

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

(1)美國(地區)申請專利，申請日期：案號：☒有 ☐無主張優先權
(2)美(1)西元二〇〇〇年十月三十日 (1)60/244,225
(2)西元二〇〇一年十月廿三日 (2)尚未取得

喪失第一項優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/)

相關申請之交互參考

本申請案主張 2000 年十月 30 日申請之美國暫時申請案序號 60/244,225 的優先權，其內容在此併於本文中為參考用。

5

發明之背景

第 II 型(或第 2 型)糖尿病(不依賴胰島素的糖尿病或 NIDDM)是一種代謝失調，牽涉到葡萄糖代謝的失調及胰島素抵抗性、和牽涉到眼睛、腎臟、神經及血管的長期併發症。第 II 型糖尿病通常在成年期(中或晚年)發展，雖然日漸增加地報告在青少年期。其敘述為身體不能製造足夠的胰島素(不正常的胰島素分泌)或其不能有效地使用胰島素(對胰島素作用在目標器官及組織的抵抗)。更特別地，遭遇到第 II 型糖尿病病患具有相對的胰島素缺乏。也就是說在這些病患中，血漿胰島素份量在絕對值上是正常到高，雖然其低於所存在之血漿葡萄糖的預測份量。

第 II 型糖尿病的特徵在於下列的臨床徵兆或症狀：持續性的升高血漿葡萄糖濃度或血糖過高症；多尿症；劇渴及/或貪食症；慢性微血管併發症，如：泰瑞病變(terinopathy)、腎臟病及神經病變；及微血管併發症，如：高血脂症及高血壓。這些微-或大-血管的併發症可導致眼盲、末期腎臟病、截肢及心肌梗塞。

X 症候群，也是所謂的抗胰島素症候群(IRS)、代謝症候群或代謝症候群 X。其為存在第 II 型糖尿病及心血管疾病發展之危險因子的一種失調，該疾病包括葡萄糖不耐症、血胰

五、發明說明(ㄉ)

島素過多症及胰島素抵抗性、異常血脂症(例如:高三酸甘油酯及低 HDL-膽固醇)、高血壓及肥胖。

第 II 型糖尿病及 X 症候群的一般治療是集中在維持血糖份量儘可能接近正常,並且包括飲食及運動,以及在需要時, 5 抗糖尿病劑、胰島素或其組合治療。不能以飲食管理來控制的第 II 型糖尿病是以口服抗糖尿病劑來治療,該抗糖尿病劑包括但不限於:磺基尿素(例如:不限於第一代的氯化丙醯胺、托樂詹醯胺(tolazamide)、托布它醯胺(tolbutamide);第二代的葛萊布瑞(glyburide)、葛利皮理(glipizide);及第三代的葛 10 利姆皮瑞(glimepiride));雙胍類(例如:美特弗明(metformin));噻唑烷二酮(例如:羅西葛利特龍(rosiglitazone)、皮歐格利特龍(pioglitazone)、特葛特龍(troglitazone)、α-葡萄糖酶抑制劑(例如:阿卡伯斯(acarbose)、米葛利特醇(miglitol));米葛利泰奈德 15 (meglitinides)(例如:瑞帕格利奈德(repaglinide));其他對胰島素敏感的化合物、及/或其他抗肥胖劑(例如:歐利斯特(orlistat)或西佈它胺(sibutramine))。對 X 症候群而言,抗糖尿病劑另外與用來治療伴隨之共同病症(例如:用於高血壓之抗高血壓劑、高血脂之降血脂劑)的藥劑組合。

20 第一線的治療一般包括美特弗明及磺基尿素、和噻唑烷二酮。美特弗明單一治療是第一線的選擇,特別是用來治療第 II 型糖尿病的病患,其也為肥胖並/或異常血脂。對美特弗明缺乏適當的反應通常是接著以美特弗明與磺基尿素、噻唑烷二酮或胰島素組合來治療。磺基尿素的單一治療(包括所有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (2)

幾代的藥物)也通常是第一線選擇。另一個第一線治療選擇可以是噻唑烷二酮。對口服之抗糖尿病單一治療不適當反應的病患，會被給予這些藥劑的組合。當糖血症的控制不能單獨以口服抗糖尿病劑維持時，胰島素治療被用做單一治療、或與口服抗糖尿病劑組合。這些相同的策略，可選擇地與另外的策略(例如:抗高血壓劑)組合，可用來治療 X 症候群。

抗糖尿病劑包括但不限於:

(a)磺基尿素，其以刺激胰臟β細胞來增加胰島素的生產，並且因此作用為胰島素促分泌素。磺基尿素的主要作用機制是關閉在β細胞血漿膜中對 ATP 敏感的鉀管道，引發造成胰島素釋出的連鎖事件。磺基尿素的適當實例包括但不限於氯化丙醯胺、托樂詹醯胺、托布它醯胺、葛萊布瑞、葛利皮理、葛利姆皮瑞及類似物。

