

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680050944.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

[43] 公开日 2009年1月28日

[11] 公开号 CN 101355933A

[22] 申请日 2006.12.18

[21] 申请号 200680050944.3

[30] 优先权

[32] 2006.1.13 [33] FR [31] 06/00344

[86] 国际申请 PCT/EP2006/012185 2006.12.18

[87] 国际公布 WO2007/079917 英 2007.7.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.11

[71] 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 G·穆瓦内 D·克拉沃

D·梅桑若

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 贾士聪

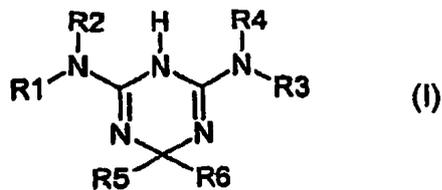
权利要求书6页 说明书24页

[54] 发明名称

三嗪衍生物与胰岛素增敏剂的组合

[57] 摘要

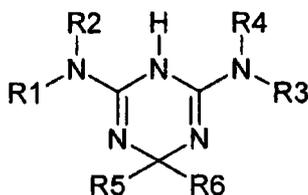
本发明涉及三嗪衍生物与胰岛素增敏剂的组合，其用于治疗 and/或预防糖尿病和与胰岛素抵抗相关的病状，其中所述的三嗪衍生物是式(I)的化合物。



1. 药物组合物, 其包含作为活性成分的:

i) 胰岛素增敏剂,

ii) 式(I)的化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,



(I)

其中:

R1、R2、R3 和 R4 独立地选自以下基团:

-H,

-(C1-C20)烷基, 其任选被卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基或(C3-C8)环烷基取代,

-(C2-C20)链烯基, 其任选被卤素、(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代,

-(C2-C20)炔基, 其任选被卤素、(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代,

-(C3-C8)环烷基, 其任选被(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代,

-杂(C3-C8)环烷基, 其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代,

-(C6-C14)芳基(C1-C20)烷基, 其任选被氨基、羟基、硫代(thio)、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代,

-(C6-C14)芳基, 其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代,

-(C1-C13)杂芳基, 其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)

烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

R1 与 R2 以及 R3 与 R4 分别可与氮原子一起形成 n 元环(n 为 3 至 8)，该环任选含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基，

R5 和 R6 独立地选自以下基团：

-H，

-(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C2-C20)链烯基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C2-C20)炔基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C3-C8)环烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-杂(C3-C8)环烷基，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C6-C14)芳基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)

烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C1-C13)杂芳基，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C6-C14)芳基(C1-C5)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-R5 和 R6 可与它们所连接的碳原子一起形成 m 元环(m 为 3 至 8)，该环任选含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

或者可与所述碳原子一起形成 C10-C30 多环残基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

R5 和 R6 一起还可表示基团=O 或=S，

杂环烷基或杂芳基的氮原子可被(C1-C5)烷基、(C3-C8)环烷基、(C6-C14)芳基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷基或(C1-C6)酰基取代，

和其外消旋形式、互变异构体、对映体、非对映异构体、差向异构体和多晶型物以及它们的混合物，和其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其包含其中 R5 为氢的式(I)化合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其包含式(I)化合物，其中 R5 和 R6 独立地选自 H 和(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤

素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代。

4. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其中 R1、R2、R3 和 R4 独立地选自 H 和(C1-C20)烷基，其任选被卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基或(C3-C8)环烷基取代。

5. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其中 R5 和 R6 独立地选自 H 和(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代。

6. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其包含其中 R1 和 R2 是甲基且 R3 和 R4 表示氢的式(I)化合物。

7. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于所用的三嗪衍生物是 2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物组合物，其特征在于所用的三嗪衍生物是(-)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物组合物，其特征在于所用的三嗪衍生物是(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪或其药学上可接受的盐。

10. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其中式(I)化合物是盐酸盐的形式。

11. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂选自酪氨酸磷酸酶抑制剂(PTP 抑制剂)、GSK-3 抑制剂、类视黄醇 X 受体激动剂(RXR 激动剂)、格列酮类(TZD)、非-TZD PPAR γ 激动剂、PPAR α /PPAR γ 双重激动剂、基于含砒化合物的激动剂和双胍类，例如二

甲双胍。

12. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是格列酮类(TZD)。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是选自罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮的格列酮类(TZD)。

14. 根据权利要求1至11中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是选自莫格列佐、特格列佐和若格列佐的PPAR α /PPAR γ 双重激动剂。

15. 根据权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是药学上可接受的盐的形式。

16. 根据权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于其含有0.5mg至50mg胰岛素增敏剂。

17. 根据权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于其含有200mg至2000mg式(I)化合物。

18. 根据权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂与式(I)化合物的重量比为1/2至1/2000。

19. 根据权利要求中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是罗格列酮，式(I)化合物是(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪，其优选是盐酸盐的形式。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是吡格列酮，式(I)化合物是(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪，其优选是盐酸盐的形式。

21. 根据权利要求1至18中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是曲格列酮，式(I)化合物是(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪，其优选是盐酸盐的形式。

22. 根据权利要求1至18中任一项所述的药物组合物，其特征在于胰岛素增敏剂是莫格列佐，式(I)化合物是(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪，其优选是盐酸盐的形式。

