



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102600144 A

(43) 申请公布日 2012.07.25

---

(21) 申请号 201210057954.7 *A61P 19/06* (2006.01)  
(22) 申请日 2006.03.03 *A61P 3/04* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *A61P 5/50* (2006.01)  
05101772.1 2005.03.08 EP  
(62) 分案原申请数据  
200680007246.5 2006.03.03  
(71) 申请人 奈科明有限责任公司  
地址 德国康斯坦茨  
(72) 发明人 H·-P·克利 G·哈诺尔 D·豪瑟  
B·施米特 D·不雷登布洛克  
W·沃斯特 J·肯科维斯基  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
司 72001  
代理人 刘健  
(51) Int. Cl.  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 45/00* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 3/06* (2006.01)

权利要求书 11 页 说明书 40 页

---

(54) 发明名称

治疗糖尿病的罗氟司特

(57) 摘要

本发明涉及罗氟司特和/或罗氟司特-N-氧化物用于治疗糖尿病和其并发症的用途。本发明还涉及罗氟司特和/或罗氟司特-N-氧化物与其它用于治疗糖尿病的活性化合物的组合。

1. 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的药物组合物的用途。
2. 罗氟司特或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物的用途。
3. 罗氟司特或其药学上可接受的盐用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物的用途。
4. 罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物的用途。
5. 罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物的用途。
6. 罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物的用途。
7. 罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物的用途。
8. 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 1 型和 / 或 2 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的药物组合物的用途。
9. 罗氟司特或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。
10. 罗氟司特或其药学上可接受的盐用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。
11. 罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。
12. 罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。
13. 罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。
14. 罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。
15. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。
16. 治疗 2 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐。
17. 治疗 1 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐。
18. 治疗 2 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐。
19. 治疗 1 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐。
20. 治疗 2 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N-氧化物或其药学上可接受的盐。

21. 治疗 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐。

22. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

23. 治疗 2 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐。

24. 治疗 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特其药学上可接受的盐。

25. 治疗 2 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐。

26. 治疗 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐。

27. 治疗 2 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐。

28. 治疗 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法,包括对需要的患者给予有效量的罗氟司特或其药学上可接受的盐和罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求 8 至 14 任一项的用途,其中糖尿病并发症选自高血压、高脂血症、高尿酸血症、痛风和过高血液凝固性组成的组。

30. 根据权利要求 8 至 14 任一项的用途,其中糖尿病并发症选自心肌梗塞、中风、截肢组成的组的动脉粥样硬化大血管疾病。

31. 根据权利要求 8 至 14 任一项的用途,其中糖尿病并发症选自失明、肾病和神经衰弱组成的组的动脉粥样硬化大血管疾病。

32. 根据权利要求 22 至 28 任一项的方法,其中糖尿病并发症选自高血压、高脂血症、高尿酸血症、痛风和过高血液凝固性组成的组。

33. 根据权利要求 22 至 28 任一项的方法,其中糖尿病并发症选自心肌梗塞、中风、截肢组成的组的动脉粥样硬化大血管疾病。

34. 根据权利要求 22 至 28 任一项的方法,其中糖尿病并发症选自失明、肾病和神经衰弱组成的组的动脉粥样硬化大血管疾病。

35. 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗选自新陈代谢、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量(pathological glucose tolerance) 病症的药物组合物的用途。

36. 根据权利要求 35 的用途,其中病症是肥胖症。

37. 根据权利要求 35 的用途,其中病症是病理学的葡萄糖耐量。

38. 治疗选自新陈代谢、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量病症的方法,包括对需要的患者给予有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求 38 的方法,其中病症是肥胖症。

40. 根据权利要求 38 的方法,其中病症是病理学的葡萄糖耐量。

41. 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物组合用于制备治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的药物组合物、组合产品 (combination product) 或试剂盒的用途。

42. 药剂配方中包括适量式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐、适量一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受助剂的药物组合物,其中第一量和第二量一起包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

43. 药剂配方中包括适量式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐、适量一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受助剂的药物组合物,其中第一量和第二量一起包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

44. 一种组合产品包括组分:(A) 适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐;(B) 适量的一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐;和任选地 (C) 适量的另一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物或其药学上可接受的盐;其中第一、第二和任选存在的第三量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量,并且其中每一个组分 (A)、(B) 和 (C) 与至少一种药学上可接受的助剂按配方制成混合物。

45. 一种组合产品包括组分:(A) 适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐;和 (B) 适量的一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐,其中第一量和第二量一起包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量,并且其中每一个组分 (A) 和 (B) 与至少一种药学上可接受的助剂按配方制成混合物。

46. 一种试剂盒包括组分:(A) 包括适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药物配方;(B) 包括一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药物配方;以及任选 (C) 包括适量的另一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药物配方,其中第一、第二和任选存在的第三量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

47. 一种试剂盒包括组分:(A) 包括适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药物配方;(B) 包括一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药物配方,其中第一量和第二量一起包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

48. 根据权利要求 42 至 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物选自胰岛素、胰岛素类似物、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、磺酰脲类、双胍类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR-激动剂、氯茴苯酸物质、二肽基

肽酶 IV 抑制剂、PDE1 抑制剂、PDE5 抑制剂、PDE9 抑制剂、PDE10 抑制剂、PDE11 抑制剂、糊精类似物、辅酶 A 抑制剂、抗肥胖症物质和这些化合物的药学上可接受的盐组成的组。

49. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是胰岛素。

50. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是胰岛素类似物。

51. 根据权利要求 48 和 50 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中胰岛素类似物选自 novarapid、地特胰岛素、赖脯人胰岛素、甘精胰岛素、胰岛素锌混悬液和 LYS-Pro 胰岛素组成的组。

52. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂或其药学上可接受的盐。

53. 根据权利要求 48 和 52 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂选自 BIM-51077、EXENATIDE、CJC-1131、LIRAGLUTIDE、ZP-10 组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

54. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐。

55. 根据权利要求 48 和 54 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中磺酰脲类物质选自甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氢磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

56. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

57. 根据权利要求 48 和 56 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中双胍类是二甲双胍或该化合物的药学上可接受的盐。

58. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是  $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

59. 根据权利要求 48 和 58 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中  $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂选自阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

60. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是 PPAR- 激动剂或其药学上可接受的盐。

61. 根据权利要求 48 和 60 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中 PPAR 激动剂选自 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)- 降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

62. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是氯茴苯酸物质或其药学上可接受的盐。

63. 根据权利要求 48 和 62 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒，其中氯茴苯酸物质选自瑞格列奈、那格列奈、米格列奈组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

64. 根据权利要求43、45和47任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的另一活性化合物是二肽基肽酶IV抑制剂或其药学上可接受的盐。

65. 根据权利要求48和64任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中二肽基肽酶IV抑制剂是选自由SITAGLIPTIN、SAXAGLIPTIN、VILDAGLIPTIN、DENAGLIPTIN、P32/98、NVP-DPP-728组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

66. 根据权利要求43、45和47任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的另一活性化合物是PDE5抑制剂或其药学上可接受的盐。

67. 根据权利要求48和66任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中PDE5抑制剂是选自由西地那非、VARDENFIL、TADALAFIL组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

68. 根据权利要求43、45和47任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的另一活性化合物是糊精类似物或其药学上可接受的盐。

69. 根据权利要求48和68任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中糊精类似物是普兰林肽或该化合物的药学上可接受的盐。

70. 根据权利要求43、45和47任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的另一活性化合物是辅酶A抑制剂或其药学上可接受的盐。

71. 根据权利要求48和70任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中辅酶A抑制剂是乙莫克舍或该化合物的药学上可接受的盐。

72. 根据权利要求43、45和47任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的另一活性化合物是抗肥胖症药物或其药学上可接受的盐。

73. 根据权利要求48和72任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中抗肥胖症药物是选自由HMR-1426、CETILISTAT、西布曲明组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

74. 根据权利要求42、44和46任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗2型和/或1型糖尿病的第二种其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

75. 根据权利要求74的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗2型和/或1型糖尿病的第二种其它活性化合物是二甲双胍或其药学上可接受的盐。

76. 根据权利要求42、44和46任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗2型和/或1型糖尿病的第二种其它活性化合物是PPAR激动剂或其药学上可接受的盐。

77. 根据权利要求76的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗2型和/或1型糖尿病的第二种其它活性化合物是选自由MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)-降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

78. 根据权利要求42、44和46任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗2型和/或1型糖尿病的第二种其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐。

79. 根据权利要求78的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗2型和/或1

型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是选自由甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

80. 根据权利要求 42、44 和 46 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是 PPAR 抑制剂并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

81. 根据权利要求 80 的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物选自由 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)-降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是二甲双胍或其药学上可接受的盐。

82. 根据权利要求 42、44 和 46 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

83. 根据权利要求 82 的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物选自由甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是二甲双胍或其药学上可接受的盐。

84. 根据权利要求 42、44 和 46 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是 PPAR 激动剂或其药学上可接受的盐。

85. 根据权利要求 84 的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物选自由甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物选自由 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)-降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

86. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予有效量药物配方的药物组合物,该药物配方包括式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或适量的式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐、有效量的一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的助剂,其中其中第一量和第二量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

87. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予有效量药物配方的药物组合物,该药物配方包括式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或适量的式 1.2 化合物

或其药学上可接受的盐、有效量的一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的助剂, 其中其中第一量和第二量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

88. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予包括以下组分的组合产品:

(A) 适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐;

(B) 适量一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐; 并且任选

(C) 适量的更多的用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物或其药学上可接受的盐,

其中第一、第二和任选存在的第三量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量;

其中每一个组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 与至少一种药学上可接受的助剂混合配制;

并且其中组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 连续或单独给药。

89. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法, 包括对需要的患者给予包括以下组分的组合产品:

(A) 适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐; 和

(B) 适量一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐;

其中第一、第二量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量;

其中每一个组分 (A) 和 (B) 与至少一种药学上可接受的助剂混合配制;

并且其中组分 (A) 和 (B) 连续或单独给药。

90. 根据权利要求 41、87 至 89 任一项的用途或方法, 其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物选自自由胰岛素、胰岛素类似物、胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂、磺酰脲类、双胍类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR-激动剂、氯茴苯酸物质、二肽基肽酶 IV 抑制剂、PDE1 抑制剂、PDE5 抑制剂、PDE9 抑制剂、PDE10 抑制剂、PDE11 抑制剂、糊精类似物、辅酶 A 抑制剂、抗肥胖症物质组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

91. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法, 其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物是胰岛素。

92. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法, 其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物是胰岛素类似物。

93. 根据权利要求 90 和 92 任一项的用途或方法, 其中胰岛素类似物选自自由 novarapid、地特胰岛素、赖脯人胰岛素、甘精胰岛素、胰岛素锌混悬液和 LYS-Pro 胰岛素组成的组。

94. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法, 其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物是胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂或其药学上可接受的盐。

95. 根据权利要求 90 和 94 任一项的用途或方法,其中胰高血糖素样肽-1 受体激动剂选自由 BIM-51077、EXENATIDE、CJC-1131、LIRAGLUTIDE、ZI-10 组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

96. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐。

97. 根据权利要求 90 和 96 任一项的用途或方法,其中磺酰脲类物质选自由甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

98. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

99. 根据权利要求 90 和 98 任一项的用途或方法,其中双胍类是二甲双胍或该化合物的药学上可接受的盐。

100. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是  $\alpha$ - 葡糖苷酶抑制剂或其药学上可接受的盐。

101. 根据权利要求 90 和 100 任一项的用途或方法,其中  $\alpha$ - 葡糖苷酶抑制剂选自由阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

102. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是 PPAR- 激动剂或其药学上可接受的盐。

103. 根据权利要求 90 和 102 任一项的用途或方法,其中 PPAR- 激动剂选自由 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

104. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是氯茴苯酸物质或其药学上可接受的盐。

105. 根据权利要求 90 和 104 任一项的用途或方法,其中氯茴苯酸物质选自由瑞格列奈、那格列奈、米格列奈组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

106. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是二肽基肽酶 IV 抑制剂或其药学上可接受的盐。

107. 根据权利要求 90 和 106 任一项的用途或方法,其中二肽基肽酶 IV 抑制剂是选自由 SITAGLIPTIN、SAXAGLIPTIN、VILDAGLIPTIN、DENAGLIPTIN、P32/98、NVP-DPP-728 组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

108. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是 PDE5 抑制剂或其药学上可接受的盐。

109. 根据权利要求 90 和 108 任一项的用途或方法,其中 PDE5 抑制剂是选自由西地那非、VARDENFIL、TADALAFIL 组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

110. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是糊精类似物或其药学上可接受的盐。

111. 根据权利要求 90 和 110 任一项的用途或方法,其中糊精类似物是普兰林肽或该化合物的药学上可接受的盐。

112. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是辅酶 A 抑制剂或其药学上可接受的盐。

113. 根据权利要求 90 和 112 任一项的用途或方法,其中辅酶 A 抑制剂是乙莫克舍或该化合物的药学上可接受的盐。

114. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物是抗肥胖症药物或其药学上可接受的盐。

115. 根据权利要求 90 和 114 任一项的用途或方法,其中抗肥胖症药物是选自 HMR-1426、CETILISTAT、西布曲明组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

116. 根据权利要求 41、86 和 88 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

117. 根据权利要求 116 的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是二甲双胍或其药学上可接受的盐。

118. 根据权利要求 41、86 和 88 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是 PPAR 激动剂或其药学上可接受的盐。

119. 根据权利要求 118 的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是选自 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)-降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

120. 根据权利要求 41、86 和 88 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐。

121. 根据权利要求 120 的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是胰岛素并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是选自甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氮磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲 (GLIQUIDONE GLIMEPIRTIDE)、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

122. 根据权利要求 41、86 和 88 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是 PPAR 抑制剂并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

123. 根据权利要求 122 的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物选自 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)-降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是二甲双胍或其药学上可接受的盐。

124. 根据权利要求 41、86 和 88 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型

糖尿病的第一种其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是双胍类或其药学上可接受的盐。

125. 根据权利要求 124 的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物选自由甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氯磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是二甲双胍或其药学上可接受的盐。

126. 根据权利要求 41、86 和 88 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物是 PPAR 激动剂或其药学上可接受的盐。

127. 根据权利要求 126 的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第一种其它活性化合物选自由甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氯磺丁脲、唑磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲、格列齐特组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐,并且用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的第二种其它活性化合物选自由 MURAGLITAZAR、罗格列酮、吡格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、TESAGLITAZAR、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)- 降脂酰胺组成的组以及这些化合物药学上可接受的盐。

128. 根据权利要求 43、45 和 47 任一项的药物组合物、组合产品或试剂盒,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物选自由 PDE1、PDE5、PDE9、PDE10、PDE11 抑制剂组成的组以及其药学上可接受的盐。

129. 根据权利要求 41、87 和 89 任一项的用途或方法,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物选自由 PDE1、PDE5、PDE9、PDE10、PDE11 抑制剂组成的组以及其药学上可接受的盐。

130. 根据权利要求 41 的用途,其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物选自:

- 胰岛素和胰岛素类似物
- GLP-1 类似物
- 磺酰脲物质,例如甲苯磺丁脲、醋酸己脲、甲磺氮卓脲、氯磺丙脲、gyburide、格列吡嗪、glimipride
- 双胍类,例如二甲双胍
- $\alpha$ - 葡糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖、米格列醇
- 噻唑烷二酮类,例如曲格列酮、匹格列酮、罗格列酮
- 氯茴苯酸物质,例如 repaglide
- 二肽基肽酶抑制剂
- Topimarato 类似物
- 辅酶 A 抑制剂,例如乙莫克舍、氯莫克舍
- 抗肥胖症物质,例如食欲抑制剂、饱满感增加物质和增加能量消耗药物。

131. 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐并与一种或多种用于

治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物组合。

132. 权利要求 131 的方法, 其中用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物选自:

- 胰岛素和胰岛素类似物
- GLP-1 类似物
- 磺酰脲物质, 例如甲苯磺丁脲、醋酸己脲、甲磺氮卓脲、氯磺丙脲、gyburide、格列吡嗪、glimipride
- 双胍类, 例如二甲双胍
- $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂, 例如阿卡波糖、米格列醇
- 噻唑烷二酮类, 例如曲格列酮、匹格列酮、罗格列酮
- 氯茴苯酸物质, 例如 repaglide
- 二肽基肽酶抑制剂
- Topimarate 类似物
- 辅酶 A 抑制剂, 例如乙莫克舍、氯莫克舍
- 抗肥胖症物质, 例如食欲抑制剂、饱满感增加物质和增加能量消耗药物。

133. 罗氟司特或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物的用途。

134. 罗氟司特或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物的用途。

135. 罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物的用途。

136. 罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物的用途。

137. 罗氟司特或其药学上可接受的盐单独用于制备治疗 1 型和 / 或 2 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的药物组合物的用途。

138. 罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗 1 型和 / 或 2 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的药物组合物的用途。

139. 罗氟司特或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗选自新陈代谢、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量病症的药物组合物的用途。

140. 罗氟司特 -N- 氧化物或其药学上可接受的盐作为唯一的治疗物质用于制备治疗选自新陈代谢、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量病症的药物组合物的用途。

## 治疗糖尿病的罗氟司特

[0001] 本申请是申请号为“治疗糖尿病的罗氟司特”，发明名称为“200680007246.5”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及罗氟司特、其药学上可接受的盐、其 N-氧化物和后者药学上可接受的盐治疗 2 型糖尿病、1 型糖尿病和预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的用途。

[0003] 此外，本发明涉及罗氟司特、其药学上可接受的盐、其 N-氧化物和后者药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物的组合，也可以是含有这些组合的药物组合物、组合产品和试剂盒，以及这些组合在治疗 2 和 / 或 1 型糖尿病中的用途。

### 背景技术

[0004] 在国际专利申请 W099/14239 中，公开了治疗糖尿病和肥胖症的组合物。该组合物含有至少两种活性成分 A、B 和 C，其中 A 是至少一种刺激 cAMP 产生的激素，B 是至少一种抑制环核苷酸分解的物质，并且 C 是至少一种能够刺激 cGMP 产生的激素。在国际专利申请 W001/35979 中，公开了 PDE3 和 PDE4 抑制剂用于治疗肥胖症。在国际专利申请 W002/13798 中，公开了选择性 cGMP PDE5 抑制剂用于治疗胰岛素抵抗综合征的用途，其中胰岛素抵抗综合征被定义为如伴形性存在的两种或多种选自血脂障碍、高血压、2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、糖尿病家族史、高尿酸血症和 / 或痛风、procoagulant state、动脉粥样硬化和躯干性肥胖的病态。在未经审核的德国申请 DE 10150517 中公开了四氢吡啶 -3- 酮衍生物，其尤其是可以用于治疗糖尿病。在糖尿病 47, pp. 570-575, 1998 中公开了戊氧基茶碱和咯利普兰在治疗自身免疫的糖尿病或过度产生炎性细胞因子的其它条件下是有效的。

[0005] 在全世界糖尿病呈上升趋势，其被世界卫生组织认为处于流行病的等级。糖尿病的临床表现和进展通常在地区间交替变化，并且通常在相同国家的民族间变化。现在，糖尿病影响了全世界 1.51 亿人口，估计在 2025 年将达到 3 亿人口。糖尿病主要有两种类型。1 型（胰岛素依赖性糖尿病，IDDM）是由于最初自身免疫介导的胰岛  $\beta$ - 细胞遭到破坏，导致胰岛素完全缺乏。其是儿童通常慢性病的第二位。与之对应的，2 型（非胰岛素依赖性糖尿病，NIDDM）的特征是胰岛素抵抗和胰岛素分泌不完全。本来诊断为 2 型糖尿病的重要个体部分会随时间发展为 1 型状态，其被定义为呈现抗  $\beta$ - 细胞自身免疫。

[0006] 由于遗传因素会促成糖尿病的发生，该疾病呈现强大的家族聚集性。尽管存在胰岛素抵抗的单基因性综合症，该单基因已经被鉴定为胰岛素抵抗引起的确切基因，但是它们是相当罕见的。更普遍呈现的糖尿病是由多基因产生的。另外，存在行为上和生活方式相关的危险因素。由于坐式生活方式和肥胖症的流行，2 型糖尿病普遍日益增多。在经历快速西化的人口中，糖尿病病因学中行为因素作用的一个主要论据是患病率的快速增长。该西化的转变通常伴随肥胖症的增加，体力活动的减少以及饮食摄入趋向更多卡路里、脂肪和非复合 (non-complex) 碳水化合物的改变。

[0007] 尽管在人体供给（例如膳食）和对营养需求（例如：锻炼）中血糖宽波动，但血糖浓度通常维持在相当窄的范围。在整夜禁食后，胰岛素不依赖性组织、大脑（50%）和内脏器官（25%）占用身体处理葡萄糖总量的最大量。胰岛素依赖性组织、脂肪组织和主要的骨骼肌负责剩余 25% 葡萄糖的利用。通过从肝脏释放葡萄糖，精确配伍这些基本的葡萄糖摄取。为响应餐后高血糖，刺激了胰脏胰岛素分泌，高胰岛素血症加上高血糖症的结合促进葡萄糖摄取（通过内脏的和外周的、主要肌肉、组织），并抑制肝葡萄糖生成。因此紧随着， $\beta$ -细胞、肌肉、肝脏水平的缺陷导致葡萄糖耐受和糖尿病的发展。在糖尿病中所有异常性基本上是由于在胰岛素敏感性和胰岛素分泌之间出现了不平衡。糖尿病初期的特征是葡萄糖耐量降低和餐后高血糖。随着疾病的发展，可以观察到禁食高血糖。

[0008] 在 NIDDM 中最早期可监测的异常是人体对胰岛素相应能力的损伤。由于胰腺能够适当地增加胰岛素的分泌而弥补胰岛素抵抗，葡萄糖耐量保持正常。但是随着时间发展， $\beta$ -细胞未能保持高速率的胰岛素分泌，胰岛素抵抗导致葡萄糖耐量降低并且最终发生显性糖尿病。胰脏“衰竭”的原因仍然是未知的。在 NIDDM 中胰岛素抵抗涉及肝脏和外周组织。在响应内源性分泌或外源性给予胰岛素中，未能正常抑制肝葡萄糖生成并减少肌肉组织的摄取。肝葡萄糖排出量的加速率主要是由于糖原异生的增加。在胰岛素作用中肌肉许多细胞缺陷已经被描述为包括胰岛素受体酪氨酸激酶活性受损、葡萄糖转换减少以及降低糖原合成酶和丙酮酸脱氢酶的活性。紊乱异常性的原因是在两种主要的途径中细胞内葡萄糖清除、糖原合成和葡萄糖的氧化。在 NIDDM 的最早期，主要缺陷涉及无力促进胰岛素分泌和糖原的存储。其它已经提出解释葡萄糖抵抗的潜在机理包括游离脂肪酸水平的增加、慢性低级免疫系统的活化（TNF  $\alpha$  和 IL6 水平的增加）、骨骼肌血流量的改变、糊精转变为其不溶性淀粉状蛋白转换率增加以及葡萄糖毒性。

[0009] 糖尿病与许多生理学疾病例如高血压和血脂障碍都相关。糖尿病还增加了大血管（冠状动脉疾病、中风、截肢）和微血管（失明、肾衰竭、神经病）疾病的风险。心肌梗塞、中风或肾衰竭是 70% 糖尿病病人死亡的原因。与糖尿病相关的神经病变衰竭的大量死亡率表明活性药物干涉的重要性。

[0010] 有很多方法抵制糖尿病。第一是针对内源性胰岛素敏感的改善而调整生活方式。可以通过增加体力活动并且通过饮食和行为的变化降低体重来达到该目的。不幸的是，许多非胰岛素依赖性糖尿病患者从来没有接受过足够的营养学教育或者不能遵守严格的饮食方案。

[0011] 另一个治疗方法涉及通过给予外源性胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素促分泌素例如磺酰脲增加胰岛素的有效性。磺酰脲最初的作用方式是胰脏  $\beta$ -细胞的去极化，其是通过阻断 ATP- 依赖性钾通道并引发钙离子流入，这样可以刺激胰岛素分泌。胰岛素、胰岛素类似物和胰岛素促分泌素最经常出现的副作用是低血糖。由于胰岛素不仅仅增加血液葡萄糖的摄取，还促进脂质的合成和存储，所以还要关注体重的增加。

