



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I532481 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：099122409

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/155 (2006.01)**A61K31/7042 (2006.01)**C07H7/06 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/07/08 美國

61/223,881

2010/07/06 美國

12/830,479

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時(72)發明人：梁音 LIANG, YIN (US)；瑞恩 約翰 RYAN, JOHN (US)；烏爾都 亞伯拉罕
WOLDU, ABRAHAM B. (US)；吳莉莎 WU, LISA E. (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 200927105A

US 2005/0233988A1

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 98 頁

(54)名稱

治療糖尿病之組合療法

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETES

(57)摘要

本發明係關於治療與預防如第二型糖尿病與症候群 X 之葡萄糖相關異常的協同治療(co-therapy)與方法。本發明進一步關於本文所述之協同治療與方法的醫藥組合物。

The present invention is directed to co-therapy and methods for the treatment and prevention of glucose-related disorders such as Type 2 diabetes mellitus and Syndrome X. The present invention is further directed to pharmaceutical compositions for the co-therapy and methods described herein.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99122409

A61k31/155 (2006.01)

※申請日：

99.7.8

※IPC 分類：

A61k31/7042 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07H7/06 (2006.01)

治療糖尿病之組合療法

A61p3/10 (2006.01)

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF
DIABETES

二、中文發明摘要：

本發明係關於治療與預防如第二型糖尿病與症候群 X 之葡萄糖相關異常的協同治療 (co-therapy) 與方法。本發明進一步關於本文所述之協同治療與方法的醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to co-therapy and methods for the treatment and prevention of glucose-related disorders such as Type 2 diabetes mellitus and Syndrome X. The present invention is further directed to pharmaceutical compositions for the co-therapy and methods described herein.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【相關申請案之交互引用】

本專利申請案主張於 2009 年 7 月 8 日提交的美國臨時專利申請案第 61/223,881 號的優先權，上述所列均係作為本案參考資料。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療與預防如第二型糖尿病與症候群 X 之葡萄糖相關異常的協同治療（co-therapy）與方法。本發明進一步關於用於本文所述之協同治療與方法的醫藥組合物。

【先前技術】

糖尿病（diabetes mellitus）係針對血糖升高之醫學名詞。糖尿病患者亦或無法製造胰島素、製造過少胰島素或對胰島素沒有反應，因此導致血糖的升高。最常見形式的糖尿病為第二型糖尿病，其曾經稱為成年發病型糖尿病或非胰島素依賴性糖尿病（NIDDM），可能佔了 >90% 成人中之糖尿病。然而，隨著年輕人口逐漸超重或肥胖，第二型糖尿病在青少年和兒童中越來越普遍。糖尿病患者亦可指妊娠糖尿病、第一型糖尿病或自體免疫糖尿病，其曾經稱為幼年發病型糖尿病及第 1 1/2 型糖尿病，在成人中亦可指潛伏性成人自體免疫糖尿病或 LADA。糖尿病可能會因為不良的飲食習慣或缺乏身體活動（例如，久坐的生活方式）、基因突變、胰臟受傷、藥物（例如，AIDS 療法）或化學品（例如，類固醇）暴

露或疾病（例如，囊性纖維變性、唐氏症、庫欣氏症）而發生。導致糖尿病的兩種罕見基因缺陷類型經稱為年輕人成人型糖尿病（MODY）及非典型糖尿病（ADM）。

第二型糖尿病（非胰島素依賴性糖尿病或 NIDDM）係涉及葡萄糖代謝及胰島素抵抗調節異常與涉及眼睛、腎臟、神經及血管之長期併發症的代謝性疾病。第二型糖尿病通常在成年（中年或之後）發展且經描述為人體亦或無法作出足夠的胰島素（胰島素分泌異常）或無法有效地利用胰島素（在標的器官及組織抵抗胰島素的作用）。更具體地說，罹患第二型糖尿病的患者具有胰島素相對性缺乏。也就是說，在這些患者中，雖然血漿胰島素濃度低於所存在血漿葡萄糖濃度之預期，血漿胰島素濃度在絕對意義上為正常至高的。

第二型糖尿病特點是以下臨床症狀或症狀：持續升高之血漿葡萄糖濃度或高血糖症；多尿症；多渴症及/或多食症；例如視網膜病變、腎病變及神經病變之慢性微血管併發症；及例如可能導致失明、末期腎病、截肢和心肌梗塞之高血脂症與高血壓的大血管併發症。

症候群 X（Syndrome X），亦經稱為胰島素抗性症候群（IRS）、代謝症候群或代謝症候群 X，其係發展為包括葡萄糖失耐、高胰島素血症、胰島素抗性、高三酸甘油脂血症、高血壓和肥胖之第二型糖尿病與心血管疾病所存在風險因子之異常。

第二型糖尿病的診斷包括症狀評估和測量尿液和血液中的葡萄糖。測定血糖濃度對於一個準確的診斷來說是必要的。更具體地說，空腹血糖濃度的測定為標準

採用的方法。然而，口服耐糖試驗（OGTT）經認為比空腹血糖濃度更為敏感。第二型糖尿病係與不良的口服葡萄糖耐受性（OGT）相關。因此，可將 OGTT 加入至第二型糖尿病的診斷中，雖然對於診斷糖尿病其通常沒有必要（Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 Nov; 112(5):665-74; Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., March 2000）。OGTT 可用來估計胰臟 β 細胞分泌功能和胰島素敏感性，幫助第二型糖尿病之診斷及評估疾病之嚴重性和進展（例如，Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11): 4396-402）。更具體地說，OGTT 極有助於確認擁有多重邊緣空腹血糖濃度卻尚未經診斷為糖尿病之患者的高血糖症程度。另外，OGTT 可用於測試具有第二型糖尿病症狀中醣類代謝異常之可能診斷必須明確地經確認或者反駁之患者。

因此，空腹血糖濃度低於那些必須經診斷為第二型糖尿病但卻在 OGTT 中具有介於正常及糖尿病間之血漿葡萄糖反應的個體，經診斷為葡萄糖失耐。葡萄糖失耐經認為是前糖尿病狀態，且葡萄糖失耐（由 OGTT 定義）係發展為第二型糖尿病之有力預測（Haffner SM, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3:S12-8）。

第二型糖尿病係與胰臟功能減及/或其他胰島素相關過程的減少有關且因血漿葡萄糖濃度增加而加劇之進展性疾病。因此，第二型糖尿病通常具有長時間的前糖尿病階段與可導致病態的高血糖症及葡萄糖失耐之各種病理生理機制，例如，在前糖尿病階段之葡萄糖利

用及效應、胰島素作用及/或胰島素製造的異常 (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 Jul; 82(4):805-21)。

與葡萄糖失耐相關之前糖尿病階段亦可傾向與腹部肥胖因素、胰島素抗性、高血脂症及高血壓，亦即症候群 X 相關 (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 Sep;10(9 Pt 2): 172S-180S; Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 Mar-Apr;11(2):69-76 ; Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielson O, Diabet Med 1996 Sep;13(9 Suppl 6):S78-84)。

因此，醣類代謝異常缺陷對於第二型糖尿病及葡萄糖失耐是極為重要的發病機制 (Dinneen SF, Diabet Med 1997 Aug; 14 Suppl 3:S19-24)。事實上，由葡萄糖失耐及空腹血糖損傷連續至最終第二型糖尿病的情況是存在的 (Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 Dec; 26 (4) :771-89)。

對於有發展為第二型糖尿病風險之個人的早期干涉，專注於降低病理高血糖症或葡萄糖失耐，其可預防或延遲走向第二型糖尿病及相關併發症及/或症候群 X 之進展。因此，藉由有效治療口服葡萄糖耐受性不良及/或血糖濃度的升高，可預防或抑制走向第二型糖尿病或症候群 X 之進展。

第二型糖尿病及症候群 X 之葡萄糖異常的典型治療包括專注於維持盡可能接近正常之血糖濃度且包括飲食及運動，必要時以抗糖尿病藥劑、胰島素或上述之組合進行治療。無法以膳食管理控制之第二型糖尿病係

以口服抗糖尿病藥劑包括但不限於磺醯脲 (sulfonylurea) 治療 (例如, 不限於第一代: 氯磺丙脲 (chlorpropamide)、杜拉唑胺 (tolazamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide); 第二代: 格列苯脲 (glyburide)、克吡嗪 (glipizide); 及第三代: 格列美脲 (glimepiride))、雙胍類 (例如, 二甲雙胍)、噻唑烷二酮類 (例如, 羅格列酮 (rosiglitazone)、匹格列酮 (pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑類 (例如, 阿卡波糖 (acarbose)、米格立投 (miglitol))、美格列奈 (meglitinide) 類 (例如, 瑞格列奈 (repaglinide))、其他胰島素-敏感化合物及/或其他抗肥胖藥劑 (例如, 奧利斯特 (orlistat) 或西布曲明 (sibutramine))。針對症候群 X, 該抗肥胖藥劑另外與治療伴隨的併發症之藥物製劑結合 (例如, 抗高血壓藥物針對高血壓, 降血脂劑針對高血脂症)。

第一線療法通常包括二甲雙胍及磺醯脲以及噻唑烷二酮。二甲雙胍單藥治療為第一線選擇, 特別針對第二型糖尿病且肥胖及/或血脂異常之患者。對二甲雙胍缺乏適當回應則接著以二甲雙胍合併磺醯脲、噻唑烷二酮或胰島素進行治療。磺醯脲單藥治療 (包括所有世代的藥物) 也是一種常見的第一線選擇。另一個第一線治療選擇可能為噻唑烷二酮。對於口服抗糖尿病單藥治療沒有適當反應之患者, 則投予上述藥劑之組合。當無法以口服抗糖尿病藥劑單獨維持血糖控制, 則使用胰島素治療作為單藥治療, 或與上述口服抗糖尿病藥劑組合使

用。相同的策略，視情況與額外策略組合（例如，抗高血壓）可用來治療症候群 X。

抗糖尿病藥劑包括但不限於：

(a) 磺醯脲，其藉由刺激胰臟 β 細胞增加胰島素產量，因此作為胰島素促泌素。磺醯脲作用的首要機制係關閉 β 細胞的細胞膜上之 ATP 感度的鉀通道，開啟一連鎖事件而導致胰島素的分泌。磺醯脲之合適實例包括但不限於氯磺丙脲 (chlorpropamide)、杜拉唑胺 (tolazamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列苯脲 (glyburide)、克吡嗪 (glipizide) 及格列美脲 (glimepiride) 等。

(b) 美格列奈 (meglitinide) 類，其為另一類胰島素促泌素，其作用機制有別於磺醯脲。美格列奈類之合適實例包括但不限於瑞格列奈 (repaglinide)。

(c) 可調控胰島素分泌之藥劑，例如類升糖素肽-1 (GLP-1) 及其模擬物、葡萄糖依賴性促胰島素勝肽 (GIP) 及其模擬物、唾液素 (Exendin) 及其模擬物與雙勝肽蛋白質分解酶抑制劑 (DPP-IV)。

(d) 雙胍類，其可降低肝臟葡萄糖產量並增加葡萄糖攝取。合適的實例包括但不限於二甲雙胍。

(e) 噻唑烷二酮，其為可藉由提高胰島素於標的器官或組織之作用以降低週邊胰島素抗性之胰島素增敏劑。這些藥劑結合並且活化可增加特定胰島素反應基因之轉錄作用的過氧小體增殖活化受體- γ (PPAR- γ) 之核受體。PPAR- γ 致效劑之合適實例係噻唑烷二酮，其包括但不限於羅格列酮 (rosiglitazone)、匹格列酮

(pioglitazone)、曲格列酮 (troglitazone)、伊沙格列酮 (isaglitazone) (經稱為 MCC-555) 及 2-[2-[(2R)-4-己基-3,4-二氫-3-酮基-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基]乙氧基]-苯乙酸等。另外，非噻唑烷二酮亦可作為胰島素增敏劑，其包括但不限於 GW2570 等。

(f) 類視色素-X 受體 (RXR) 調節子亦為胰島素增敏劑，其包括但不限於 9-順式-視黃酸等。

(g) 其他胰島素增敏劑包括但不限於 INS-1、PTP-1B 抑制劑、GSK3 抑制劑、肝糖磷解酶 a 抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑等。

(h) 抑制 α -葡萄糖苷酶之 α -葡萄糖苷酶抑制劑。 α -葡萄糖苷酶將果糖轉變為葡萄糖，因此這些抑制劑延緩醣類的消化。未消化的醣類後來在腸道分解，因此降低餐後血糖峰值。合適的實例包括但不限於阿卡波糖 (acarbose) 及米格立投 (miglitol)。

(i) 胰島素，包括正規或短時間作用、中等時間作用及長時間作用之胰島素，吸入性胰島素及例如在自然胺基酸序列上有輕微差異的胰島素分子之胰島素模擬物。這些改質之胰島素可能具有較快的作用開始及/或較短的作用時間。