(b)米葛利泰奈德，另一類胰島素促分泌素，其具有與磺基尿素不同的作用機制。米葛利泰奈德的適當實例包括但不限於瑞帕格利奈德。

(c)改變胰島素分泌的試劑，如:像血糖激素的胜肽-1(GLP-1)及其模仿物、葡萄糖-親胰島素之胜肽(GIP)及其模仿物、伊色錠(Exendin)及其模仿物、及二胜肽蛋白酶抑制劑(DPP-IV)。

(d)雙胍類，其降低肝糖的生產並且增加葡萄糖的吸收。適當的實例包括但不限於美特弗明。

(e)噻唑烷二酮，為對胰島素敏感的藥物，其藉著增進胰島素對目標器官及組織的效果，而減少周邊胰島素的抵抗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

性。這些藥物鍵結並活化核受體、經細胞酶小體增植物活化的 γ -受體(PPAR- γ)，其增加特定對胰島素反應之基因的轉錄。PPAR- γ 啟動劑的適當實例為噻唑烷二酮，包括但不限於羅西葛利特龍、皮歐格利特龍、特葛特龍、伊薩葛利特龍
5 (isaglitazone)(已知為 MCC-555)、2-[2-[(2R)-4-己基-3,4-二氫基-3-氧基-2H-1,4-苯并噁咁-2-基]乙氧基]-苯醋酸及類似物。另外，非噻唑烷二酮也作用為對胰島素敏感的藥物，並且包括但不限於 GW2570 及類似物。

(f)類視黃素-X 受體(RXR)調節劑，也是為對胰島素敏感
10 的藥物，其包括但不限於塔葛瑞亭(targretin)、9-順-類視黃酸及類似物。

(g)其他對胰島素敏感的藥劑，包括但不限於 INS-1、PTP-1B 抑制劑、GSK3 抑制劑、糖原磷酸化酶 a 抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸化酶抑制劑及類似物。

15 (h) α -葡萄糖酶抑制，其作用是抑制 α -葡萄糖酶。 α -葡萄糖酶轉化果糖成為葡萄糖，因此這些抑制劑延遲碳水化合物化合物的消化。未消化的碳水化合物接著在腸中被分解，因而減少飲食後的葡萄糖尖峰。適當的實例包括但不限於阿卡伯斯及米葛利特醇。

20 (i)胰島素類，包括一般或短期作用、中期作用及長期作用的胰島素、吸入性胰島素及胰島素相似物，如：在天然胺基酸序列中有次要差異的胰島素分子。這些經改變的胰島素可具有較快的開始作用及/或較短的作用期間。

(j)模仿胰島素的小分子，包括但不限於 L-783281、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

TE-17411 及類似物。

(k)Na-葡萄糖共同運輸器抑制劑，其抑制腎臟再吸收葡萄糖，如：T-1095、T-1095A、根皮苷(phlorizen)及類似物。

(l)澱粉經絡質(amylin)啟動劑，其包括但不限於普拉林泰(pramlintide)及類似物。

(m)血糖激素拮抗劑，如：AY-279955 及類似物。

除了抗糖尿病劑之外，治療可包括附加治療，有抗肥胖劑，如歐利斯特；胰臟脂酶抑制劑，其避免脂肪的分解及吸收；或西佈它胺，一種食慾壓制劑及血清素、正腎上腺素及腦中多巴胺的再吸收抑制劑。其他有潛力的附加抗肥胖劑包括但不限於：經由腎上腺素機制作用的食慾壓制劑，如：苯酚它命(benzphetamine)、酚命托靈(phenmetrazine)、酚它命(phentermine)、二乙基普坪(diethylpropio)、瑪林道醇(mazindol)、西佈它胺、苯基丙醇胺或麻黃素；經由血清機制作用的食慾壓制劑，如：奎帕林(quipazine)、服路歐賽亭(fluoxetine)、塞佗萊(sertraline)、酚氟拉胺(fenfluramine)或迪酚氟拉胺(dexfenfluramine)；經由多巴胺機制作用的食慾壓制劑，如：阿坡嗎啡(apomorphine)；經由組織胺機制(例如：組織胺模仿物、H3 受體調節劑)作用的食慾壓制劑；消耗能量的增進劑，如： β -腎上腺素啟動劑及未偶合之蛋白質功能刺激劑；賴普丁(leptin)及賴普丁模仿物；神經胜肽 Y 拮抗劑；黑色素腎上腺皮質 1、3 及 4 受體調節劑；膽囊激素啟動劑；似血糖激素之胜肽-1(GLP-1)模仿物及類似物(例如：伊色錠)；男性荷爾蒙(例如：脫氫表男性酯酮及衍生物，如：伊托膽蘭二酮

