

[19]中华人民共和国国家知识产权局

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

A61K 31/44

A61K 31/415

/(A61K31/44,31:  
415)

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99807133.1

[43] 公开日 2001 年 7 月 25 日

[11] 公开号 CN 1305376A

[22] 申请日 1999.6.29 [21] 申请号 99807133.1

[30] 优先权

[32] 1998.6.30 [33] JP [31] 183700/1998

[86] 国际申请 PCT/JP99/03496 1999.6.29

[87] 国际公布 WO00/00195 英 2000.1.6

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.29

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 小高佑之 山根正博

[74] 专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 治疗糖尿病的药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种含有胰岛素敏化剂和食欲抑制剂的药物组合物,它可用作预防或治疗糖尿病的药物。

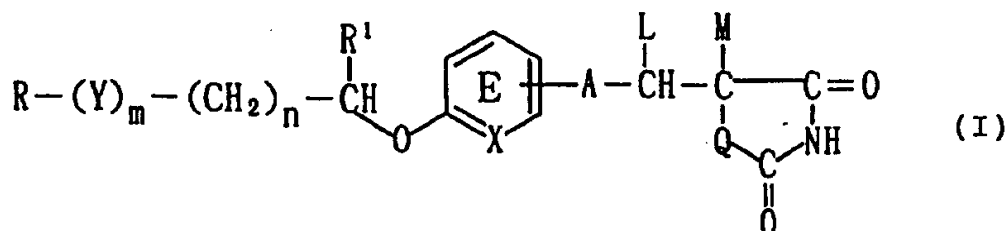
ISSN 1000-4274

## 权 利 要 求 书

1.一种药物组合物，含有胰岛素敏化剂和食欲抑制剂。

2.一种权利要求1的药物组合物，其中所述的胰岛素敏化剂是下列通式

5 (I)的化合物或其盐：



10 其中 R 代表烷基或杂环基，它们每个均可以被取代；Y 代表下列通式的基团： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 或 $-\text{NR}^3-$ ，其中  $\text{R}^3$  代表可以被取代的烷基；m 是 0 或 1；n 是 0、1 或 2；X 代表 CH 或 N；A 代表化学键或带有 1 - 7 个碳原子的二价脂族烃基；Q 代表氧或硫； $\text{R}^1$  代表氢或烷基；环 E 还可以带有 1 - 4 个取代基，它们可以与  $\text{R}^1$  结合形成一个环；L 和 M 分别代表氢或可以彼此

15 结合形成化学键。

3.一种权利要求1的药物组合物，其中所述的胰岛素敏化剂是盐酸皮欧格力太腺、托格力太腺、罗西格力太腺或 4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苄基]异噁唑烷-3,5-二酮。

4.一种权利要求2的药物组合物，其中的通式(I)化合物或其盐是盐酸皮

20 欧格力太腺。

5.一种权利要求1的药物组合物，其中的食欲抑制剂是一种中枢食欲抑制剂。

6.一种权利要求5的药物组合物，其中的中枢食欲抑制剂是氯苯咪唑

25 噪。

7.一种权利要求1的药物组合物，其中的胰岛素敏化剂是盐酸皮欧格力太腺以及食欲抑制剂是氯苯咪唑噪。

8.一种权利要求1的药物组合物，它是用来预防或治疗糖尿病的。

9.一种权利要求8的药物组合物，其中糖尿病是非胰岛素依赖性糖尿病。

10.一种权利要求2的药物组合物，其中的通式(I)化合物或其盐是托格力太腺。

11.一种权利要求 2 药物组合物,其中的通式(I)化合物或其盐是罗西格力太腺或其马来酸盐。

12.一种权利要求 1 的药物组合物,它是用于预防或治疗糖尿病并发症的。

5 13.一种权利要求 1 的药物组合物,它是用于预防或治疗葡萄糖耐量异常的。

14.一种药物组合物,含有胰岛素敏化剂并与食欲抑制剂结合使用。

15.一种根据需要预防或治疗哺乳动物糖尿病的方法,该方法包括给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂和食欲抑制剂。

10 16.一种根据需要预防或治疗哺乳动物糖尿病并发症的方法,该方法包括给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂和食欲抑制剂。

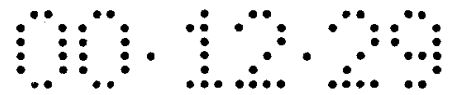
17.一种根据需要预防或治疗哺乳动物葡萄糖耐量异常的方法,该方法包括给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂和食欲抑制剂。

15 18.胰岛素敏化剂与食欲抑制剂结合使用在制备治疗糖尿病的药物制剂中的用途。

19.胰岛素敏化剂与食欲抑制剂结合使用在制备治疗糖尿病并发症的药物制剂中的用途。

20.胰岛素敏化剂与食欲抑制剂结合使用在制备治疗葡萄糖耐量异常的药物制剂中的用途。

20 21.一种使患糖尿病哺乳动物减轻其服用胰岛素敏化剂或/和食欲抑制剂副作用的方法,该方法包括给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂或/和食欲抑制剂。



## 说明书

### 治疗糖尿病的药物组合物

#### 5 技术领域

本发明涉及一种包括胰岛素敏化剂(胰岛素抗性增强剂)与食欲抑制剂结合的药物组合物。本发明的药物组合物可以用作预防或治疗糖尿病等的药剂。

#### 背景技术

10 下面描述了涉及胰岛素敏化剂或食欲抑制剂的现有技术参考文献的实例。

1)JP-A H9(1997)-67271 中描述了“一种包括胰岛素敏感性增强剂与至少一种下列组分结合的药物组合物,所述的组分选自以下这组物质:α-葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、双缩脲、抑制素化合物、角鲨烯合成抑制剂、  
15 fibrate 化合物、LDL 分解代谢增强剂和血管紧张肽转化酶抑制剂”。

2)JP-A H5(1993)-148196 中描述了“一种包括 4-[2-(2-羟基-2-苯乙基氨基)乙氧基]苯乙酸或其前体或其药物上可接受的盐以及药物上可接受的载体的药物组合物”,它可以含有“食欲抑制剂、维生素、降血压药和降血糖药例如磺酰脲、双缩脲和噻唑烷二酮”。

20 3)Diabetes Frontier Vol. 8, p. 499(1997)中描述了当将 CL316243(β3 肾上腺素能受体拮抗剂)和托格力太腺(troglitazone)给肥胖型大鼠使用时“CL316243 可完全抑制由 troglitazone 导致的棕脂肪组织重量增加”。

4)WO93/3724 中描述了 3-胍基丙酸(3-GPA)以剂量依赖性方式拮抗发生在用盐酸皮欧格力太腺(pioglitazone hydrochloride)处理的肥胖型糖尿病  
25 KKA<sup>y</sup>小鼠的体重增加。

5)Egypt. J. Pharm. Sci vol. 29, No.1-4, pp.355-366(1988)中描述了“在正常和糖尿病大鼠中某些减食欲药与甲苯磺丁脲(tolubutamide)的相互作用”。

6)WO97/27847 中描述了“用作抗肥胖和抗糖尿病化合物的乙酰苯酚类”可以与芬氟拉明、右旋芬氟拉明、phentriamines、β3 肾上腺素能受体  
30 兴奋剂结合使用”。