23. 根据以上权利要求中任一项所述的药物组合物, 其适于口服施用, 该药物组合物是散剂、包衣片、软胶囊、小药囊、溶液、混悬剂或乳剂。

24. 权利要求 1 至 10 中任一项所述的式(I)化合物与胰岛素增敏剂组合在制备治疗和/或预防糖尿病的医药组合产品中的用途。

25. 根据权利要求 24 所述的用途, 用于制备治疗和/或预防非胰岛素依赖型糖尿病的医药组合产品。

26. 权利要求 1 至 10 中任一项所述的式(I)化合物与胰岛素增敏剂组合在制备治疗至少一种与胰岛素抵抗综合征有关的病状的医药组合产品中的用途, 所述病状选自血脂异常、肥胖、高血压以及微血管和大血管并发症, 例如动脉粥样硬化、视网膜病变、肾病和神经病。

27. 根据权利要求 24 至 26 中任一项所述的用途, 其特征在于胰岛素增敏剂如权利要求 11 至 14 中任一项所定义。

28. 根据权利要求 24 至 27 中任一项所述的用途, 其中所述组合如权利要求 18 至 22 中任一项所定义。

29. 根据权利要求 24 至 28 中任一项所述的用途, 其中式(I)化合物的施用和胰岛素增敏剂的施用同时、分别或相继进行。

30. 药盒, 其包括权利要求 1 至 10 中任一项所定义的式(I)化合物和权利要求 11 至 14 中任一项所定义的胰岛素增敏剂, 二者同时、分别或相继施用。

三嗪衍生物与胰岛素增敏剂的组合

技术领域

本发明涉及三嗪衍生物或所述的其药学上可接受的盐与胰岛素增敏剂的药物组合物，该药物组合物用于制备可用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病和与胰岛素抵抗综合征相关的病状的药物。

背景技术

“糖尿病”是当今世界最为流行的疾病之一。患有糖尿病的个体被分为两类，即 I 型或胰岛素依赖型糖尿病以及 II 型或非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)。非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 占有糖尿病的约 90%，据估计单在美国就有 1200 万至 1400 万成年人 (人口的 6.6%) 患有该疾病。NIDDM 的特征在于空腹高血糖和餐后血浆葡萄糖水平的过度增加。NIDDM 与许多长期并发症有关，包括微血管疾病如视网膜病变、肾病和神经病以及大血管疾病如冠心病。许多动物模型研究显示长期并发症和高血糖之间存在因果关系。最近由糖尿病控制和并发症试验 (Diabetes Control and Complications Trial) (DCCT) 和斯德哥尔摩前瞻性研究 (the Stockholm Prospective Study) 获得的结果首次在人中证明了这种关系，其中显示如果他们接受更严格的血糖控制，则胰岛素依赖型糖尿病患者发生和发展这些并发症的危险大幅降低。预计更严格的控制也有益于 NIDDM 患者。

在 NIDDM 中，高血糖与两种生化异常有关，即胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。

由于有相当数量的糖尿病患者过重或肥胖 (~67%) 并且由于体重减轻能够改善胰岛素分泌和对胰岛素的敏感性并产生正常的血糖，所以 NIDDM 的初始治疗基于控制饮食和控制身体锻炼。

对患有无法单独通过饮食和/或身体锻炼控制的高血糖症的患者则用口服抗糖尿病药进行治疗。

在治疗 NIDDM 的单一疗法中，目前使用很多类型的口服抗糖尿病药：

- 胰岛素分泌促进剂(insulin secretion stimulator)。它们首要的代表是磺酰脲类(SU)和“列奈类(glinides)”。关于 SU，可特别提及的是氯磺丁脲(Glucidoral®)、格列本脲/优降糖(Daonil®、Euglucon®)、格列波脲(Glutril®)、格列齐特(Diamicron®)、格列美脲(Amarel®)和格列吡嗪(Glibenese®)。关于“列奈类”，可特别提及的是瑞格列奈(NovoNorm®)；
- 减少葡萄糖生成的药物，其代表是双胍类。可特别提及的是二甲双胍(Glucofage®、Stagid®)；
- 胰岛素增敏剂，主要代表是噻唑烷二酮类(TZD)。可特别提及的是吡格列酮(Actos®)和罗格列酮(Avandia®)；
- α -葡糖苷酶抑制剂。可特别提及的是阿卡波糖(Glucor®)和米格列醇(Diastabol®)。

然而，随着时间推移单一疗法可能会显示出疗效降低。这被称为“继发性缺乏”。这可占治疗 10 年后不充分响应的高达 50%。所进行的研究已经显示可通过在同一药物形式中将二甲双胍与 TZD 组合来解决这一问题(EP 869 796 B1 或 EP 861 666 B1)。

此外，二甲双胍+罗格列酮的组合(Avandamet®)已经上市。

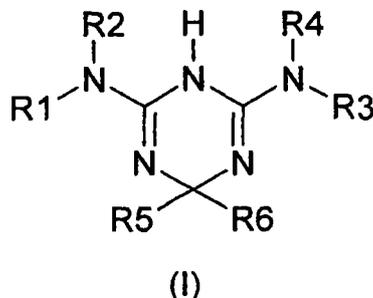
然而，这些基于二甲双胍的组合具有与使用二甲双胍有关的不良作用，特别是肠道症状，如恶心、腹泻和腹痛。具有与二甲双胍相当的抗糖尿病作用的三嗪衍生物在 WO 01/55122 中有描述。但是，从未提示它们的组合。

申请人开发了一种新的药物组合物，其包含三嗪类抗糖尿病药如 WO 01/55122 中所述的那些和胰岛素增敏剂。

出乎意料的是，本发明的组合显示出协同活性并且显著减少已知组合的副作用。

发明内容

本发明涉及一种新的药物组合物，其包含胰岛素增敏剂和通式(I)的化合物：



其中：

R1、R2、R3 和 R4 独立地选自以下基团：

-H，

-(C1-C20)烷基，其任选被卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基或(C3-C8)环烷基取代，