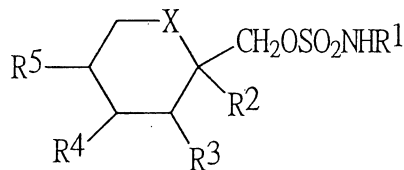
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明(6)

(etiocholandione))，睪丸素、合成代謝類固醇[例如：歐撒多酮(oxandrolone)]及類固醇荷爾蒙；格蘭耐(galanin)受體拮抗劑，細胞活素劑，如：纖毛性親神經因子；澱粉酶抑制劑；安托柔司丁(enterostatin)拮抗劑/模仿物；俄列新(orexin)/亥波克里丁(hypocretin)拮抗劑；優柔克丁(urocotin)拮抗劑；波梅森(bommesin)拮抗劑；蛋白質激酶 A 調節劑；釋出親皮質素因子之模仿物；古柯鹼-及安非他命-調節轉錄模仿物；降血鈣素基因相關之胜肽模仿物；及脂肪酸合成酶抑制劑。

然而，在此藝中尚未考慮使用式 I 之化合物的附加治療：



10

此化合物為結構上新穎的抗癲癇化合物，其在動物試驗上為高度有效的抗驚厥劑(MARYANOFF, B.E., NORTEY, S.O., GARDOCKI, J.F., SHANK, R.P. AND DODGSON, S.P. *J. Med.- Chem.* **1987**, *30*, 880-887 ; MARYANOFF, B.E., COSTANZO, M.J., SHANK, R.P., SCHUPSKY, J.J., ORTEGON, M.E., 及 VAUGHT, J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2653-2656 ; SHANK, R.P., GARDOCKI, J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS, C.B., SCHUPSKY, J.J., RAFFA, R.B., DODGSON, S.J., NORTEY, S.O., MARYANOFF, B.E. *Epilepsia* **1994**, *35*, 450-460 ; MARYANOFF, BE, COSTANZO, MJ, NORTEY, SO, GRECO MN, SHANK RP, SCHUPSKY JJ, ORTEGON MP., VAUGHT JL. *J. Med. Chem.* **1988**, *41*,

20

五、發明說明 (7)

1315-1343)。這些化合物被三個美國專利涵蓋:4,513,006 號、
 5,242,942 號及 5,384,327 號。這些化合物之一:2,3:4,5-雙
 -O-(1-甲基次乙基)- β -D-果糖并五環胺基磺酸酯，已知為托比
 樂美鹽(Topiramate)，已在人類癲癇之臨床試驗中被證明有效
 5 做為附屬治療、或做為治療簡單及複雜局部發作及次要全身
 性發作的單一治療(E. FAUGHT, B.J. WILDER, R.E. RAMSEY,
 R.A. REIFE, L.D. KRAMER, G.W. PLEDGER, R.M. KARIM
 等人，*Epilepsia* 1995, 36(S4), 33；S. K. SACHDEO, R.C.
 SCHADEO, R.A. REIFE, P.LIM G. 及 PLEDGER, *Epilepsia*
 10 1995, 36(S4), 33；T.A. GLAUSER, *Epilepsia* 1999, 40(S5),
 S71-80；R.C. SACHDEO, *Clin. Pharmacokinet.* 1998, 34,
 335-346)；並且在美國、歐洲及整個世界的大部分其他市場
 上，現今銷售用來治療有簡單及複雜局部癲癇之病患及有主
 要或次要全身性發作的病患。除了托比樂美鹽的事實之外，
 15 具有品牌名稱托普美克斯(Topomax®)，被廣泛地銷售，其不
 再用於治療第 II 型糖尿病或 X 症候群而與抗糖尿病劑一起的
 附加治療上。

式 I 的化合物起初被發現在老鼠之傳統最大電擊發作
 (MES) 測試中擁有抗驚厥劑的活性 (SHANK, R.P.,
 20 GARDOCKI, J.F., VAUGHT, J.L., DAVIS, C.B., SCHUPSKY,
 J.J., RAFFA, R.B., DODGSON, S.J., NORTEY, S.O., 及
 MARYANOFF, B.E. *Epilepsia* 1994, 35,450-460)。後續的研究
 顯示:式 I 化合物也在老鼠的 MES 測試中高度有效。托比樂
 美鹽也被發現在幾個齧齒動物的癲癇模式中(J. NAKAMURA,

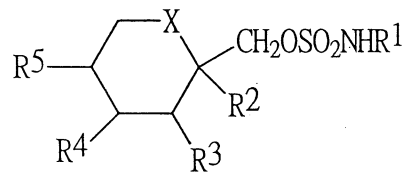
五、發明說明 (8)

S. TAMURA, T. KANDA, A. ISHI, K. ISHIHARA, T. SERIKAWA, Y. YAMADA 及 M. SASA, *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, 254 83-89)及在引起癲癇的動物模式中(A. WAUQUIER 及 S. ZHOU, *Epilepsy Res.* **1996**, 24,73-77), 有效地阻斷發作。