(j) 模擬胰島素之小分子，包括但不限於 L-783281 及 TE-17411 等。

(k) 抑制腎臟對葡萄糖之再吸收的鈉-葡萄糖共運輸抑制劑，例如 T-1095、T-1095A 及根皮苷 (phlorizone) 等。

(1) 澱粉素致效劑包括但不限於普蘭林肽 (pramlintide) 等。

(k) 升糖素拮抗劑例如 AY-279955 等。

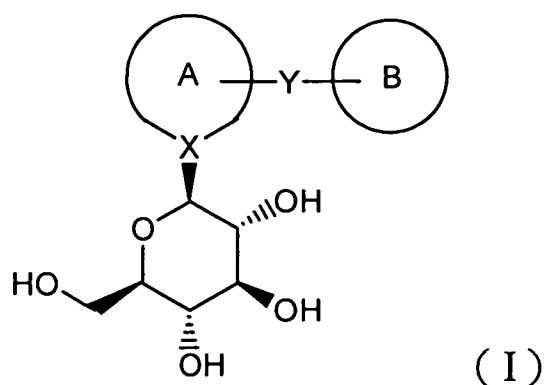
除了抗糖尿病藥劑，治療可包括抗肥胖藥劑之附加治療，例如奧利斯特 (orlistat)，其為胰脂酵素抑制劑，預防脂肪分解和吸收；或是西布曲明 (sibutramine)，其為食慾抑制劑與腦中血清素、正腎上腺素及多巴胺之再吸收抑制劑。其他可能的附加抗肥胖藥劑包括但不限於藉由作用於腎上腺素機制之食慾抑制劑，例如苺非他明 (benzphetamine)、苯甲嗎啉 (phenmetrazine)、苯丁胺 (phentermine)、安非拉酮 (diethylpropion)、馬引哚 (mazindol)、西布曲明 (sibutramine)、苯基丙醇胺或麻黃鹼；藉由作用於血清基能機制之食慾抑制劑，例如喹哌嗪 (quipazine)、氟洛色丁 (fluoxetine)、舍曲林 (sertraline)、氟苯丙胺或右旋氟苯丙胺 (dexfenfluramine)；藉由作用於多巴胺機制之食慾抑制劑，例如阿朴嗎啡；藉由作用於組織胺機制之食慾抑制劑（例如組織胺模擬物、H3 受體調節子）；能源消耗增進劑例如 β -3 腎上腺素致效劑及解偶聯蛋白質功能激活劑；瘦素及瘦素模擬物；神經肽 Y 模擬物；黑皮質素-1, 3 及 4 受體調節子；膽囊收縮素致效劑；類升糖素肽-1 (GLP-1) 模擬物與類似物（例如，唾液素 (Exendin)）；雄性激素（例如，去氫表雄脂酮及其衍生物例如還原膽烷醇酮 (etiocholandione)、睪固酮、同化類固醇（例如，氧雄龍 (oxandrolone)）及類固醇激素；甘丙胺素受體拮抗劑；細胞介素劑例如睫狀神經營

養因子；澱粉酶抑制劑腸體制素（enterostatin）致效劑/模擬物；食慾素（orexin）/下丘腦泌素（hypocretin）拮抗劑；尿促皮素（urocortin）拮抗劑；鈴蟾肽（bombesin）致效劑；蛋白質激酶 A 調節子；促皮質素釋放因子模擬物；調控古柯鹼及調控安非他命之轉錄體模擬物；抑鈣素基因相關胜肽模擬物；以及脂肪酸合成酶抑制劑。

針對葡萄糖相關異常例如血糖升高、第二型糖尿病及症候群 X 等提供一有效治療仍有其需要。針對葡萄糖相關異常提供一有效治療葡萄糖相關異常其亦減緩或預防第二型糖尿病的進展及/或發展亦仍有其需要。

【發明內容】

本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的協同治療（co-therapy）方法，該方法包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含（a）二甲雙胍（metformin）或一其藥學上可接受之鹽類以及（b）式（I）之化合物



其中環 A 與環 B 係下列其中之一：

(1) 環 A 為視需要經取代的不飽和單環雜環，環 B 為視需要經取代的不飽和單環雜環、視需要經取代的不飽和稠合雜環或視需要經取代的苯環；或

(2) 環 A 為視需要經取代的苯環，環 B 為視需要經取代的不飽和單環雜環、視需要經取代的不飽和稠合雜環，其中 Y 係連結至稠合雜環之雜環；或

(3) 環 A 為視需要經取代的不飽和稠合雜環，其中該醣部分 X- (醣) 及部分 Y- (環 B) 皆位於稠合雜環之同一雜環上，環 B 為視需要經取代的不飽和單環雜環、視需要經取代的不飽和稠合雜環或視需要經取代的苯環；

X 為碳原子或氮原子；且

Y 係- (CH₂)_n- (其中 n 係 1 或 2)；

或其藥學上可接受之鹽類或其等之前藥。

本發明進一步關於治療與預防葡萄糖相關異常的協同治療方法，該方法包含投予需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 格列苯脲以及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

本發明進一步關於使用 (a) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與 (b) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類之組合來治療或預防葡萄糖相關異常。

本發明進一步關於使用 (a) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類、(b) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類與 (c) 磺醯脲 (較佳係格列苯脲) 或其藥學上可接受之鹽類的組合來治療或預防葡萄糖相關異常。

本發明進一步關於治療與預防血糖相關疾病的協同治療方法，該方法包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類。

本發明進一步關於一醫藥組合物，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類，(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及 (c) 一藥學上可接受之賦形劑。本發明之一例證係一醫藥組合物，其係由混合 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與 (c) 一藥學上可接受之賦形劑製備而成。本發明之一例證係一製備醫藥組合物之方法，包含混合包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與 (c) 一藥學上可接受之賦形劑。

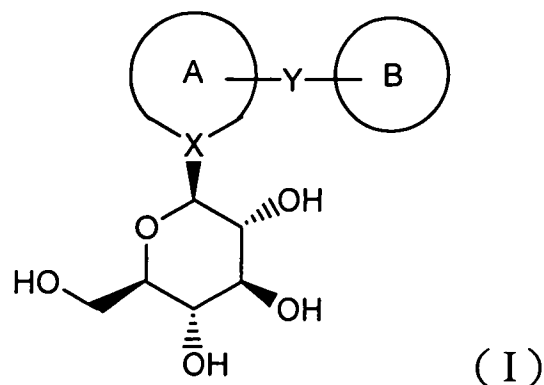
本發明進一步關於一醫藥組合物，包含 (a) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與 (c) 一藥學上可接受之賦形劑。本發明之一例證係一醫藥組合物，其係由混合 (a) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類 (c) 一藥學上可接受之賦形劑製備而成。本發明之一例證係一製備醫藥組合物之方法，包含混合包含 (a) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上

可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與 (c) 一藥學上可接受之賦形劑。

本發明進一步關於一醫藥組合物，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類、(c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類與 (d) 一藥學上可接受之賦形劑。本發明之一例證係一製備醫藥組合物，其係由混合 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類、(c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類與 (d) 一藥學上可接受之賦形劑。本發明之一例證係一製備醫藥組合物之方法，包含混合包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類、(c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類與 (d) 一藥學上可接受之賦形劑。

【實施方式】

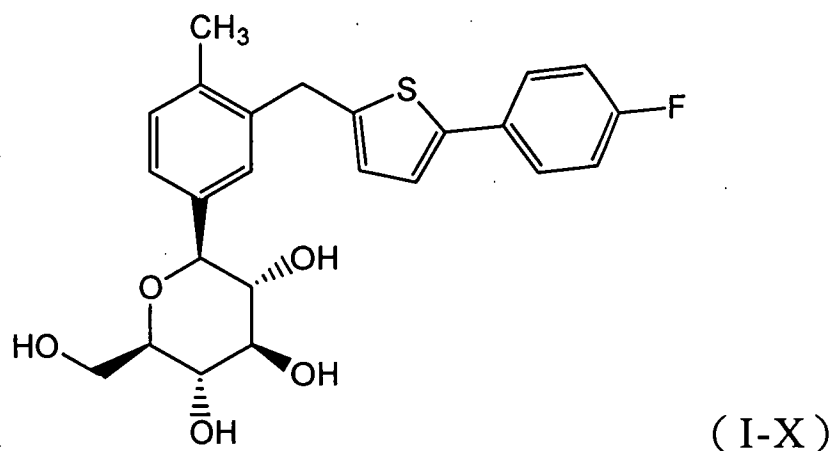
本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 二甲雙胍 (metformin) 或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I) 之化合物



其中環 A、環 B、X 與 Y 係如本文所定義；或其藥學上可接受之鹽類。

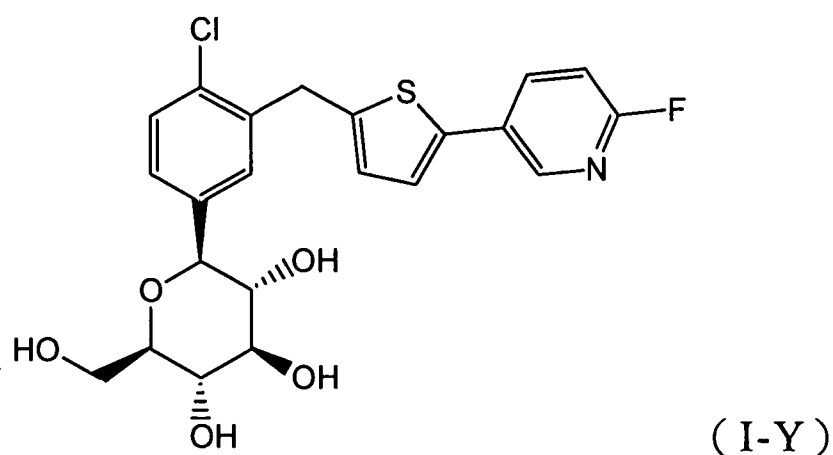
式 (I) 之化合物針對鈉離子依賴型葡萄糖轉運蛋白，例如 SGLT2，顯現抑制活性。式 (I) 之化合物針對存在於哺乳類動物之小腸及腎臟中之鈉離子依賴型葡萄糖轉運蛋白顯現抑制活性，並且更進一步顯現血糖降低效果。式 (I) 之化合物可根據揭露於 Nomura, S. 等人在美國專利公開號 US 2005/0233988 A1 中，於 2005 年 10 月 20 日公開之方法製備而成，該專利經納入本文作為參考。

在一實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I-X) 之化合物



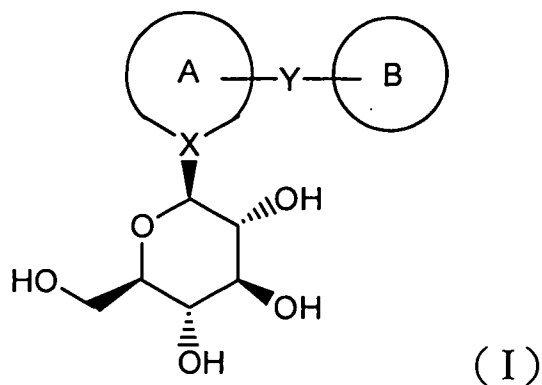
或其藥學上可接受之鹽類。在某些較佳實施例中，式 (I-X) 之化合物為式 (I-X) 之化合物的半水合物之晶形，如同揭露於 WO 2008/069327，其整篇揭露之內容經納入本文作為參考。

在其他實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 二甲雙胍 (metformin) 或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I-Y) 之化合物



或其藥學上可接受之鹽類。

本發明進一步關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I) 之化合物



其中環 A、環 B、X 與 Y 係如本文所定義；或其藥學上可接受之鹽類。在其他實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在其他實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

二甲雙胍特別是二甲雙胍氫氯酸鹽（亦以商品名 GLUCOPHAGE、RIOMET、FORTAMET、GLUMETZA、OBIMET、DIANBEN、DIABEX、DIAFORMIN 及其他

為人所知)，為雙胍類之口服抗肥胖藥劑。二甲雙胍為針對第二型糖尿病之第一線療法，特別針對過重及肥胖的人。在美國及某些其他國家，二甲雙胍之通常起始劑量（例如，作為二甲雙胍氫氯酸鹽錠劑）為每天 500 mg 兩次或 850 mg 一次，於餐內投予。每日劑量可能以每週增量 500 mg 或每 2 週增量 850 mg 的劑量增加，達到總劑量每天 2000 mg，以分劑量方式投予。2 週後可調整患者劑量自每天 500 mg 兩次至每天 850 mg 兩次。針對那些需要額外血糖控制的患者，可投予二甲雙胍每日最大劑量至每天 2550 mg。超過 2000 mg 之劑量最好可能一天三次於餐內投予。二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類較佳為二甲雙胍氫氯酸鹽。