-(C2-C20)链烯基，其任选被卤素、(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代，

-(C2-C20)炔基，其任选被卤素、(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代，

-(C3-C8)环烷基，其任选被(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代，

-杂(C3-C8)环烷基，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被(C1-C5)烷基或(C1-C5)烷氧基取代，

-(C6-C14)芳基(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代(thio)、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C6-C14)芳基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C1-C13)杂芳基，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧

基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

R1 与 R2 以及 R3 与 R4 分别可与氮原子一起形成 n 元环(n 为 3 至 8)，该环任选含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以被一个或多个以下基团取代：氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基，

R5 和 R6 独立地选自以下基团：

-H，

-(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C2-C20)链烯基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C2-C20)炔基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C3-C8)环烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-杂(C3-C8)环烷基，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C6-C14)芳基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)

芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C1-C13)杂芳基，其具有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子并且任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-(C6-C14)芳基(C1-C5)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

-R5 和 R6 可与它们所连接的碳原子一起形成 m 元环(m 为 3 至 8)，该环任选含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可以被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

或者可与所述碳原子一起形成 C10-C30 多环残基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，

R5 和 R6 一起还可表示基团=O 或=S，

杂环烷基或杂芳基的氮原子可被(C1-C5)烷基、(C3-C8)环烷基、(C6-C14)芳基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷基或(C1-C6)酰基取代，
和其外消旋形式、互变异构体、对映体、非对映异构体、差向异构体以及它们的混合物，和其药学上可接受的盐。

本发明的一个特定的组涉及本发明的药物组合物，其中三嗪衍生物是其中 R5 为氢的式(I)的化合物。

本发明的另一个特定的组涉及本发明的药物组合物，其中三嗪衍生物是式(I)的化合物，其中 R5 和 R6 与它们所连接的碳原子一起形成 m 元环(m 为 3 至 8)，该环任选含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，并且可

以被一个或多个以下基团取代：(C1-C5)烷基、氨基、羟基、(C1-C5)烷基氨基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C6-C14)芳基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基，或者 R5 和 R6 与所述碳原子一起形成 C10-C30 多环残基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代。

本发明的另一个特定的组涉及本发明的药物组合物，其中三嗪衍生物是其中 R5 和 R6 独立地选自以下基团的式(I)的化合物：

-(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代。

优选地，R1、R2、R3 和 R4 独立地选自 H 和(C1-C20)烷基，其任选被卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基或(C3-C8)环烷基取代；更优选地，R1=R2=H 且 R3=R4=(C1-C20)烷基，其任选被卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基或(C3-C8)环烷基取代，或反之亦然。

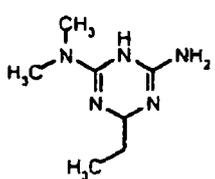
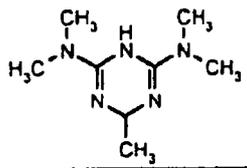
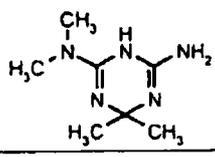
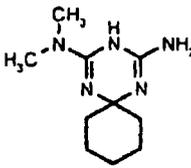
优选地，R5 和 R6 独立地选自 H 和(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代；更优选地，R5=H 且 R6=(C1-C20)烷基，其任选被氨基、羟基、硫代、卤素、(C1-C5)烷基、(C1-C5)烷氧基、(C1-C5)烷硫基、(C1-C5)烷基氨基、(C6-C14)芳氧基、(C6-C14)芳基(C1-C5)烷氧基、氰基、三氟甲基、羧基、羧甲基或羧乙基取代，或反之亦然。

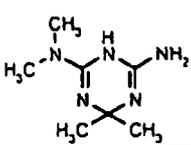
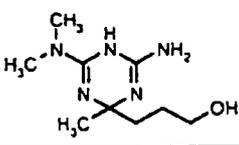
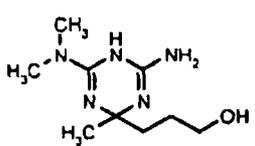
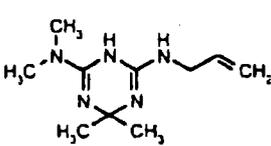
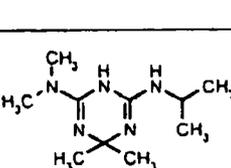
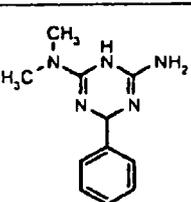
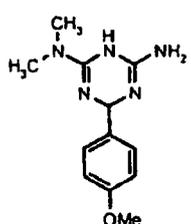
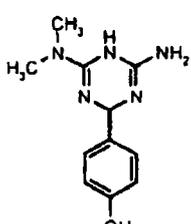
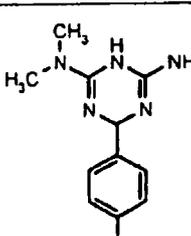
本发明的一个更特定的组涉及本发明的药物组合物，其中三嗪衍生物是其中 R1 和 R2 是甲基且 R3 和 R4 代表氢的式(I)的化合物。