- 5 更近來, 式 I 化合物已被發現對維持體重減少及肥胖的治療有效, 如美國專利 6,071,537 號(WO 9800130)中所揭示的。Thakur 等人在 WO 9944581 中揭示托比樂美鹽用於糖尿病治療上的用途。

發明之揭示

- 10 現在已經發現: 下列式 I 化合物:



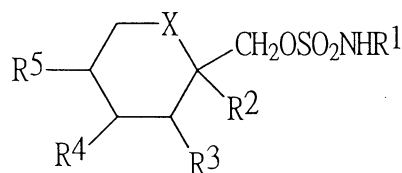
(I)

其中 X 為 O 或 CH₂; 且 R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 如在此所定義者, 當與一或多種如在此所定義之抗糖尿病劑合併施用時, 可有效治療第 II 型糖尿病及 X 症候群。

15

較佳具體實施例之詳細敘述

本發明之胺基磺酸酯為下列式 I 化合物:



(I)

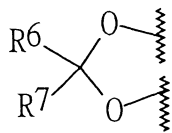
其中

- 20 X 為 CH₂ 或氧;

五、發明說明(9)

R^1 為氫或烷基；且

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立為氫或低級烷基，並且當 X 為 CH_2 時， R^4 及 R^5 為加入形成苯環的伸烷基，且當 X 為氧時， R^2 及 R^3 及/或 R^4 及 R^5 可一起為下列式(II)的亞甲二氧基：



(II)

其中

R^6 及 R^7 為相同或不同，並且為氫、低級烷基、或為烷基，並加入形成環戊基或環己基環。

特別地， R^1 為氫或約 1 至 4 個碳的烷基，如：甲基、乙基、及異丙基。整個此說明書中的烷基包括直鏈及有分支鏈的烷基。用於 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 的烷基為約 1 至 3 個碳，並且包括甲基、乙基、異丙基及正丙基。當 X 為 CH_2 時， R^4 及 R^5 可組合形成融合到含 X 之 6 員環的苯環，即： R^4 及 R^5 以烷基三烯基 $=C-CH=CH-CH=$ 定義。

式(II)化合物的特定族群是其中 X 為氧及 R^2 及 R^3 及 R^4 及 R^5 一起為式(II)之亞甲二氧基族群，其中 R^6 及 R^7 兩者為氫、兩者為烷基或組合形成螺(spiro)環戊基或螺環己基環，特別是其中 R^6 及 R^7 兩者為烷基，如：甲基。該化合物的第二個族群是其中 X 為 CH_2 ，且 R^4 及 R^5 為加入形成一個苯環。

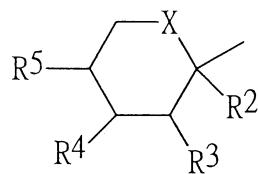
式(I)化合物的第三個族群是其中 R^2 及 R^3 兩者為氫。

式(I)化合物可以下列方法被合成：

(a) 式 RCH_2OH 之醇與式 $ClSO_2NH_2$ 或 $ClSO_2NHR^1$ 的氯化

五、發明說明(10)

胺基磺酸酯反應，在如：第三-丁氧基鉀或氫化鈉的鹼存在下、溫度約-20至25°C下反應，並且在如甲苯、THF或二甲基甲醯胺的溶劑中，其中R為下列式(III)的部份：



(III)

- 5 (b)式 RCH_2OH 之醇與式 SO_2Cl_2 的氯化磺醯，在如：三乙基胺或吡啶的鹼存在下、溫度約-40至25°C下反應，在如：二乙醚或二氯甲烷的溶劑中，產生式 RCH_2OSO_2Cl 的氯化硫酸鹽。

然後式 RCH_2OSO_2Cl 的氯化硫酸酯與式 R^1NH_2 的胺在約
10 40至25°C的溫度下、如二氯甲烷或乙腈的溶劑中反應，產生式(I)之化合物。用於(b)的反應條件也被 T. Tsuchiya 等人敘述在 *Tetrahedron Lett.* 1978, 3365 中。

(c)式 RCH_2OSO_2Cl 的氯化硫酸酯與如疊氮化鈉之金屬疊氮化物、在如二氯甲烷或乙腈的溶劑中反應，產生式
15 $RCH_2OSO_2N_3$ 的疊氮硫化物，如：M. Hedayatullah 在 *Tetrahedron Lett.* 1975, 2455 中反應。然後該疊氮硫化物以催化性氫化還原成其中 R^1 為氫之式(I)化合物，該催化性氫化是例如：是用貴重金屬與 H_2 、或以金屬銅在如甲醇之溶劑中加熱。

20 式 RCH_2OH 之起始物為商業上可得的或此藝中已知的。例如：其中 R^2 及 R^3 及 R^4 及 R^5 為相同的式 RCH_2OH 起始物及式(II)可以 R.F. Brady 在 *Carbohydr. Res.* 1970, 14, 35 的方法、