格列苯脲（亦以優降糖（glibenclamide）為人所知，且更進一步以商品名 DIABETA、GLYNASE、PRESTAB、MICRONASE 及其他為人所知）為磺醯脲類之口服抗肥胖藥劑。格列苯脲係用於治療第二型糖尿病且藉由抑制胰臟 β 細胞中之 ATP 敏感的鉀通道而作用。該抑制作用引起細胞膜器去極化，造成隨電壓變化的鈣離子通道開啟，接著引起 β 細胞中細胞間鈣離子的增加，刺激胰島素釋放。格列苯脲起始劑量通常為 2.5 mg 至 5 mg（若投予微粒化之格列苯脲，則為 1.5 g 至 3 mg），每日於餐內投予。若有需要，格列苯脲之劑量可逐漸增加（以每週 2.5 mg 或更少之步驟）至每天 20 mg（若投予微粒化之格列苯脲，至每天 12 mg）。格列苯脲也可與二甲雙胍組合投予，其與二甲雙胍之組合可以商品名 GLUCOVANCE 與 GLIBOMET 獲得。

本發明進一步關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含(a)二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b)式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及(c)磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。

在一實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含(a)二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b)式(I-X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及(c)磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。

在另一實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含(a)二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b)式(I-Y)之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及(c)磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。

本發明進一步關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含(a)二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b)式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及(c)格列苯脲。

在另一實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含(a)二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b)式(I-X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及(c)格列苯脲。

在另一實施例中，本發明係關於治療與預防葡萄糖相關異常的方法，包含投予一需要該治療之對象治療有效量之協同治療，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及 (c) 格列苯脲。

磺醯脲係一類藉由刺激胰臟 β 細胞因此作為胰島素促分泌物而增加胰島素產生的藥學化合物。磺醯脲作用之主要機制係關閉 β 細胞細胞膜內之 ATP 敏感的鉀通道，引發一連鎖事件導致胰島素釋放。磺醯脲之合適實例包括但不限於氯磺丙脲 (chlorpropamide)、杜拉唑胺 (tolazamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列苯脲 (glyburide)、克吡嗪 (glipizide) 及格列美脲 (glimepiride) 等。例如藉由諮詢 PDR (Physician's Desk Reference, 美國醫師桌上參考書) 及/或包括該藥劑之 FDA 必須藥物文獻，所屬技術領域中具有通常知識者可輕易確定投予磺醯脲之劑量和療程。例如，氯磺丙脲 (DIABINESE®) 之代表劑量為 100-250 mg 一天一次；杜拉唑胺 (TOLINASE®) 為 250 mg 一天一次或一天兩次；甲苯磺丁脲 (ORINASE®) 為 1000 mg 一天兩次或一天三次；格列美脲 (AMARYL®) 為 2 mg 一天一次；克吡嗪 (GLUCOTROL®) 為 5 至 10 mg 一天一次或一天兩次；及格列苯脲 (DIABETA®、MICRONASE®) 為 2.5-5 mg 一天一次或一天兩次。

在本發明之一實施例中，磺醯脲係選自由氯磺丙脲、杜拉唑胺及甲苯磺丁脲所組成之群組；其中磺醯脲係以範圍自約 100 mg 至約 3000 mg 之量存在 (投予)，

較佳係以範圍自約 100 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍存在。在本發明之另一實施例中，磺醯脲係選自由格列苯脲、克吡噻及格列美脲所組成之群組；其係以範圍自約 0.1 mg 至約 50 mg 或其中任何之量或範圍存在，較佳係以範圍自約 1.0 mg 至約 50 mg 之量存在，更佳係以範圍自約 2.0 mg 至約 25 mg 或其中任何之量或範圍存在。

在本發明之另一實施例中，磺醯脲係格列苯脲；其中格列苯脲係以範圍自每天約 1.0 mg 至約 20 mg 或其中任何之量或範圍存在（投予）；較佳係範圍自每天約 2.5 mg 至約 20 mg 或其中任何之量或範圍，更佳係範圍自每天約 2.5 mg 至約 10 mg 或其中任何之量或範圍，最佳係範圍自每天約 2.5 mg 至約 5 mg 或其中任何之量或範圍。

本發明關於一醫藥組合物，包含治療有效量之協同治療，包含（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類；以及（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類。本發明進一步關於一醫藥組合物，包含治療有效量之協同治療，包含（a）格列苯脲；以及（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

本發明進一步關於一醫藥組合物，包含治療有效量之協同治療，包含（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類；（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及（c）磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類以及（b）式

(I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類以及 (b) 式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在本發明其他實施例中，該醫藥組合物為立即釋放劑型。在本發明之另一實施例中，該醫藥組合物為緩釋劑型，其中該釋放劑型在範圍自約 8 至約 24 小時期間釋放一種或多種或其中任何之量或範圍之活性成份。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含 (a) 格列苯脲以及 (b) 式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含 (a) 格列苯脲以及 (b) 式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在本發明其他實施例中，該醫藥組合物為立即釋放劑型。在本發明之另一實施例中，該醫藥組合物為緩釋劑型，其中該釋放劑型在範圍自約 8 至約 24 小時期間釋放一種或多種或其中任何之量或範圍之活性成份。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及 (c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及 (c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。在本發明其他實施例中，該醫藥組合物為立即釋放劑型。在本發明之另一實施例中，該醫藥組合物為緩釋劑型，

其中該釋放劑型在範圍自約 8 至約 24 小時期間，較佳係在範圍自約 8 至約 12 小時期間，釋放一種或多種或其中任何之量或範圍之活性成份。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類為二甲雙胍氫氯酸鹽。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中二甲雙胍氫氯酸鹽係以範圍自約 100 mg 至約 2000 mg 之劑量存在，較佳係自約 250 mg 至約 2000 mg，更佳係自約 250 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中二甲雙胍氫氯酸鹽係以選自由 250 mg、500 mg、750 mg、850 mg、1000 mg、1700 mg 及 2000 mg 所組成之群組之劑量存在。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中格列苯脲係以範圍自約 1.0 mg 至約 20.0 mg 之劑量存在，較佳係自約 2.5 mg 至約 20.0 mg，更佳係自約 2.5 mg 至約 10.0 mg 或其中任何之量或範圍。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中格列苯脲係以選自由 1.0、1.5、2.5、5.0、7.5、10、12.5、15 及 20 mg 所組成之群組之劑量存在。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係選自由式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類；及式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中其中式

(I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中其中式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 1 mg 至約 500 mg 之劑量存在，較佳係自約 1 mg 至約 300 mg，更佳係自約 25 mg 至約 300 mg 或其中任何之量或範圍。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中其中式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 25 mg 至約 300 mg 之劑量存在，較佳係選自由 50 mg、100 mg、150 mg、200 mg 及 300 mg 所組成之群組。

在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中其中式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 1 mg 至約 500 mg 之劑量存在，較佳係自約 1 mg 至約 100 mg，或自約 1 mg 至約 50 mg 或其中任何之量或範圍。在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，其中其中式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以選自由 1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg 及 100 mg 所組成之群組之劑量存在。

在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含：

(a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類；

(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其係選自由式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類；及式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類所組成之群組；

其中二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 100 mg 至約 2000 mg 之量存在，較佳係自約 500 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍；且

其中式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 1 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍存在（較佳係以範圍自約 1 mg 至約 500 mg 或其中任何之量或範圍，更佳係以範圍自約 10 mg 至約 300 mg 或其中任何之量或範圍）。

在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含：

(a) 格列苯脲；其中格列苯脲係以範圍自約 1.0 mg 至約 20 mg，較佳係自約 2.5 mg 至約 20 mg 或其中任何之量或範圍存在；且

(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類（其中式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類較佳係選自由式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類；及式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類所組成之群組）；其中式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 1 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍存在（較佳係以範圍自約 1 mg 至約 500 mg 或其中任何之量或範圍存在，更佳係以範圍自約 10 mg 至約 300 mg 或其中任何之量或範圍存在）。

在本發明之一實施例中，其中式 (I) 之化合物為式 (I-X) 之化合物，其係以範圍自約 1 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍，較佳係以範圍自約 50 mg 至約 300 mg 或其中任何之量或範圍存在於醫藥組合物。在

本發明之另一實施例中，式(I)之化合物為一式(I-Y)之化合物，其係以範圍自約 1 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍，較佳係以範圍自約 1 mg 至約 100 mg 或其中任何之量或範圍，更佳係以範圍自約 10 mg 至約 50 mg 或其中任何之量或範圍存在於醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含：

(a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類；其中二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 100 mg 至約 2000 mg 之量，較佳係自約 500 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍存在；

(b) 式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類(其中式(I)之化合物較佳係選自由式(I-X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類；及式(I-Y)之化合物或其藥學上可接受之鹽類所組成之群組)；其中式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以範圍自約 1 mg 至約 1000 mg 或其中任何之量或範圍(較佳係以範圍自約 1 mg 至約 500 mg 或其中任何之量或範圍，更佳係以範圍自約 10 mg 至約 300 mg 或其中任何之量或範圍)存在；且

及(c) 格列苯脲；其中格列苯脲係以範圍自約 1.0 mg 至約 20 mg 之量，較佳係自約 2.5 mg 至約 20 mg 或其中任何之量或範圍存在。

在一實施例中，本發明係關於一醫藥組合物，包含(a) 二甲雙胍氫氯酸鹽；(b) 式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其係選自由式(I-X)之化合物或

其藥學上可接受之鹽類；及式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類；及一或更多藥學上可接受之賦形劑所組成之群組該藥學上可接受之賦形劑包括但不限於崩解劑、黏結劑、稀釋劑、潤滑劑、穩定劑、抗氧化劑、界面活性劑、著色劑、塑化劑及塗料等。更具體地說，合適的藥學賦形劑包含一或更多者下述物質：(i) 例如乳糖、微晶纖維素、磷酸氫鈣及澱粉等稀釋劑；(ii) 例如聚乙烯吡咯啉酮（例如 POVIDONE）、甲基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素（例如 METHOCEL™ E-5）等黏結劑；(iii) 例如羧基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）及交聚維酮（crospovidone）等崩解劑；(iv) 例如界面活性劑、例如十二烷基硫酸鈉及聚山梨醇酯 20 等潤濕劑；(v) 例如硬脂酸鎂、反丁烯二酸硬脂酸鈉及滑石等潤滑劑；(vi) 例如膠體二氧化矽及滑石等滑動劑或助流劑；以及其他已知可經使用於製備醫藥組合物之賦形劑。其他藥學賦形劑及其特性可見於例如 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*，由 R.C. Rowe, P.J. Sheskey & P.J. Weller 編輯，第四版（Pharmaceutical Press, a Division of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 發行）之教科書中。在另一實施例中，本發明係關於如上述之醫藥組合物，其進一步包含磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。

本發明之醫藥組合物中使用之填料或稀釋劑包括一般使用於藥品組成之填料或稀釋劑。按照本發明所使用之填料或稀釋劑實例包括但不限於例如乳糖、右旋

糖、葡萄糖、蔗糖、纖維素、澱粉及醣類衍生物、多醣類（包括葡萄糖結合劑和麥芽糊精）、多元醇（包括甘露糖醇、木糖醇及山梨醇）、環糊精、碳酸鈣、碳酸鎂、微晶纖維素以及彼等之組合等。

本發明之醫藥組合物中使用之黏結劑包括常用於藥品調配之黏結劑。按照本發明所使用之黏結劑實例包括但不限於纖維素衍生物（包括羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉）、二醇、蔗糖、右旋糖、玉米糖漿、多醣類（包括阿拉伯樹膠、黃耆樹膠、瓜爾膠、海藻酸鹽及澱粉）、玉米澱粉、預糊化澱粉、改質玉米澱粉明膠、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯、聚乙二醇以及彼等之組合等。

本發明之醫藥組合物中使用之崩解劑包括常用於藥品調配之崩解劑。按照本發明所使用之崩解劑實例包括但不限於澱粉、交聯澱粉、纖維素及聚合物以及彼等之組合等。代表性崩解劑包括微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、海藻酸、海藻酸鈉、交聚維酮、瓊脂及相關膠、羧基乙酸澱粉鈉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、羧基乙酸澱粉鈉、Veegum HV、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素、海藻酸、瓜爾膠以及彼等之組合等。

本發明之醫藥組合物中使用之潤滑劑、助流劑或抗黏著劑包括常用於藥品調配之潤滑劑、助流劑或抗黏著劑。按照本發明所使用之實例包括但不限於碳酸鎂、十二烷基硫酸鎂、矽酸鈣、滑石、氣相二氧化矽以及彼等之組合等。其他可用之潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、

硬脂酸鈣、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂酸鈉、聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鎂、苯甲酸鈉、膠體二氧化矽、氧化鎂、矽酸鎂、礦物油、氫化植物油、蠟、甘油山萸酸酯、聚乙二醇以及彼等之組合等。

本發明之醫藥組合物中使用之界面活性劑包括常用於藥品調配之界面活性劑。按照本發明所使用之界面活性劑實例包括但不限於常用於藥品調配之離子界面活性劑潤濕劑及非離子界面活性劑潤濕劑或，例如乙氧化蓖麻油、聚乙二醇化甘油酯、乙醯化單甘油酯、山梨醇酐脂肪酸酯、泊洛沙姆 (poloxamer)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物、單酸甘油酯或其乙氧化衍生物、二甘油酯或其聚氧乙烯衍生物、琥珀辛酯鈉 (sodium docusate)、十二烷基硫酸鈉、膽酸或其衍生物、卵磷脂、磷脂以及彼等之組合等。