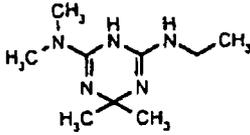
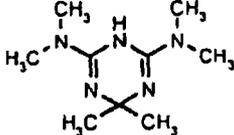
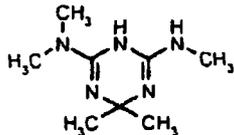
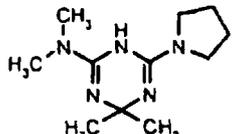
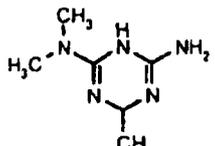
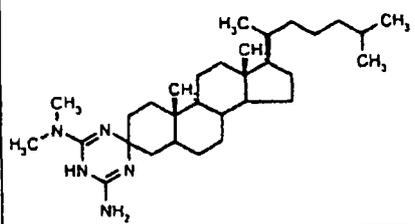
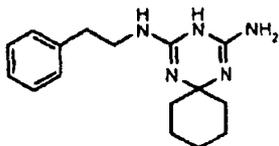
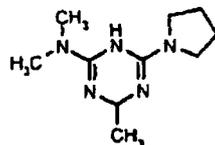
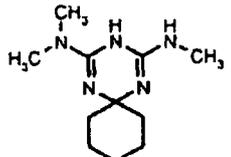
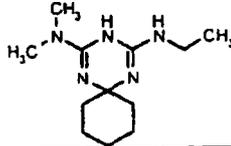
术语“由 R5 和 R6 形成的 m-元环”特别是指饱和环，如环己基、哌啶基或四氢吡喃基。

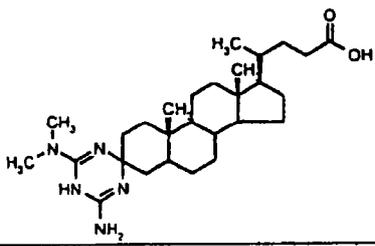
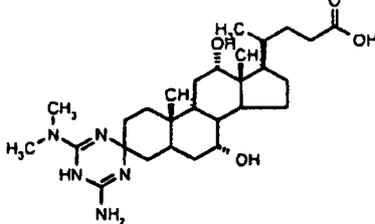
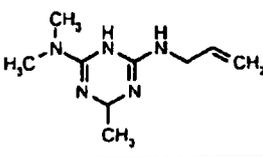
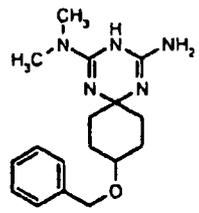
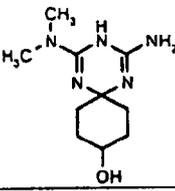
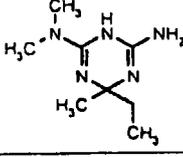
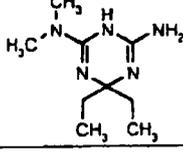
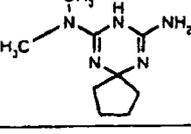
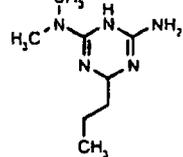
术语“由 R5 和 R6 形成的多环基团”是指任选被取代的基于碳的多环基团，特别是甾体残基。

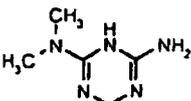
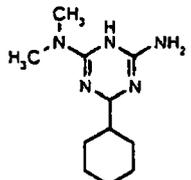
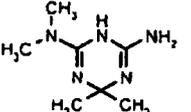
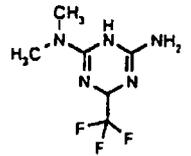
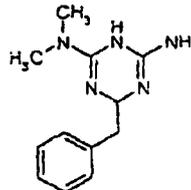
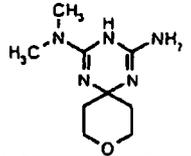
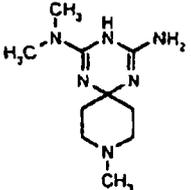
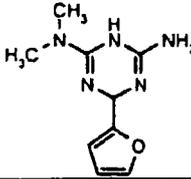
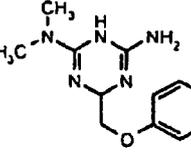
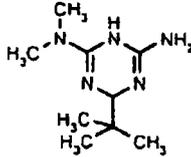
可尤其提及的式(I)化合物包括:

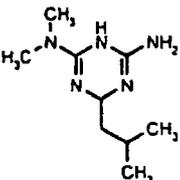
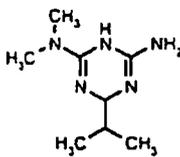
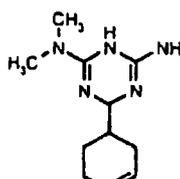
	结构式	盐
1		HCl
2		HCl
3		
4		HCl

5		甲磺酸盐
6		
7		HCl
8		HCl
9		HCl
10		HCl
11		HCl
12		HCl
13		

14		富马酸盐
15		HCl
16		HCl
17		HCl
18		HCl
19		HCl
20		碳酸盐
21		碳酸盐
22		HCl
23		HCl

24		HCl
25		HCl
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		碳酸盐
30		碳酸盐
31		HCl
32		碳酸盐

33		HCl
34		对甲苯 磺酸盐
35		HCl
36		对甲苯 磺酸盐
37		对甲苯 磺酸盐
38		HCl
39		HCl
40		HCl
41		对甲苯 磺酸盐
42		HCl

43		HCl
44		HCl
45		对甲苯磺酸盐

更优选实施例 18 的化合物。

根据又一个优选的实施方案，本发明更特别涉及选自以下的药物组合物：

- (+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐与罗格列酮；
- (+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐与曲格列酮；
- (+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐与吡格列酮；
- (+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐与莫格列佐 (muraglitazar)。