[0012] 双胍类中最通常使用的是二甲双胍，也被证明有效地抗血糖过多。二甲双胍减少了肝的糖原异生和基本的肝葡萄糖排出量。其严重的副作用是乳酸性酸中毒。二甲双胍的其它常见副作用是恶心和食欲减退。口服抗糖尿病剂例如磺酰脲和二甲双胍在单次治疗或联合治疗中已经显示降低了空腹血糖水平，但是在 60% 的患者中持续餐后高血糖，并且可能会持续增加血红蛋白 A1C 的水平。

[0013]  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖和米格列醇主要靶向于餐后高血糖。用 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂治疗糖尿病是基于淀粉和葡萄糖延迟的肠内降解。这些碳水化合物必须在他们通过小肠粘膜转运以前通过 $\alpha$ -葡萄糖苷酶水解为单糖。该刷状缘葡萄糖苷酶的可逆抑制作用导致从消化道至覆盖小肠整个长度更延伸的表面区域上部的碳水化合物吸收的重新分布。这些是通过单糖的延迟吸收以及减少在餐后提高的血浆葡萄糖而实现的。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂最普遍的副作用是碳水化合物吸收不良和胃肠道不适症状。

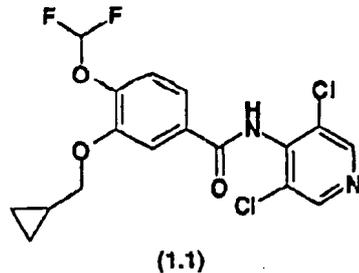
[0014] 另一类糖尿病药物是噻唑烷二酮类,例如罗格列酮和吡格列酮,它们是胰岛素激活剂并且通过过氧化物酶体活化增殖子受体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )产生作用。PPAR $\gamma$ 主要在脂肪组织中表达,在脂肪形成和脂肪酸合成及储存修饰上发挥重要的作用。罗格列酮与PPAR $\gamma$ 的结合导致降低了内源性葡萄糖的产生,并且增加了血糖的摄取量。其增加了骨骼肌、肝脏和脂肪组织对胰岛素的敏感性。用罗格列酮治疗改善的葡萄糖代谢最关联的是由于血浆中游离脂肪酸代谢降低。在脂肪组织和随后脂肪分化细胞中,PPAR $\gamma$ 罗格列酮的刺激导致产生更多但是很小的胰岛素更敏感的脂肪细胞,并且产生更少的游离脂肪酸、TNF $\alpha$ 和leptin。罗格列酮最常见的副作用是贫血、水肿和体重增加。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明的一个目的是克服上述提及的一些或全部缺点,使得用于治疗糖尿病特别是2型糖尿病的药物组合物是有效的。

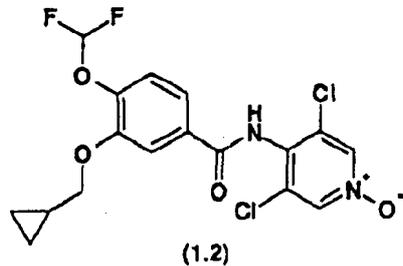
[0017] 使用式1.1化合物或其药学上可接受的盐和/或式1.2的化合物或其药学上可接受的盐令人惊讶地完成了治疗糖尿病。

[0018]



[0019] 或其药学上可接受的盐

[0020]



[0021] 或其药学上可接受的盐

[0022] 式1.1化合物的国际非专利药品名称(INN)为罗氟司特[3-环丙基甲氧基层-4-二氟甲氧基-N-(3,5-二氯吡啶-4-基)苯甲酰胺]。

[0023] 式1.2化合物是罗氟司特-N-氧化物[3-环丙基甲氧基层-4-二氟甲氧基-N-(3,

5-二氯-1-氧-吡啶-4-基)苯甲酰胺]。

[0024] 与这些化合物用于 PDE4-抑制剂一样,制备罗氟司特、其药学上可接受的盐和其 N-氧化物描述在国际专利申请 W095/01338 中。

[0025] 包括在术语“药学上可接受的盐”指的是通常由适宜的有机或无机酸与游离碱反应而制备或者由适宜的有机或无机碱与酸反应而制备的式 1.1 或 1.2 化合物的非毒性盐。可特别提及的是无机和有机酸的药理学上可接受的盐即药学技术中所用的盐。那些适宜的特别是与酸,如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、枸橼酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、双羟萘酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 1-羟基-2-萘甲酸形成的水溶和水不溶的酸加成盐。可以提及的药学上可接受的碱盐的实例有锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、铵、葡甲胺或胍盐。

[0026] 可以理解的是式 1.1 和式 1.2 的化合物和它们药学上可接受的盐可以以它们药学上可接受的溶剂化物形式存在,并且特别是它们水合物的形式。

[0027] 在术语“2 型和 / 或 1 型糖尿病以及糖尿病并发症”中,2 型糖尿病代表非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 且 1 型糖尿病代表胰岛素依赖型糖尿病 (IDDM)。通常与 2 型糖尿病相关的是一种或多种代谢综合症、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量 (pathological glucose tolerance)。2 型和 / 或 1 型糖尿病患者出现血压增加程度的变化,胆固醇和 / 或甘油三酯水平的增加,尿酸水平的增加以及促血凝固因子水平的增加。因此糖尿病并发症是高血压、高脂血症、高尿酸血症、痛风和过高血液凝固性,也就是异常增加在血管内形成血块的趋向。这些病症还被认为与微血管疾病一样是动脉粥样硬化大血管的危险因素。动脉粥样硬化大血管疾病包括心肌梗塞、中风和截肢。微血管疾病包括失明、肾脏病和神经衰弱。

[0028] 术语“有效量”指的是用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的治疗有效量。在联合治疗的情况下,“有效量”指的是有效治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的联用对象的总量。

[0029] “患者”包括人类和其它哺乳动物。

[0030] 现在已经发现式 1.1 化合物和 / 或式 1.2 化合物降低了餐后高血糖和禁食高血糖。

[0031] 其优于仅改善禁食或餐后高血压的胰岛素促分泌素、双胍类和葡糖苷酶抑制剂。与胰岛素和胰岛素促分泌素相反,式 1.1 化合物和 / 或式 1.2 化合物不会诱发低血糖。

[0032] 因此,本发明第一方面是式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的药物组合物的用途。

[0033] 本发明进一步的方面是式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的药物组合物的用途。

[0034] 本发明的另一方面是式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗选自新陈代谢、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量 (pathological glucose tolerance) 病症的药物组合物的用途。

[0035] 本发明进一步涉及治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予有

效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

[0036] 本发明还涉及治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病并且预防和 / 或抑制糖尿病并发症发展的方法, 包括对需要的患者给予有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

[0037] 此外, 本发明涉及治疗选自新陈代谢、肥胖症、胰岛素抵抗、血脂障碍和病理学的葡萄糖耐量 (pathological glucose tolerance) 病症的方法, 包括对需要的患者给予有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

[0038] 本发明的另一方面是降低餐后高血糖的方法, 包括对需要的患者给予延长时间内有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

[0039] 本发明的另一方面是降低禁食高血糖的方法, 包括对需要的患者给予延长时间内有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

[0040] 本发明还涉及降低餐后高血糖和禁食高血糖的方法, 包括对需要的患者给予延长时间内有效量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐。

[0041] 术语“延长时间内”代表至少 3 天重复给予活性成分, 更优选至少 5 天, 最优选至少 10 天。

[0042] 本发明进一步涉及随时可用的药物组合物, 该组合物中含有作为活性化合物 (= 治疗剂) 的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐, 此外还含有随时可用药物组合物可以用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病及糖尿病并发症事实的证明。

[0043] 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐用于单次治疗的给药方式、剂型和剂量:

[0044] 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐可以以许多种剂型的方式给药。它们包括例如液体、半固体剂型, 例如液体溶液 (可注射的且不溶性的溶液), 分散液或混悬液、片剂、丸剂、粉末、脂质体或栓剂。优选的剂型依据于预期给药的方式和联合给药的对象。

[0045] 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐最优选的给药方式是口服。在一个优选的实施方案中, 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐通过静脉输注或静脉注射给药。在进一步优选的实施方案中, 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐通过肌肉注射或皮下注射给药。其它的给药途径还需要观察, 包括例如鼻内的以及经皮的途径, 还包括吸入给药。

[0046] 典型地, 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐可以以含有罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受盐与至少一种药学上可接受助剂结合的药物组合物形式给药。

[0047] 使用本身已知且本领域技术人员熟悉的方法制备该药物组合物。使用罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐的药物组合物或者优选使用与至少一种药学上可接受的助剂结合的形式, 例如以片剂、包衣片、胶囊剂、锭剂、栓剂、乳剂、混悬液、凝胶或溶液的形式, 有利地是活性化合物的含量在 0.1 至 99.9wt% 之间, 优选 5 至 95wt%, 更优选 20 至 80wt%, 选择适宜的助剂、药物的给药形式 (例如持续释放剂型或肠道剂型)

能够准确地适合于活性化合物和 / 或期望能达到的起始作用。

[0048] 基于本领域技术人员的专业知识他们很熟悉适合于期望药物制剂的助剂。作为药学上可接受的助剂,可以使用已知适合于制备药物组合物的任何助剂。它们的实例包括但不限于溶剂、赋形剂、分散剂、乳剂、稳定剂、载体、填充剂、粘合剂、增稠剂、络合剂、崩解剂、缓冲剂、渗透促进剂、聚合物、润滑剂、包衣剂、抛射剂、张力调节剂、表面活性剂、着色剂、芳香剂、甜味剂和染料。特别是,使用适合于期望剂型和期望给药方式的助剂类型。

[0049] 罗氟司特或罗氟司特 -N- 氧化物适宜的口服制剂公开在国际专利申请 W003/70279 中。

[0050] 本领域技术人员已知活性化合物的最佳剂量可以根据体重、年龄以及患者的一般状况和他 / 她对活性化合物的反应行为的作用而变化。在每种情况下,基于本领域技术人员的知识,很容易确定需要的最佳剂量以及给予活性化合物的方式。

[0051] 在 3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基 -N-(3,5- 二氯嘧啶 -4- 基) 苯甲酰胺 (罗氟司特) 口服给药的情况下,每日剂量 (对于成人患者来说) 的范围从每天 50 至 1000  $\mu\text{g}$ , 优选每天 50 至 500  $\mu\text{g}$ , 优选每日给药一次。

[0052] 在 3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基 -N-(3,5- 二氯嘧啶 -4- 基) 苯甲酰胺 (罗氟司特) 静脉给药的情况下,每日剂量 (对于成人患者来说) 的范围从每天 50 至 500  $\mu\text{g}$ , 优选每天 150 至 300  $\mu\text{g}$ 。

[0053] 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物一起给药。关于这一点“一种或多种”其它活性化合物表示优选 1 或 2 种其它的活性化合物。

[0054] 在下述列表中提供了在治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的这些其它活性化合物的非限制性实例:

- [0055] - 胰岛素和胰岛素类似物
- [0056] - 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 受体激动剂
- [0057] - 磺酰脲物质
- [0058] - 双胍类
- [0059] -  $\alpha$  - 葡糖苷酶抑制剂
- [0060] - 噻唑烷二酮类
- [0061] - 氯茴苯酸物质
- [0062] - 二肽基肽酶 (DPP) IV 抑制剂
- [0063] - PDE1、PDE5、PDE9、PDE10 或 PDE11 抑制剂
- [0064] - 辅酶 A 抑制剂
- [0065] - 抗肥胖症物质,例如食欲抑制剂、饱满感增加物质和增加能量消耗药物和它们药学上可接受的盐。

[0066] 因此本发明进一步的方面为:

[0067] 包含适量式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐、适量一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中第一量和第二量一起包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量,并且上述提及的组合物是用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病。

[0068] 本发明另一方面提供了式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐结合用于制备治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的药物组合物、组合产品或试剂盒的用途。

[0069] 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐可以同时、顺序或单独给药。为达到该效果,联用的活性化合物可以以单一制剂(药物组合物)或独立制剂(组合产品或试剂盒)形式配制。

[0070] 因此,根据本发明进一方面,提供了药剂配方中含有适量式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐、适量一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐和一种药学上可接受助剂的药物组合物,其中第一量和第二量一起包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

[0071] 上述提及的药物组合物提供了式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐以混合物而给药,并且因此作为单一制剂出现。

[0072] 可以选择的是,式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或药学上可接受的盐可以如独立制剂存在,其中至少一种那些制剂含有式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和至少一种含有一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐。

[0073] 此外,进一步提供:

[0074] 一种组合产品包括组分:(A) 适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐;(B) 适量的一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐;和任选 (C) 适量的另一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物或其药学上可接受的盐;其中第一、第二和任选存在的第三量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量,并且其中每一个组分 (A)、(B) 和 (C) 与至少一种药学上可接受的助剂按配方制成混合物。

[0075] 一种试剂盒包括组分:(A) 包括适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药剂配方;(B) 包括一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药剂配方;以及 (C) 包括适量的另一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的助剂的混合物的药剂配方,其中第一、第二和任选存在的第三量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量。

[0076] 可以通过在一个剂型,例如以单一胶囊、片剂或注射液下,对需要 2 型和 / 或 1 型糖尿病治疗的患者给予根据本发明的组合物从而完成式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐的同时给药。

[0077] 组分 (A)、(B) 和任选存在 (C) 组分的组合产品还可以是通过连续或独立于治疗 2

型和 / 或 1 型糖尿病过程给药的试剂盒。

[0078] 可以通过在多重独立的剂型,例如以独立胶囊、片剂或注射液下,对需要 2 型和 / 或 1 型糖尿病治疗的患者给予根据本发明的组分 (A)、(B) 和任选存在 (C) 组分的组合产品或试剂盒从而完成式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的衍生物的连续或独立给药。

[0079] 可选择地,一种或两种组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 可以制成如片剂或胶囊,其它给药的组分可以制成例如注射剂或吸入剂。

[0080] 根据本发明,在给予组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 的组合产品或试剂盒(例如,需要一个接一个吞咽片剂的时间)之间顺序给药包括一段较短的时间。

[0081] 根据本发明,在给予组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 的组合产品或试剂盒之间单独给药包括一段相对较短和相对较长的时间。但是,为了本发明的目的,给予至少一种组分时,同时另一组分仍然对治疗的患者有效。在本发明优选的一个实施方案中,治疗患者的效果是协同的效果。

[0082] 可以是根据本发明的药物组合物、组合产品或试剂盒的形式联合给予式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐,使得有效治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病。并且在一个优选的实施方案中优于单独使用任一个物质。而且,在一个特别优选的实施方案中,式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐联合给药显示了治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的协同功效。

[0083] 在此使用的术语“协同的”指的是式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐在根据本发明的药物组合物、联用药物或试剂盒中联用具有治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病大于它们个体效果总和的效果。本发明实施例的协同效果包括治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病其它预料不到的优点。这样的优点可以包括但是不限于减低一种或多种联用活性化合物需要的剂量,减少一种或多种联用活性化合物的副作用或者在需要 2 型和 / 或 1 型糖尿病治疗的患者中表现出对一种或多种联用活性化合物的耐受性。

[0084] 式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的衍生物联合给药还可以有效地用于减少独立剂量需要的数目,因而改善需要 2 型和 / 或 1 型糖尿病治疗患者的顺应性。

[0085] 本发明进一步的方面是根据本发明的药物组合物、药物组合或试剂盒用于制备治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的药物产品的用途。

[0086] 本发明进一步的方面是治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予药物组合物,该药物组合物的制剂配方包括适量式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐,适量一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其他活性化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受助剂。

[0087] 本发明的另一方面是治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的方法,包括对需要的患者给予

包括以下组分的组合产品：

[0088] (A) 适量的式 1.1 化合物或其药学上可接受的盐和 / 或式 1.2 化合物或其药学上可接受的盐；

[0089] (B) 适量一种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物或其药学上可接受的盐；并且任选地

[0090] (C) 适量的更多的用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的活性化合物或其药学上可接受的盐，

[0091] 其中第一、第二和任选存在的第三量一起包括用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的有效量；其中每一个组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 与至少一种药学上可接受的助剂混合制备；并且其中组分 (A)、(B) 和任选存在的组分 (C) 连续或单独给药。

[0092] 如上述已经提及的用于药物组合物的其它抗糖尿病化合物的实例，根据本发明的组合产品和试剂盒选自下述组：

[0093] - 胰岛素和胰岛素类似物

[0094] - 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 受体激动剂

[0095] - 磺酰脲物质

[0096] - 双胍类

[0097] -  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

[0098] -PPAR 激动剂

[0099] - 噻唑烷二酮类

[0100] - 氯茴苯酸物质

[0101] - 二肽基肽酶 (DPP) IV 抑制剂

[0102] -PDE1、PDE5、PDE9、PDE10 或 PDE11 抑制剂

[0103] - 糊精类似物

[0104] - 辅酶 A 抑制剂

[0105] - 抗肥胖症物质，例如食欲抑制剂、饱满感增加物质和增加能量消耗药物和它们药学上可接受的盐。

[0106] 在本发明的一个实施方案中，治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物选自：

[0107] - 胰岛素和胰岛素类似物

[0108] - 胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 受体激动剂

[0109] - 磺酰脲物质

[0110] - 双胍类

[0111] -  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂

[0112] -PPAR 激动剂

[0113] - 噻唑烷二酮类

[0114] - 氯茴苯酸物质

[0115] - 二肽基肽酶 (DPP) IV 抑制剂

[0116] -PDE1、PDE5、PDE9、PDE10 或 PDE11 抑制剂

[0117] - 糊精类似物

[0118] - 辅酶 A 抑制剂

[0119] - 抗肥胖症物质, 例如食欲抑制剂、饱满感增加物质和增加能量消耗药物和它们药学上可接受的盐。

[0120] 在本发明的另一个实施方案中, 在治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是胰岛素。胰岛素的具体实例包括但不限于 **Humulin®** [单组分人胰岛素注射液 (rDNA 来源)]、**Novolin®** [单组分人胰岛素注射液, (rDNA 来源)]、**Velosulin® BR** [人类缓冲常规胰岛素, (rDNA 来源)] 和 **Exubera®** [单组分人胰岛素, 吸入]。

[0121] 在本发明另一个实施方案中, 在治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是胰岛素类似物或其药学上可接受的盐。胰岛素类似物的具体实例选自 *novarapid*、地特胰岛素、赖脯人胰岛素、甘精胰岛素、胰岛素锌混悬液和 LYS-Pro 胰岛素组成的组。

[0122] 在本发明的另一个实施方案中, 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂或其药学上可接受的盐。胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂的具体实例包括但不限于 BIM-51077 (CAS-No. 275371-94-3)、EXENATIDE (CAS-No. 141758-74-9)、CJC-1131 (CAS-No. 532951-64-7)、LIRAGLUTIDE (CAS-No. 20656-20-2) 和 ZP-10 (CAS-No. 320367-13-3)。优选的胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂是 EXENATIDE。

[0123] 在本发明的另一个实施方案中, 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是磺酰脲类或其药学上可接受的盐。磺酰脲类的具体实例包括但不限于 甲苯磺丁脲 (CAS-No. 000064-77-7)、甲磺氮卓脲 (CAS-No. 001156-19-0)、格列吡嗪 (CAS-No. 029094-61-9)、氨磺丁脲 (CAS-No. 000339-43-5)、唑磺卓脲 (CAS-No. 025046-79-1)、格列生脲 (CAS-No. 032797-92-5)、甲磺冰脲 (CAS-No. 026944-48-9)、格列本脲 (CAS-No. 010238-21-8)、格列喹酮 (CAS-No. 033342-05-1)、格列美脲 (CAS-No. 093479-97-1) 和 格列齐特 (CAS-No. 021187-98-4)。

[0124] 在本发明的另一个实施方案中, 甲苯磺丁脲的药学上可接受的盐是甲苯磺丁脲的钠盐。在本发明的另一个实施方案中, 格列喹酮的药学上可接受的盐是格列喹酮钠盐。

[0125] 在本发明的另一个实施方案中, 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是双胍类物质或其药学上可接受的盐。双胍类物质的具体实例包括但不限于二甲双胍 (CAS-No. 000657-24-9)。

[0126] 在本发明的另一个实施方案中, 二甲双胍的药学上可接受的盐是二甲双胍的一盐酸化物。

[0127] 在本发明的另一个实施方案中, 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂或其药学上可接受的盐。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的具体实例包括但不限于阿卡波糖 (Cas-No. 056180-94-0)、米格列醇 (CAS-No. 072432-03-2)、伏格列波糖 (CAS-No. 083480-29-9)。

[0128] 在本发明的另一个实施方案中, 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是 PPAR- 激动剂或其药学上可接受的盐。PPAR- 激动剂的具体实例包括但不限于 MURAGLITAZAR (CAS-No. 331741-94-7)、罗格列酮 (CAS-No. 122320-73-4)、吡格列酮 (CAS-No. 111025-46-8)、RAGAGLITAZAR (CAS-No. 222834-30-2)、法格立他

扎 (CAS-No. 196808-45-4)、TESAGLITAZAR (CAS-No. 251565-85-2)、NAVEGLITAZAR (CAS-No. 476436-68-7)、NETOGLITAZONE (CAS-No. 161600-01-7)、RIVOGLITAZONE (CAS-No. 185428-18-6)、K-111 (CAS-No. 221564-97-2)、GW-677954 (CAS-No. 622402-24-8)、FK-614 (CAS-No. 193012-35-0) 和 (-)-降脂酰胺 (CAS-No. 024136-23-0)。优选的 PPAR- 激动剂是罗格列酮和吡格列酮。

[0129] 在本发明的另一个实施方案中,罗格列酮的药学上可接受的盐是罗格列酮马来酸盐。在本发明的另一个实施方案中,RIVOGLITAZONE 的药学上可接受的盐是 RIVOGLITAZONE 一盐酸化盐。在本发明的另一个实施方案中,K-111 的药学上可接受的盐是 K-111 钠盐。在本发明的另一个实施方案中,吡格列酮的药学上可接受的盐是吡格列酮二盐酸化盐。

[0130] 在本发明的另一个实施方案中,治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是氯茴苯酸物质或其药学上可接受的盐。氯茴苯酸物质的具体实例包括但不限于瑞格列奈 (CAS-No. 135062-02-1)、那格列奈 (CAS-No. 105816-04-4) 和米格列奈 (CAS-No. 145375-43-5)。

[0131] 在本发明的另一个实施方案中,米格列奈的药学上可接受的盐是米格列奈的一钾盐或钙盐。

[0132] 在本发明的另一个实施方案中,治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是二肽基肽酶 IV 抑制剂或其药学上可接受的盐。二肽基肽酶 IV 抑制剂的具体实例包括但不限于 SITAGLIPTIN (CAS-No. 486460-32-6)、SAXAGLIPTIN (CAS-No. 361442-04-8)、VILDAGLIPTIN (CAS-No. 274901-16-5)、DENA-GLIPTIN (CAS-No. 483369-58-0)、P32/98 (CAS-No. 251572-70-0) 和 NVP-DPP-728 (CAS-No. 247016-69-9)。

[0133] 在本发明的另一个实施方案中,SITAGLIPTIN 的药学上可接受的盐是 SITAGLIPTIN 磷酸盐。在本发明的另一个实施方案中,P32/98 的药学上可接受的盐是 P32/98 盐酸盐。

[0134] 在本发明的另一个实施方案中,治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是 PDE5 抑制剂或其药学上可接受的盐。PDE5 抑制剂的具体实例包括但不限于西地那非 (CAS-No. 139755-83-2)、VARDENAFIL (CAS-No. 224785-90-4) 和 TADALAFIL (CAS-No. 171596-29-5)。

[0135] 在本发明的另一个实施方案中,西地那非的药学上可接受的盐是西地那非半枸橼酸盐、枸橼酸盐或者甲磺酸盐。特别优选的西地那非枸橼酸盐。在本发明的另一个实施方案中,VARDENAFIL 的药学上可接受的盐是 VARDENAFIL 一盐酸盐或 VARDENAFIL 二盐酸盐。

[0136] 在本发明的另一个实施方案中,治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是 PDE1、PDE9、PDE10 或 PDE11 抑制剂或它们药学上可接受的盐。根据本发明使用的 PDE1、PDE9、PDE10 或 PDE11 抑制剂可以在 US20020160939、WO2003037432、US2004220186、WO2005/003129、WO2005012485、WO2005120514 和 WO03077949 中找到。

[0137] 在本发明的另一个实施方案中,治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是糊精类似物或其药学上可接受的盐。糊精类似物的具体实例包括但不限于普兰林肽 (CAS-No. 151126-32-8)。