其他在醫藥組合物中常作為賦形劑之聚合物包括但不限於甲基纖維素 (MC)、乙基纖維素 (EC)、羥乙纖維素 (HEC)、甲基羥乙基纖維素 (MHEC)、羥丙基纖維素 (HPC)、羥丙基甲基纖維素 (HPMC) 及羧甲基纖維素鈉 (NaCMC) 等。

該醫藥組合物可進一步包含抗氧化劑及鉗合劑。例如，該醫藥組合物可包含丁基羥基甲氧苯 (BHA)、二丁基羥基甲苯 (BHT)、五倍子酸丙酯 (PG)、偏二亞硫酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、偏二亞硫酸鉀、二鈉 EDTA (四醋酸乙二胺；亦經稱為依地酸二鈉)、EDTA、酒石酸、檸檬酸、檸檬酸單水合物及亞硫酸鈉。

該醫藥組合物可進一步視需要包含一或多個下列之流量調節劑。在製備組合物時流量調節劑可以粉末或顆粒形式存在且可經摻入以提高其可流動性，特別是在藉由壓縮粉末或顆粒製備錠劑時。可使用之流量調節劑包括但不限於高度分散之二氧化矽 (Aerosil) 或乾燥澱粉。

本發明所屬技術領域中具有通常知識者可輕易瞭解合適的藥學上可接受之賦形劑係選自可與其他賦形劑兼容且不會與藥物化合物(群)(活性成份(群))結合或引起藥物降解之賦形劑。

錠劑化合物可進一步視需要包含一塗料。合適的塗料包括但不限於成膜聚合物，例如，自纖維素衍生物之群組，糊精、澱粉、天然膠，例如，阿拉伯樹膠、三仙膠、海藻酸鹽、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其衍生物，例如，尤特奇 (eudragite)；其可呈溶液或懸浮物，藉由各種傳統的製藥方法應用於錠劑，例如，塗膜。該塗料通常呈溶液/懸浮物，除了任何現成的成膜聚合物，該塗料可進一步包含一或多個佐劑，例如親水劑、可塑劑、界面活性劑、染料和白色顏料，例如，二氧化鈦。

在本發明之某些實施例中，該醫藥組合物較佳係包含介於以稀釋劑重量計之約 5% 至約 50% (相較於組合物或組合物層之總重)，更佳係以稀釋劑重量計之約 5% 至約 25%，最佳係約 7% 之稀釋劑。

在本發明之額外實施例中，該醫藥組合物較佳係包含介於以黏結劑重量計約 1% 至約 10% (相較於組合物

或組合物層之總重)，更佳係以黏結劑重量計之約 3% 至約 5%，最佳係約 4% 之黏結劑。

在本發明之額外實施例中，該醫藥組合物較佳係包含介於以崩解劑重量計之約 1% 至約 10%（相較於組合物或組合物層之總重），更佳係以崩解劑重量計之約 2% 至約 5%，最佳係約 3% 之崩解劑。

在本發明之額外實施例中，該醫藥組合物較佳係包含介於以稀釋劑重量計約 0% 至約 5%（相較於組合物或組合物層之總重），更佳係以稀釋劑重量計之約 0.1% 至約 2%，最佳係約 0.3% 之潤濕劑。

在本發明之額外實施例中，該醫藥組合物較佳係包含介於以潤滑劑重量計約 0% 至約 3%（相較於組合物或組合物層之總重），更佳係以潤滑劑重量計之約 0.1% 至約 2%，最佳係約 0.5% 之潤滑劑。

定義

詞語「鹵素原子」或「鹵」意指氯、溴、氟及碘，較佳為氯及氟。

詞語「烷基」意指具有 1 至 12 個碳原子之直鏈或分支的飽和單價烴鏈。該直鏈或分支鏈烷基較佳係具有 1 至 6 個碳原子，該直鏈或分支鏈烷基更佳係具有 1 至 4 個碳原子。其中之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基及其各種支鏈異構體。另外，必要時，該烷基可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「伸烷基」或「伸烷」意指具有 1 至 12 個碳原子之直鏈或分支的二價飽和烴鏈。該直鏈或分支伸烷基較佳係基具有 1 至 6 個碳原子，該直鏈或分支伸烷基更佳係具有 1 至 4 個碳原子。其之實例為亞甲基、伸乙基、丙烯基、伸丙基等。必要時，該伸烷基可視需要以與上述「烷基」同樣的方式所取代。其中如上述定義之伸烷基接在苯環之兩個不同碳原子上，他群與其所接上之碳原子一起形成環化之五、六或七員碳環化合物，且可視需要經一或多個下述定義之取代基所取代。

詞語「烯基」意指具有 2 至 12 個碳原子且具有至少一雙鍵之直鏈或分支的單價烴鏈。該烯基較佳為具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烯基，該直鏈或分支鏈烯基更佳係具有 2 至 4 個碳原子。其之實例為乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基、4,8,12-十四碳三烯基等。必要時，該烯基可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「伸烯基」意指具有 2 至 12 個碳原子且具有至少一雙鍵之直鏈或分支的二價烴鏈。該直鏈或分支鏈伸烯基較佳係具有 2 至 6 個碳原子，該直鏈或分支鏈伸烯基更佳係具有 2 至 4 個碳原子。其之實例為伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁二烯基等。必要時，該伸烷基可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。上述定義之伸烯基接在苯環之兩個不同碳原子上，他群與其所接上之碳原子一起形成環化之五、六或七員碳環化

合物（例如，融合苯環），且可視需要經一或多個下述定義之取代基所取代。

詞語「炔基」意指具有至少一叁鍵之直鏈或分支的單價炔鏈。該炔基較佳為具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈炔基，更佳為具有 2 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈炔基。其之實例為 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基、4-十二炔基等。必要時，該炔基可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「環烷基」意指具有 3 至 12 個碳原子之單環或雙環的單價飽和烴環，且該單環單價飽和烴基較佳係具有 3 至 7 個碳原子。其之實例為單環烷基及雙環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基等。必要時，該基團可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。該環烷基可視需要與飽和烴環或不飽和烴環縮合（必要時，該飽和烴環或不飽和烴環可視需要在環中含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂），且該縮合之飽和烴環與不飽和烴環可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「亞環烷基」意指一具有 3 至 12 個碳原子之單環或雙環二價飽和烴環，且該單環飽和烴基較佳係具有 3 至 6 個碳原子。其之實例為單亞環烷基及雙亞環烷基，例如環亞丙基、環亞丁基、環亞戊基、環亞己基等。必要時，該基團可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出

之取代基所取代。另外，該亞環烷基可視需要與飽和烴環或不飽和烴環縮合（必要時，該飽和烴環或不飽和烴環可視需要在環中含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂），且該縮合之飽和烴環與不飽和烴環可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「環烯基」意指具有 4 至 12 個碳原子且具有至少一雙鍵之單環或雙環的單價不飽和烴環。該環烯基較佳為具有 4 至 7 個碳原子之單環不飽和烴基。其之實例為單環烯基，例如環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基等。必要時，該基團可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。另外，該環烯基可視需要與飽和烴環或不飽和烴環縮合（必要時，該飽和烴環或不飽和烴環可視需要在環中含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂），且該縮合之飽和烴環與不飽和烴環可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「環炔基」意指具有 6 至 12 個碳原子且至少一叁鍵之單環或雙環的不飽和烴環。該環炔基較佳為具有 6 至 8 個碳原子之單環不飽和烴基。其之實例為單環炔基，例如環辛炔基及環癸炔基。必要時，該基團可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。另外，該環炔基可視需要與飽和烴環或不飽和烴環縮合（必要時，該飽和烴環或不飽和烴環可視需要在環中含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂），且該縮合之飽和烴環與不飽和烴環可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「芳基」意指具有 6 至 10 個碳原子之單環或雙環的單價芳族烴基。其之實例為苯基及萘基（包括 1-萘基及 2-萘基）。必要時，該基團可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。另外，該芳基可視需要與飽和烴環或不飽和烴環縮合（必要時，該飽和烴環或不飽和烴環可視需要在環中含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂），且該縮合之飽和烴環與不飽和烴環可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「不飽和單環雜環」意指含有獨立選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 至 4 個雜原子的不飽和烴環，其較佳為含有獨立選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 至 4 個雜原子的 4 員至 7 員之飽和或不飽和烴環。其之實例為吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、4,5-二氫噁唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、三唑、四唑等。在這些實例中，較佳為吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噁唑及噻唑。必要時，該「不飽和單環雜環」可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「不飽和稠合雜環」意指烴環，包含與上述不飽和單環雜環縮合之飽和或不飽和烴環，必要時，其中該飽和烴環與該不飽和烴環可視需要在環中含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂。該「不飽和稠合雜環」包括，例如，苯并噻吩、吲哚、四氫苯并噻吩、苯并呋喃、異喹啉、噻吩并噻吩、噻吩并吡啶、喹啉、二氫吲哚、異二氫吲哚、苯并噻唑、苯并噁唑、吲唑、二

氮異喹啉等。另外，該「雜環」也包括其可能的 N-氧化物或 S-氧化物。

詞語「雜環基」意指上述不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環之單價群組，以及上述不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環的飽和形式單價群組。必要時，該雜環基可視需要且獨立地經 1 至 4 個如下列出之取代基所取代。

詞語「烷醯基」意指甲醯基及將「烷基」結合至羰基所形成之基團。

詞語「烷氧基」意指將「烷基」結合至氧原子所形成之基團。

上述各組取代基包括，例如，鹵素原子（例如，氟、氯、溴、碘）、硝基、氰基、酮基、羥基、巰基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯基羰基、炔基羰基、環烷羰基、環烯羰基、環炔羰基、芳基羰基、雜環基羰基、烷氧羰基、烯氧羰基、炔氧羰基、環烷氧羰基、環烯氧羰基、環炔氧羰基、芳氧基羰基、雜環氧基羰基、烷醯氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、環烷羰氧基、環烯羰氧基、環炔羰氧基、芳基羰氧基、雜環羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳基硫基、雜環硫基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、單烷醯胺基或二烷醯胺基、單烷氧羰基胺基或二烷氧羰基胺基、單芳基羰基胺基或二芳基羰基胺基、烷亞磺醯基胺基、烷磺醯基胺基、芳基亞磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、胺甲醯

基、單烷基胺甲鹽基或二烷基胺甲鹽基、單芳基胺甲鹽基或二芳基胺甲鹽基、烷亞磺鹽基、烯亞磺鹽基、炔亞磺鹽基、環烷亞磺鹽基、環烯亞磺鹽基、環炔亞磺鹽基、芳基亞磺鹽基、雜環亞磺鹽基、烷磺鹽基、烯磺鹽基、炔磺鹽基、環烷磺鹽基、環烯磺鹽基、環炔磺鹽基、芳基磺鹽基及雜環磺鹽基。如上所述之每個群組可視需要經這些取代基所取代。

另外，詞語如鹵烷基、鹵-低碳烷基、鹵烷氧基、鹵-低碳烷氧基、鹵苯基、鹵雜環基分別意指經一或多個鹵素原子取代之烷基、低碳烷基、烷氧基、低碳烷氧基、苯基或雜環基（以下，經稱為烷基等）。較佳為經 1 至 7 個鹵素原子所取代之烷基等基團，更佳為經 1 至 5 個鹵素原子所取代之烷基等基團。同樣地，詞語如羥基烷基、羥基-低碳烷基、羥基烷氧基、羥基-低碳烷氧基及羥基苯基意指經一或多個羥基取代之烷基等基團。較佳為經 1 至 4 個羥基所取代之烷基等基團，更佳為經 1 至 2 個羥基所取代之烷基等基團。另外，詞語如烷氧基烷基、低碳烷氧基烷基、烷氧基-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、烷氧基烷氧基、低碳烷氧基烷氧基、烷氧基-低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷氧基、烷氧基苯基及低碳烷氧基苯基意指經一或多個烷氧基取代之烷基等基團。較佳為經 1 至 4 個烷氧基所取代之烷基等基團，更佳為經 1 至 2 個烷氧基所取代之烷基等基團。

詞語單獨使用或作為其他基團之部份的「芳基烷基」及「芳基烷氧基」意指如上所述具有芳基取代基之烷基及烷氧基。

除非另有定義，本說明書中用於定義化學式之「低碳」意指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支碳鏈。其較佳意指具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支碳鏈。