术语“胰岛素增敏剂”是指任何能够增加组织对胰岛素的敏感性的化合物。胰岛素增敏剂包括例如酪氨酸磷酸酶抑制剂(PTP 抑制剂)、GSK-3 抑制剂、类视黄醇(retinoid) X 受体激动剂(RXR 激动剂)、格列酮类(glitazones)(TZD)、非-TZD PPAR γ 激动剂、PPAR α /PPAR γ 双重激动剂、基于含砒化合物的激动剂和双胍类例如二甲双胍。胰岛素增敏剂也可以是药学可接受的盐的形式，例如但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、三氟乙酸盐或乙酸盐、钠

盐、钾盐、钙盐或镁盐。

术语“格列酮类”包括但不限于恩格列酮、达格列酮、环格列酮、DRF2189、BM-13.1246、AY-31637、YM268、AD-5075、DN-108、罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、MCC555、T-174 和 KRP297。

术语“非-TZD PPAR γ 激动剂”更特别地包括 N-(2-苯甲酰基苯基)-L-酪氨酸类似物，例如但不限于 GI-262570 和 JTT501。

术语“PPAR α /PPAR γ 双重激动剂”包括但不限于化合物，例如：NNC-61-4655、TZD18、LY-510929、LY-465608、LSN862、GW-409544、莫格列佐、若格列佐(Ragaglitazar)、特格列佐(Tesaglitazar)，以及在 WO 03/011819(实施例 8)和 WO 00/039113(描述阿格列佐(oxeglitazar)的实施例 16b)中描述的化合物。

上文所定义的含有具有足够碱性的官能团的本发明的式(I)化合物可以包括相应的有机酸或无机酸的药学上可接受的盐或这二者的盐。

对于本发明的目的而言，术语“相应的有机酸或无机酸的药学上可接受的盐”指由任何无毒的药学上可接受的有机酸或无机酸制备的任何盐。此类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、碳酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、乳酸、扁桃酸、苹果酸、马来酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、酒石酸和对甲苯磺酸。有利的是使用盐酸。

本发明还涉及用于分离式(I)化合物的外消旋物的式(I)化合物的手性盐。

例如，使用以下手性酸：(+)-D-二-O-苯甲酰基酒石酸、(-)-L-二-O-苯甲酰基酒石酸、(-)-L-二-O,O'-对甲苯甲酰基-L-酒石酸、(+)-D-二-O,O'-对甲苯甲酰基-L-酒石酸、(R)-(+)-苹果酸、(S)-(-)-苹果酸、(+)-茨烷酸、(-)-茨烷酸、R-(-)-1,1'-联萘-2,2'-二基氢磷酸(R-(-)-1,1'-binaphthalen-2,2'-diyl hydrogenophosphonic acid)、(+)-樟脑酸、(-)-樟脑酸、(S)-(+)-2-苯基丙酸、(R)-(+)-2-苯基丙酸、D-(-)-扁桃酸、L-(+)-扁桃酸、D-酒石酸、L-酒石酸或其两种或更多种的混合物。

以上式(I)的化合物还包括这些化合物的前药。

术语“前药”指当施用于患者时在活体中通过化学和/或生物学转化成为式(I)化合物的化合物。

在本说明书中，除非另外说明，否则所使用的术语具有以下含义：

-术语“(C1-C20)烷基”指含有1至20个碳原子的直链或支链烷基。

在C1-C20烷基中尤其可提及的是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、辛基、癸基、十二烷基、十六烷基和十八烷基，但不限于这些；

-术语“(C1-C20)链烯基”指含有一个或多个双键形式的不饱和度的直链或支链烃基。作为含有1至20个碳原子的链烯基，可提及的是乙烯基、丙-2-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、戊-2-烯基、戊-3-烯基和戊-4-烯基，但不限于这些；

-术语“(C1-C20)炔基”指含有一个或多个叁键形式的不饱和度的直链或支链烃基。作为含有1至20个碳原子的炔基，可提及的是乙炔基、丙-2-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基和戊-4-炔基，但不限于这些；

-术语“烷氧基”指术语“烷基-氧基”；

-术语“卤素”指氟、氯或溴，但不限于这些；

-术语“(C6-C14)芳基(C1-C20)烷基”指相应的-烷基芳基。可特别提及的是苜基和苯乙基；

-术语“(C6-C14)芳基”指含有6至14个碳原子、至少一个环具有共轭 π 电子系统的芳族基团，包括联芳基，其可任选被取代。可特别提及的是联苯基、苯基、萘基、蒽基和菲基；

-术语“杂(C6-C14)芳基”指含有1-4个杂原子、其它原子为碳原子的6-14元的芳族杂环。在杂原子中，可特别提及的是氧、硫和氮。在杂芳基中，可更特别提及的是咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、喹啉基和噻唑基；

-术语“(C3-C8)环烷基”指饱和的烃基环，包括含有3至8个碳原子的单环、双环和多环基团。可提及的是环丙基和环丁基，但不限于这些。

应当认识到根据本发明使用的化合物可以含有不对称中心。这些不对称中心可以独立地为R或S构型。本领域技术人员应当清楚，根据本发明使用的某些化合物还可以表现出几何异构现象。应当理解本发明包括以上式(I)化合物的单独的几何异构体和立体异构体及其混合物，包括外消旋混合物。这种类型的异构体可通过应用或改变已知方法例如色谱技术或重结晶技术从混合物中分离出来，或者它们可由其中间体的适合异构体来分别制备。