[0138] 在本发明的另一个实施方案中,普兰林肽的药学上可接受的盐是普兰林肽醋酸盐。

[0139] 在本发明的另一个实施方案中,治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化

合物是辅酶 A 抑制剂或其药学上可接受的盐。辅酶 A 抑制剂的具体实例包括但不限于乙莫克舍 (CAS-No. 082258-36-4)。

[0140] 在本发明的另一个实施方案中, 治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物是抗肥胖症药物或其药学上可接受的盐。抗肥胖症药物的具体实例包括但不限于 HMR-1426 (CAS-No. 262376-75-0)、CETILISTAT (CAS-No. 282526-98-1)、西布曲明 (CAS-No. 106650-56-0)。

[0141] 在本发明的另一个实施方案中, HMR-1426 的药学上可接受的盐是 HMR-1426 盐酸盐。在本发明的另一个实施方案中, 西布曲明的药学上可接受的盐是西布曲明盐酸盐。

[0142] 关于式 1.1 和 / 或式 1.2 化合物优选组合的更多详情记载于表 1 中:

[0143] 表 1:

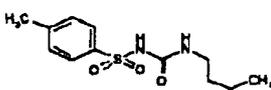
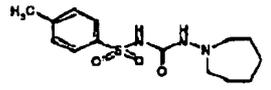
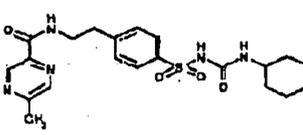
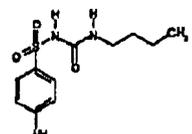
[0144]

INN 或研究代码	结构/化学名称
BIM-51077	L-组氨酸酰基-2-甲基内氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-苯基内氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-天冬氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-酪氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-谷氨酰胺酰基-L-内氨酸酰基-L-内氨酸酰基-L-赖氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-L-苯基内氨酸酰基-L-异亮氨酸酰基-L-内氨酸酰基-L-色氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-赖氨酸酰基-2-甲基内氨酸酰基-L-精氨酸酰胺
EXENATIDE	L-组氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-谷氨酰胺酰基-甘氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-苯基内氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-天冬氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-赖氨酸酰基-谷氨酰胺酰基-L-甲硫氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-L-内氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-精氨酸酰基-L-leuyl-L-苯基内氨酸酰基-L-异亮氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-L-色氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-赖氨酸酰基-L-天冬酰胺酰基-glycyl-甘氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-内氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-丝氨酸酰胺

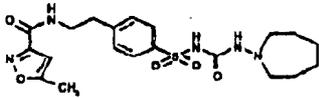
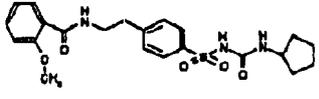
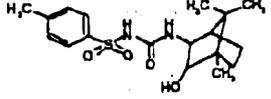
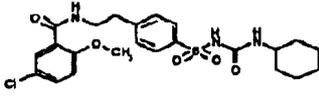
[0145]

INN 或研究代码	结构/化学名称
CJC - 1131	L-组氨酸酰基-D-内氨酸-L- $\alpha$ -谷氨酸酰基甘氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-苯基内氨酸-L-苏氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L- $\alpha$ -天冬氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-酪氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L- $\alpha$ -谷氨酸酰基甘氨酸酰基-L-谷氨酰胺酰基-L-内氨酸-L-内氨酸-L-赖氨酸-L- $\alpha$ -谷氨酸酰基-L-苯基内氨酸-L-异亮氨酸-L-内氨酸-L-色氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-赖氨酸酰基甘氨酸酰基-L-精氨酸-N6-[2-[2-[2-[3-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)丙酰胺基乙氧基]乙氧基]乙酰基]-L-lysine-酰胺
LIRAGLUTIDE	L-组氨酸酰基-L-内氨酸-L-谷氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-苯基内氨酸-L-苏氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-天冬氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-酪氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-谷氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-谷氨酰胺酰基-L-内氨酸-L-内氨酸-Nepsilon-(Nalpha-十六醛- $\gamma$ -L-谷氨酸酰基)-L-赖氨酸-L-谷氨酸酰基-L-苯基内氨酸-L-异亮氨酸酰基-L-内氨酸-L-色氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-精氨酸酰基-甘氨酸酰基-L-精氨酸酰基-甘氨酸
ZP - 10	H - His - Gly - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Leu - Ser - Lys - Gln - Met - Glu - Glu - Glu - Ala - Val - Arg - Leu - Phe - Ile - Glu - Trp - Leu - Lys - Asn - Gly - Gly - Pro - Ser - Ser - Gly - Ala - Pro - Pro - Ser - Lys - Lys - Lys - Lys - Lys - Lys - NH <sub>2</sub>

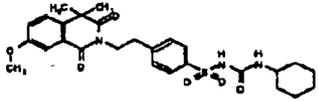
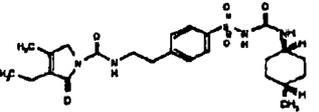
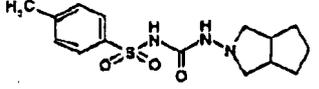
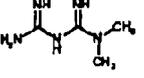
[0146]

INN 或研究代码	结构/化学名称
甲苯磺丁脲	 <p>N-[(丁基氨基)羰基]-4-甲基苯基磺酰胺</p>
甲磺氮卓脲	 <p>N-[(氮杂环庚烷-1-基氨基)羰基]-4-甲基苯基磺酰胺</p>
格列吡嗪	 <p>N-{2-[4-({[(环己基氨基)羰基]氨基}磺酰基)苯基]乙基}-5-甲基吡嗪酰胺-2-羧酰胺</p>
氯磺丁脲	 <p>4-氨基-N-[(丁基氨基)羰基]苯基磺酰胺</p>

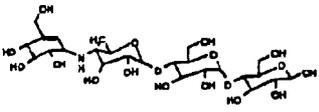
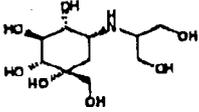
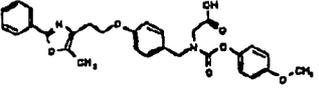
[0147]

INN 或研究代码	结构/化学名称
唑磺卓脲	 <p>N - {2 - [4 - ( { [ ( 氮杂环庚烷 - 1 - 基氨基 ) 羰基 ] 氨基 } 磺酰基 ) 苯基 ] 乙基 } - 5 - 甲基异噁唑 - 3 - 羧酰胺</p>
格列生脲	 <p>N - {2 - [4 - ( { [ ( 环戊基氨基 ) 羰基 ] 氨基 } 磺酰基 ) 苯基 ] 乙基 } - 2 - 甲氧基苯甲酰胺</p>
甲磺冰脲	 <p>N - { [ ( 3 - 羟基 - 4,7,7 - 三甲基二环 [2.2.1]hept - 2 - 基 ) 氨基 ] 羰基 } - 4 - 甲基苯基磺酰胺</p>
格列本脲	 <p>5 - 氯 - N - {2 - [4 - ( { [ ( 环己基氨基 ) 羰基 ] 氨基 } 磺酰基 ) 苯基 ] 乙基 } - 2 - 甲氧基苯甲酰胺</p>

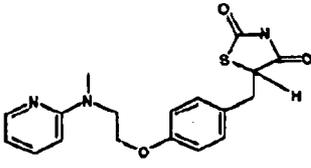
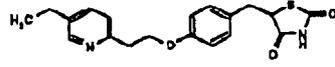
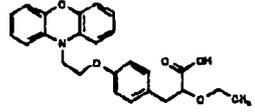
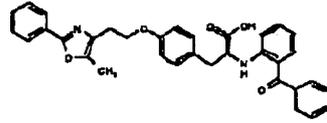
[0148]

INN 或研究代码	结构/化学名称
格列喹酮	 <p>N-[(环己基氨基)羰基]-4-[2-(7-甲氧基-4,4-二甲基-1,3-二氧-3,4-氢化异喹啉-2-(1H)-基)乙基]苯基磺酰胺</p>
格列美脲	 <p>3-乙基-4-甲基-N-(2-{4-[(反式-甲基环己基)氨基]羰基}氨基)磺酰]苯基}乙基)-2-氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酰胺</p>
格列齐特	 <p>N-((六氢环戊基[c]吡咯-2-(1H)-基氨基)羰基)-4-甲基苯基磺酰胺</p>
二甲双胍	 <p>N,N-二甲基亚氨基胍二酰胺</p>

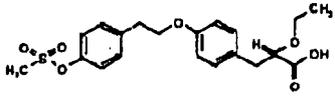
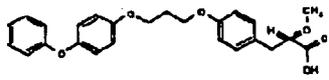
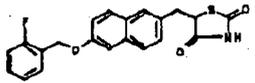
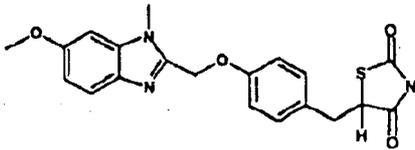
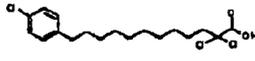
[0149]

INN 或研究代码	结构/化学名称
阿卡波糖	 <p>4,6-二去氧-4-[[4,5,6-三羟基-3-(羟基甲基)环己烯-2-en-1-基]氨基]己吡喃糖基-(1→4)己吡喃糖基-(1→4)己基吡喃糖</p>
米格列醇	 <p>1-(2-羟乙基)-2-(羟甲基)哌啶-3,4,5-三醇</p>
伏格列波糖	 <p>(1R,2R,3S,4R,5R)-5-([2-羟基-1-(羟甲基)乙基]氨基)-1-(羟甲基)环己基-1,2,3,4-四醇</p>
MURAGLTIAZAR	 <p>N-[(4-甲氧基苯氧基)羰基]-N-(4-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]苯甲基)氨基乙酸</p>

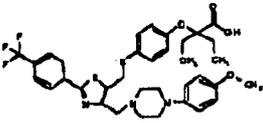
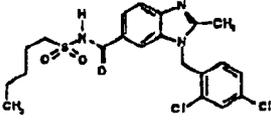
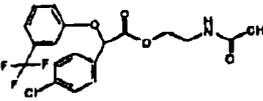
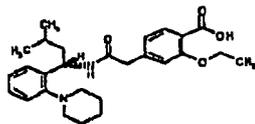
[0150]

INN 或研究代码	结构/化学名称
罗格列酮	 <p>(5RS) - 5 - ( 4 - { 2 - [ 甲基 ( 吡啶 - 2 - 基 ) 氨基 ] 乙氧基 } 苯甲基 ) - 1,3 - 噻唑烷 - 2,4 - 二酮</p>
吡格列酮	 <p>5 - { 4 - [ 2 - ( 5 - 乙基吡啶 - 2 - 基 ) 乙氧基 ] 苯甲基 } - 1,3 - 噻唑烷 - 2,4 - 二酮</p>
RAGAGLITAZAR	 <p>2 - 乙氧基 - 3 - ( 4 - [ 2 - ( 10H - 吩噻嗪 - 10 - 基 ) 乙氧基 ] 苯基 ) 丙酸</p>
法格立他扎	 <p>N - ( 2 - 苯甲酰基苯基 ) - O - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 1,3 - 噁唑 - 4 - 基 ) 乙基 ] - L - lysosine</p>

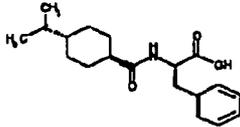
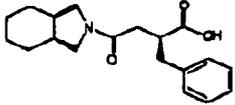
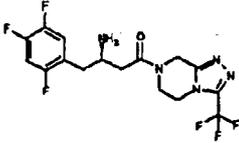
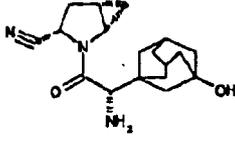
[0151]

INN 或研究代码	结构/化学名称
TESAGLITAZAR	 <p>(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-[(甲基磺酰基)氧]苯基}乙氧基)苯基]丙酸</p>
NAVEGLITAZAR	 <p>(2S)-2-甲氧基-3-{4-[3-(4-苯氧基苯氧基)丙氧基]苯基}丙酸</p>
NETOGLITAZONE	 <p>5-({6-(2-氟代苯甲基)氧}-2-萘基)甲基-1,3-噻唑烷-2,4-二酮</p>
RIVOGLITAZONE	 <p>(5R)-5-{4-[(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮</p>
K-111	 <p>2,2-二氯-12-(4-氯代苯基)正十二烷酸</p>