本發明之視需要經取代的不飽和單環雜環之實例包括可視需要經獨立選自由鹵素原子、硝基、氰基、酮基、羥基、巰基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷酯基、烯基羧基、炔基羧基、環烷羧基、環烯基羧基、環炔基羧基、芳基羧基、雜環基羧基、烷氧羧基、烯氧羧基、炔氧羧基、環烷氧羧基、環烯氧羧基、環炔氧羧基、芳氧基羧基、雜環氧基羧基、烷酯氧基、烯基羧氧基、炔基羧氧基、環烷羧氧基、環烯羧氧基、環炔羧氧基、芳基羧氧基、雜環羧氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳基硫基、雜環硫基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、單烷酯胺基或二烷酯胺基、單烷氧羧基胺基或二烷氧羧基胺基、單芳基羧基胺基或二芳基羧基胺基、烷亞磺基胺基、烷磺基胺基、芳基亞磺基胺基、芳基磺基胺基、胺甲酯基、單烷基胺甲酯基或二烷基胺甲酯基、單芳基胺甲酯基或二芳基胺甲酯基、烷亞磺基、烯亞磺基、炔亞磺基、環烷亞磺基、環烯亞磺基、環炔亞磺基、芳基亞磺基、雜環亞磺基

基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔磺醯基、芳基磺醯基及雜環磺醯基所組成之群組的 1 至 5 個取代基所取代之不飽和單環雜環，其中各個取代基可視需要進一步經這些取代基所取代。

本發明之視需要經取代的不飽和稠合雜環之實例包括可視需要經獨立選自由鹵素原子、硝基、氰基、酮基、羥基、巰基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基-甲基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯基羰基、炔基羰基、環烷羰基、環烯基-羰基、環炔基-羰基、芳基羰基、雜環基羰基、烷氧羰基、烯氧基羰基、炔氧基-羰基、環烷氧基羰基、環烯氧基羰基、環炔氧基羰基、芳氧基羰基、雜環氧基羰基、烷醯氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、環-烷基羰氧基、環烯基羰氧基、環炔基羰氧基、芳基羰氧基、雜環-羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳基硫基、雜環硫基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、單烷醯基胺基或二烷醯基胺基、單烷氧羰基胺基或二烷氧羰基胺基、單芳基羰基胺基或二芳基羰基胺基、烷亞磺醯基胺基、烷磺醯基胺基、芳基亞磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、單芳基胺甲醯基或二芳基胺甲醯基、烷亞磺醯基、烯亞磺醯基、炔亞磺醯基、環烷亞磺醯基、環-烯亞磺醯基、環炔亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜環亞磺醯基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔

磺醯基、芳基磺醯基、雜環磺醯基所組成之群組的 1 至 5 個取代基所取代之不飽和稠合雜環，其中各個取代基可視需要進一步經這些取代基所取代。

本發明之視需要經取代的苯環之實例包括可視需要經獨立選自由鹵素原子、硝基、氰基、羥基、巰基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環炔基、芳基、雜環基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、環炔氧基、芳氧基、雜環氧基、烷醯基、烯基羧基、炔基羧基、環烷羧基、環烯基羧基、環炔基羧基、芳基羧基、雜環基羧基、烷氧羧基、烯氧羧基、炔氧羧基、環烷氧羧基、環烯氧羧基、環炔氧羧基、芳氧羧基、雜環氧羧基、烷醯氧基、烯基羧氧基、炔基羧氧基、環烷羧氧基、環烯羧氧基、環炔羧氧基、芳基羧氧基、雜環羧氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、環烷硫基、環烯硫基、環炔硫基、芳基硫基、雜環硫基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、單烷醯胺基或二烷醯胺基、單烷氧羧基胺基或二烷氧羧基胺基、單芳基羧基胺基或二芳基羧基胺基、烷亞磺醯基胺基、烷磺醯基胺基、芳基亞磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、單芳基胺甲醯基或二芳基胺甲醯基、烷亞磺醯基、烯亞磺醯基、炔亞磺醯基、環烷亞磺醯基、環烯亞磺醯基、環炔亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜環亞磺醯基、烷磺醯基、烯磺醯基、炔磺醯基、環烷磺醯基、環烯磺醯基、環炔磺醯基、芳基磺醯基、雜環磺醯基、伸烷基、伸烷氧基、伸烷二氧基及伸烯基所組成之群組的 1 至 5 個取代基所

取代之苯環，其中各個取代基可視需要進一步經這些取代基所取代。另外，可視需要經取代之苯環實例，包括經伸烷基取代之苯環以與其所附接之碳原子一起形成接合碳環，亦包括經伸烯基取代之苯環以與其所附接之碳原子起形成接合碳環例如稠合苯環。

視需要經取代的不飽和單環雜環之較佳實例包括可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、芳基磺醯基、雜環基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和單環雜環。

視需要經取代的不飽和稠合雜環之較佳實例包括可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、芳基磺醯基、雜環基及酮基所

組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和稠合雜環。

視需要經取代的苯環之較佳實例包括可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯胺基、烷氧羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、芳基磺醯基、雜環基、伸烷基、伸烷氧基、伸烷二氧基及伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯環。

視需要經取代的不飽和單環雜環較佳為可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯基胺基、烷氧羰基胺基、胺磺醯基、單烷胺磺醯基或二烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和單環雜環；視需要經取代的不飽和稠合雜環為可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯基

胺基、烷氧羰基胺基、胺磺醯基、單烷基胺磺醯基或二烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和稠合雜環；且視需要經取代的苯環為可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、烷醯基胺基、烷氧羰基胺基、胺磺醯基、單烷基胺磺醯基或二烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基、伸烷基及伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯環；其中不飽和單環雜環、不飽和稠合雜環及苯環上之上述取代基個者可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、單烷基胺基或二烷基胺基、羧基、烷氧羰基、苯基、伸烷氧基、伸烷二氧基、酮基、胺甲醯基及單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。

較佳地，視需要經取代的不飽和單環雜環較佳為可視需要經獨立選自由鹵素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷醯基、單烷基胺基或二烷基胺基、烷醯基胺基、烷氧羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、苯基、雜環基及酮基所組成之群組的

1 至 3 個取代基所取代之不飽和單環雜環；視需要經取代的不飽和稠合雜環為可視需要經獨立選自由鹵素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷醯基、單烷基胺基或二烷基胺基、烷醯基胺基、烷氧羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、苯基、雜環基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和稠合雜環；且視需要經取代的苯環為可視需要經獨立選自由鹵素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷醯基、單烷基胺基或二烷基胺基、烷醯基胺基、烷氧羰基胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、苯基、雜環基、伸烷基及伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯環；其中不飽和單環雜環、不飽和稠合雜環及苯環上之上述取代基個者視情況可經獨立選自由鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷醯基、單烷基胺基或二烷基胺基、羧基、羥基、苯基、伸烷二氧基、伸烷氧基、烷氧羰基、胺甲醯基及單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。

在本發明之一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，

(1) 環 A 為不飽和單環雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、胺磺醯基、單烷基胺磺醯基或二烷基胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯

基、雜環基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，且環 B 為不飽和單環雜環、不飽和稠合雜環或苯環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、胺磺醯基、單烷胺磺醯基或二烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基、伸烷基及伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代；

(2) 環 A 為苯環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯基胺基、胺磺醯基、單烷胺磺醯基或二烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基、伸烷基及伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，且環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、胺磺醯基、單烷胺磺醯基或二烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯

磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基、伸烷基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代；或

(3) 環 A 為不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、胺磺醯基、單烷胺磺醯基或二烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，且環 B 為不飽和單環雜環、不飽和稠合雜環或苯環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、烷氧基、烷醯基、烷硫基、烷磺醯基、烷亞磺醯基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、胺磺醯基、單烷胺磺醯基或二烷胺磺醯基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷磺醯基胺基、苯基、苯氧基、苯磺醯基胺基、苯磺醯基、雜環基、伸烷基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代；其中環 A 及環 B 上之上述取代基個者可視需要經獨立選自由鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷醯基、單烷胺基或二烷胺基、羧基、羥基、苯基、伸烷二氧基、伸烷氧基、烷氧羰基、胺甲醯基及單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。

在本發明之另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，環 A 及環 B 為

(1) 環 A 為可視需要經鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或酮基所取代之不飽和單環雜環，環 B 為 (a) 可視需要經下列所取代之苯環：鹵素原子；氰基；低碳烷基；鹵-低碳烷基；低碳烷氧基；鹵-低碳烷氧基；單低碳烷胺基或二低碳烷胺基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯基；或視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之雜環基；(b) 可視需要經選自下列基團所取代之不飽和單環雜環：鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、可視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯基；及可視需要經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基之積團所取代之雜環基；或 (c) 可視需要經選自下列基團所取代之不飽和稠合雜環：鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、可經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯基；及可視需要經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基之基團所取代之雜環基；

(2) 環 A 為可視需要經鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、苯基或低碳伸烯基所取代之苯環，環 B 為 (a) 可視需要經下列所取代之不飽和單環雜環：鹵素原子；氰基；低碳烷基；鹵-低碳烷基；苯基-低碳烷基；低碳烷氧基；鹵-低碳烷氧基；單低碳烷胺基或二低碳烷胺基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基或胺甲醯基所取代之苯基；或視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基或胺甲醯基所取代之雜環基；(b) 可視需要經選自下列基團所取代之不飽和稠合雜環：鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯基-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、可視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯基所取代；可視需要經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基之基團所取代之雜環基；或

(3) 環 A 為可視需要經鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或酮基所取代之飽和稠合雜環，環 B 為 (a) 可視需要經選自下列基團所取代之苯環：鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、可經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯

基；及可視需要經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基之基團所取代之雜環基；(b) 可視需要經下列所取代之不飽和單環雜環：鹵素原子；氰基；低碳烷基；鹵-低碳烷基；低碳烷氧基；鹵-低碳烷氧基；單低碳烷胺基或二低碳烷胺基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之雜環基；或 (c) 可視需要經選自下列基團所取代之不飽和稠合雜環：鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、可經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所取代之苯基；及可視需要經獨立選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或單低碳烷胺基或二低碳烷胺基之基團所取代之雜環基。

在本發明之另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，Y 為 $-\text{CH}_2-$ 且連接至環 A 之 3-位置，關於 X 則在 1-位置，環 A 為可經選自由低碳烷基、鹵-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、苯基及低碳伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯環，環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，各者皆可經選自由低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯基-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、氰基苯基、低碳烷基

苯基、鹵-低碳烷基苯基、低碳烷氧基苯基、鹵-低碳烷氧基苯基、低碳伸烷二氧基苯基、低碳伸烷氧基苯基、單低碳烷基胺基苯基或二低碳烷基胺基苯基、胺甲醯基苯基、單低碳烷基胺甲醯基苯基或二低碳烷基胺甲醯基苯基、雜環基、鹵雜環基、氰基雜環基、低碳烷基雜環基、低碳烷氧基雜環基、單低碳烷基胺基雜環基或二低碳烷基胺基雜環基、胺甲醯基雜環基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。

在本發明之另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，Y 為 $-\text{CH}_2-$ 且連接至環 A 之 3-位置，關於 X 則在 1-位置，環 A 為可經選自由低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和單環雜環，環 B 為可經選自由低碳烷基、鹵-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、氰基苯基、低碳烷基苯基、鹵-低碳烷基苯基、低碳烷氧基苯基、雜環基、鹵雜環基、氰基雜環基、低碳烷基雜環基及低碳烷氧基雜環基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯環。

另外，在另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，Y 為 $-\text{CH}_2-$ 且連接至環 A 之 3-位置，關於 X 則在 1-位置，環 A 為可經選自由低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之不飽和單環雜環，環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，各者皆可經選自由低碳烷基、鹵-低碳烷基、鹵素原子、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、氰基苯

基、低碳烷基苯基、鹵-低碳烷基苯基、低碳烷氧基苯基、鹵-低碳烷氧基苯基、雜環基、鹵雜環基、氰基雜環基、低碳烷基雜環基及低碳烷氧基雜環基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。在本發明之一更佳實施例中，X 為碳原子且 Y 為 $-\text{CH}_2-$ 。

另外，在另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，環 A 及環 B 為

(1) 環 A 為苯環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基、苯基及低碳伸烯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，且

環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子；視需要經鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基；環烷基；環烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基或胺甲醯基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基或胺甲醯基所取代之雜環基；及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，

(2) 環 A 為不飽和單環雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、視需要經低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，且環 B 為苯環，其可視需要經獨立選自

由鹵素原子；視需要經鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基；環烷基；環烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基；低碳伸烷基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，

(3) 環 A 為不飽和單環雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子；視需要經鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基；環烷基；環烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基；及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代；

(4) 環 A 為不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、視需要經低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，環 B 為苯環，其可視需要經獨立選自由

鹵素原子；視需要經鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基；環烷基；環烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基；及低碳伸烷基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，或

(5) 環 A 為不飽和單環雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子、視需要經低碳烷氧基所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基、環烷基、環烷氧基及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代，環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子；視需要經鹵素原子、低碳烷氧基或苯基所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子或低碳烷氧基所取代之低碳烷氧基；環烷基；環烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之雜環基；及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。

在另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，Y 連接至環 A 之 3-位置，關於 X 則在 1-位置，環 A 為苯環，其可視需要經鹵素原子、視需要經鹵素原子取代之低碳烷基、低碳烷氧基或苯基所取代，環 B 為不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，其可視需要經獨立選自由鹵素原

子；視需要經鹵素原子或苯基所取代之低碳烷基；低碳烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基；及酮基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代。

