参见, 例如, T.W.Greene, “有机合成中的保护基团”)主要有: Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr),

Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(OBut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(OBzl), Glu(OBut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-2), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl)或 Tyr(but)。

所用的氨基保护基团优选可被催化氢化作用除去的苄氧基羰基(Z)、可被弱酸消除的 2-(3,5-二甲氧基苯基)丙-2-基氧代羰基(Ddz)或三苯甲基(Trt)和可被仲胺消除的 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)。

达到联用所要求的生物学效果所必需的式(I)的化合物和其它活性成分的量取决于多个因素,如选择的特定化合物、预期的用途、施用方式和患者的临床疾病。日剂量一般在每千克体重每天 0.1mg 至 100mg(一般是在 0.1mg 至 50mg)范围内,如 0.1-10mg/kg/天。片剂或胶囊剂可含有,例如,从 0.01 至 100mg,一般含有从 0.02 至 50mg。对于可药用盐,上文提及的重量数据是基于盐的氨基丙醇离子的重量。但是,物质的组合物优选与可改变的载体形成的药物组合物的形式。当然,载体必须是相容性的,意思就是和组合物的其它成分相容,并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或固体和液体,且优选地与化合物制剂为单剂量,例如片,其中可含有重量占 0.05% 至 95% 的活性成分。也可以存在包括式(I)的其它化合物在内的其它药学活性物质。本发明的药物组合物可以用已知的药学方法之一制备,该方法基本上包括活性成分和可药用载体和/或赋形剂的混合。

本发明的药物组合物是那些适用于口服和经口(如舌下)施用的组合物,但是在每一个体病例中最适合的施用方式取决于待治疗疾病的性质和严重性和所用的式(I)的具体化合物的特性。包衣制剂和包衣缓释制剂也在本发明的范围内。优选耐酸-和耐胃液配方。合适的耐胃液包衣剂包含乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚醋酸

乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

适用于口服施用的药用化合物可以是独立单元的形式，诸如，胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂，其中每个都包含所定义量的式(I)化合物和其它活性成分；也可以是粉剂或颗粒剂；也可以是水或非水液体的溶液剂或悬浮剂；或为水包油或油包水乳剂。如所提及的那样，这些组合物可以用任何合适的药学方法制备，该方法的特征在于包括一个使活性成分和载体（可以包括一种或多种附加成分）相互接触的步骤。一般通过将活性成分与液体和/或精细分份的固体载体进行均匀和均质混合制备这些组合物，如果需要的话，之后还要使产品成型。因此，例如，将化合物的粉末或颗粒压制或成型可以制备片剂，其中有一种或多种附加成分为宜。通过将自由流动形式诸如粉末或颗粒的化合物压片可以制备压制片，其中化合物与粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种（或多种）表面活性剂/分散剂在合适机器中混合为宜。通过将粉末形式的、在合适机器中用惰性液体稀释剂润湿的化合物成型可以制备成型片。

适合经口（舌下）施用的药物组合物包括含有式(I)的化合物和其它活性成分以及调味剂的糖锭剂，调味剂一般为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶，还包括在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有化合物的软锭剂。

适合用于组合产物的其它活性成分为：Rote Liste 2001，第12章中提及的所有抗糖尿病药。它们可以和本发明式I的化合物联用尤其能产生效果的协同增加。活性成分的联合施用或者通过对患者分别施用活性成分来实现，或者以在一种药物制剂中存在多种活性成分的组合产物的形式来实现。以下列举的活性成分大部分均已公开于美国药典 USAN 和国际药品名称 USP 词典 (Rockville 2001)中。

抗糖尿病药包括胰岛素和胰岛素衍生物诸如 Lantus[®] (参见 www.lantus.com) 或 HMR 1964、速效胰岛素(参见 US 6,221,633)、GLP-1 衍生物诸如 Novo Nordisk A/S 的 WO 98/08871 公开的那些衍生物以及口服活性的降血糖活性成分。