五、發明說明 (|)

或以 R^6COR^7 酮及醛的三甲基矽基烯醇醚與果糖、在約 25°C 的溫度下、於如:二氯甲烷的鹵化碳溶劑中、如鹽酸或如:氯化鋅之路易斯(Lewis)酸等質子酸的存在下反應而獲得。三甲基矽基烯醇醚反應被 G. L. Larson 等人敘述於 *J. Org. Chem.*

5 1973, 38, 3935 中。

再者，式 $RCOOH$ 及 $RCHO$ 的羧酸及醛類可以標準的還原技術，例如:以氫化鋰鋁、硼氫化鈉及硼-THF 錯合物，在如:二乙二醇二甲醚、THF 或甲苯的惰性溶劑中、約 0 至 100°C 的溫度下，被還原成式 RCH_2OH 之化合物，例如 H.O.

10 House 在現代合成反應(Modern Synthetic Reactions)，第 2 版，45 至 144 頁(1972 年)中所述的。

式 I 之化合物也可以揭示於美國專利 4,153,006、5,242,942、5,384,327 號中的方法製造，其在此併於本文為參考。

15 式 I 之化合物包括不同的各別異構物及其消旋物，例如:不同 α 及 β 連接物，即:在 6 員環上之 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是在圖示平面上及下。較佳地，亞甲二氧基(II)的氧被附在 6 員環的相同邊。

20 用來治療第 II 型糖尿病及 X 症候群的抗糖尿病劑包括但不限於:磺基尿素、米葛利泰奈德、改變胰島素分泌的藥劑、雙胍類、噻唑烷二酮、PPAR- γ 啟動劑、類視黃素-X 受體(RXR)調節劑、對胰島素敏感的藥劑、 α -葡萄糖酶抑制劑、胰島素、模仿胰島素的小分子、Na-葡萄糖共同運輸器抑制劑、澱粉經絡質啟動劑、血糖激素拮抗劑及類似物。

五、發明說明 (12)

抗糖尿病劑的適當實例包括：氯化丙醯胺、托樂詹醯胺 (tolazamide)、托布它醯胺 (tolbutamide)、葛萊布瑞、葛利皮理、葛利姆皮瑞、瑞帕格利奈德、美特弗明 (metformin)、羅西葛利特龍、皮歐格利特龍 (pioglitazone)、特葛特龍

5 (troglitazone)、伊薩葛利特龍 (已知為 MCC-555)、2-[2-[(2R)-4-己基-3,4-二氫基-3-氧基-2H-1,4-苯并噁吡-2-基]乙氧基]-苯醋酸、GW2570、塔葛瑞亭、9-順-類視黃酸、阿卡伯斯、米葛利特醇、L-783281、TE-17411、T-1095、BAY-279955、根皮甙、普拉林泰、一般作用的胰島素、短期

10 作用的胰島素、中期作用的胰島素、長期作用的胰島素、吸入性胰島素、胰島素相似物、乙醯基己醯胺、布福明 (buformin)、葛利玻努萊 (glibornuride)、葛萊己醯胺 (glyhexamide)、葛萊美錠 (glymidine)、伊諾葛萊德 (linoglriride)、帕磨西酯 (palmoxirate)、柔玻瑞斯特

15 (zopolrestat)、伊托弗明 (etoformin)、葛利卡利德 (gllicalzide) 及類似物。

除了抗糖尿病劑之外，附加治療劑可包括抗肥胖劑，如：歐利斯特、西佈它胺、瑪林道醇、苯酚它命 (benzphetamine)、

20 酚命托靈 (phenmetrazine)、酚它命 (phentermine)、二乙基普坪 (diethylpropion)、瑪林道醇、西佈它胺、苯基丙醇胺、麻黃素、奎帕林、服路歐賽亭、塞佗萊、酚氟拉胺、迪酚氟拉胺、阿坡嗎啡、伊色錠、脫氫表男性酯酮、伊托膽蘭二酮、睪丸素、歐撒多酮 (oxandrolone) 及類似物。另外，治療也可包括用抗高血壓劑及/或降血脂劑的附加治療。

五、發明說明(13)

如在此所用地，術語”X 症候群”、”代謝症”及”代謝症 X”必須意為存在第 II 型糖尿病及心血管疾病發展之危險因子的一種失調，並且其特徵在對於胰島素的抵抗性及血胰島素過多症，並且伴隨著一或多個下列：(a)葡萄糖不耐症、(b)第 II 5 型糖尿病、(c)異常血脂症、(d)高血壓及(e)肥胖。

與抗糖尿病劑合併施用之式 I 化合物，對第 II 型糖尿病及 X 症候群的治療能力是基於下列的事例研究。

實例 1

10

事例研究 A(PT# 2 ES)