在另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，Y 連接至環 A 之 3-位置，關於 X 則在 1-位置，環 A 為不飽和單環雜環，其可視需要經選自鹵素原子、低碳烷基及酮基的取代基所取代，環 B 為苯環，其可視需要經獨立選自由鹵素原子；視需要經鹵素原子或苯基所取代之低碳烷基；低碳烷氧基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基；及低碳伸烷基所組成之群組的取代基所取代。

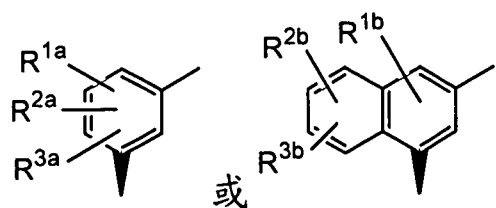
不飽和單環雜環之較佳實例，包括含有獨立選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 或 2 個雜原子的 5-或 6-員之不飽和雜環。更具體地說，較佳為呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、二氫異噁唑、二氫吡啶及噻唑。較佳之不飽和稠合雜環包括含有獨立選自氮原子、氧原子及硫原子之 1 至 4 個雜原子的 9-或 10-員之不飽和稠合雜環。更具體地說，較佳為二氫吲哚、異二氫吲哚、苯并噻唑、苯并噁唑、吲哚、吲唑、喹啉、異喹啉、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩并噻吩及二氫異喹啉。

在另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，環 A 為苯環，其可視需要經選自由鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基及苯基所組成之群組的取代基所取代，環 B 為選自由噻吩、呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩及苯并噻唑所組成之群組的雜環，其中該雜環視情況可經選自下列基團之取代基所取代：鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、苯基-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、苯基、鹵苯基、低碳烷基、低碳烷氧基、苯基、噻吩基、鹵噻吩基、吡啶基、鹵吡啶基及噻唑基。

在另一較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，Y 為 $-\text{CH}_2-$ ，環 A 為選自由噻吩、二氫異喹啉、二氫異噁唑、三唑、吡唑、二氫吡啶、二氫吡咯、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉及異喹啉所組成之群組的不飽和單環雜環或不飽和稠合雜環，其中該雜環視情況可經選自下列基團之取代基所取代：鹵素原子、低碳烷基及酮基，環 B 為苯環，其可視需要經選自下列基團之取代基所取代：鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基及鹵-低碳烷氧基。

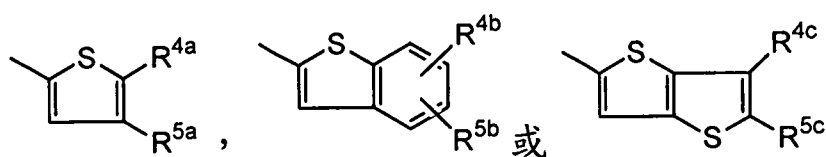
在進一步較佳實施例中，式 (I) 之化合物中，環 A 為苯環，其可經鹵素原子或低碳烷基所取代，環 B 為噻吩基，其可經苯基或雜環基所取代，其中該苯基及雜環基可經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基及鹵-低碳烷氧基之 1 至 3 個取代基所取代。

另外，在本發明之另一方面，式 (I) 之化合物的較佳實施例包括化合物，其中環 A 為



其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 及 R^{3b} 係各自獨立為一氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基甲基、環烯基、環烷氧基、苯基、苯基烷氧基、氰基、硝基、胺基、單烷胺基或二烷胺基、烷醯胺基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基、烷醯基、烷磺醯基胺基、苯磺醯基胺基、烷亞磺醯基、烷磺醯基或苯磺醯基，且

環 B 為



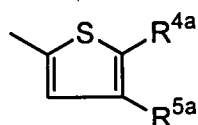
其中 R^{4a} 及 R^{5a} 係各自獨立為氫原子；鹵素原子；羥基；烷氧基；烷基；鹵烷基；鹵烷氧基；羥基烷基；烷氧基烷基；苯基烷基；烷氧基烷氧基；羥基烷氧基；烯基；炔基；環烷基；亞環烷基甲基；環烯基；環烷氧基；苯氧基；苯基烷氧基；氰基；硝基；胺基；單烷胺基或二烷胺基；烷醯胺基；羧基；烷氧羰基；胺甲醯基；

單烷基胺甲鹽基或二烷基胺甲鹽基；烷鹽基；烷磺鹽基
 胺基；苯磺鹽基胺基；烷亞磺鹽基；烷磺鹽基；苯磺鹽
 基；視需要經鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基、
 鹵烷氧基、伸烷二氧基、伸烷氧基、單烷基胺基或二烷基
 胺基、胺甲鹽基或單烷基胺甲鹽基或二烷基胺甲鹽基所取
 代之苯基；或視需要經鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、
 烷氧基、鹵烷氧基、胺甲鹽基或單烷基胺甲鹽基或二烷基
 胺甲鹽基所取代之雜環基，或 R^{4a} 及 R^{5a} 於其末端彼
 此鍵結以形成伸烷基；且 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及 R^{5c} 係各自獨
 立為氫原子；鹵素原子；羥基；烷氧基；烷基；鹵烷基；
 鹵烷氧基；羥基烷基；烷氧基烷基；苯基烷基；烷氧基
 烷氧基；羥基烷氧基；烯基；炔基；環烷基；亞環烷基
 甲基；環烯基；環烷氧基；苯氧基；苯基烷氧基；氰基；
 硝基；胺基；單烷基胺基或二烷基胺基；烷鹽胺基；羧基；
 烷氧羧基；胺甲鹽基；單烷基胺甲鹽基或二烷基胺甲鹽
 基；烷鹽基；烷磺鹽基胺基；苯磺鹽基胺基；烷亞磺鹽
 基；烷磺鹽基；苯磺鹽基；視需要經鹵素原子、氰基、
 烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、亞甲二氧基、伸乙
 氧基或單烷基胺基或二烷基胺基所取代之苯基；或視需要經
 鹵素原子、氰基、烷基、鹵烷基、烷氧基或鹵烷氧基所
 取代之雜環基。

式 (I) 之化合物較佳係其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、
 R^{2b} 及 R^{3b} 係各自獨立為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、
 鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或苯基； R^{4a} 及 R^{5a} 係各自獨
 立為氫原子；鹵素原子；低碳烷基；鹵-低碳烷基；苯
 基-低碳烷基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、

鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、伸乙氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所取代之雜環基，或 R^{4a} 及 R^{5a} 於其末端彼此鍵結以形成低碳伸烷基；且 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 及 R^{5c} 係各自獨立為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基。

式 (I) 之化合物更佳係其中環 B 為具有下列結構之環

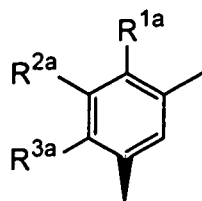


其中 R^{4a} 為視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、伸乙氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所取代之苯基；或視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所取代之雜環基，且

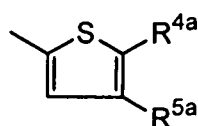
R^{5a} 為氫原子或

R^{4a} 及 R^{5a} 於其末端彼此鍵結以形成低碳伸烷基。

式 (I) 之化合物進一步更佳係其中環 A 為



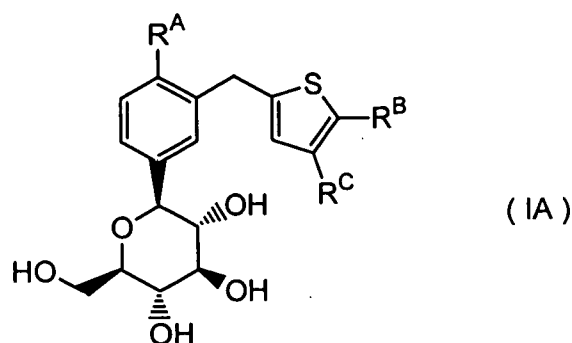
其中 R^{1a} 為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{2a} 及 R^{3a} 為氫原子；且環 B 為



其中 R^{4a} 為視需要經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所組成之群組的取代基所取代之苯基；或視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、低碳烷氧基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所取代之雜環基，且 R^{5a} 為氫原子，Y 為-CH₂-。

在一更佳實施例中，式 (I) 之化合物中，R^{4a} 視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；或視需要經鹵素原子、氰基、低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基。

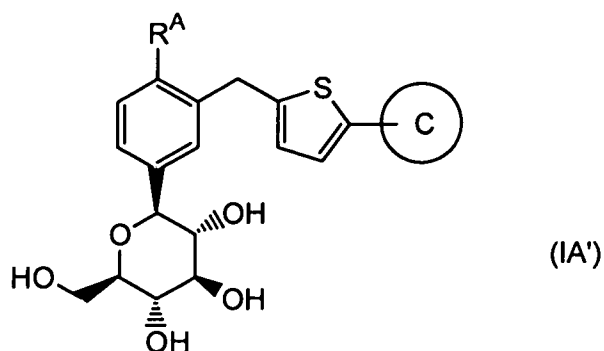
在另一實施例中，式 (I) 之化合物較佳可以表示為下列式 (IA)：



其中 R^A 為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基； R^B 為可視需要經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、伸乙氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基的 1 至 3 個取代基所取代之苯基；或可視需要經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基的 1 至 3 個取代基所取代之雜環基；且 R^C 為氫原子；或 R^B 及 R^C 一起為可視需要經鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之稠合苯環。

在一更佳實施例中，式 (I) 之化合物中， R^A 為鹵素原子或低碳烷基， R^C 為氫原子，且 R^B 為經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、伸乙氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基之 1 至 3 個取代基所取代之苯基；或經選自鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳

烷胺基、胺甲醯基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基之 1 至 3 個取代基所取代之雜環基。該化合物之化學結構可以表示為下列式 (IA'):



其中 R^A 為鹵素原子或低碳烷基，環 C 為經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、亞甲二氧基、伸乙氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯基；或經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、胺甲醯基及單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之雜環基。

在一更佳實施例中，式 (I) 之化合物中，該環 C 為經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基、鹵-低碳烷氧基及單低碳烷胺基或二低碳烷胺基所組成之群組的 1 至 3 個取代基所取代之苯基；或經選自由鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、

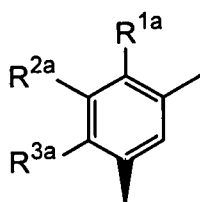
低碳烷氧基及鹵-低碳烷氧基所組成之群組的取代基所取代之雜環基。

其中，式 (I) 之化合物中，較佳為該環 C 為經鹵素原子、氰基、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基所取代之苯基；或經鹵素原子、氰基、低碳烷基或低碳烷氧基所取代之雜環基。

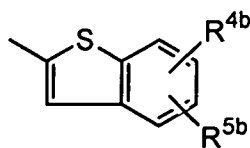
較佳之雜環基包括含有獨立選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群組的 1 或 2 個雜原子之 5-或 6-員雜環基，或含有獨立選自由氮原子、氧原子及硫原子所組成之群組的 1 至 4 個雜原子之 9-或 10-員雜環基。特別是噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、喹啉基、四唑基及噁唑基為較佳。

在一更佳實施例中，式 (I) 之化合物中，該環 C 為經鹵素原子或氰基所取代之苯基，或為經鹵素原子所取代之吡啶基。

在另一實施例中，較佳係式 (I) 之化合物，其中環 A 為

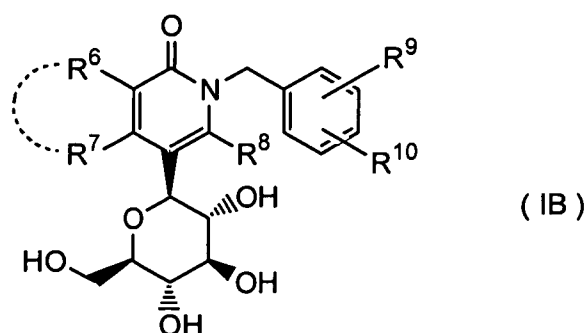


其中 R^{1a} 為鹵素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，且 R^{2a} 及 R^{3a} 為氫原子；其中環 B 為



其中 R^{4b} 及 R^{5b} 係各自獨立為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基或鹵-低碳烷氧基。

在本發明之另一方面，式 (I) 之化合物之較佳實施例包括下列式 (IB) 所代表之化合物：

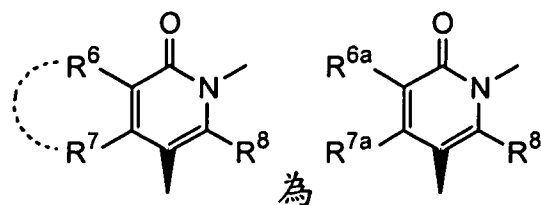


其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 係各自獨立為氫原子、鹵素原子、羥基、烷氧基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、環烷基、亞環烷基、環烷基、環烯基、環烷氧基、芳氧基、芳基、芳基烷氧基、氰基、硝基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、烷基羧基、羧基、烷氧羧基、胺甲鹽基、單烷基胺甲鹽基或二烷基胺甲鹽基、烷鹽基、烷磺鹽基、芳基磺鹽基、芳基磺鹽基胺基、烷亞磺鹽基、烷磺鹽基或芳基磺鹽基；及以下所代表之基團：