有口服活性的降血糖活性成分优选包括磺酰脲类、双胍类、美格列奈类(meglitinides)、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、葡萄糖苷酶抑制剂、高血糖素拮抗剂、GLP-1 激动剂、钾通道开放剂诸如 Novo Nordisk A/S 的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 所公开的那些、胰岛素增敏剂、涉及刺激糖异生和/或糖原分解的肝脏酶抑制剂、葡萄糖摄取调节剂、改变脂类代谢的化合物如抗高脂血症活性成分和抗脂血症活性成分、减少食物摄入的化合物、PPAR 和 PXR 激动剂和作用于 β 细胞 ATP 依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿伐他汀、西伐他汀、罗伐他汀联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与胆固醇吸收抑制剂例如依替米贝 (ezetimibe)、tiqueside、pamaqueside 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 PPAR γ 激动剂例如罗格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 PPAR α 激动剂例如 GW 9578、GW 7647 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与混合的 PPAR α/γ 激动剂例如，GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847 联合施用或如 PCT/US00/11833、PCT/US00/11490、DE 10142734.4 所述施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与贝特类 (fibrates) 例如，非诺贝特、氟贝丁酯、苯扎贝特联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 MTP 抑制剂例如，implitapide、BMS-201038、R-103757 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与胆酸吸收抑制剂（参见，例如，US 6,245,744 或 US 6,221,897）例如，HMR 1741 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 CETP 抑制剂例如，JTT-705 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与聚合性胆酸吸附剂例如消胆胺、colesevelam 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 LDL 受体诱导剂（参见 US 6,342,512）例如，HMR 1171、HMR 1586 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 ACAT 抑制剂例如阿伐麦布联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与抗氧化剂例如，OPC-14117 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与脂蛋白脂肪酶抑制剂例如，NO-1886 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂例如，SB-204990 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与角鲨烯合成酶抑制剂例如，BMS-188494 联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂例如，CI-1027 或烟酸联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与脂酶抑制剂例如，奥利司他（orlistat）联合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与胰岛素联合施用。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与磺酰脲类例如，甲苯磺

丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲联合施用。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与双胍类例如，二甲双胍联合施用。

在另一个实施方案中，式 I 的化合物与美格列奈类例如，瑞格列奈联合施用。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与噻唑烷二酮类例如，曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或 Reddy 博士研究基金会的 WO 97/41097 公开的化合物，特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮联合施用。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂例如，米格列醇或阿卡波糖联合施用。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与作用于 β 细胞的 ATP 依赖性钾通道的活性成分例如，甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈联合施用。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与一种以上上文提及的化合物联合施用，如与磺酰脲和二甲双胍、与磺酰脲和阿卡波糖、与瑞格列奈和二甲双胍、与胰岛素和磺酰脲、与胰岛素和二甲双胍、与胰岛素和曲格列酮、与胰岛素和洛伐他汀等联合施用。

在进一步的实施方案中，式 I 的化合物与以下物质联合施用：CART 调节剂（参见“可卡因-苯异丙胺调控的转录物对小鼠的能量代谢、焦虑和胃排空的影响”Asakawa, A 等人，书：Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558）、NPY 拮抗剂（如，茶-1-磺酸 { 4-[(4-氨基噻唑啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基} 酰胺；盐酸盐 (CGP 71683A)）、MC4 激动剂（如，1-氨基-1,2,3,4-四氢茶-2-羧酸 [2-(3 α -苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3 α ,4,6,7-六氢吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代-乙基] 酰胺；(WO 01/91752)）、食欲素 (orexin) 拮抗剂（如，1-(2-甲基苯并噁唑基-6-基)-3-[1,5] 茶啶-4-基脲；盐酸盐 (SB-334867-A)）、H3 激动剂（3-环己基-1-(4,4-

二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)丙-1-酮草酸盐(WO 00/63208)、TNF 激动剂、CRF 拮抗剂(如, [2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙胺(WO 00/66585)、CRF BP 拮抗剂(如 urocortin)、urocortin 激动剂、 β 3 激动剂(如, 1-(4-氯-3-甲烷磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-咪唑-6-基氧)乙基氨基]乙醇; 盐酸盐(WO 01/83451)、MSH(促黑激素)激动剂、CCK-A 激动剂(如, {2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基咪唑-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)、血清素再摄取抑制剂(如, 右旋酚氟拉明)、混合的血清素能和去甲肾上腺素能化合物(如, WO 00/71549)、5HT 激动剂如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111)、蛙皮素激动剂、甘丙肽(galanin)拮抗剂、生长激素(如, 人生长激素)、释放生长激素的化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯(WO 01/85695)、TRH 激动剂(参见, 例如, EP 0 462 884)、解偶联蛋白 2 或 3 调节剂、瘦素(leptin)激动剂(参见, 例如, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 瘦素激动剂作为治疗肥胖的可能方法. *Drugs of Future* (2001), 26(9), 873-881)、DA 激动剂(溴隐亭、Doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂(如, WO 00/40569)、PPAR 调节剂(如, WO 00/78312)、RXR 调节剂或 TR- β 激动剂。