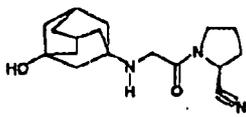
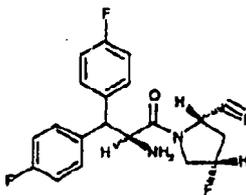
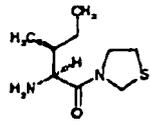
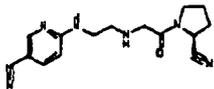
[0152]

INN 或研究代码	结构/化学名称
GW - 677954	 <p>2-乙基-2-(4{[(4-{[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲基}-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基]甲基]硫代}苯氧基}丁酸</p>
FK - 614	 <p>1-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(苯基磺酰基)-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺</p>
( - ) - 降脂酰胺	 <p>( - ) - 2-乙酰胺基乙基 4-氯代苯基 (3-三氟甲基苯氧基) 醋酸酯</p>
瑞格列奈	 <p>2-乙氧基-4-(2-[(1S)-3-甲基-1-(2-哌啶-1-基苯基)丁基]氨基}-2-氧代乙基)苯甲酸</p>

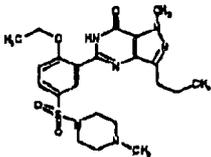
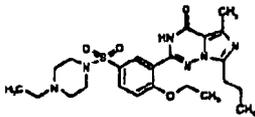
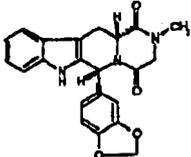
[0153]

INN 或研究代码	结构/化学名称
那格列奈	 <p>N-[(反-4-异丙基环己基)羰基]-D-苯基丙胺酸</p>
米格列奈	 <p>(2S)-2-苯甲基-4-[(3aR,7aS)-八氢-2H-异吲哚-2-基]-4-氧代丁酸</p>
SITAGLIPTIN	 <p>(2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑酮[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟代苯基)丁基-2-胺</p>
SAXAGLIPTIN	 <p>(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-1-adamantyl)乙酰基]-2-azabicyclo[3.1.0]己烷-3-腈</p>

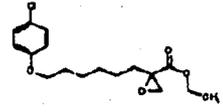
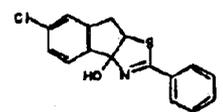
[0154]

INN 或研究代码	结构/化学名称
VILDAGLIPTIN	 <p>(2S) - 1 - [N - (3 - 羟基 - 1 - adamantyl) 氨基乙酰]吡咯烷 - 2 - 脞</p>
DENAGLIPTIN	 <p>(2S,4S) - 4 - 氟 - 1 - [4 - 氟 - p - (4 - 氟苯基) - L - 苯基内氨基酰基]吡咯烷 - 2 - 脞</p>
P32/98	 <p>(2S,3S) - 3 - 甲基 - 1 - 氧代 - 1 - (1,3 - 噻唑烷 - 3 - 基) 戊烷 - 2 - 胺</p>
NVP - DPP - 728	 <p>6 - {[2 - ({2 - [(2S) - 2 - 氨基吡咯烷 - 1 - 基] - 2 - 氧代乙基}氨基) 乙基]氨基}烟腈 (nicotinonitrile)</p>

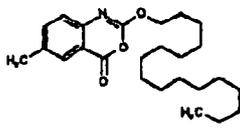
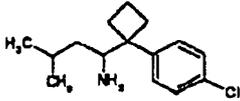
[0155]

INN 或研究代码	结构/化学名称
西地那非	 <p>5 - { 2 - 乙氧基 - 5 - [ ( 4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 ) 磺酰]苯基 } - 1 - 甲基 - 3 - 丙基 - 1,6 - 二氢 - 7H - 吡唑并[4,3,d]嘧啶 - 7 - 酮</p>
VARDENFIL	 <p>2 - { 2 - 乙氧基 - 5 - [ ( 4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基 ) 磺酰]苯基 } - 5 - 甲基 - 7 - 丙基咪唑[5,1,f][1,2,4]三嗪 - 4 ( 3H ) - 酮</p>
TADALAFIL	 <p>( 6R,12aR ) - 6 - ( 1,3 - 苯并二氧戊环 - 5 - 基 ) - 2 - 甲基 - 2,3,6,7,12,12a - 六氢化吡嗪 [1',2':1,6]吡啶并[3,4 - b]喹啉 - 1,4 - 二酮</p>

[0156]

INN 或研究代码	结构/化学名称
<p>普兰林肽</p>	<p>L-赖氨酸酰-L-半胱氨酸酰基-L-天冬酰胺酰-L-苏氨酸酰基-L-半胱氨酸酰基-L-丙氨酸酰基-L-谷氨酰胺酰基-L-精氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-丙氨酸酰基-L-天冬酰胺酰-L-苯基丙氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-缬氨酸酰基-L-组氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-天冬酰胺酰-L-天冬酰胺酰-L-苯基丙氨酸酰基甘氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-异亮氨酸酰基-L-亮氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-脯氨酸酰基-L-苏氨酸酰基-L-天冬酰胺酰-L-缬氨酸酰基甘氨酸酰基-L-丝氨酸酰基-L-天冬酰胺酰-L-苏氨酸酰基-L-酪氨酸酶, 环状 (2-&gt;7) 二硫化物</p>
<p>乙莫克舍</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>乙基 2-[6-(4-氯苯氧基)己基]环氧乙烷-2-羧酸酯</p>
<p>HMR - 1426</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>6-氯-2-苯基-8,8a-二羟基-3a-H-茚并[1,2-d][1,3]噻唑-3a-醇</p>

[0157]

INN 或研究代码	结构/化学名称
CETILISTAT	 <p>2 - (十六烷氧基) - 6 - 甲基 - 4H - 3,1 - 苯并噁嗪 - 4 - 酮</p>
西布曲明	 <p>1 - [1 - (4 - 氯代苯基) 环丁基] - 3 - 甲基丁烷 - 1 - 胺</p>

[0158] 关于制剂的附加信息,列举于表 1 的胰高血糖素样肽受体激动剂适合的剂型和剂量范围可以在下述专利 / 专利申请中找到:W00334331、EP0981611、EP1180121、W09808871 和 W00104156。

[0159] 列举于表 1 的磺酰脲类物质甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、唑磺卓脲;格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲和格列齐特是商业上可以获得的。本领域技术人员熟悉这些化合物的适合剂型和剂量范围。

[0160] 列举于表 1 的双胍类物质二甲双胍是商业上可以获得的。本领域技术人员熟悉这些化合物的适合剂型和剂量范围。

[0161] 列举于表 1 的  $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖是商业上可以获得的。本领域技术人员熟悉这些化合物的适合剂型和剂量范围。

[0162] 关于制剂的附加信息,列举于表 1 的 PPAR- 激动剂适合的剂型和剂量范围可以在下述专利 / 专利申请中找到:W00121602、EP03306228、EP0658161、EP0193256、W09919313、W09731907、W09962870、W00140169、W002100813、EP0604983、EP0745600、W09615784、W00259098、EP0882718 和 EP1183020。

[0163] 列举于表 1 的二甲双胍类物质瑞格列奈、那格列奈和米格列奈是商业上可以获得的。本领域技术人员熟悉这些化合物的适合剂型和剂量范围。

[0164] 关于制剂的附加信息,列举于表 1 的 DPP- IV 抑制剂适合的剂型和剂量范围可以在下述专利 / 专利申请中找到:W003004498、W00168603、W00034241、W00302531、W09961431 和 W09919998。

[0165] 关于制剂的附加信息,列举于表 1 的 PDE5 抑制剂适合的剂型和剂量范围可以在下述专利 / 专利申请中找到:W00213798、W00260422 和 W02004082667。

[0166] 关于制剂的附加信息,列举于表 1 的糊精类似物普兰林肽适合的剂型和剂量范围可以在 EP0567626 中找到。

[0167] 关于制剂的附加信息,列举于表 1 的 ETOXOMIR、HMR-1426、CETILISTAT 和西布曲明适合的剂型和剂量范围可以在下述专利 / 专利申请中找到:EP0046590、W00018749、EP1144395 和 EP0397831。

[0168] 在治疗中 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物的“药学上可接受的盐”不限于上述给出的具体实施例。该术语指的是这些化合物的非毒性盐。这些药学上可接受的盐通常由适宜的有机或无机酸与游离碱反应而制备,或者由适宜的有机或无机碱与游离酸反应而制备。可特别提及的是无机和有机酸的药理学上可接受的盐即药学技术中所用的盐。那些适宜的特别是与酸,如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、枸橼酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、双羟萘酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 1-羟基-2-萘甲酸形成的水溶和水不溶的酸加成盐。可以提及的药学上可接受的碱盐的实例有锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、铵、葡甲胺或胍盐。

[0169] 可以理解的是在治疗中 2 型和 / 或 1 型糖尿病中使用的其它活性化合物和它们药学上可接受的盐可以以它们药学上可接受的溶剂化物形式存在,并且特别是它们水合物的形式。

[0170] 给药方式、剂型和剂量的组合:

[0171] 根据本发明该组合可以通过任何适宜的途径给药,例如经口服、舌下的、口腔的、静脉的、动脉的、肌内的、皮下的、皮内的、局部的、经皮的、鼻内的、腹膜内的、直肠的或阴道的途径,通过吸入或吹入给药。

[0172] 片剂、包衣片(糖衣片)、丸剂、扁胶囊、胶囊剂(小胶囊)、颗粒剂、溶液、乳剂和混悬液是适宜口服给药的实例。特别是,所述的剂型可以适用于例如肠道剂型、速释剂型、缓释剂型、多次剂量剂型、延迟释放剂型或持续释放剂型。例如可以通过给片剂包衣、通过在不同条件(例如 pH 条件)下分解的层将片剂分离为不同的隔室或者通过将活性成分与生物可降解聚合物结合而制备所述剂型。

[0173] 吸入给药中优选使用的是气溶胶。该气溶胶是液-气分散、固-气分散或者液/固混合-气分散。

[0174] 可以通过气溶胶发生装置产生气溶胶,该装置例如干粉吸入装置(DPIs)、加压的压力定量气雾剂(PMDIs)和喷雾器。依据给药活性成分的种类,气溶胶发生装置可以含有粉末、溶液或分散液形式的活性化合物。粉末可以含有一种或多种下述助剂,例如载体、稳定剂和填充剂。除溶剂外,溶液可以含有的一种或多种下述助剂,例如:抛射剂、增溶剂(共溶剂)、表面活性剂、稳定剂、缓冲剂、张力调节剂、防腐剂和芳香剂。除分散剂以外,该分散液可以含有的一种或多种下述助剂,例如:抛射剂、表面活性剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂和芳香剂。载体的实例包括但不限于糖类,例如乳糖和葡萄糖。抛射剂的实例包括但不限于氟代烃,例如 1,1,1,2-四氟乙烯和 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。

[0175] 该气溶胶粒子(固态、液态或固态/液态颗粒)的颗粒大小优选小于 100  $\mu\text{m}$ ,更优选范围从 0.5 至 10  $\mu\text{m}$ ,特别是范围从 2 至 6  $\mu\text{m}$ (D50value,由激光衍射测量)。

[0176] 胃肠外的给药方式例如静脉、动脉、肌内、皮下、皮内和腹膜内给药,优选使用溶液

(例如无菌溶液、等渗溶液)。优选通过注射或输注技术给药。

[0177] 含有罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐和 / 或一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物和至少一种药学上可接受助剂的药物组合物 (制剂), 可以由本领域技术人员熟知的例如通过溶解、混合、制粒、制锭、研磨、乳化、包囊、截留或者冻干的方法制备。

[0178] 作为药学上可接受的助剂, 可以使用适宜制备药物组合物 (制剂) 已知的任何助剂。它们的实例包括但不限于溶剂、赋形剂、分散剂、乳化剂、增溶剂、凝胶形成剂、软膏基质、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、载体、填充剂、粘合剂、增稠剂、络合剂、崩解剂、缓冲剂、渗透促进剂、聚合物、润滑剂、包衣剂、抛射剂、张力调节剂、表面活性剂、着色剂、芳香剂、甜味剂和染料。特别是, 使用适合于期望剂型和期望给药方式的助剂类型。

[0179] 根据本发明优选的联合给药方式依据于具体联合给药的对象。

[0180] 如上述提及的罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐可以以许多种剂型的方式给药。它们包括例如液体、半固体剂型, 例如液体溶液 (可注射的且不溶性的溶液), 分散液或混悬液、片剂、丸剂、粉末、脂质体或栓剂。该优选的剂型依据于预期给药的方式和联合给药的对象。