这些现有技术的参考文献中没有特别描述或提示将胰岛素敏化剂与食

欲抑制剂结合使用和这种联合用药的效果。

非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)的起源包括在肝脏和外周组织中胰岛素的作用不足(胰岛素抗性)以及在胰腺中胰岛素分泌缺乏。胰岛素抗性的产生明显与所处的厌烦环境诸如紧张和肥胖有关。现在主要以营养疗法降低胰岛素抗性。然而, 持续进行营养疗法使患者伴随有头痛, 且在许多情况中没有产生预计的效果。因此, 将胰岛素敏化剂用作营养疗法的辅助药物并将抗肥胖药给高度肥胖的患者使用。

胰岛素敏化剂可强化降低糖尿病患者血糖的胰岛素作用。

在肥胖患者中, 由于脂肪组织的肥大以及引起胰岛素抗性的细胞因子诸如  $TNF-\alpha$  的加速分泌而强化了胰岛素抗性, 所以脂肪细胞自身中的胰岛素受体数量减少。所需胰岛素量的增加加速了胰腺中胰岛素的分泌。结果是在大多数情况中, 肥胖伴随有高胰岛素血症或高脂血症。

另一方面, 在许多情况中食欲抑制剂虽然可减少身体的脂肪, 但不会导致血糖降低。食欲抑制剂是已知的有副作用的减肥药, 该副作用有诸如药物依赖性、饮水习性、便秘、恶心、呕吐、胃不适、胃气胀、头晕、心悸、出疹、GTO 或 GPT 升高、睡眠失调等。

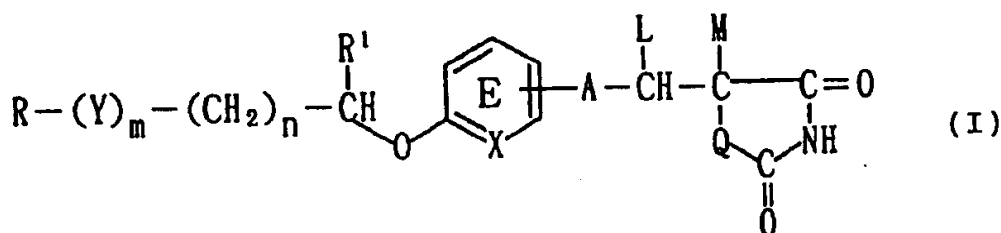
现在需要开发一些对糖尿病治疗效果有很大提高且没有检测到明显副作用的药物。

### 发明的公开

对糖尿病疗效、副作用等医学特性的各种研究结果, 本发明人首次将胰岛素敏化剂与食欲抑制剂相结合并首次发现这种联合用药令人意外地产生了十分优良的医疗性能诸如优异的降血糖作用而没有明显检测到的副作用等。基于此发现, 本发明人完成了本发明。

因此, 本发明涉及:

- (1)一种包括胰岛素敏化剂和食欲抑制剂的药物组合物;
- (2)一种根据上述(1)的药物组合物, 其中所述的胰岛素敏化剂是下列通式(I)的化合物或其盐:



其中 R 代表烃基或杂环基，它们每个可以被取代；Y 代表下列通式的基团：  
-CO-、-CH(OH)-或-NR<sup>3</sup>-，其中 R<sup>3</sup> 代表可以被取代的烷基；m 是 0 或 1；n  
是 0、1 或 2；X 代表 CH 或 N；A 代表化学键或 1 - 7 个碳原子的二价  
脂族烃基；Q 代表氧或硫；R<sup>1</sup> 代表氢或烷基；环 E 还可以带有 1 - 4 个取  
5 代基，它们可以与 R<sup>1</sup> 形成一个环；L 和 M 分别代表氢或可以彼此结合形成  
化学键；

(3)一种根据上述(1)药物组合物，其中所述的胰岛素敏化剂是盐酸皮欧  
格力太腺(pioglitazone)、托格力太腺(troglitazone)、罗西格力太腺(rosiglitazone)  
或 4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苄基]异噁唑烷-3,5-二酮；

10 (4)一种根据上述(2)的药物组合物，其中所述的通式(I)的化合物或其盐  
是盐酸皮欧格力太腺；

(5)一种根据上述(1)的药物组合物，其中所述的食欲抑制剂是一种中枢  
性食欲抑制剂；

15 (6)一种根据上述(5)的药物组合物，其中所述的中枢性食欲抑制剂是氯  
苯咪唑啉；

(7)一种根据上述(1)的药物组合物，其中所述的胰岛素敏化剂是盐酸皮  
欧格力太腺，所述的食欲抑制剂是氯苯咪唑啉；

(8)一种根据上述(1)的药物组合物，用来预防或治疗糖尿病；

20 (9)一种根据上述(8)的药物组合物，其中所述的糖尿病是非胰岛素依赖  
性糖尿病；

(10)一种根据上述(2)的药物组合物，其中所述的通式(I)的化合物或其盐  
是托格力太腺；

(11)一种根据上述(2)的药物组合物，其中所述的通式(I)的化合物或其盐  
是罗西格力太腺或其马来酸盐；

25 (12)一种根据上述(1)的药物组合物，用来预防或治疗糖尿病并发症。

(13)一种根据上述(1)的药物组合物，用来预防或治疗葡萄糖耐量异常；

(14)一种药物组合物，含有胰岛素敏化剂并与食欲抑制剂结合使用；

(15)一种用于哺乳动物中预防或治疗糖尿病的方法，该方法包括给所述  
的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂和食欲抑制剂；

30 (16)一种用于哺乳动物中预防或治疗糖尿病并发症的方法，该方法包括  
给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂和食欲抑制剂；

(17)一种用于哺乳动物中预防或治疗葡萄糖耐量异常的方法，该方法包括给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂和食欲抑制剂；

(18)胰岛素敏化剂与食欲抑制剂结合在制备治疗糖尿病的药物制剂中的用途；

5 (19)胰岛素敏化剂与食欲抑制剂结合在制备治疗糖尿病并发症的药物制剂中的用途；

(20)胰岛素敏化剂与食欲抑制剂结合在制备治疗葡萄糖耐量异常的药物制剂中的用途；

10 (21)一种降低患糖尿病哺乳动物对服用胰岛素敏化剂或/和食欲抑制剂副作用的方法，该方法包括给所述的哺乳动物服用有效量的胰岛素敏化剂或/和食欲抑制剂。

用于本发明的胰岛素敏化剂指的是可恢复受损的胰岛素受体功能并改善胰岛素抗性的任意和所有的药物。所述胰岛素敏化剂的具体实例包括上述由通式(I)所代表的化合物或其盐。

15 就通式(I)而言，烃基中 R 可以被取代的烃基实例包括脂族烃基、脂环族烃基、芳香-脂族烃基和芳香烃基。构成这类烃基的碳原子数优选为 1 - 14 个。

脂族烃基优选是  $C_{1-8}$  的脂族烃基。该脂族烃基的实例包括：饱和的  $C_{1-8}$  的脂族烃基(例如烷基等)诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、庚基和辛基；和不饱和的  $C_{2-8}$  的脂族烃基(例如链烯基、链二烯基、炔基、链二炔基等)诸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、3-己烯基、2,4-己二烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、3-己炔基、2,4-己二炔基、5-己炔基、1-庚炔基和 1-辛炔基。

25

脂环族烃基优选  $C_{3-7}$  的脂环族烃基。脂环族烃基的实例包括：饱和的  $C_{3-7}$  的脂环族烃基(例如环烷基等)诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等；和不饱和的  $C_{5-7}$  的脂环族烃基(例如环烯基、环二烯基等)诸如 1-环戊烯基、2-环戊烯基、3-环戊烯基、1-环己烯基、2-环己烯基、3-环己烯基、