在本发明的一个实施方案中, 其它活性成分是瘦素, 参见, 例如, “瘦素在治疗应用中的前景” Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

在一个实施方案中, 其它活性成分是右旋苯异丙胺或苯异丙胺。

在一个实施方案中, 其它活性成分是酚氟拉明或右旋酚氟拉

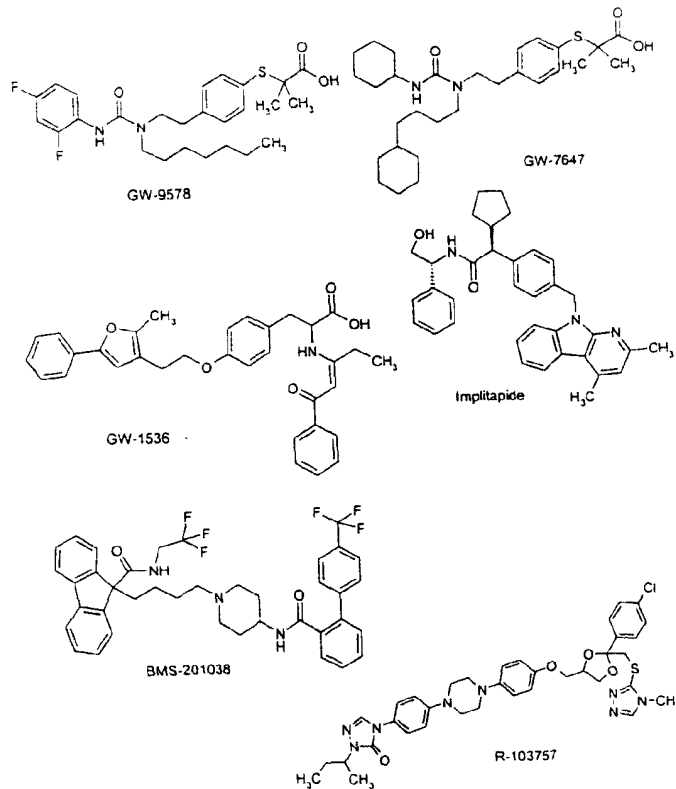
明。

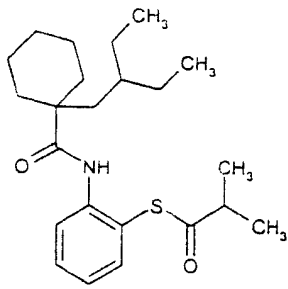
在另一个实施方案中，其它活性成分是西布茶明。

在一个实施方案中，其它活性成分是奥利司他。

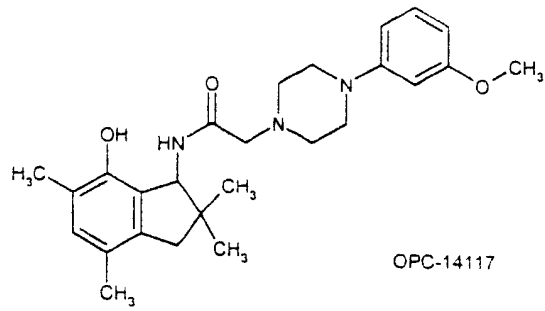
在一个实施方案中，其它活性成分是马咧啉或苯叔丁胺。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与食用纤维物质联合施用，优选不溶性食用纤维物质（参见，例如，角豆/Caromax[®](Zunft H J 等人，用于治疗高胆固醇血症的角豆果肉制品，ADVANCES IN THERAPY (2001 年 9 月-10 月), 18(5), 230-6.) Caromax 是 Nutrinova, Nutrition Specialties&Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 提供的一种含角豆的产品)。与 Caromax[®]的联用可能是在一种制剂中，也可能是分别施用式 I 的化合物和 Caromax[®]。此外，Caromax[®]可以以食物形式例如，以面包产品或麦片棒施用。与单独的活性成分相比较，式 I 的化合物与 Caromax[®]联用不但可以增强效果，特别是在降低 LDL 胆固醇方面的效果，而且耐受性更佳。