本发明化合物的对映体及其制备方法尤其是在专利申请 WO 2004/089917 中有描述，将其内容引入本文作为参考。

本申请还涉及所述化合物的多晶型物，如根据专利申请 WO 2004/089917 所获得的多晶型物，例如盐(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐的 A1 多晶型物。

本发明还涉及所述化合物的其它多晶型物，例如盐(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐的 H1 多晶型物，其可如下制备：

在室温下将约 3 g 实施例 18 的 A1 形式溶解于 50 ml 1 mol/l HCl 中。在敞口的烧杯中于室温下将获得的澄清溶液放置蒸发，直到固体残余物结晶。

通过以下方法进行表征：

▪ FT-IR 光谱：

- Brüker Vector 22

- 光谱分辨率 2 cm^{-1}

- 扫描 32 次

- KBR 片(类似于方法 A AA21505)

- 为了评价 IR 谱带的强度，在 $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ 的光谱范围内通过向量化将 IR 光谱归一化为吸收光谱。

进行预先调整：

- s: $A > 0.05$
- m: $0.01 < A < 0.05$
- w: $A < 0.01$.

▪ FT-拉曼光谱:

- Brüker RFS-100
- 激发: 1064 nm
- 光谱分辨率: 1 cm^{-1}
- 1000 mW
- 扫描 1000 次
- 聚焦

- 铝坩埚(类似于方法 RA AA21505)

- 为了评价拉曼谱带的强度, 在 $3600\text{-}200 \text{ cm}^{-1}$ 的光谱范围内通过向量化将拉曼光谱归一化。进行预先调整:

- s: $A > 0.05$
- m: $0.01 < A < 0.05$
- w: $A < 0.01$

▪ 粉末 X 射线衍射(XRD)

- 衍射仪 D5000 (Brüker AXS)
- 辐射 $\text{CuK}\alpha 1$, 1.5406 \AA ($U=30 \text{ kV}$, $A=40 \text{ mA}$)
- 透射模式
- 位置敏感检测器
- 主单色器(primary monochromator)
- 角度范围: $3\text{-}65^\circ 2\theta$
- 阶宽: $0.05^\circ 2\theta$
- 测量时间/阶: 1.4 s
- 将 XRD 机设置在 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 。

结果**A1 形式:**

XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	5.98	14.8	85
2	5.26	16.8	83
3	4.35	20.4	30
4	3.57	24.9	100
5	3.50	25.4	53
6	3.36	26.5	96
7	3.31	26.9	52
8	3.04	29.3	57
9	2.90	30.8	30
10	2.74	32.7	35

FT-IR 谱带(cm^{-1}):

3384 +/- 1.5 (m), 3199 +/- 1.5 (m), 3163 +/- 1.5 (m), 3107 +/- 1.5 (m), 2993 +/- 1.5 (m), 2983 +/- 1.5 (m), 1652 +/- 1.5 (s), 1606 +/- 1.5 (s), 1576 +/- 1.5 (s), 1557 +/- 1.5 (s), 1505 +/- 1.5 (s), 1449 +/- 1.5 (m), 1427 +/- 1.5 (m), 1405 +/- 1.5 (m), 1383 +/- 1.5 (m), 1348 +/- 1.5 (m), 1306 +/- 1.5 (m), 1263 +/- 1.5 (w), 1235 +/- 1.5 (w), 1185 +/- 1.5 (w), 1096 +/- 1.5 (w), 1068 +/- 1.5 (w), 980 +/- 1.5 (w), 946 +/- 1.5 (w), 868 +/- 1.5 (w), 761 +/- 1.5 (w), 687 +/- 1.5 (m), 655 +/- 1.5 (m), 558 +/- 1.5 (w), 521 +/- 1.5 (w), 478 +/- 1.5 (w)

FT-拉曼谱带(cm^{-1}):

3217 +/- 1.5 (w), 2994 +/- 1.5 (m), 2983 +/- 1.5 (m), 2936 +/- 1.5 (s), 2883 +/- 1.5 (m), 1645 +/- 1.5 (w), 1602 +/- 1.5 (m), 1554 +/- 1.5 (m), 1453 +/- 1.5 (m), 1428 +/- 1.5 (m), 1349 +/- 1.5 (w), 1308 +/- 1.5 (w), 979 +/- 1.5 (m), 866 +/- 1.5 (w), 761 +/- 1.5 (w), 686 +/- 1.5 (s), 583 +/- 1.5 (m), 555 +/- 1.5 (s), 525 +/- 1.5 (m), 479 +/- 1.5 (m), 410 +/- 1.5 (m), 401 +/- 1.5 (m), 307 +/- 1.5 (m)

H1 形式

XRD:

No.	d[Å]	2 θ	I/I ₀
1	8.03	11.0	69
2	7.27	12.2	25
3	6.11	14.5	24
4	4.01	22.1	86
5	3.64	24.5	100
6	3.26	27.3	51
7	3.08	29.0	29
8	3.04	29.4	34
9	2.82	31.7	61
10	2.66	33.6	26

FT-IR 谱带(cm^{-1}):

3386 +/- 1.5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1.5 (s), 1691 +/- 1.5 (s), 1634 +/- 1.5 (m), 1513 +/- 1.5 (m), 1445 +/- 1.5 (w), 1241 +/- 1.5 (w), 1079 +/- 1.5 (w), 989 +/- 1.5 (w), 940 +/- 1.5 (w), 861 +/- 1.5 (w), 823 +/- 1.5 (w), 675 +/- 1.5 (w), 603 +/- 1.5 (w), 573 +/- 1.5 (w), 549 +/- 1.5 (w), 527 +/- 1.5 (w)