病患為 59 歲的女性，有 6 年的第 II 型糖尿病史。在過去四年中，病患以胰島素(70/30)治療。在治療之初，病患體重為 236 磅，測得的膽固醇為 316 毫克/公合，並且測得的葡萄糖為 166 毫克/公合。病患開始以托比樂美鹽治療發作，並且每天以 75 毫克點滴。在治療 2 個月之後，病患顯示她的血 15 糖大太地改進成她較不常使用胰島素。在 11 個月之後，托比樂美鹽劑量增加到每日兩次 200 毫克。在一年之後，病患體重為 225 磅，且 Hbg A1C 為 6.94%。在 16 個月之後，病患禁食的葡萄糖為 89 毫克/公合。在 18 個月之後，病患顯示家中 20 測得之血糖恆定地低於 120 毫克/公合，而先前的血糖範圍是在 150 及 160 毫克/公合之間。

實例 2

事例研究 B(PT# 3)

五、發明說明 (15)

實例 4

事例研究 D(PT# 6 WD)

病患為 62 歲的女性，有升高血糖的病史並且體重為 188 磅。在起初治療之時，病患血糖為 426 毫克/公合。病患開始以托比樂美鹽治療，每天一次以 100 毫克點滴。病患也以安莫利爾(Amaryl)(葛利姆皮瑞)處方。在治療 3 個月之後，病患的血糖平均在 100 多，實驗室血糖測得為 138 毫克/公合、膽固醇為 278 毫克/公合、三酸甘油酯為 212 毫克/公合及 Hgb A1C 為 6.7%。在 1 年後，托比樂美鹽劑量增加到 200 毫克/天，實驗室血糖測量為 141 毫克/公合、膽固醇為 200 毫克/公合及三酸甘油酯為 500 毫克/公合。病患體重為 160 磅。病患能夠停止服用安莫利爾(Amaryl)，是由於改進的血糖控制。由於注意到體重降低，托比樂美鹽被減少到 100 毫克/天。在 21 個月之後，病患體重為 170 磅，血糖被報告為良好。實驗室血糖測得為 115 毫克/公合、膽固醇為 236 毫克/公合、三酸甘油酯為 106 毫克/公合及 Hgb A1C 為 5.7%。

上述的研究顯示：托比樂美鹽與抗糖尿病劑組合的口服施用，恆常地改進糖尿病之標記的狀態，包括：血糖、糖化血紅素(Hgb A1C)及三酸甘油酯的份量。

因此，用來治療第 II 型糖尿病或 X 症候群的式 I 化合物，與抗糖尿病劑、包含施用重覆口服劑量的式 I 化合物的可用藥劑組合，該藥劑的範圍是一日一或兩次、約 250 至 300 毫克，並且抗糖尿病劑或該藥劑的重覆劑量為治療的有效劑量。在此揭示之抗糖尿病、抗高血壓及降血脂劑的治療有效

五、發明說明 (16)

劑量，可容易地以標準劑量指導方針為基礎、由習知此藝者決定。

如在此所用地、除非另註，術語“治療有效量”意為活性化合物或藥劑的份量，其在研究者、獸醫、醫生或其他臨床人員所尋求的組織系統、動物或人類中，引起生物或醫療上的反應，其包括被治療之疾病或失調的症狀減輕。

其中本發明指出一或多種抗驚厥劑衍生物、與一或多種抗糖尿病劑或其他藥劑合併施用。“治療有效量”必須意為一起採用之藥劑組合份量，使得組合效果引起所要的生物或醫療反應。例如：包含施用式(I)化合物與抗糖尿病劑之組合治療的治療有效量，是式(I)化合物的份量和一起採用或後續具有有效治療之組合效果的抗糖尿病劑份量。再者，習知此藝者會了解：在以治療有效量之組合治療的情況下，如上實例所述，式(I)化合物的份量及/或抗糖尿病劑的份量各可為或不為治療有效的。

其中本發明指出組成物的施用，該化合物可以任何適當的方式同時、連續或以單一醫藥組成物共同施用。其中化合物被分別施用時，每天所給之各化合物的劑量數目，可以不需為相同，例如：其中一個化合物可具有較大的活性期，並且因此而施用較不頻繁。

式(I)化合物及抗糖尿病劑可經由相同或不同的施用路徑施用。施用方法的適當實例為口服、靜脈注射(iv)、肌肉注射(im)及皮下注射(sc)。化合物也可直接施用到神經系統，包括但不限於腦內、腔室內、腦室內、腦脊髓膜內、內胞漿網

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

槽內、脊椎內及/或脊椎週圍的路徑施用，是經由顱內或脊椎內針及/或導管、有或無泵裝置的傳遞。式(I)化合物及抗糖尿病劑可以根據同時或另外的攝取法，於治療期間在相同或不同的時間內、同時以分開或單一形式來施用。