30

基、1-环庚烯基、2-环庚烯基、3-环庚烯基和2,4-环庚二烯基。

脂环族-脂族烃基是由上述脂环族烃基和脂族烃基组成的基团(例如环烷基-烷基、环烯基-烷基等)且优选是  $C_{4-9}$  的脂环族-脂族烃基。脂环族-脂族烃基的实例包括环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基、2-环戊烯基甲基、3-环戊烯基甲基、环己基甲基、2-环己烯基甲基、3-环己烯基甲基、环己基乙基、环己基丙基、环庚基甲基、环庚基乙基等。

芳族-脂族烃基优选是  $C_{7-13}$  的芳族-脂族烃基(例如芳烷基等)。芳族-脂族烃基的实例包括： $C_{7-9}$  的苯基烷基诸如苄基、苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基和1-苯丙基； $C_{11-13}$  的萘基烷基诸如 $\alpha$ -萘基甲基、 $\alpha$ -萘基乙基、 $\beta$ -萘基甲基和 $\beta$ -萘基乙基。

芳族烃基优选是  $C_{6-14}$  的芳族烃基(例如芳基等)。芳族烃基的实例包括苯基和萘基( $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基)。

就通式(I)而言，杂环基中R可以被取代的杂环基的实例是一种除碳外还含有1-4个选自氧、硫和氮的杂原子作为环原子的5-至7-节杂环基或一种稠合环基团。稠合环的实例包括由5-至7-节杂环基与含1或2个氮原子的6节环、苯环或含有一个硫原子的5-节环稠合的环组成的一种基团。

杂环基的实例包括2-吡啶基、2-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-吡嗪基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、四唑-5-基、苯并咪唑-2-基、吲哚-3-基、1H-吲唑-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-基、苯并吡喃基和二氢苯并吡喃基。优选的杂环基是吡啶基、噁唑基或噻唑基。

就通式(I)而言，烃基和杂环基R可以分别在可取代的位置上带有1-5个、优选1-3个取代基。这类取代基包括例如脂族烃基、脂环族烃基、芳基、芳香杂环基、非芳香杂环基、卤素、硝基、可以被取代的氨基、可以被取代的酰基、可以被取代的羟基、可以被取代的硫羟基、可以被酯化的羧基、脒基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺基、氰基、叠氮基和亚硝基。

脂族烃基的实例包括带有1-15个碳原子的直链或支链的脂族烃基诸

如烷基、链烯基和炔基。

优选的烷基是  $C_{1-10}$  的烷基诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、己基、戊基、辛基、壬基和癸基。

优选的链烯基是  $C_{2-10}$  的链烯基诸如乙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

10 优选的炔基是  $C_{2-10}$  的炔基诸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

脂环族烃基的实例包括带有3-12个碳原子的饱和和不饱和的脂环族烃基诸如环烷基、环烯基和环二烯基。

15 优选的环烷基是  $C_{3-10}$  的环烷基诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基、二环[3.2.2]壬基、二环[3.3.1]壬基、二环[4.2.1]壬基和二环[4.3.1]癸基。

优选的环烯基是  $C_{3-10}$  的环烯基诸如2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、2-环己烯-1-基和3-环己烯-1-基。

20 优选的环二烯基是  $C_{4-10}$  的环二烯基诸如2,4-环戊二烯-1-基、2,4-环己二烯-1-基和2,5-环己二烯-1-基。

优选的芳基是  $C_{6-14}$  的芳基诸如苯基、萘基(1-萘基、2-萘基)、蒽基、菲基和芘基。

25 优选的芳香杂环基包括：单环芳香杂环基诸如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咱基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基；和稠合芳香杂环基诸如苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并异噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘

基、1,5-二氮杂萘基、嘌呤基、喋啶基、呋唑基、 $\alpha$ -呋喃基、 $\beta$ -呋喃基、 $\gamma$ -呋喃基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻基、phenoxathiinyl、噻蒎基、菲啶基、菲咯基、中氮茛基、吡咯并[1,2-b]噻嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]噻嗪基、咪唑并[1,2-b]噻嗪基、咪唑并[1,2-a]噻啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基和1,2,4-三唑并[4,3-a]噻嗪基。

优选的非芳香杂环基包括环氧乙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、thietanyl、吡咯烷基、四氢呋喃基、thiolanyl、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡咯烷并、哌啶子基、吗啉代和硫代吗啉代。

卤素的实例包括氟、氯、溴和碘。

- 10 就可以被取代的氨基而言，所述取代氨基包括 N-单取代的氨基和 N,N-二取代的氨基基团。所述取代氨基的实例包括带有 1 个或 2 个取代基的氨基基团，所述的取代基选自下列基团组成的组： $C_{1-10}$  的烷基、 $C_{2-10}$  的链烯基、 $C_{2-10}$  的炔基、芳香基、杂环基或  $C_{1-10}$  的酰基(例如甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、二丁氨基、二烯丙基氨基、环己基氨基、苯氨基、N-甲基-15 N-苯氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、苯甲酰氨基、烟酰氨基等)。

酰基基团中可以被取代的酰基的实例包括  $C_{1-13}$  的酰基例如  $C_{1-10}$  的链烷酰基、 $C_{3-10}$  的链烯酰基、 $C_{4-10}$  的环烷酰基、 $C_{4-10}$  的环烯酰基、 $C_{6-12}$  的芳香羰基。

- 20  $C_{1-10}$  的链烷酰基的优选实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、庚酰基和辛酰基。

$C_{3-10}$  的链烯酰基的优选实例包括丙烯酰基、异丁烯酰基、巴豆酰基和异巴豆酰基。

$C_{4-10}$  的环烷酰基的优选实例包括环丁羰基、环戊羰基、环己羰基和环庚羰基。

- 25  $C_{4-10}$  的环烯酰基的优选实例包括 2-环己烯羰基。

$C_{6-12}$  的芳香羰基的优选实例包括苯甲酰基、萘酰基和烟酰基。

在所述取代酰基中的取代基实例包括  $C_{1-3}$  的烷基、 $C_{1-3}$  的烷氧基、卤素(例如氟、氯、溴等)、硝基、羟基和氨基。

- 30 就可以被取代的羟基而言，所述取代的羟基的实例包括烷氧基、环烷氧基、链烯基氧基、环烯氧基、芳烷氧基、酰氧基和芳氧基。

优选的烷氧基包括  $C_{1-10}$  的烷氧基诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧

基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基和壬氧基。

优选的环烷氧基包括  $C_{3-10}$  的环烷氧基诸如环丁氧基、环戊氧基和环己氧基。

- 5 优选的链烯氧基包括  $C_{2-10}$  的链烯氧基诸如烯丙氧基、巴豆基氧基、2-戊烯基氧基和 3-己烯基氧基。

优选的环烯氧基包括  $C_{3-10}$  的环烯氧基诸如 2-环戊烯基甲氧基和 2-环己烯基甲氧基。

- 10 优选的芳烷氧基包括  $C_{7-10}$  的芳烷氧基诸如苯基- $C_{1-4}$  烷氧基(例如苄氧基、苯乙基氧基等)。

优选的酰氧基包括  $C_{2-13}$  的酰氧基、更优选  $C_{2-4}$  的链烷酰基氧基(例如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基等)。