对于本文的目的而言, 应当理解的是在提及给定基团时包括互变异构形式, 例如硫代/巯基或氧代/羟基。

本发明的药物组合物可用于治疗与胰岛素抵抗综合征(X 综合征)有关的病状。

胰岛素抵抗的特征在于胰岛素作用的降低(参见 *Presse Médicale*, 1997, 26 (第 14 期), 671-677)并与大量的病理状态如糖尿病、更特别是非胰岛素依赖型糖尿病(II 型糖尿病或 NIDDM)、血脂异常(dyslipidaemia)、肥胖和高血压有关, 还与某些微血管和大血管并发症如动脉粥样硬化、视网膜病变和神经病有关。

在这方面, 可参考例如 *Diabetes*, 第 37 卷, 1988, 1595-1607; *Journal of Diabetes and its Complications*, 1998, 12, 110-119 或 *Horm. Res.*, 1992, 38,

28-32.

本发明的目的是提供一种显著改善糖尿病状况的药物组合物。

本发明的药物组合物尤其具有降血糖(hypoglycaemiant)活性。

因此,式(I)的化合物可用于治疗与高血糖有关的病状。

可通过将各种活性成分全部一起或独立地与生理学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂、稀释剂等混合来制备包含式(I)的三嗪化合物和与之组合的胰岛素增敏剂的药物组合物。然后通过口服或非口服途径例如通过肠胃外、静脉内、皮肤、鼻或直肠途径施用。如果对活性成分独立地进行配制,则可使用稀释剂将相应的制剂临时混合在一起,然后施用或者可彼此独立地连续或相继施用。

本发明的药物组合物包括制剂,如颗粒剂、散剂、片剂、软胶囊(gel capsule)、糖浆剂、乳剂和混悬剂,还包括用于非口服施用的形式,例如注射剂、喷雾剂或栓剂。

可以通过已知的常规技术来制备药物形式。

口服施用的固体药物形式的制备可通过以下方法进行:例如,将赋形剂(例如乳糖、蔗糖、淀粉、甘露醇等)、崩解剂(例如碳酸钙、羧甲基纤维素钙、海藻酸、羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜尔胶、硅酸镁铝、微晶纤维素、纤维素粉末、预胶化淀粉、藻酸钠、淀粉羟乙酸盐等)、粘合剂(例如 α -淀粉、阿拉伯胶、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、海藻酸、卡波姆、糊精、乙基纤维素、藻酸钠、麦芽糊精、液体葡萄糖、硅酸镁铝、羟乙基纤维素、甲基纤维素、瓜尔胶等)和润滑剂(例如滑石粉、硬脂酸镁、聚乙烯 6000 等)加到活性成分中,然后将所得混合物压片。如果必要,可通过已知技术将片剂包衣以掩味(例如使用可可粉、薄荷、冰片、肉桂粉等包衣)或使活性成分肠道溶出或延迟释放。可以使用的包衣产品有例如乙基纤维素、羟甲基纤维素、聚乙二醇、醋酸纤维素(cellulose acetophthalate)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和 Eudragit® (甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物)、Opadry® (羟丙基甲基纤维素+聚乙二醇+二氧化钛+乳糖一水合物)。可加入药学上可接受

的着色剂(例如氧化铁黄、氧化铁红、喹啉黄色淀等)。药物形式如片剂、散剂、小药囊和软胶囊可用于口服施用。

适于口服施用的液体药物形式包括溶液、混悬液和乳液。水性溶液可通过将活性成分溶解于水中获得, 如果必要, 随后加入矫味剂、着色剂、稳定剂和增稠剂。为了改善溶解度, 可加入乙醇、丙二醇或其它药学上可接受的非水溶剂。用于口服使用的水性混悬液可通过将微细粉碎的活性成分与粘性产品如天然或合成的树脂、树脂、甲基纤维素或羧甲基纤维素钠一起分散在水中而获得。

用于注射的药物形式可例如通过以下方法获得。将活性成分与分散剂(例如 Tween 80, HCO 60 (尼可化学公司(Nikko Chemicals))、聚乙二醇、羧甲基纤维素、藻酸钠等)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲醇、氯丁醇、苯酚等)、等张剂(例如氯化钠、甘油、山梨醇、葡萄糖等)以及还有其它添加剂如(如果需要的话)增溶剂(例如水杨酸钠、乙酸钠等)或稳定剂(例如人血清白蛋白)一起溶解、混悬或乳化在水性介质(例如蒸馏水、生理盐水、林格氏溶液等)或油性介质(例如植物油如橄榄油、芝麻油、棉籽油、玉米油等或丙二醇)中。

用于外用的药物形式可由含活性成分的固体、半固体或液体组合物获得。例如, 为了获得固体形式, 将活性成分单独或以混合物形式与赋形剂(例如乳糖、甘露醇、淀粉、微晶纤维素、蔗糖等)和增稠剂(例如天然树脂、纤维素衍生物、丙烯酸聚合物等)一起处理以将它们转化为粉末。液体药物组合物以基本上与前述用于注射的形式相同的方式制备。半固体药物形式优选为水性或油性凝胶的形式或香膏剂(pomade)的形式。这些组合物可任选含有 pH 调节剂(例如碳酸、磷酸、柠檬酸、盐酸、氢氧化钠等)和防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯扎氯铵等)和其它添加剂。

胰岛素增敏剂的日剂量为 0.5mg 至 50mg 。

更具体地, 如果在本发明中使用罗格列酮, 其日剂量为 1mg 至 8mg, 优选 4mg。如果使用吡格列酮, 其日剂量为 15mg 至 45mg。如果使用莫格列佐, 其日剂量为 0.5mg 至 20mg, 优选 5mg。