5 施用的最佳劑量可容易地由習知此藝者決定，並且隨所用之特別化合物、施用的模式、製劑的強度及疾病狀況的進展來變化。另外，與所治療之特別病患相關的因素，包括病患的性別、年齡、體重、飲食及施用時間及共存疾病，造成需要調整劑量。

10 如在此所用地，術語”組成物”意欲包含一種含特定份量、特定原料的產物、及會直接或不直接由特定份量之特定原料組合造成的任何產物。

為了製備本發明之醫藥組成物，根據習知的醫藥化合技術，式(I)之一或多個胺基磺酸酯最終與醫藥載體混合，該載體可採用廣泛種類的形式，取決於所要施用之製劑的形式，
15 例如：靜脈注射經消毒之可注射調配物可使用適當溶解劑來製備。單位劑量會包含約 15 至 200 毫克的活性原料。托比樂美鹽是現今可得之口服施用、包含 25 毫克、100 毫克或 200 毫克活性原料的圓形錠劑。該錠劑包括一些或所有的下列非
20 活性原料：含水乳糖、預製成明膠的澱粉、微結晶形纖維素、澱粉乙二醇鈉、硬脂酸鎂、純水、棕櫚蠟、羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、聚乙二醇、合成氧化鐵及聚山梨糖酯 80。

當前述說明書教導本發明之原理時，有實例提供做說明的目的，要了解：本發明之實施包含所有經常的變化、改編及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

/或改變，如同下列申請專利範圍及其相當物的範疇所達的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱： 用於治療第II型糖尿病及X症候群之醫藥組合物 ）

本案係揭示一種含有抗糖尿病劑及抗驚厥劑衍生物之合併治療用組成物，用於治療第II型糖尿病及X症候群。

英文發明摘要（發明之名稱： A PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR THE
TREATMENT OF TYPE II DIABETES MELLITUS
AND SYNDROME X ）

Combination therapy comprising anti-diabetic and anticonvulsant derivatives useful for the treatment of Type II diabetes mellitus and Syndrome X are disclosed.

93年10月8日修正
補充

公告本

1239840

專利申請案第 90126821 號
ROC Patent Appln. No.90126821

中文說明書修正第 1, 2, 16 頁 - 附件(四)

Amended Pages 1, 2, 16 of the Chinese Specification - Encl.(IV)

(民國 93 年 10 月 18 日送呈)

(Submitted on October 18, 2004)

申請日期	90.10.30
案號	90126821
類別	A61K 31/35, A61K 31/368, A61P 7/14

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	用於治療第 II 型糖尿病及 X 症候群之醫藥組合物
	英文	A PHARMACEUTICAL COMBINATION FOR THE TREATMENT OF TYPE II DIABETES MELLITUS AND SYNDROME X
二、發明人	姓名	格雷葛利 (Gregory S. Connor)
	國籍	美國(U.S.A.)
	住、居所	美國奧克拉荷馬州土耳沙市耶魯路南 6585 號 6585 South Yale, Suite 620, Tulsa, Oklahma, 74136 U.S.A.
三、申請人	姓名 (名稱)	美商奧素一麥尼爾醫藥公司 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國籍	美國(U.S.A.)
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州瑞坦公路二〇二號 Rt. 202, P.O. Box 300, Raritan, NJ U.S.A.
	代表人 姓名	哈強生 (John W. Harbour)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

病患為 76 歲的男性，有 5 年的第 II 型糖尿病史。在治療之初，病患服用 40 毫克/天的葡萄糖控制劑(Glucotrol: 葛利皮理，一種磺基尿素)並且體重為 293 磅。病患開始以 50 毫克/天的托比樂美鹽點滴。在治療 1 個月之後，病患報告

5 家中測得之血糖從 300 毫克/公合的基線降至測得血糖為 140 毫克/公合。在治療 2 個月之後，病患指出平均血糖份量是 80-140 毫克/公合，並且體重減少為 272 磅。

實例 3

10

事例研究 C(PT# 5 PL)

病患為 69 歲的男性，有 8 年的糖尿病史。在治療之前，病患體重為 201 磅、Hgb A1C 為 9.3%，並且血糖為 309 毫克/公合。病患服用葡萄糖啞(Glucophage: 美特弗明(metformin)鹽酸鹽)四個 500 毫克錠/天的(早上 2 錠、下午 1

15 錠及晚上 1 錠，共 2000 毫克/天)、戴爾貝它(DiaBeta)(葛萊布瑞)一天 10 毫克兩次(共 20 毫克/天)及瑞如靈(Rezulin，特葛特龍(troglitazone)) 200 毫克/天。病患開始以每日兩次 75 毫克(150 毫克/天)的托比樂美鹽治療。病患指出血糖有“較好”。在托比樂美鹽劑量被增加到每日兩次 150 毫克(300 毫克/