优选的芳氧基包括  $C_{6-14}$  的芳氧基诸如苯氧基和萘氧基。这种芳氧基可以带有 1 个或 2 个取代基。所述取代基的实例包括卤素(例如氟、氯、溴等)。

- 15 所述取代的芳氧基的实例包括 4-氯苯氧基。

就可以被取代的硫羟基而言，该取代的硫羟基的实例包括烷硫基、环烷硫基、链烯硫基、环烯硫基、芳烷硫基、酰硫基和芳硫基等。

- 20 优选的烷硫基包括  $C_{1-10}$  的烷硫基诸如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、己硫基、庚硫基和壬硫基。

优选的环烷硫基包括  $C_{3-10}$  的环烷硫基诸如环丁硫基、环戊硫基和环己硫基。

优选的链烯硫基包括  $C_{2-10}$  的链烯硫基诸如烯丙基硫基、巴豆基硫基、2-戊烯基硫基和 3-己烯基硫基。

- 25 优选的环烯硫基包括  $C_{2-10}$  的环烯硫基诸如 2-环戊烯硫基和 2-环己烯硫基。

优选的芳烷硫基包括  $C_{7-10}$  的芳烷硫基诸如苯基- $C_{1-4}$  烷硫基(例如苄硫基、苯乙基硫基等)。

- 30 酰硫基优选是  $C_{2-13}$  的酰硫基、更优选  $C_{2-4}$  的链烷酰基硫基(例如乙酰硫基、丙酰硫基、丁酰硫基、异丁酰硫基等)。

优选的芳硫基包括  $C_{6-14}$  的芳硫基诸如苯硫基和萘硫基。这种芳硫基可以

带有 1 个或 2 个取代基。所述取代基的实例包括卤素(例如氯、氟、溴等)。  
所述取代的芳硫基的实例包括 4-氯苯硫基。

可以被酯化的羧基包括烷氧基羰基、芳烷氧基羰基和芳氧基羰基。

5 优选的烷氧基羰基包括  $C_{2-5}$  的烷氧基羰基诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基和丁氧基羰基。

优选的芳烷氧基羰基包括  $C_{8-10}$  的芳烷氧基羰基诸如苄氧基羰基。

优选的芳氧基羰基包括  $C_{7-15}$  的芳氧基羰基诸如苯氧基羰基和对甲苯氧基羰基。

10 在烃基或杂环基 R 上优选的取代基包括  $C_{1-10}$  的烷基、芳香杂环基和  $C_{6-14}$  的芳基。特别优选的是  $C_{1-3}$  的烷基、呋喃基、噻吩基、苯基或萘基。

就通式(I)而言, 当烃基或杂环基 R 上的取代基是脂环族烃基、芳基、芳香杂环基或非芳香杂环基时, 该取代基可以进一步带有一个或多个、优选 1 - 3 个合适的取代基。这类取代基的实例包括  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{2-6}$  的链烯基、 $C_{2-6}$  的炔基、 $C_{3-7}$  的环烷基、 $C_{6-14}$  的芳基、芳香杂环基(例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、噻唑基等)、非芳香杂环基(例如四氢呋喃基、吗啉代、硫代吗啉代、哌啶子基、吡咯并、吡嗪并等)、 $C_{7-9}$  芳烷基、氨基、N-单- $C_{1-14}$  烷氨基、N,N-二- $C_{1-4}$  烷氨基、 $C_{2-8}$  酰氨基(例如乙酰氨基、丙酰氨基、苯甲酰氨基等)、脒基、 $C_{2-8}$  酰基(例如  $C_{2-8}$  链烷酰基等)、氨基甲酰基、N-单- $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基、N,N-二- $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基、磺酰基、N-单- $C_{1-4}$  烷基磺酰基、N,N-二- $C_{1-4}$  烷基磺酰基、羧基、 $C_{2-8}$  的烷氧基羰基、羟基、 $C_{1-4}$  的烷氧基、 $C_{2-5}$  的链烯氧基、 $C_{3-7}$  环烷氧基、 $C_{7-9}$  的芳烷氧基、 $C_{6-14}$  的芳氧基、硫基、 $C_{1-4}$  的烷硫基、 $C_{7-9}$  的芳烷硫基、 $C_{6-14}$  的芳硫基、磺基、氰基、叠氮基、硝基、亚硝基和卤素。

15

20

25 在通式(I)中, R 优选是可以被取代的杂环基。更优选 R 是吡啶基、咪唑基、或噻唑基, 它们可以带有 1 - 3 个取代基, 所述的取代基选自  $C_{1-3}$  的烷基、呋喃基、噻吩基、苯基和萘基组成的组。

就通式(I)而言, Y 代表  $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$  或  $-NR^3-$ , 其中  $R^3$  代表可以被取代的烷基。优选 Y 是  $-CH(OH)-$  或  $-NR^3-$ 。烷基基团中  $R^3$  可以被取代的烷基的实例包括  $C_{1-4}$  的烷基诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。取代基的实例包括卤素(例如氯、氟、溴、碘)、 $C_{1-4}$  的烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等)、

30

羟基、硝基和  $C_{1-4}$  的酰基(例如甲酰基、乙酰基、丙酰基等)。

符号 m 代表 0 或 1, 且优选是 0。

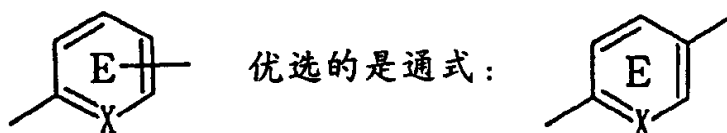
符号 n 代表 0、1 或 2, 且优选是 0 或 1。

X 代表 CH 或 N, 且优选是 CH。

- 5 就通式(I)而言, A 代表化学键或带有 1 - 7 个碳原子的二价脂族烃基。这种脂族烃基可以是直链或支链的且还可以是饱和的或不饱和的。因此, 例如可以提及的饱和二价脂族烃基是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$  等; 而可以提及的不饱和的二价脂族烃基是  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  等。A 优选代表化学键或带有 1 - 4 个碳原子的二价脂族烃基, 它优选是一种饱和的基团。更优选 A 代表化学键或  $(\text{CH}_2)_2-$ 。

烷基  $R^1$  包括与上述  $R^3$  的烷基基团类似的一种基团。 $R^1$  优选是氢。

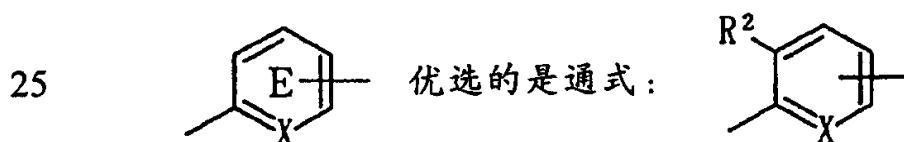
- 15 就通式(I)而言, 部分结构式中:



其中各符号具有与上述相同的含义。

- 20 此外, 环 E 可以在可取代的位置上有或没有 1 - 4 个取代基。这类取代基的实例包括烷基、可以被取代的羟基、卤素、可以被取代的酰基、硝基和可以被取代的氨基。这些取代基可以与所述烃基或杂环基 R 的取代基相同。

环 E、即部分结构式中:



其中  $R^2$  代表氢、烷基、可以被取代的羟基、卤素、可以被取代的酰基、硝基和可以被取代的氨基。

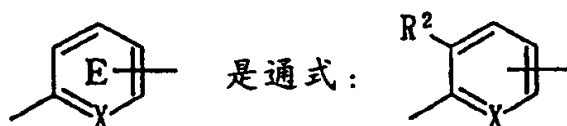
- 30 烷基、可以被取代的羟基、卤素、可以被取代的酰基和可以被取代的氨基,  $R^2$  各自可以与所述烃基或杂环基 R 的取代基相同。 $R^2$  优选是氢、可以被取代的羟基、或卤素。更优选  $R^2$  是氢或可以被取代的羟基。特别优选  $R^2$

是氢或  $C_{1-4}$  的烷氧基。

就通式(I)而言, L 和 M 分别代表氢或可以彼此结合形成化学键, 优选它们是氢。L 和 M 彼此结合形成化学键的化合物可以作为(E)-和(Z)-异构体存在, 原因是在氮杂环戊烷二酮环的 5-位上有双键。

- 5 L 和 M 分别代表氢的化合物可以作为旋光异构体即(R)-和(S)-型存在, 原因是在氮杂环戊烷二酮环的 5-位上有不对称碳原子。这种化合物包括这些旋光活性化合物即(R)-和(S)-型以及外消旋型。

- 10 通式(I)代表的优选的化合物包括 R 代表吡啶基、噁唑基、或噻唑基的化合物, 它们可以有或没有 1 - 3 个取代基, 所述的取代基选自  $C_{1-3}$  的烷基、呋喃基、噻吩基、苯基和萘基组成的组; m 是 0; n 是 0 或 1; X 代表 CH; A 代表化学键或  $-(CH_2)_2-$ ;  $R^1$  代表氢; 环 E 即部分结构式



- 15 其中  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  的烷氧基; 且 L 和 M 代表氢。

通式(I)代表的优选的化合物的实例包括:

5-[4-[2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基]苄基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名: 皮欧格力太腺);

- 20 5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名: 托格力及腺/CS-045);

5-[[4-[2-(甲基-2-吡啶基氨基)乙氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名: 罗西格力太腺/BRL-49653); 和

5-[3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基甲氧基)苄基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。

通式(I)代表的化合物特别优选是皮欧格力太腺。

- 25 通式(I)代表的化合物的盐优选是药理学上可接受的盐, 包括与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、和与碱性或酸性氨基酸形成的盐。

优选的与无机碱形成的盐包括与碱金属诸如钠、钾等形成的盐或与碱土金属诸如钙、镁等形成的盐; 铝盐和铵盐。

- 30 优选的与有机碱形成的盐包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、N,N-二苄基乙二胺等形成的盐。

优选的与无机酸形成的盐包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。

优选的与有机酸形成的盐包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸

5 等形成的盐。

优选的与碱性氨基酸形成的盐包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。优选的与酸性氨基酸形成的盐包括与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

通式(I)代表的化合物或其盐优选是盐酸皮欧格力太腺、托格力太腺或罗西格力太腺(或其马来酸盐)，特别优选盐酸皮欧格力太腺。

10 按照 JP-A S55(1980)-22636(EP-A-8203)、JP-A S60(1985)-208980(EP-A-155845)、JP-A S61(1986)-286376(EP-A-208420)、JP-A S61(1986)-85372(EP-A-177353)、JP-A S61(1986)-267580(EP-A-193256)、JP-A H5(1993)-86057(WO-A-92/18501)、JP-A H7(1995)-82269(EP-A-605228)、JP-A H7(1995)-101945(EP-A-612743)、EP-A-643050、EP-A-710659 等中所

15 述的方法或与之类似的方法可以制备通式(I)代表的化合物或其盐。

除上述化合物外，本发明中所用的胰岛素敏化剂的实例还包括：

(±)-4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苄基]异噁唑烷-3,5-二酮(JTT-501)或其盐；

5-[[3,4-二氢-2-(苯基甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名：englitazone)或其盐(优选钠盐)；

20

5-[[4-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧基丙基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(俗名：darglitazone /CP-86325)或其盐(优选钠盐)；

5-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲基)苯并呋喃-5-基甲基]-2,4-噻唑烷二酮(CP-92768)或其盐；

25 5-(2-萘基磺酰基)-2,4-噻唑烷二酮(AY-31637)或其盐；

4-[(2-萘基)甲基]-3H-1,2,3,5-氧硫杂环己二唑(oxathiadiazol)-2-氧化物(AY-30711)或其盐；

5-[[6-(2-氟苄氧基)-2-萘基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(MCC-555)或其盐；

(±)-[5-[(2,4-二氧噻唑烷-5-基)甲基]-2-甲氧基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲

30 基]苯甲酰胺(AHC-225)或其盐；

4-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)乙烯基]苯甲酸(LGD1069)

或其盐；

6-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)环丙基]烟酸(LGD100268)或其盐；

5 1,4-双[4-[(3,5-二氧-1,2,4-噁唑烷-2-基)甲基]苯氧基]-2-丁烯(YM-440)或其盐等。

这些化合物的盐包括与上述通式(I)代表的化合物的盐类似的那些盐。

胰岛素敏化剂优选是盐酸皮欧格力太腺、托格力太腺、罗西格力太腺(或其马来酸盐)或(±)-4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基噁唑-4-基)乙氧基]苄基]异噁唑烷-3,5-二酮，特别优选盐酸皮欧格力太腺。

10 食欲抑制剂指的是通过直接或间接对食欲中枢起作用来抑制食欲的任何和所有的药物。所述食欲抑制剂的实例包括中枢食欲抑制剂和与药理活性肽相关的物质。

中枢食欲抑制剂指的是对 $\alpha$ -肾上腺素受体、 $\beta$ -肾上腺素受体、多巴胺受体或5-羟色胺受体起作用以抑制食欲的药物。

15 中枢食欲抑制剂的优选实例包括 $\alpha$ -肾上腺素受体拮抗剂(例如育亨宾等)、 $\beta$ -肾上腺素受体兴奋剂(例如氯苯咪唑啉、苯丙胺、右旋苯丙胺、苯丁胺、苄甲苯丙胺、去氧麻黄碱、苯双甲吗啉、苯甲吗啉、安非拉酮、西布茶明、苯丙醇胺、氯苄苯丙胺等)、多巴胺受体兴奋剂(例如 ER-230、doprexin 等)、5-羟色胺受体兴奋剂(例如右旋芬氟拉明、芬氟拉明等)5-HT 兴奋剂(例如(+)去芬氟拉明、舍曲林等)、西咪替丁、ergoset 等。

与药理活性肽相关的物质指的是直接或间接对食欲中枢起作用以抑制食欲的药理活性肽类、其类似物；这类药理活性肽类的兴奋剂或拮抗剂。

与药理活性肽相关的物质的优选实例包括勒帕茄碱及其类似物、勒帕茄碱受体兴奋剂、勒帕茄碱抗性改善剂、神经肽 Y(NPY)拮抗剂(例如 NGD-25 95-1、SR-120819-A、PD-160170、1229-U-91 等)、缩胆囊素(CCK)兴奋剂(例如 FPL-15849、GW-5823、GW-7178、GI-248573、AR-R-19021 等)、胰高血糖素样肽 1(GLP-1)或其类似物或其兴奋剂(例如 AZM-134 等)、galanin 拮抗剂、胰高血糖素兴奋剂、黑素浓缩激素(MCH)兴奋剂、melanocortin 兴奋剂(特别是 melanocortin 4 受体(MC4R)兴奋剂、30 MC4R/MC3R 混合兴奋剂)、肠抑制素兴奋剂、三肽基肽酶 II 抑制剂(例如 UCL-1397 等))、促肾上腺皮质激素释放激素或其类似物或其兴奋剂(例如

urocortin 等)等。

食欲抑制剂优选是中枢食欲抑制剂，更优选 $\beta$ -肾上腺素受体兴奋剂，特别优选氯苯咪唑啉。

在本发明的药物组合物中，特别优选使用的是一种其中胰岛素敏化剂是  
5 盐酸皮欧格力太腺且食欲抑制剂是氯苯咪唑啉的药物组合物。

本发明的药物组合物可以用作预防或治疗糖尿病的药剂。所述的糖尿病的实例包括胰岛素依赖性糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病等。特别优选将本发明的药物组合物用于非胰岛素依赖性糖尿病。