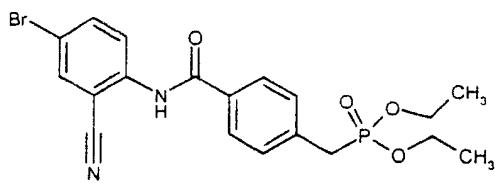




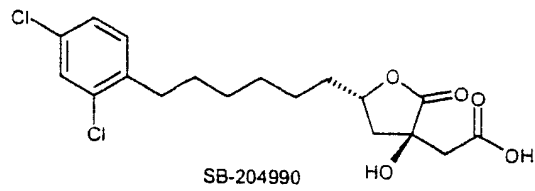
JTT-705



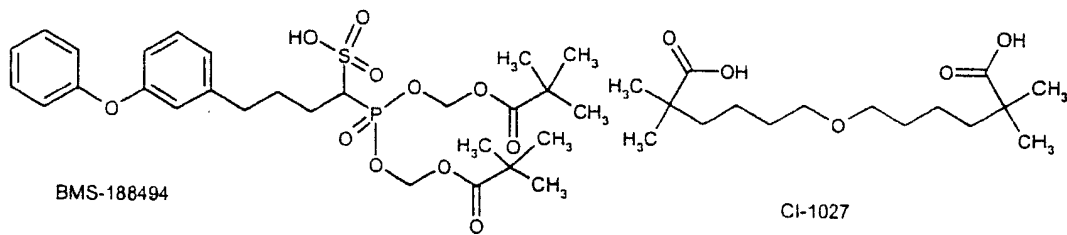
OPC-14117



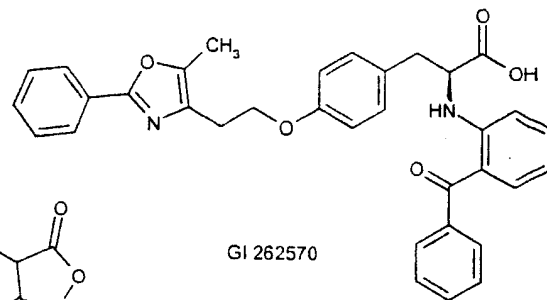
NO-1886



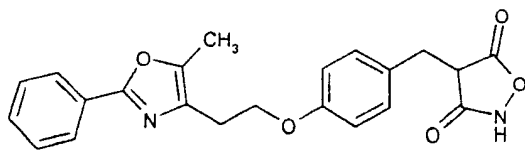
SB-204990



BMS-188494



CI-1027



JTT-501

GI 262570

很显然，本发明的化合物与一种或多种上文提及的化合物和任选地与一种或多种其它药学活性物质的每一合适的联用均视为涵盖在本发明的保护范围内。

含有式 I 的化合物的组合产物或物质的组合物代表治疗脂类代谢紊乱和/或碳水化合物代谢紊乱，特别是高脂血症和代谢综合征的理想药物。组合产物也适用于影响血清胆固醇水平以及预防和治疗动脉硬化现象。

以下制剂用于阐述本发明，但不限制本发明。

实施例 A

每粒中含有 100mg 活性成分的软明胶胶囊剂：

	每粒胶囊
活性成分	100mg
椰子脂分馏出的甘油三酯混合物	400mg
胶囊内容物	500mg

实施例 B

每 5ml 中含有 60mg 活性成分的乳剂：

	每 100ml 乳剂
活性成分	1.2g
中性油	适量
羧甲基纤维素钠	0.6g
聚氧乙烯硬脂酸酯	适量
纯甘油	0.2 至 2.0g
调味剂	适量
水（去离子的或蒸馏的）	加至 100ml

实施例 C

每枚栓剂中含有 40mg 活性成分的直肠用药形式：

	每枚栓剂
活性成分	40mg
栓剂基质	加至 2g

实施例 D

每片中含有 40mg 活性成分的片剂:

	每片
乳糖	600mg
玉米淀粉	300mg
可溶性淀粉	20mg
硬脂酸镁	40mg

1000mg

实施例 E

每片包衣片中含有 50mg 活性成分的包衣片剂:

	每片包衣片
活性成分	50mg
玉米淀粉	100mg
乳糖	60mg
二代磷酸钙	30mg
可溶性淀粉	5mg
硬脂酸镁	10mg
胶态二氧化硅	5mg

260mg

实施例 F

以下配方适用于制备硬明胶胶囊剂的内容物:

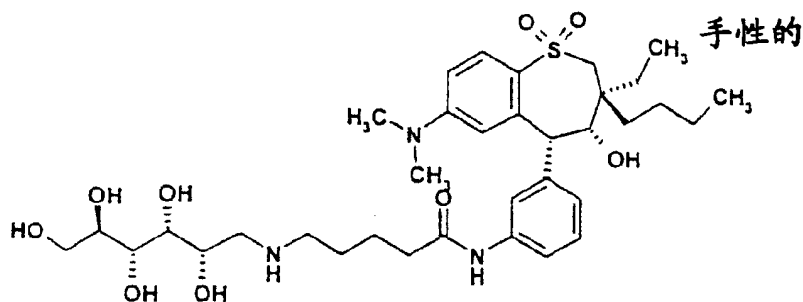
a) 活性成分	100mg
玉米淀粉	300mg
	400mg
b) 活性成分	140mg
乳糖	180mg
玉米淀粉	180mg
	500mg