[0181] 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐最优选的给药方式是口服。在一个优选的实施方案中, 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐通过静脉输注或静脉注射给药。在进一步优选的实施方案中, 罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐通过肌肉注射或皮下注射给药。其它的给药途径还需要观察, 包括例如鼻内的以及经皮的途径, 还包括吸入给药。

[0182] 与罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐联合使用的其它活性成分优选的给药方式要依据于具体物质。例如 EXENATIDE、BIM-51077、CJC-1131、ZP-10 或普兰林肽优选的给药方式是经皮下注射。像甲苯磺丁脲、甲磺氮卓脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、吡磺卓脲、格列生脲、甲磺冰脲、格列本脲、格列喹酮、格列美脲和格列齐特、二甲双胍、阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖、罗格列酮、匹格列酮、RAGAGLITAZAR、法格立他扎、NAVEGLITAZAR、NETOGLITAZONE、RIVOGLITAZONE、K-111、GW-677954、FK-614、(-)- 降脂酰胺、瑞格列奈、那格列奈和米格列奈、SITAGLIPTIN、SAXAGLIPTIN、VILDAGLIPTIN、DENAGLIPTIN、P32/98、NVP-DPP-728、西地那非、伐地那非、TADALAFIL、乙莫克舍、HMR-1426、CETILISTAT 和西布曲明化合物优选的给药方式是口服。关于与罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐联合使用的其它活性成分优选给药方式的进一步信息概括在下述表 2 中。

[0183] 作为联合治疗部分, 根据本发明罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐和 / 或一种或多种用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物通常是用于单次治疗的数量级, 这样更有可能基于相互影响和相互增强的个体行为, 减少联合给予罗氟司特、罗氟司特 -N- 氧化物或者它们药学上可接受的盐和一种或多种通常用于治疗 2 型和 / 或 1 型糖尿病的其它活性化合物各自的剂量。

[0184] 如上提及的在 3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基 -N-(3,5- 二氯吡啶 -4- 基) 苯甲酰胺 (罗氟司特) 口服给药的情况下, 单次治疗每日剂量 (对于成人患者来说) 的范围从每天 50 至 500  $\mu$ g, 优选每日给药一次。在 3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基 -N-(3,

5-二氯吡啶-4-基)苯甲酰胺(罗氟司特)静脉给药的情况下,每日剂量(对于成人患者来说)的范围从每天 50 至 500  $\mu\text{g}$ , 优选每天 150 至 300  $\mu\text{g}$ 。

[0185] 关于与罗氟司特、罗氟司特-N-氧化物或者它们药学上可接受的盐联合使用的活性化合物优选给药方式和典型剂量(用于单次治疗)的进一步信息概括在下述表 2 中。

[0186] 表 2: 优选的给药途径和剂量:

[0187]

INN 或研究代码	优选治疗	优选的给药途径	用于单次治疗的典型 每日剂量(剂量范围)
胰岛素/胰岛素类似物	I 型糖尿病 II 型糖尿病	皮下注射	在要求时
EXUBERA	I 型糖尿病 II 型糖尿病	吸入	在要求时
BIM-51077	II 型糖尿病	皮下注射	
EXENATIDE	II 型糖尿病	皮下注射	10-20 $\mu\text{g}$
CJC-1131	II 型糖尿病	皮下注射	$\approx$ 200 $\mu\text{g}$
ZP-10	II 型糖尿病	皮下注射	
甲苯磺丁脲	II 型糖尿病	口服	0.5 至 2.0g
甲磺氮卓脲	II 型糖尿病	口服	100 至 150mg
格列吡嗪	II 型糖尿病	口服	5 至 40mg, 优选 5 至 20mg
氯磺丁脲	II 型糖尿病	口服	一直到 17mg/ $\mu\text{g}$

[0188]

INN 或研究代码	优选治疗	优选的给药途径	用于单次治疗的典型 每日剂量 (剂量范围)
唑磺卓脲	II 型糖尿病	口服	2 至 16mg
格列生脲	II 型糖尿病	口服	
甲磺冰脲	II 型糖尿病	口服	12.5 至 75mg
格列本脲	II 型糖尿病	口服	1.75 至 10.5mg
格列喹酮	II 型糖尿病	口服	15 至 120mg
格列美脲	II 型糖尿病	口服	1 至 6mg
格列齐特	II 型糖尿病	口服	30 至 120mg
二甲双胍	II 型糖尿病	口服	1000 至 3800mg
阿卡波糖	II 型糖尿病	口服	150 至 600mg, 优选 150 至 300mg
米格列醇	II 型糖尿病	口服	150 至 300mg
伏格列波糖	II 型糖尿病	口服	0.6 至 0.9mg
MURAGLITAZAR	II 型糖尿病	口服或注射	2.5 至 5mg
罗格列酮	II 型糖尿病	口服	4 至 8mg
吡格列酮	II 型糖尿病	口服	15 至 45mg
RAGAGLITAZAR	II 型糖尿病	口服	0.1 至 10mg
法格立他扎	II 型糖尿病	口服	0.5 至 10mg
TESAGLITAZAR	II 型糖尿病	口服	0.5 至 1mg
NAVEGLITAZAR	II 型糖尿病	口服	0.004 至 1.2mg
NETOGLITAZONE	II 型糖尿病	口服	
RIVOGLITAZONE	II 型糖尿病	口服	
K-111	II 型糖尿病	口服	10 至 20mg
GW-677954	II 型糖尿病	口服	2.5 至 20mg
FK-614	II 型糖尿病	口服	≈ 150 至 200mg
(-)-降脂酰胺	II 型糖尿病	口服	≈ 1000mg
瑞格列奈	II 型糖尿病	口服	0.5 至 16mg
那格列奈	II 型糖尿病	口服	180 至 540mg
米格列奈	II 型糖尿病	口服	40mg/餐
SITAGLIPTIN	II 型糖尿病	口服	≈ 100mg

[0189]

INN 或研究代码	优选治疗	优选的给药途径	用于单次治疗的典型 每日剂量 (剂量范围)
SAXAGLIPTIN	II 型糖尿病	口服	≈ 10mg
VILDAGLIPTIN	II 型糖尿病	口服	25 至 100mg
DENAGLIPTIN	II 型糖尿病	口服	
P32/98	II 型糖尿病	口服	
NVP - DPP - 728	II 型糖尿病	口服	300mg
西地那非	II 型糖尿病 I 型糖尿病	口服	50 至 100mg
VARDENFIL	II 型糖尿病 I 型糖尿病	口服	2.5 至 20mg
TADALAFIL	II 型糖尿病 I 型糖尿病	口服	10 至 20mg
普兰林肽	II 型糖尿病 I 型糖尿病	皮下注射	20 至 120μg
乙莫克舍	II 型糖尿病	口服	10 至 50mg
HMR - 1426	II 型糖尿病	口服	
CETILISTAT	II 型糖尿病	口服	120 至 920mg
西布曲明	II 型糖尿病	口服	10 至 150mg

## 实施例

[0190] 表 3: 优选的组合

[0191]

实施例编号	组合	
1	罗氟司特	人体胰岛素
2	罗氟司特-N-氧化物	人体胰岛素
3	罗氟司特	胰岛素类似物
4	罗氟司特-N-氧化物	胰岛素类似物
5	罗氟司特	BIM-51077
6	罗氟司特-N-氧化物	BIM-51077
7	罗氟司特	EXENATIDE
8	罗氟司特-N-氧化物	EXENATIDE

[0192]

实施例编号	组合	
9	罗氟司特	CJC - 1131
10	罗氟司特 - N - 氧化物	CJC - 1131
11	罗氟司特	ZP - 10
12	罗氟司特 - N - 氧化物	ZP - 10
13	罗氟司特	甲苯磺丁脲
14	罗氟司特 - N - 氧化物	甲苯磺丁脲
15	罗氟司特	甲苯磺丁脲钠
16	罗氟司特 - N - 氧化物	甲苯磺丁脲钠
17	罗氟司特	甲磺氨卓脲
18	罗氟司特 - N - 氧化物	甲磺氨卓脲
19	罗氟司特	格列吡嗪
20	罗氟司特 - N - 氧化物	格列吡嗪
21	罗氟司特	氯磺丁脲
22	罗氟司特 - N - 氧化物	氯磺丁脲
23	罗氟司特 -	唑磺卓脲
24	罗氟司特 - N - 氧化物	唑磺卓脲
25	罗氟司特	格列生脲
26	罗氟司特 - N - 氧化物	格列生脲
27	罗氟司特	甲磺冰脲
28	罗氟司特 - N - 氧化物	甲磺冰脲
29	罗氟司特	格列本脲
30	罗氟司特 - N - 氧化物	格列本脲
31	罗氟司特	格列喹酮
32	罗氟司特 - N - 氧化物	格列喹酮
33	罗氟司特	格列喹酮钠
34	罗氟司特 - N - 氧化物	格列喹酮钠
35	罗氟司特	格列美脲
36	罗氟司特 - N - 氧化物	格列美脲
37	罗氟司特	格列齐特
38	罗氟司特 - N - 氧化物	格列齐特

[0193]

实施例编号	组合	
39	罗氟司特	二甲双胍
40	罗氟司特-N-氧化物	二甲双胍
41	罗氟司特	盐酸二甲双胍
42	罗氟司特-N-氧化物	盐酸二甲双胍
43	罗氟司特	阿卡波糖
44	罗氟司特-N-氧化物	阿卡波糖
45	罗氟司特	米格列醇
46	罗氟司特-N-氧化物	米格列醇
47	罗氟司特	伏格列波糖
48	罗氟司特-N-氧化物	伏格列波糖
49	罗氟司特	MURAGLITAZAR
50	罗氟司特-N-氧化物	MURAGLITAZAR
51	罗氟司特	罗格列酮
52	罗氟司特-N-氧化物	罗格列酮
53	罗氟司特	马来酸罗格列酮
54	罗氟司特-N-氧化物	马来酸罗格列酮
55	罗氟司特	吡格列酮
56	罗氟司特-N-氧化物	吡格列酮
57	罗氟司特	二盐酸吡格列酮
58	罗氟司特-N-氧化物	二盐酸吡格列酮
59	罗氟司特	RAGAGLITAZAR
60	罗氟司特-N-氧化物	RAGAGLITAZAR
61	罗氟司特	法格立他扎
62	罗氟司特-N-氧化物	法格立他扎
63	罗氟司特	TESAGLITAZAR
64	罗氟司特-N-氧化物	TESAGLITAZAR
65	罗氟司特	NAVEGLITAZAR
66	罗氟司特-N-氧化物	NAVEGLITAZAR
67	罗氟司特	NETOGLITAZONE
68	罗氟司特-N-氧化物	NETOGLITAZONE

[0194]

实施例编号	组合	
69	罗氟司特	RIVOGLITAZONE
70	罗氟司特-N-氧化物	RIVOGLITAZONE
71	罗氟司特	盐酸 RIVOGLITAZONE
72	罗氟司特-N-氧化物	盐酸 RIVOGLITAZONE
73	罗氟司特	K-111
74	罗氟司特-N-氧化物	K-111
75	罗氟司特	K-111 钠
76	罗氟司特-N-氧化物	K-111 钠
77	罗氟司特	GW-677954
78	罗氟司特-N-氧化物	GW-677954
79	罗氟司特	FK-614
80	罗氟司特-N-氧化物	FK-614
81	罗氟司特	(-)-降脂酰胺
82	罗氟司特-N-氧化物	(-)-降脂酰胺
83	罗氟司特	瑞格列奈
84	罗氟司特-N-氧化物	瑞格列奈
85	罗氟司特	那格列奈
86	罗氟司特-N-氧化物	那格列奈
87	罗氟司特	米格列奈
88	罗氟司特-N-氧化物	米格列奈
89	罗氟司特	米格列奈钾
90	罗氟司特-N-氧化物	米格列奈钾
91	罗氟司特	米格列奈钙
92	罗氟司特-N-氧化物	米格列奈钙
93	罗氟司特	SITAGLIPTIN
94	罗氟司特-N-氧化物	SITAGLIPTIN
95	罗氟司特	磷酸 SITAGLIPTIN
96	罗氟司特-N-氧化物	磷酸 SITAGLIPTIN
97	罗氟司特	SAXAGLIPTIN
98	罗氟司特-N-氧化物	SAXAGLIPTIN