此外，本发明的药物组合物可以用作预防或治疗糖尿病并发症(例如神经  
10 病、肾病、视网膜病、巨血管病、冠状动脉疾病、骨质稀少等)的药剂。

此外，本发明的药物组合物可以用作预防或治疗葡萄糖耐量异常的药剂。就葡萄糖耐量异常的定义而言，WHO(世界卫生组织)提出一种标准为75g 口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)标准。根据该标准，葡萄糖耐量异常指的是这样一种情况，其中空腹葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)低于  
15 140mg/dl；且在空腹过夜后进行75g 口服葡萄糖耐量试验时，2小时后的葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)在140 - 199mg/dl的范围。

糖尿病指的是这样一种疾病，其中空腹葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)为140mg/dl或140mg/dl以上；且在空腹过夜后进行75g 口服葡萄糖耐量试验时，2小时后的葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)为200mg/dl或  
20 200mg/dl以上。

关于该糖尿病的标准，ADA(美国糖尿病协会)在1997年和WHO在1998年报导了新的标准。

根据这些报导，糖尿病指的是这样一种疾病，其中空腹葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)为126mg/dl或126mg/dl以上；且在禁食过夜后进行75g  
25 口服葡萄糖耐量试验时，2小时后的葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)为200mg/dl或200mg/dl以上。

根据上述报导，葡萄糖耐量异常指的是这样一种情况，其中空腹葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)低于126mg/dl；且在空腹过夜后进行75g 口服葡萄糖耐量试验时，2小时后的葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)为  
30 140mg/dl或140mg/dl以上并低于200mg/dl。

根据ADA的报导，将空腹葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)为

110mg/dl 或 110mg/dl 以上并低于 126mg/dl 的情况称作 IFG(空腹葡萄糖异常)。根据 WHO 的报导, 在这种 IFG(空腹葡萄糖异常)中, 将在空腹过夜后进行 75g 口服葡萄糖耐量试验时 2 小时后的葡萄糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)低于 140mg/dl 的情况称作 IFG(禁食血糖异常)。本发明的药物组合物还可以用作预防或治疗糖尿病、葡萄糖耐量异常、 IFG(禁食葡萄糖异常)、 IFG(禁食血糖异常)的药剂, 所有这些疾病均由上述新标准来定义。本发明的药物组合物还可以预防由葡萄糖耐量异常、 IFG(禁食葡萄糖异常)或 IFG(禁食血糖异常)发展成的糖尿病。

此外, 本发明的药物组合物还可以用作预防或治疗下列疾病的药剂: 诸如高血脂症、高胰岛素血症、肥胖、食欲亢进、高血压、心血管疾病(例如动脉粥样硬化等)、多发性卵巢囊肿综合征、妊娠糖尿病、胰腺炎、肾小球肾炎、肾小球硬化症、高血压性肾硬化等或合并有这些疾病中的某些疾病的综合征(例如综合征 X、内脏脂肪过多综合征等)。

通过混合活性组分胰岛素敏化剂和食欲抑制剂可以获得本发明的药物组合物。按照本身公知的方法[药物制备技术领域中的常规方法例如日本药典(例如第 13 版等)中所述的方法]、通过这些活性组分单独混合或与药物上可接受的载体共同混合可以进行药物的制备加工。

本发明药物组合物或其相应活性组分的剂型的实例包括口服剂型诸如片剂、胶囊剂(包括软胶囊和微囊)、粉剂、颗粒剂、糖浆剂等以及非口服剂型诸如注射剂(例如皮下注射剂、静脉注射剂、肌肉注射剂、腹膜内注射剂等)、外用剂(例如鼻内喷雾剂、经皮制剂、软膏剂等)、栓剂(例如直肠栓、阴道栓等)、丸剂、静脉输液剂等。

制备口服剂型和非口服剂型的方法在下面进行具体解释。

通过向活性组分中加入例如下列物质且然后压制并模塑所得的混合物来制备口服剂型: 赋形剂(例如乳糖、蔗糖、淀粉、D-甘露糖醇、木糖醇、山梨醇、赤藓醇、结晶纤维素、轻硅酞等)、崩解剂(例如碳酸钙、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、低取代的羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻硅酞等)、粘合剂(例如 $\alpha$ -淀粉、阿拉伯树胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、结晶纤维素、甲基纤维素、蔗糖、D-甘露糖醇、海藻糖、糊精等)、或润滑剂(例如滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体硅石、聚乙二醇 6000 等)。为促进活性组

分溶解，可以向口服剂型中加入酸类诸如盐酸、磷酸、丙二酸、琥珀酸、DL-苹果酸、酒石酸、马来酸、富马酸、柠檬酸等，或碱类诸如碳酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、酒石酸钠等。

- 为遮掩气味或达到肠溶或缓释的目的，口服剂型可以通过公知的方法进行包衣。可以使用的包衣材料的实例包括：包肠溶衣的聚合物诸如邻苯二甲酸乙酸纤维素、异丁烯酸共聚物 L、异丁烯酸共聚物 LD、异丁烯酸共聚物 S、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素等；包胃溶衣聚合物诸如二乙氨基乙酸聚乙烯醇缩乙醛酯、异丁烯酸氨基烷基酯共聚物 E 等；水溶性聚合物诸如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等；水不溶性聚合物诸如乙基纤维素、异丁烯酸氨基烷基酯共聚物 RS、丙烯酸乙酯-异丁烯酸甲酯共聚物等；蜡等。当进行包衣时，可以与上述包衣材料一起使用增塑剂诸如聚乙二醇等和防晒剂诸如二氧化钛、三氧化二铁等。

- 注射剂的制备是将活性组分在含水载体(例如蒸馏水、生理盐水、林格氏溶液等)或油性载体(例如植物油诸如橄榄油、芝麻油、棉子油、玉米油等或丙二醇、聚乙二醇、三辛精等)中与分散剂(例如吐温 80(由 Atlas Powder, U. S. A. 生产)、HCO60(由 Nikko Chemicals 生产)、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、苄醇、氯丁醇、苯酚等)、等渗剂(例如氯化钠、甘油、D-山梨醇、D-甘露糖醇、木糖醇、葡萄糖、果糖等)等一起溶解、悬浮或乳化即可。

- 如果需要，还可以使用添加剂诸如增溶剂(例如水杨酸钠、乙酸钠、聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、三氨基甲烷、胆甾醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等)、悬浮剂(例如表面活性剂诸如硬脂酰三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、单硬脂酸甘油酯等；和亲水聚合物诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等)、缓冲剂(例如缓冲溶液诸如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等)、稳定剂(例如人血清清蛋白等)、光滑(soothing)剂(例如丙二醇、盐酸利多卡因、苄醇等)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯扎氯铵、苄醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等)等。