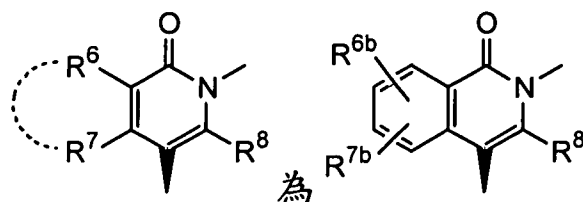


●



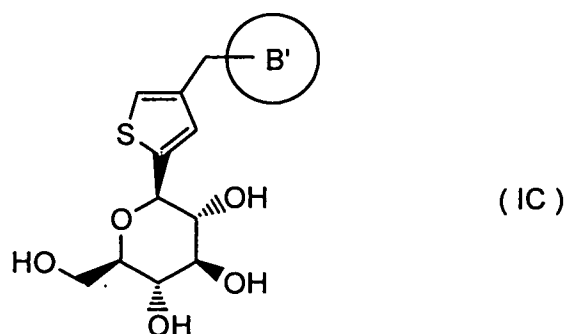


其中 R^{6a} 、 R^{7a} 係各自獨立為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、環烷基、羥基-低碳烷基、鹵-低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基、低碳烷氧基、環烷氧基、鹵-低碳烷氧基或低碳烷氧基-低碳烷氧基或以下所代表之基團：



其中 R^{6b} 及 R^{7b} 係各自獨立為氫原子、鹵素原子、低碳烷基、鹵-低碳烷基或低碳烷氧基。

在另一方面，式 (I) 之化合物的較佳實例包括下列式 (IC) 所代表之化合物：



其中環 B' 為視需要經取代的苯環、視需要經取代的不飽和單環雜環或視需要經取代的不飽和稠合雜環。

環 B'之較佳實例包括苯環及雜環，兩者皆可選自由鹵素原子；氰基；視需要經鹵素原子所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子所取代之低碳烷氧基；低碳烷醯基；單低碳烷胺基或二低碳烷胺基；低碳烷氧羰基；胺甲醯基；單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基；視需要經選自鹵素原子、氰基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷氧基、低碳烷醯基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、低碳烷氧羰基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基的取代基所取代之苯基；視需要經選自鹵素原子、氰基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷氧基、低碳烷醯基、單低碳烷胺基或二低碳烷胺基、低碳烷氧羰基、胺甲醯基或單低碳烷基胺甲醯基或二低碳烷基胺甲醯基的取代基所取代之雜環基；伸烷基；及酮基所組成之群組的取代基。

環 B'之更佳實例包括苯環，其可經選自由鹵素原子；氰基；視需要經鹵素原子所取代之低碳烷基；視需要經鹵素原子所取代之低碳烷氧基；單低碳烷胺基或二低碳烷胺基；視需要經鹵素原子、氰基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷氧基所取代之苯基；視需要經鹵素原子、氰基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷基、視需要經鹵素原子所取代之低碳烷氧基所取代之雜環基。

式 (I) 之較佳化合物係選自由：

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯基-3-(6-乙基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯基-3-[5-(5-噻唑基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯基-3-(5-苯基-2-噻吩基-甲基)苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(3-氟基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(4-氟基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(3-二氟甲基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(3-氟基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(6-氯基-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯所組成之群組；

其藥學上可接受之鹽類；及其前藥。

式 (I) 之最佳化合物包括：

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(3-氰基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氰基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟-苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(3-氰基-苯基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(6-氟-2-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；

1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(6-氟-3-吡啶基)-2-噻吩基甲基]苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥；且

1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氟-3-(5-(3-氟基苯基)-2-噻吩基甲基)苯，或其藥學上可接受之鹽類或其前藥。

式 (I) 之化合物的藥學上可接受之鹽類包括，例如，帶有例如鋰、鈉、鉀等鹼性金屬之鹽類；帶有例如鈣、鎂等鹼土金屬之鹽類；帶有鋅或鋁之鹽類；帶有例如銨、膽鹼、二乙醇胺、離胺酸、乙二胺、三級丁胺、三級辛胺、參(羥基甲基)胺基甲烷、N-甲基-葡萄糖胺、三乙醇胺及脫氫松胺之有機鹼之鹽類；帶有例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸之鹽類；或帶有例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、羥丁二酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸等有機酸之鹽類；帶有例如天冬胺酸、麩胺酸等酸性胺基酸之鹽類。

詞語「前藥」意指酯或碳酸酯，其係藉由醯化劑與一或多個式 (I) 之化合物之羥基反應而形成的，藉由傳統法使其經烷基、烷氧基或芳基取代以產生醋酸酯、特戊酸酯、碳酸二甲酯及苯甲酸酯等。另外，該前藥亦包括酯或醯胺，其係同樣藉由傳統法使用縮合劑使 α -胺基酸或 β -胺基酸等與一或多個式 (I) 之化合物之羥基反應而形成。

式 (I) 之化合物亦包括立體異構物之混合物或個別純化或實質上經純化之異構物。例如，本發明化合物可視需要在含有任一取代基之碳原子上具有一或多個不對稱中心。因此，式 (I) 之化合物可能以鏡像異構物或非鏡像異構物或其混合形式存在。當式 (I) 之化合物含有一雙鍵，本發明化合物可能以幾何異構物（順

式-化合物，反式-化合物）的形式存在，當式（I）之化合物含有例如羰基之不飽和鍵結，則該化合物可能以互變異構物的形式存在，且該化合物亦包括這些異構物或其混合物。製備本發明化合物之過程中可能使用外消旋混合物、鏡像異構物或非鏡像異構物形式之起始化合物。當以非鏡像異構物或鏡像異構物形式獲得本發明化合物，他群可藉由例如層析或分段結晶之傳統法經分離。

另外，式（I）之化合物包括其分子內鹽類、其水合物、其溶劑合物或其同質異形體。

本發明之方法係關於治療及/或預防（包括延緩進展或發病）「葡萄糖相關異常」。詞語「葡萄糖相關異常」應定義為任何具有發展為葡萄糖升高之結果或該特點的異常。葡萄糖相關異常包括糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、延遲創傷癒合、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血中脂肪酸升高、血糖升高、高血脂症、肥胖、高三酸甘油脂血症、症候群 X、糖尿病併發症、動脈粥狀硬化症或高血壓。更具體地說，「葡萄糖相關異常」係糖尿病（第一型及第二型糖尿病等等）、糖尿病併發症（例如糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變）、肥胖或餐後高血糖症。

本發明之一實施例中，葡萄糖相關異常係選自由糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、延遲創傷癒合、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血中脂肪酸升高、高脂血症、肥胖、高三酸甘

油脂血症、症候群 X、糖尿病併發症、動脈粥狀硬化症及高血壓所組成之群組。

本發明之其他實施例中，葡萄糖相關異常係選自由第一型糖尿病、第二型糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、肥胖及餐後高血糖症所組成之群組。本發明之其他實施例中，葡萄糖相關異常係選自由第一型糖尿病、第二型糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、肥胖及延遲創傷癒合所組成之群組。本發明之另一實施例中，葡萄糖相關異常係選自由血糖控制不佳、第二型糖尿病、症候群 X、妊娠性糖尿病、胰島素抗性及高血糖症所組成之群組。本發明之其他實施例中，葡萄糖相關異常係第二型糖尿病。

另一實施例中，葡萄糖相關異常係選自由血糖升高、前期糖尿病、口服葡萄糖失耐、血糖控制不佳、第二型糖尿病、症候群 X（也經稱為代謝症候群）、妊娠性糖尿病、胰島素抗性及高血糖症所組成之群組。

葡萄糖相關異常的治療可包括降低葡萄糖濃度、改良血糖控制、降低胰島素抗性及/或預防葡萄糖相關異常的發展（例如預防患有口服葡萄糖失耐或葡萄糖濃度升高的患者發展為第二型糖尿病）。

如使用於本文，詞語「症候群 X」、「代謝症候群」及「代謝症候群 X」意指存在發展為第二型糖尿病與心血管疾病風險因素的疾病，其具有胰島素抗性及高胰島素血症且可能伴隨著一或多項下列疾病：(a) 葡萄糖失

耐，(b) 第二型糖尿病，(c) 異常血脂症，(d) 高血壓及 (e) 肥胖。

詞語「對象」意指動物，較佳係哺乳動物，更佳係人類，其係接受治療、觀察或實驗之客體。

如使用於本文，詞語「化合物」係指在涵蓋一包含於特定量中特定成分的產品，以及任何直接或間接得自該特定量中特定成分之組合的產品。

如使用於本文，除非另有說明，詞語「治療」等應包括為對抗一疾病、情況或病症之目的而管理和照護對象或患者（較佳係哺乳類動物，更佳係人類），包括投予本發明之化合物以預防發病的症狀或併發症、減輕症狀或併發症或消除該疾病、情況或病症。

除非另有說明，詞語「預防」應包括 (a) 減少一或多種症狀之頻率；(b) 減少一或多種症狀之嚴重性；(c) 減緩或避免額外症狀的發展；及/或 (d) 減緩或避免該情況或病症的發展。

本發明所屬技術領域中具有通常知識者會瞭解本發明係關於預防方法，其中有需要之對象（例如，需要預防之對象）應包括任何曾經有或展現出需要預防之病症、疾病或情況之至少一症狀的對象或患者（較佳係哺乳類動物，更佳係人類）。另外，其中有需要之對象可另外為一沒有展現出需要預防之病症、疾病或情況之症狀，但經曾經醫生、臨床醫生或其他醫療專業人員視為具有發展該病症、疾病或情況之風險的對象（較佳係哺乳類動物，更佳係人類）。例如，該對象可能由於其病史，包括但不限於家族史、傾向或共存（並存）之病症

或情況及基因檢測等，經視為具有發展病症、疾病或情況之風險（且因此需要預防或預防性治療）。

詞語「治療有效量」意指在組織系統、動物或人類中引出研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫生所尋求之生物或藥物反應，包括緩和經治療之疾病或病症的症狀之活性化合物或藥劑的量。

其中本發明係關於協同治療或組合療法，包含投予（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類，「治療有效量」意指組合藥劑以使其綜合效應引出理想的生物或藥物反應之合計量。例如，包含投予（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類之協同治療之治療有效量，應為（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類的量當共同或依序聚有組合效應之量為治療有效的。另外，本發明所屬技術領域中具有通常知識者會瞭解在具有治療有效量之協同治療中，如上述實例，（a）二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類之量及/或（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類之量分別可能或可能不為治療有效的。

本發明所屬技術領域中具有通常知識者會進一步瞭解協同治療之「治療有效量」包含投予（a）格列苯脲，及（b）式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其應指格列苯脲之量及式（I）之化合物或其藥學上可接受之鹽類之量共同或依序具有組合效應之量為治療

有效的；且更進一步瞭解該組分之個別量分別可能或可能不為治療有效的。

本發明所屬技術領域中具有通常知識者會進一步瞭解協同治療之「治療有效量」包含投予 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類，及 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類，其應指各個化合物之量共同或依序具有組合效應之量為治療有效的；且更進一步瞭解該組分之個別量分別可能或可能不為治療有效的。

如使用於本文，詞語「協同治療」及「組合療法」應指投予有需要之對象 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及視情況的 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類的治療，其中該 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及視情況的 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類係以任何適當的方法，同時、依序、分開或在一個單一藥物劑型的形式投予。其中 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及視情況的 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類係以分開劑量形式投予，各個化合物之每天投予的劑量數量可能相同或不同。該 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及視情況的 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）

或其藥學上可接受之鹽類可經由相同或不同途徑投予。合適投予方法之實例包括但不限於口服、靜脈內 (iv)、肌內 (im)、皮下 (sc)、穿皮及直腸。化合物也可直接投予至神經系統，其方法包括但不限於經由顱內或椎管內針及/或配有或沒有泵裝置之導管輸送至顱內、腦室、腦室內、腦脊髓膜內、腦池、脊椎內及/或近-脊線投予。該 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及視情況的 (c) 磺醯脲 (較佳係格列苯脲) 或其藥學上可接受之鹽類可根據同時或交替療法，在療程中相同或不同的時間內，同時在分別或單一形式下投予。本發明所屬技術領域中具有通常知識者會進一步瞭解上述關於「協同治療」及「組合療法」之討論可同樣地適用於包含投予對象其所需之 (a) 格列苯脲及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類以治療血糖相關疾病之協同治療或組合療法。

為提供更簡明敘述，一些量化表示為以自約 X 數量至約 Y 數量之範圍表示。一般了解，其中一列舉範圍並不限於該列舉之上、下限，而是包括自約 X 數量至約 Y 數量之全部範圍，或任何其中之量或範圍。

為提供一更加簡潔的描述，一些此處所給之定量表達不適用以「約」一詞描述。一般了解，不論「約」一詞是否明確使用，每個此處給之定量意指實際給定值，且其亦指可由所述技術領域中具有通常知識者合理推斷之該給定值的近似值，包括由試驗和/或測量等條件所得之該給定值的近似值。