20 天)時，當時病患能夠停止葡萄糖啞(Glucophage)，是由於改進的血糖控制。在 15 個月之後，病患體重為 190 磅，血糖控制是用早上 100 毫克的托比樂美鹽、晚上 200 毫克的托比樂美鹽(共 300 毫克/天)、一天兩次 10 毫克戴爾貝它(DiaBeta)及一天一次 200 毫克瑞如靈(Rezulin)。

六、申請專利範圍

專利申請案第 90126821 號

ROC Patent Appln. No.90126821

修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - Encl.(I)

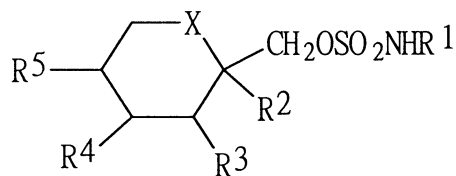
5

(民國 93 年 10 月 18 日送呈)

(Submitted on October 18, 2004)

1. 一種用於治療罹患第 II 型糖尿病之哺乳動物該疾病的醫藥組合物，包含治療有效量的式 I 化合物：

10



(I)

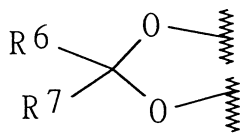
其中

X 為氧；

15

R¹ 是氫；且

R² 及 R³，以及 R⁴ 及 R⁵ 可一起為下列式(II)的亞甲二氧基：



(II)

20

其中

R⁶ 及 R⁷ 為相同或不同，並且為低級烷基；

與治療有效量的一或多個抗糖尿病劑組合，

其中抗糖尿病劑是選自磺基尿素、米葛利泰奈德、改

25

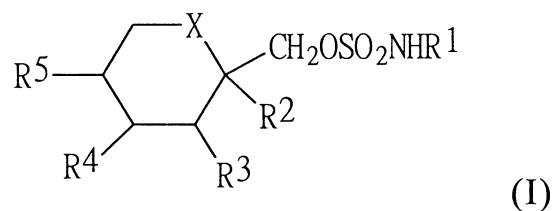
變胰島素分泌的試劑、雙胍類、噻唑烷二酮、類視黃

素-X 受體(RXR)調節劑、其他對胰島素敏感的藥劑、

六、申請專利範圍

α -葡萄糖酶抑制、胰島素類、模仿胰島素的小分子、
Na-葡萄糖共同運輸器抑制劑、澱粉經絡質啟動劑，
及血糖激素拮抗劑所組成的族群。

2. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組合物，其中式 I 化
5 物為托比樂美鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組合物，其中治療有效
量的式 I 化合物是從約 32 至約 512 毫克。
4. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組合物，其中治療有效
10 量的式 I 化合物是每日一至兩次、從約 16 至約 256
毫克。
5. 如申請專利範圍第 1 項的醫藥組合物，其中抗糖尿病
劑是選自美特弗明(metformin)、磺基尿素、噻唑烷二
酮及胰島素所組成的族群。
6. 一種用於治療罹患 X 症候群(抗胰島素症狀、代謝症
15 或代謝症 X)之哺乳動物上該疾病的醫藥組合物，包
含治療有效量的式 I 化合物：



20 其中

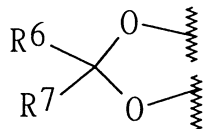
X 為 CH_2 或氧；

R^1 是氫或烷基；且

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 獨立為氫或低級烷基；且當 X 為

六、申請專利範圍

CH₂ 時，R⁴ 及 R⁵ 可為加入形成苯環的伸烷基，
且當 X 為氧時，R² 及 R³ 及/或 R⁴ 及 R⁵ 可一起為
下列式(II)的亞甲二氧基：



(II)

其中

R⁶ 及 R⁷ 為相同或不同，並且為氫、低級烷基、或為
烷基，並加入形成環戊基或環己基環；

- 5 與治療有效量的一或多個抗糖尿病劑組合。
7. 如申請專利範圍第 6 項的醫藥組合物，其中式 I 化合物為托比樂美鹽。
8. 如申請專利範圍第 6 項的醫藥組合物，其中治療有效量的式 I 化合物是從約 32 至約 512 毫克。
- 15 9. 如申請專利範圍第 6 項的醫藥組合物，其中治療有效量的式 I 化合物是每日一至兩次、從約 16 至約 256 毫克。
10. 如申請專利範圍第 6 項的醫藥組合物，其中抗糖尿病劑是選自磺基尿素、米葛利泰奈德、改變胰島素分泌的試劑、雙胍類、噻唑烷二酮、類視黃素-X 受體 (RXR) 調節劑、其他對胰島素敏感的藥劑、α-葡萄糖酶抑制、胰島素類、模仿胰島素的小分子、Na-葡萄糖共同運輸器抑制劑、澱粉經絡質啟動劑，及血糖激素拮抗劑所組成的族群。
- 20

六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第 6 項的醫藥組合物，其中抗糖尿病劑是選自美特弗明(metformin)、磺基尿素、噻唑烷二酮及胰島素所組成的族群。

裝

訂

線