通过将活性组分加工成固体、半固体或液体组合物的方法可以制备外用

制剂。例如，通过将活性组分照此加工或与赋形剂(例如乳糖、D-甘露糖醇、淀粉、微晶纤维素、蔗糖等)、增稠剂(例如天然树胶、纤维素衍生物、丙烯酸聚合物等)等混合成粉末来制备固体组合物。按照基本上与注射剂相同的方式来制备上述液体组合物。半固体组合物优选制成含水凝胶或油状凝胶的形式或软膏的形式。这些组合物可以任意含有 pH 控制剂(例如磷酸、柠檬酸、5 盐酸、氢氧化钠等)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯扎氯铵、苄醇、苯乙醇、脱氧乙酸、山梨酸等)等。

栓剂可通过将活性组分加工成油状或含水组合物(可以是固体、半固体或液体)而制备。在制备所述组合物中可以使用的油质碱类的实例包括高级脂肪10 酸甘油酯类[例如可可脂、改性甘油二酯类(huels Aktiengesellschaft, 德国)等]、中链脂肪酸三甘油酯类[例如 Migriols(huels Aktiengesellschaft, 德国)等]、植物油(芝麻油、大豆油、棉子油等)等。水溶性基质的实例包括聚乙二醇、丙二醇等。此外，亲水性基质的实例包括天然树胶、纤维素衍生物、乙烯基聚合物和丙烯酸聚合物等。

15 对本发明药物组合物的给药方法没有作限制，只要将胰岛素敏化剂和食欲抑制剂在服用时组合即可。这些方法的实例包括：1)同时服用由胰岛素敏化剂和食欲抑制剂制成的单一制剂；2)经相同的给药途径将分别由胰岛素敏化剂和食欲抑制剂制成的两类制剂伴随给药；3)将分别由胰岛素敏化剂和食欲抑制剂制成的两种制剂经相同的给药途径分开给药；4)将分别由胰岛素敏化剂和食欲抑制剂制成的两种制剂经不同的给药途径一起给药；5)将分20 别由胰岛素敏化剂和食欲抑制剂制成的两种制剂经不同的给药途径分开给药(例如按照胰岛素敏化剂和食欲抑制剂这样的次序给药或以相反的次序给药)等。在这些方法中，上述2)和3的方法是优选的。

25 优选的实施方案包括将胰岛素敏化剂和食欲抑制剂分别加工成口服剂型诸如片剂并伴随或分开服用该口服剂型。

本发明的药物组合物的潜在毒性较低，因而无论是口服或非口服的方式均可安全地用于哺乳动物(例如人、小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、马、猪、猴等)。

30 本发明药物组合物的剂量可以参照相应药物所建议的剂量来适当确定并可以根据给药对象、给药对象的年龄和体重、当前的临床情况、给药时间、剂型、给药方法、联合用药等来进行适当的选择。

胰岛素敏化剂和食欲抑制剂各自的剂量。可根据临床使用的剂量适当选择。

例如，对于成年糖尿病患者(体重：50kg)服用胰岛素敏化剂来说，每日剂量通常为 0.01 - 1000mg、优选 0.1 - 500mg。该剂量可以每日一次至几次。特别是，当将盐酸皮欧格力太腺用作胰岛素敏化剂时，盐酸皮欧格力太腺的每日剂量通常为 7.5 - 60mg、优选 15 - 45mg。当将托格力太腺用作胰岛素敏化剂时，托格力太腺的每日剂量通常为 100 - 1000mg、优选 200 - 600mg。当将罗西格力太腺(或其马来酸盐)用作胰岛素敏化剂时，罗西格力太腺的每日剂量通常为 1 - 12mg、优选 2 - 12mg。

10 例如，对于成年糖尿病患者(体重：50kg)服用食欲抑制剂，每日剂量通常为 0.01 - 1000mg、优选 0.1 - 500mg。特别是，当将氯苯咪唑啉用作食欲抑制剂时，氯苯咪唑啉的每日剂量通常为 0.1 - 5mg、优选 1 - 3mg。

本发明药物组合物中胰岛素敏化剂和食欲抑制剂的比例可以根据给药对象、给药对象的年龄和体重、当前的临床情况、给药时间、剂型、给药方法、联合用药等来进行合适的选择。例如，相对于 1 重量份的胰岛素敏化剂来说，食欲抑制剂的使用比例通常约为 0.0001 - 0.2 重量份且优选约为 0.001 - 0.02 重量份。

20 当将本发明的药物组合物用于糖尿病患者时，与单独服用胰岛素或食欲抑制剂相比，它具有极佳的医疗特性，例如，可以观察到患者的体重有下降的趋向。

本发明的药物组合物没有明显可检测到的副作用诸如依赖性、饮水习性、便秘、恶心、呕吐、胃不适、肠胃气胀、头晕、心悸、发疹、GTO 或 GPT 升高、睡眠紊乱等。

25 本发明的药物组合物与单独服用胰岛素敏化剂或食欲抑制剂相比具有降低高血糖的作用。

此外，本发明的药物组合物与单独服用胰岛素敏化剂或食欲抑制剂相比具有降低高血脂或降低血胰岛素的作用。

此外，本发明的药物组合物优异的降血糖作用因而使用的药物剂量可以比单独用胰岛素敏化剂或食欲抑制剂的剂量低。

30 本发明的药物组合物与胰岛素结合使用还可产生很好的降血糖作用。

胰岛素指的是具有胰岛素作用的任意和所有物质，例如典型的例子是从

牛或猪胰腺提取的动物胰岛素；从猪胰腺提取的胰岛素用酶促方法合成的半合成的人胰岛素；和通过遗传工程技术、通常使用大肠杆菌或酵母合成的人胰岛素等。在它们中，优选的是通过遗传工程技术、通常使用大肠杆菌或酵母合成的人胰岛素。

- 5 此外，所用的胰岛素是含 0.45 - 0.9(w/w)% 锌的胰岛素-锌；由氯化锌、硫酸鱼精蛋白和胰岛素制备的鱼精蛋白-胰岛素-锌等。

各种类型的胰岛素诸如超直接作用、直接作用、双峰作用、中间体作用、长期作用等的胰岛素现在均可得到，但应根据患者的情况合适地选择这些类型。

- 10 例如，对于用胰岛素(通常以注射形式给药)的成年患者(体重： 50kg)来说，每日剂量通常为 10 - 100U(单位)、优选 10 - 80U(单位)。

本发明的药物组合物与胰岛素联合用药与同时单独使用胰岛素的用量相比，能够降低胰岛素的用量。因此，诱发血管并发症和高血脂症的危害(两者均是大剂量使用胰岛素造成的危害)得到降低。

- 15 由于本发明的药物组合物具有很好的降血糖作用，因此与单独使用胰岛素相比，即使胰岛素的用量降低，也可以得到预防或治疗糖尿病的满意疗效。

此外，本发明的药物组合物与胰岛素分泌促进剂、双缩脲类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等联合用药可提供更佳的降血糖作用。

- 20 所述的胰岛素促进剂的实例包括磺酰脲类。磺酰脲的特定实例包括甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、甲磺氮革脲、醋磺环己脲、氯磺丙脲或其铵盐、格列本脲、格列齐特、1-丁基-3-间氨基苯磺酰脲、氨磺丁脲、甲磺二冰脲、格列吡嗪、格列喹酮、唑磺脲、氨磺丁唑、氨磺丁唑(glibuzole)、茛磺环己脲、苯磺嘧啶、氯磺氮革脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲等。