[0195]

实施例编号	组合
99	罗氟司特 VILDAGLIPTIN
100	罗氟司特-N-氧化物 VILDAGLIPTIN
101	罗氟司特 DENAGLIPTIN
102	罗氟司特-N-氧化物 DENAGLIPTIN
103	罗氟司特 P32/98
104	罗氟司特-N-氧化物 P32/98
105	罗氟司特 延胡索酸 P32/98
106	罗氟司特-N-氧化物 延胡索酸 P32/98
107	罗氟司特 盐酸 P32/98
108	罗氟司特-N-氧化物 盐酸 P32/98
109	罗氟司特 NVP - DPP - 728
110	罗氟司特-N-氧化物 NVP - DPP - 728
111	罗氟司特 西地那非
112	罗氟司特-N-氧化物 西地那非
113	罗氟司特 枸橼酸西地那非
114	罗氟司特-N-氧化物 枸橼酸西地那非
115	罗氟司特 半枸橼酸西地那非
116	罗氟司特-N-氧化物 半枸橼酸西地那非
117	罗氟司特 甲磺酸西地那非
118	罗氟司特-N-氧化物 甲磺酸西地那非
119	罗氟司特 VARDENFIL
120	罗氟司特-N-氧化物 VARDENFIL
121	罗氟司特 盐酸 VARDENFIL
122	罗氟司特-N-氧化物 盐酸 VARDENFIL
123	罗氟司特 二盐酸 VARDENFIL
124	罗氟司特-N-氧化物 二盐酸 VARDENFIL
125	罗氟司特 TADALAFIL
126	罗氟司特-N-氧化物 TADALAFIL
127	罗氟司特 普兰林肽
128	罗氟司特-N-氧化物 普兰林肽

[0196]

实施例编号	组合	
129	罗氟司特	醋酸普兰林肽
130	罗氟司特-N-氧化物	醋酸普兰林肽
131	罗氟司特	乙莫克舍
132	罗氟司特-N-氧化物	乙莫克舍
133	罗氟司特	HMR-1426
134	罗氟司特-N-氧化物	HMR-1426
135	罗氟司特	CETILISTAT
136	罗氟司特-N-氧化物	CETILISTAT
137	罗氟司特	西布曲明
138	罗氟司特-N-氧化物	西布曲明
139	罗氟司特	盐酸西布曲明
140	罗氟司特-N-氧化物	盐酸西布曲明

[0197] 表 4: 优选的三重组合:

[0198]

实施例编号	三重组合		
141	罗氟司特	二甲双胍	人体胰岛素
142	罗氟司特-N-氧化物	二甲双胍	人体胰岛素
143	罗氟司特	盐酸二甲双胍	人体胰岛素
144	罗氟司特-N-氧化物	盐酸二甲双胍	人体胰岛素
145	罗氟司特	罗格列酮	人体胰岛素
146	罗氟司特-N-氧化物	罗格列酮	人体胰岛素
147	罗氟司特	马来酸罗格列酮	人体胰岛素
148	罗氟司特-N-氧化物	马来酸罗格列酮	人体胰岛素
149	罗氟司特	罗格列酮	二甲双胍
150	罗氟司特-N-氧化物	罗格列酮	二甲双胍
151	罗氟司特	马来酸罗格列酮	二甲双胍
152	罗氟司特-N-氧化物	马来酸罗格列酮	二甲双胍
153	罗氟司特	马来酸罗格列酮	盐酸二甲双胍
154	罗氟司特-N-氧化物	马来酸罗格列酮	盐酸二甲双胍
155	罗氟司特	吡格列酮	胰岛素

[0199]

实施例编号	三重组合		
156	罗氟司特-N-氧化物	吡格列酮	胰岛素
157	罗氟司特	二盐酸吡格列酮	胰岛素
158	罗氟司特-N-氧化物	二盐酸吡格列酮	胰岛素
159	罗氟司特	吡格列酮	二甲双胍
160	罗氟司特-N-氧化物	吡格列酮	二甲双胍
161	罗氟司特	吡格列酮	盐酸二甲双胍
162	罗氟司特-N-氧化物	吡格列酮	盐酸二甲双胍
163	罗氟司特	二盐酸吡格列酮	二甲双胍
164	罗氟司特-N-氧化物	二盐酸吡格列酮	二甲双胍
165	罗氟司特	二盐酸吡格列酮	盐酸二甲双胍
166	罗氟司特-N-氧化物	二盐酸吡格列酮	盐酸二甲双胍
167	罗氟司特	格列美脲	胰岛素
168	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	胰岛素
169	罗氟司特	格列美脲	二甲双胍
170	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	二甲双胍
171	罗氟司特	格列美脲	盐酸二甲双胍
172	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	盐酸二甲双胍
173	罗氟司特	格列美脲	罗格列酮
174	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	罗格列酮
175	罗氟司特	格列美脲	马来酸罗格列酮
176	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	马来酸罗格列酮
177	罗氟司特	格列美脲	吡格列酮
178	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	吡格列酮
179	罗氟司特	格列美脲	二盐酸吡格列酮
180	罗氟司特-N-氧化物	格列美脲	二盐酸吡格列酮

[0200] 药理学 (单药)

[0201] 模型

[0202] 在研究中使用从 M&B NS(8680Ry, Denmark) 获得的 10 至 11 周龄的雌性 C57BLKS db/db 小鼠。每笼圈养 1 只小鼠, 使得其能够自由取水并进行啮齿类标准实验室饮食 (chow 3433, Provimi Kliba SA, 4303Kaiseraugst, Switzerland)。

[0203] 实验记录

[0204] 让小鼠适应局部动物装置 1 周时间, 并在开始研究的 3 至 7 天前获取眶后血样。

[0205] 每天早晨分别给予小鼠赋形剂、罗氟司特或者罗氟司特 -N- 氧化物。罗氟司特或者罗氟司特 -N- 氧化物混悬在 4% 甲基纤维素中, 并且使用口腔饲用 & 定药量配针管 (外径: 1.5mm, TSE GmbH, 61350 Bad Homburg, 德国) 经由口腔进行管饲法。每次施予的剂量为 10ml/kg 体重的体积。

[0206] 在用罗氟司特或者罗氟司特 -N- 氧化物处理前或处理期间, 计算每只动物食物 (chow 3433) 和水的日摄取量 (每日食物总摄取量除以动物的数量)。

[0207] 10 天的研究: 每天早晨分别给予小鼠赋形剂、罗氟司特或者罗氟司特 -N- 氧化物。在第 9 天, 给药 1 小时后去除实验室动物的标准饮食, 使得小鼠禁食 24 小时。在第 10 天, 给予小鼠赋形剂、罗氟司特或者罗氟司特 -N- 氧化物 1 小时后, 通过口服 1g/kg/10ml 葡萄糖评价葡萄糖耐量。在施用葡萄糖之前和 15 分钟之后采取血样并测量葡萄糖 (accu-chek, Roche Diagnostics GmbH, 68298 Mannheim, Germany) 水平。

#### [0208] 结果

[0209] 表 5 显示了应用罗氟司特 -N- 氧化物之前或期间小鼠在一天 (24 小时时间) 中的食物摄取量:

[0210] 表 5:

[0211]

天数	第一次分别给予赋形剂、 罗氟司特 -N- 氧化物之 前每日 (24 小时时间) 食物摄取量 [g/小鼠]					分别给予赋形剂、 罗氟司特 -N- 氧化物的每日 (24 小时时间) 食物摄取量 [g/小鼠]							
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8
赋形剂 (4% 甲基纤维素)	5.2	5.7	5.8	5.6	5.7	5.7	5.4	5.5	5.5	5.8	5.9	5.1	5.1
罗氟司特 -N- 氧化物 - 1mg/kg	6.0	5.9	6.4	6.4	6.4	5.7	5.4	5.8	5.5	5.6	5.8	5.4	5.5
罗氟司特 -N- 氧化物 - 3mg/kg	5.5	6.4	6.4	6.1	6.1	4.9	4.9	4.5	4.5	4.6	4.9	4.3	4.2
罗氟司特 -N- 氧化物 - 10mg/kg	6.0	6.2	6.4	6.4	6.5	2.9	3.3	3.5	2.9	3.0	3.1	2.6	3.8
罗氟司特 -N- 氧化物 - 30mg/kg	5.8	6.4	6.5	6.2	6.3	1.4	0.9	1.2	0.8	0.9	1.1	0.7	0.6

[0212] [天数“-1”表示第一次给予赋形剂 / 罗氟司特 -N- 氧化物之前的 24 小时期间; 天数“1”表示第一次给予赋形剂 / 罗氟司特 -N- 氧化物之后的 24 小时期间; 天数“2”表示第二次给予赋形剂 / 罗氟司特 -N- 氧化物之后的 24 小时期间; 等等]

[0213] 表 6 显示了应用罗氟司特 -N- 氧化物之前或期间小鼠在一天 (24 小时时间) 中的水摄取量:

[0214] 表 6:

[0215]

天数	第一次分别给予赋形剂、 罗氟司特-N-氧化物之 前每日(24小时时间) 水摄取量[g/小鼠]					分别给予赋形剂、 罗氟司特-N-氧化物的每日 (24小时时间)水摄取量[g/小鼠]							
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8
赋形剂(4%甲基纤维素)	7.9	8.8	6.5	6.9	6.7	7.2	7.7	*	9.0	8.5	8.1	7.9	8.1
罗氟司特-N-氧化物-1mg/kg	9.2	9.4	8.4	7.9	8.6	7.6	6.9	*	7.1	8.0	7.7	8.5	7.2
罗氟司特-N-氧化物-3mg/kg	9.8	4.3	7.6	7.6	9.1	5.1	5.9	*	5.9	5.7	5.4	5.4	5.2
罗氟司特-N-氧化物-10mg/kg	12.1	9.6	7.9	8.2	9.6	2.9	3.5	*	3.2	3.7	3.3	3.0	4.1
罗氟司特-N-氧化物-30mg/kg	10.1	12.4	10.0	9.4	10.1	2.3	2.4	*	2.6	3.0	2.9	3.3	2.5

\*由于技术的人为现象(technical artefact)没有数值

[0216] [天数“-1”表示第一次给予赋形剂/罗氟司特-N-氧化物之前的24小时期间;天数“1”表示第一次给予赋形剂/罗氟司特-N-氧化物之后的24小时期间;天数“2”表示第二次给予赋形剂/罗氟司特-N-氧化物之后的24小时期间;等等]

[0217] 表7显示了应用葡萄糖以前和应用15分钟后的血糖水平,小鼠用罗氟司特处理10天。

[0218] 表7

[0219]

	血糖[mg/ml] (给予葡萄糖之前)	血糖[mg/ml] (给予葡萄糖15分钟后)
赋形剂(4%甲基纤维素)	360	574
罗氟司特-1mg/kg	347	507
罗氟司特-10mg/kg	191	412

[0220] 表8显示了应用葡萄糖以前和应用15分钟后的血糖水平,小鼠用罗氟司特-N-氧化物(=Rof-N-Oxide)处理10天。

[0221] 表8

[0222]

	血糖[mg/ml] (给予葡萄糖之前)	血糖[mg/ml] (给予葡萄糖15分钟后)
赋形剂 (4%甲基纤维素)	301	533
Rof - N - Oxide - 1mg/kg	220	595
Rof - N - Oxide - 3mg/kg	174	467
Rof - N - Oxide - 10mg/kg	139	423
Rof - N - Oxide - 30mg/kg	146	326

## [0223] 概要

[0224] 已经证明用罗氟司特-N-氧化物治疗可以降低 db/db 小鼠日食物摄取的剂量依赖性。另外,由于糖尿增加的 db/db 小鼠的每口水摄取在用罗氟司特-N-氧化物治疗期间得到了降低,其中糖尿会导致高血糖水平。此外,依照上文中详细的生物化学试验方法已经证明用罗氟司特或者罗氟司特-N-氧化物治疗降低了 db/db 小鼠禁食和餐后的血糖水平。

HKP1222018

## Roflumilast for Treatment of Diabetes Mellitus

The invention relates to the use of Roflumilast and/or Roflumilast-N-Oxide for the treatment of diabetes mellitus and accompanying disorders thereof. The invention additionally relates to combinations of Roflumilast and/or Roflumilast-N-Oxide with other active agents for the treatment of diabetes mellitus.