实施例 G

用以下配方可以制备滴剂 (1ml=20 滴中含有 100mg 活性成分):

活性成分	10g
苯甲酸甲酯	0.07g
苯甲酸乙酯	0.03g
乙醇, 96%	5ml
软化水	加至 100ml

用动物实验检验了式 I 的化合物与其它活性成分联用的协同作用。为此, 对式 I 的化合物组的以下化合物 (C1) 进行了试验:



用地鼠进行本发明的组合产品的生物学试验。

用 8 至 10 周龄的雄性叙利亚地鼠 (*Mesocricetus auratus*) 进行实验。给予动物补充了 0.1%胆固醇的标准饲料 (Teklad

8604M)。另外一正常对照组只给予标准饲料。

每天一次，连续 12 天用管饲法口服施用待测物质，对照组也用赋形剂处理。

实验的第 5 和第 6 天收集粪便用于胆酸分析。实验的第 10 天取动物的眼眶后血，并测定血浆中的脂类水平。实验的第 11 天给动物口服施用放射性示踪物，用 ZilverSmith 等人所述的类似方法测定胆固醇吸收。实验的第 11 天，处死动物，取出动物的肝脏进行胆固醇分析和微粒体制备。用改进后的 Hylemon 等人的方法体外测定肝微粒体中 7α -羟化酶的活性。

依替米贝和 C1 联用对胆固醇吸收的影响

实验持续时间：10 天

- | | | |
|--------------------|------------------|-----|
| 1. Teklad | 正常对照 | n=5 |
| 2. Teklad +0.1%胆固醇 | 胆固醇对照 | n=5 |
| 3. Teklad +0.1%胆固醇 | 0.1mg/kg/d | n=5 |
| | 依替米贝 (K0004513) | |
| 4. Teklad +0.1%胆固醇 | 0.1mg/kg/d C1 | n=5 |
| 5. Teklad +0.1%胆固醇 | 0.3mg/kg/d C1 | n=5 |
| 6. Teklad +0.1%胆固醇 | 1mg/kg/d C1 | n=5 |
| 7. Teklad +0.1%胆固醇 | 0.1mg/kg/d C1 | n=5 |
| | +0.1mg/kg/d 依替米贝 | |
| 8. Teklad +0.1%胆固醇 | 0.3mg/kg/d C1 | n=5 |
| | +0.1mg/kg/d 依替米贝 | |
| 9. Teklad +0.1%胆固醇 | 0.1mg/kg/d C1 | n=5 |
| | +0.1mg/kg/d 依替米贝 | |

K00 04513 用作贮备液。(1mg/ml 的乙醇溶液)

物质溶于 2%乙醇中，终浓度为 5%。

然后用 0.4%土豆淀粉将溶液混悬。

于上午 7-8 点钟之间按 10ml/kg 施用。

饲料: Teklad 8604M 批号: 032201M

实验动物: Harlan 提供的雄性叙利亚地鼠 (*Mesocricetus auratus*), 适应开始时体重为 100-120g。

测定参数:

饲料消耗量

动物体重 (每周的)

肝脏重量

安全性参数 (CH; TG; ALAT/ASAT; AP; CK; HDL/LDL-CH)

肝脏胆固醇 (HPLC) = 1 × 500mg 的 EtOH/KOH 溶液

CYP7 活性 (实验当天每组中的每只地鼠的 0.5g 制备物混合得到的肝微粒体)

第 5 至 7 天收集的粪便用于胆酸测定

胆固醇合成:

实验结束前 1 小时给动物静脉内施用 ^{14}C -辛酸酯, $10\mu\text{Ci}^{14}\text{C}$ -辛酸酯/100g 动物 (异氟烷麻醉)

切除 2 × 500mg 肝脏置于 EtOH/KOH 中

胆固醇吸收

口服施用 $2\mu\text{Ci}^3\text{H}$ -谷甾醇/ $1\mu\text{Ci}^{14}\text{C}$ -胆固醇在 0.5ml 1:1 甘油三癸酸酯：三辛酸甘油酯的溶液

第 8 至 10 天收集粪便

然后将粪便干燥并燃烧，用 Oximat (Packard) 进行同位素测定

此表证明式 I 的化合物与依替米贝联用对血浆参数表现出协同作用。