- 25 除上述外，胰岛素分泌促进剂的实例还包括 N-[[4-(1-甲基乙基)环己基]羰基]-D-苯基丙氨酸(nateglinide, AY-4166)、(2S)-2-苄基-3-(顺式六氢-2-异二氢氮茛基羰基)丙酸钙二水合物(KAD-1229)、repaglinide 等。

例如，胰岛素分泌促进剂用于成年患者(体重： 50kg)的剂量，通常每日剂量为 0.1 - 1000mg、优选 1 - 100mg。

- 30 双缩脲类的实例包括苯乙双脲、二甲双脲、丁二脲等。

例如，双缩脲用于成年患者(体重： 50kg)，每日剂量通常为 10 -

2500mg、优选 100 - 1000mg。

$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的实例包括阿卡波糖、voglibose、米格列醇、乙格列酯等。

例如， $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂用于成年患者(体重：50kg)，每日剂量通常为  
5 0.1 - 400mg、优选 0.6 - 300mg。

可以将上述各种药物与任意选择的它们中的两种或多种结合使用。将两类药物联合使用的具体实例包括“胰岛素分泌促进剂和双缩脲的组合”、“胰岛素分泌促进剂和 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合”、“胰岛素和双缩脲的组合”、“胰岛素和 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的组合”等。

10 通过测定静脉血浆中葡萄糖或 Hb(血红蛋白) $A_{1c}$  的浓度然后比较在给药前和给药后所获得的浓度可以评估本发明药物组合物的降血糖作用。Hb $A_{1c}$  指的是糖基化血红蛋白，它随血浆葡萄糖浓度而逐步产生。因此，Hb $A_{1c}$  是一个重要的不易受糖尿病患者体内的快速血糖改变影响的血糖对照指标。

下列参考例和实施例用来进一步具体地描述本发明而不应用来定义本  
15 发明的范围。

### 实施本发明的最佳方式

#### 参考例 1

将 2479.5g 的盐酸皮欧格力太脞(折合为 250g 皮欧格力太脞)、13930.5g  
20 的乳糖和 540g 的羧甲基纤维素钙(carmellose calcium)装入流化床制粒和干燥机(由 Powerex 生产)，随后在预热温度下混合并喷入 7500g 的含有 450g 羟丙基纤维素的水溶液，产生颗粒。用切削碾磨机(由 Showa Kagaku Kikai Kousakusho 生产)加工该 16820g 的所述颗粒以产生粉碎的颗粒。将 16530g 的粉碎颗粒、513g 的羧甲基纤维素钙和 57g 的硬脂酸镁用一种转鼓混合器  
25 (由 Showa Kagaku Kikai Kousakusho 生产)混合，产生混合粉末。使用一种压片机(由 Kikusui Seisakusho 生产)将 16800g 该混合粉末压制成 140000 片的具有下列组成且每片含有 15mg 皮欧格力太脞的片剂。

组合物/片(单位：mg)：

|    |             |       |
|----|-------------|-------|
|    | 1) 盐酸皮欧格力太脞 | 16.53 |
| 30 | 2) 乳糖       | 92.87 |
|    | 3) 羧甲基纤维素钙  | 7.2   |

|          |       |
|----------|-------|
| 4)羟丙基纤维素 | 3.0   |
| 5)硬脂酸镁   | 0.4   |
| 总计:      | 120.0 |

## 5 参考例 2

按照类似于参考例 1 的方式, 获得 140000 片具有下列组成且每片含有 30mg 皮欧格力太腺的片剂。

组合物/片(单位: mg):

|    |            |       |
|----|------------|-------|
| 10 | 1)盐酸皮欧格力太腺 | 33.06 |
|    | 2)乳糖       | 76.34 |
|    | 3)羧甲基纤维素钙  | 7.2   |
|    | 4)羟丙基纤维素   | 3.0   |
|    | 5)硬脂酸镁     | 0.4   |
|    | 总计:        | 120.0 |

15

## 参考例 3

按照类似于参考例 2 的方式, 获得 140000 片具有下列组成且每片含有 45mg 皮欧格力太腺的片剂。

组合物/片(单位: mg):

|    |            |        |
|----|------------|--------|
| 20 | 1)盐酸皮欧格力太腺 | 49.59  |
|    | 2)乳糖       | 114.51 |
|    | 3)羧甲基纤维素钙  | 10.8   |
|    | 4)羟丙基纤维素   | 4.5    |
|    | 5)硬脂酸镁     | 0.6    |
| 25 | 总计:        | 180.0  |

## 实施例 1

研究盐酸皮欧格力太腺与氯苯咪唑啉联合给药对非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)患者的效果。

30 对一名 NIDDM 患者[一个病例(男性); 44 岁; 体重 99.0kg ; 空腹血糖 242.0mg/dl ; HbA<sub>1c</sub> 11.0 %]用氯苯咪唑啉在 8 周治疗(1.0mg/天, 口服给药)

过程中同时用盐酸皮欧格力太腺(45mg/天，口服给药)时，空腹血糖下降了70.0mg/dl；HbA<sub>1c</sub>下降了2.00%；且体重下降了1.00kg。

对NIDDM患者[55个病例(20个男性和35个女性)；37-73岁(57.9±8.7(平均值±标准误差)岁；体重59.8±12.1(54个样本的平均值±标准误差)kg；禁食血糖180.1±23.0(平均值±标准误差)mg/dl；HbA<sub>1c</sub>8.8±1.3(平均值±标准误差)%]口服安慰剂12±2周后，禁食血糖提高了3.4±27.3(55个样本的平均值±标准误差)mg/dl；HbA<sub>1c</sub>提高了0.45±0.86%(54个样本的平均值±标准误差)；且体重下降了0.19±1.21kg(55个样本的平均值±标准误差)。

当在12±2周的期限内对NIDDM患者[50个病例(24个男性和26个女性)；23-78岁(55.8±10.7(平均值±标准误差)岁；体重62.7±10.5(平均值±标准误差)kg；禁食血糖为190.5±31.1(平均值±标准误差)mg/dl；HbA<sub>1c</sub>为9.3±1.6(49个病例的平均值±标准误差)%]单独服用盐酸皮欧格力太腺(45mg，口服给药)时，体重增加了0.72±2.06kg(50个样本的平均值±标准误差)。

当在12周的期限内用氯苯咪唑啉治疗(0.5mg/天，口服给药)的过程中同时给NIDDM患者[一个病例(男性)；51岁；体重60.0kg；禁食血糖200.0mg/dl；HbA<sub>1c</sub>9.3%]口服安慰剂时，体重改变0.00kg。

因此，盐酸皮欧格力太腺与氯苯咪唑啉联合给药产生极佳的降血糖作用且与单独服用盐酸皮欧格力太腺或氯苯咪唑啉相比体重趋向于下降，这证明本发明的药物组合物具有极好的治疗效果。

### 工业实用性

本发明的药物组合物可用作预防或治疗糖尿病的药剂、预防或治疗糖尿病并发症的药剂、和治疗葡萄糖耐量异常的药剂，没有明显可检测到的副作用。

此外，与单独服用胰岛素敏化剂或食欲抑制剂相比，本发明的药物组合物具有降低高血糖的作用、降血脂作用或降低血胰岛素作用。

此外，本发明的药物组合物具有极好的降血糖作用，因此，与单独服用胰岛素敏化剂或食欲抑制剂相比，所用药物的剂量下降。