式(I)化合物的日剂量为 200mg 至 2000mg。

本发明的药物组合物中各组分的相对比例要考虑各活性成分的推荐剂量。因此胰岛素增敏剂或其药学上可接受的盐和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的相对比例据此而变化。例如，胰岛素增敏剂相对于式(I)化合物的重量比为 1/2 至 1/2000，更特别是 1/4 至 1/2000，尤其是 1/5 至 1/2000。本发明的化合物的施用频率为每天施用 1 至 2 次。在式(I)化合物的剂量使得必须每天施用一次以上的情况下，胰岛素增敏剂的量以及胰岛素增敏剂/式(I)化合物的比例据此进行调整。

本发明的目的还有提供一种通过共同施用有效量的式(I)化合物和有效量的胰岛素增敏剂进行的治疗方法，以及可进行这种共同施用的药盒。

本发明还涉及适合用于通过上述方法进行治疗的药盒。这些药盒包括含有上述剂量的式(I)化合物的组合物和含有上述剂量的胰岛素增敏剂的第二种组合物，两种组合物根据本发明以有效量同时、分别或相继施用。

术语“共同施用”指历经可长达 2 小时或甚至长达 12 小时的时间给同一患者同时、分别或相继施用一种或多种化合物。例如术语共同施用包括 (1)同时施用两种化合物，(2)首先施用第一种化合物，在 2 小时后施用第二种化合物，(3)首先施用第一种化合物，12 小时后施用第二种化合物。

以下给出了本发明的组合物的实例进行非限制性说明。

实施例

所给出的量以重量为基础。

制剂实施例 1

(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐: 1000 mg

罗格列酮: 4 mg

微晶纤维素: 114 mg

交联羧甲基纤维素: 28 mg

聚乙烯吡咯烷酮: 40 mg

硬脂酸镁: 14 mg

Opadry: 24 mg

制剂实施例 2

(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐: 1000 mg

吡格列酮: 25 mg

微晶纤维素: 115.5 mg

交联羧甲基纤维素: 28 mg

聚乙烯吡咯烷酮: 40 mg

硬脂酸镁: 9 mg

Opadry®: 24 mg

制剂实施例 3

(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐: 750 mg

罗格列酮: 2 mg

微晶纤维素: 110 mg

交联羧甲基纤维素: 21 mg

聚乙烯吡咯烷酮: 30 mg

硬脂酸镁: 10.5 mg

Opadry®: 18 mg

制剂实施例 4

(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐: 1000 mg

莫格列佐: 5 mg

微晶纤维素: 150 mg

交联羧甲基纤维素: 24 mg

聚乙烯吡咯烷酮: 44 mg

硬脂酸镁: 8 mg

Eudragit®: 24 mg

生物学试验：用本发明的含有胰岛素增敏剂的组合调节血糖水平

用糖尿病 GK 大鼠体内评价与胰岛素增敏性抗糖尿病化合物组合的本发明的化合物调节血糖水平的能力。

给 GK 大鼠每天两次(bid)施用单独的或组合的抗糖尿病药,施用 4 天。在处理的最后一天后进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。

在禁食 3 小时后在早晨通过口服施用 2 g/kg 体重的葡萄糖负荷进行 OGTT。在 0、10、20、30、45、60、90 和 120 分钟由尾静脉采集血样,以测定血糖水平。

本发明的组合的结果

对罗格列酮与(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐的组合如下进行测试。将两种化合物单独和组合施用。(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐的使用剂量为 50 和 100mg/kg,口服,每天两次,施用 4 天。对于罗格列酮,使用的剂量为 1 和 5mg/kg,口服,每天两次,施用 4 天。对以下组合进行了测试:

- (+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐: 100mg/kg 与罗格列酮: 5mg/kg, PO, 每天两次,施用 4 天。

处理	处理前的 血糖 mmol/l	处理 4 天 后的血糖 mmol/l	相对于对 照的变化 %	曲线下的 血糖 R (AUC)	相对于对 照的 AUC 降低%
对照 GK n=8	12.93 +/- 0.41	13.10 +/- 0.87		3343+262	
(+)-2-氨基-3,6-二 氢-4-二甲基氨基 -6-甲基-1,3,5-三 嗪盐酸盐 100mg/kg bid	12.95 +/- 0.41	11.01 +/- 0.37	-16%	2688+/-99	-19.6%
罗格列酮 5mg/kg bid	12.81 +/- 0.27	10.52 +/- 0.84	-19.7%	2954 +/- 150	-11.6%

(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐 100mg/kg +罗格列酮 5mg/kg bid	12.86 +/- 0.52	10.03 +/- 0.35	-23.4%	2311 +/- 121	-30.9%
---	-------------------	-------------------	--------	-----------------	--------

治疗(安慰剂) 4天后, 对照 GK 糖尿病大鼠的血糖没有显著改变或增加。5mg/kg 剂量的罗格列酮和 100mg/kg 剂量的(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐诱发禁食血浆葡萄糖水平的降低。然而, 与罗格列酮相比, 用(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐观察到了更好的葡萄糖耐量。

与各单独的化合物相比, 组合的罗格列酮 5mg/kg 和(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐 100mg/kg 显示出好得多的功效。与各单独的化合物相比, 胰岛素增敏剂如罗格列酮与化合物如(+)-2-氨基-3,6-二氢-4-二甲基氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪盐酸盐的组合在葡萄糖耐量和血浆葡萄糖水平方面产生更好的活性。