本發明進一步包括含有 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。本發明描述之作為活性成分的醫藥組合物可根據傳統藥劑配製技術藉由密切混合 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與藥學賦形劑製備而成。

本發明進一步包括含有 (a) 格列苯脲及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。本發明描述之作為活性成分的醫藥組合物可根據藥劑配製技術藉由密切混合 (a) 格列苯脲及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類與藥學賦形劑製備而成。

本發明進一步包括含有 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類、(c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類與藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。本發明描述之作為活性成分的醫藥組合物可根據傳統藥劑配製技術藉由密切混合 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及 (c) 磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類與藥學賦形劑製備而成。

該藥學上可接受之賦形劑根據欲投予之途性選擇多種形式 (例如, 口服、非經腸的)。因此, 針對液體口服製劑, 例如懸浮物、酏劑及溶液, 合適的賦形劑及添加物包括水、二醇、油、乙醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑等; 針對固體口服製劑, 例如粉末、膠囊

及錠劑，合適的賦形劑及添加物包括稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏結劑、崩解劑、藥物釋放控制親水性聚合物、藥物釋放控制疏水性聚合物、潤濕劑等。固體口服製劑也可以例如醣類、纖維素醚化物及丙烯酸聚合物等物質塗料以緩釋，或者以膠溶塗膜來調控主要吸收處。針對非經腸的投予，該賦形劑通常包括無菌水，也可加入其他成分以增加可溶性或保存。可注射之懸浮液物或溶劑也可使用含水的賦形劑與合適的添加劑製備而成。

為製備本發明之醫藥組合物，根據傳統藥劑配製技術密切混合作為活性成分之式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及/或 (b) 磺醯脲 (較佳係格列苯脲) 或其藥學上可接受之鹽類與藥學賦形劑製備而成，該賦形劑根據理想投予之製備形式可採取各種各樣的形式，例如，口服或如肌肉注射之非經腸的。為製備口服劑型化合物，任何常用之藥學媒介皆可使用。因此，針對液體口服製劑，例如懸浮液、酏劑及溶液、合適的賦形劑及添加物包括水、二醇、油、乙醇、調味劑、防腐劑、著色劑等；針對固體口服製劑，例如粉末、膠囊及錠劑 (包括囊形片劑 (caplets))，合適的賦形劑及添加物包括稀釋液、製粒劑、潤滑劑、黏結劑、崩解劑、藥物釋放控制親水性聚合物、藥物釋放控制疏水性聚合物、潤濕劑等。由於其投予容易，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位形式，在其中固體藥學賦形劑的使用最為明顯。如果需要，錠劑可由標準技術塗料糖衣或膠溶塗膜。針對非經腸的，該賦形劑通常包括無菌水，通過其他成分，其也

可包括例如增加可溶性或保存之目的。可注射之懸浮物在這種情況下也可使用合適的液體賦形劑、懸浮劑等製備而成。此處描述之醫藥組合物會含有每劑量單位，例如，錠劑、膠囊、粉末、注射、一茶匙量等活性成分，以提供一個如上所述之有效劑量。此處描述之醫藥組合物會含有每劑量單位，例如，錠劑、膠囊、末、注射、栓劑、一茶匙量等之自約 0.01 至約 2,000 mg 或任何其中之量或範圍的獨立之 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及/或 (c) 磺醯脲 (較佳係格列苯脲) 或其藥學上可接受之鹽類。此處描述之醫藥組合物可選擇合適的有效治療劑量投予，其取決於不同的患者的要求、經治療之情況的嚴重性及使用之化合物。每日投予或間期後投予之方式皆可使用。

這些醫藥組合物較佳係以例如錠劑、藥丸、膠囊、粉末、顆粒、無菌注射液或懸浮液、計量氣溶膠或液體噴劑、滴劑、安瓿、自動注射裝置或塞劑之單位劑量形式存在；針對口服非經腸的、鼻內、舌下或直腸可由吸入法灌氣法投予。另外，該醫藥組合物可以適合每週一次或每月一次投予之形式存在；例如，可使用活性化合物 (群) 之不溶性鹽，例如癸酸鹽，以提供肌肉注射之儲藏準備。

為製備例如錠劑之固體化合物，混合主要活性成分 (群) 與藥學賦形劑，例如傳統錠劑成分例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸氫鈣或膠及其他藥學稀釋劑，例如水，以形成含有

混合活性成分（群）之固體調配組成物。本發明之醫藥組合物的錠劑或藥丸可經塗料或或以其他方式合成以提供予藥延長作用之優勢的劑量形式。例如，該錠劑或藥丸可包含內劑量及外劑量組分，以後者封模在前者上的形式。該兩組分可經腸溶層分開，其旨在抵制胃中之崩解並允許內組成完整無缺的通過至十二指腸或延遲釋放。該腸溶層或塗料可使用各種不同的材料，該材料包括多種聚合酸材料例如蟲膠、十六醇及醋酸纖維素。

本發明之醫藥組合物的液體形式可經納入口服或注射投予，包括水溶液、合適的調味糖漿、水性或油性懸浮物及具有食用油例如棉花籽油、芝麻籽油、椰子油或花生油之調味乳化物，以及酞劑與類似之藥學賦形劑。水性懸浮物之合適分散劑包括合成及天然膠例如黃蓍樹膠、阿拉伯樹膠、海藻酸鹽、聚葡萄糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮或明膠。

有利地是，本發明之醫藥組合物可以單日劑量投予，或者該總單日劑量可以每日兩、三或四次之分劑量投予。另外，本發明之醫藥組合物可經由使用合適的鼻腔賦形劑局部鼻腔投予，或者經由所屬技術領域中具有通常知識者習知之經皮貼片投予。要以經皮輸送系統之形式投予，則當然地，該投予劑量在投予方案中為連續而非間歇投予。

在某些實施例中，針對以口服投予錠劑或膠囊之形式，活性藥物成分（群）可與例如乙醇、甘油及水等口服、無毒之藥學上可接受之情性賦形劑組合。另外，當需要或必要時，合適的黏結劑；潤滑劑、崩解劑及著色

劑也可經併入該混合物。合適的黏結劑包括但不限於澱粉、明膠、天然醣類例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甘味劑、天然或合成膠例如阿拉伯樹膠、黃蓍樹膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等。崩解劑包括但不限於澱粉、羧基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮 (crospovidone) 甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠等。合適的調味懸浮劑或分散劑之液體形式例如合成及天然膠，例如黃蓍樹膠、阿拉伯樹膠、甲基纖維素等。為非經腸的投予，期望為無菌懸浮物和溶液。當期望為靜脈注射時，使用一般含有合適防腐劑之等張製劑。

本發明之醫藥組合物可根據揭露於例如 *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 17th Ed., pp. 1585-1594 (1985); *Chemical Engineers Handbook*, Perry, 6th Ed., pp. 21-13 to 21-19 (1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Parrot, Vol. 61, No. 6, pp. 813-829 (1974); 以及 *Chemical Engineer*, Hixon, pp. 94-103 (1990) 之已知方法並使用已知製程及設備製備而成。

本發明之醫藥組合物的顆粒可由例如生產活性成分所需大小及任何附隨的藥學上可接受的賦形劑 (群) 所需大小之粉碎作用製備而成。生產所需粒子之合適手段包括但不限於粒化作用、噴霧乾燥法、篩選、凍乾法、壓碎、研磨、噴射研磨、微粒化及細切以產生預期的粒徑。該過程可藉由例如微粉磨煤碾磨機、流體能量研磨碾磨機、研磨碾磨機、滾輪碾磨機、錘擊碾磨機、磨擦

碾磨機、碾碎機、球磨機、振動式球磨機、撞擊磨粉煤碾磨機、離心磨粉煤機、粗壓碎機及細壓碎機之粉碎設備進行。粒子大小可通過包括柵篩、平面篩、振動篩、旋轉篩、搖動篩、震盪篩及往復篩之篩選確定。該顆粒接著，例如，根據已知方法經壓縮以產生錠劑。

本發明之醫藥組合物的顆粒或者可根據濕粒化作用技術製備而成。濕粒化作用技術中，潤濕固體粒子並將其約束於主要含有粒化作用溶劑、黏結劑及其他視情況之賦形劑的溶劑之黏結劑溶劑。該活性成分（例如式（I-X）之化合物或其藥學上可接受之鹽類）可連同或不連同其他固體賦形劑經粒化為固體粒子或部分溶解於黏結劑溶劑中。該固體粒子也通過機械攪拌（例如使用低或高剪切混合器）混合或藉由氣體（如在流化床粒化作用）經流體化。加入該粒化作用流體直至產生濕混合，該濕重混合接著強行通過一預定篩並於流化床乾燥器中乾燥。室溫下於自約 24°C 至約 35°C 的範圍中，於強制通風烘箱中乾燥該混合物約 18 至約 24 小時。接著根據已知方法按大小排列該乾燥之顆粒。接著按大小排列該乾燥之顆粒。接著，加入硬脂酸鎂或另一合適的潤滑劑（倘若需要）及其他賦形劑材料（酌情）至粒化作用中，在沙罐上將該粒化作用放入碾磨機沙罐中混合 10 分鐘。為製備錠劑，於例如 Manesty® 壓床或 Korsch LCT 壓床將該所得組成物壓縮成層。在一實施例中，壓床速度設定在 15 rpm 且最大負載設定在約 4 噸。

或者，該活性成分及賦形劑（群）可作為粉狀成分於流化床粒化器中經混合。在該粉狀成分於粒化器經乾

摻合後，將例如在水中之聚乙炔吡咯啉酮之造粒液噴上該粉末。於粒化器中乾燥該所得之造粒材料。加入粒化液時本過程粒化其中所有存在成分。顆粒乾燥後，使用例如 V-摻合機或攜帶摻合機之摻合機混合例如硬脂酸或硬脂酸鎂之潤滑劑至粒化作用中。接著於上述之方法壓縮及塗料該顆粒。

適合製備該醫藥組合物成份之溶劑實例包含不會嚴重損害本系統所使用材料之液態或惰性有機溶劑。該溶劑大致包括選自由水性溶劑、醇類、酮類、酯類、醚類、脂肪族烴類、鹵化溶劑、脂環族、芳香族、雜環溶劑及其混合物所組成之群組的成員。一般溶劑包括丙酮、二丙酮醇、甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、醋酸甲酯、乙酸乙酯、醋酸異丙酯、醋酸正丁酯、甲基異丁基酮、甲基丙基酮、正己烷、正庚烷、乙二醇單乙醚、乙二醇單乙酸乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、四氯化碳、硝乙烷、硝丙烷、四氯乙烷、乙醚、異丙醚、環己烷、環辛烷、苯、甲苯、石油腦、1,4-二氧陸園、四氫呋喃、二甘二甲醚、水、含有例如氯化鈉、氯化鈣等無機鹽之水性溶劑及其例如丙酮和水、丙酮和甲醇、丙酮和乙醇、二氯甲烷和甲醇及二氯乙烷和甲醇之混合物。

如有需要，可使用泛塗料技術（pan coating）以提供完整劑型。在泛塗料系統中，該塗料成分係藉由連續噴灑到壓縮之錠劑並伴隨著在旋轉盤上翻滾來置入。由於其在商業規模上之可用性，通常使用泛塗料機。也可使用其他技術來塗料該錠劑。一經塗料，該錠劑便經乾燥於例如強制通風烘箱或溫度和濕度控制烘箱中以釋

放使用於本製備中之溶劑劑型。傳統上在現有設備、環境條件、溶劑、塗料、塗料厚度等之基礎上選擇乾燥情況。

也可使用其他塗料方法。例如，一個替代技術使用空氣懸浮。該過程係由在目前的空氣中使該錠劑懸浮和翻滾直至塗料塗上。該空氣懸浮過程係揭露於例如美國專利號 2,799,241；於 J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459 (1959)；以及 *ibid.*, Vol. 49, pp. 82-84 (1960) 中。該錠劑亦可使用例如二氯甲烷甲醇作為塗料材料之共溶劑，以 Wurster® 空氣懸浮塗料機塗料。可使用 Aeromatic® 空氣懸浮塗料機施用共溶劑。

該協同治療包含本發明之 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類，當需要葡萄糖相關異常之治療時，其可根據本技術領域中習知之劑量療程於任何上述成分中投予。

該協同治療包含本發明之 (a) 格列苯脲及 (b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類，當需要葡萄糖相關異常之治療時，其可根據本技術領域中習知之劑量療程於任何上述成分中投予。

該協同治療包含 (a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類、(b) 式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類及 (c) 磺醯脲（較佳係格列苯脲）或其藥學上可接受之鹽類，當需要葡萄糖相關異常之治療時，其可根據本技術領域中習知之劑量療程於任何上述成分中投予。

在一實施例中，針對口服投予，該化合物較佳係以含有 50、100、150、200、250、500、750、850、1000、1500 或 2000 毫克之二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類（較佳為二甲雙胍氫氯酸鹽）的錠劑形式投予；且其進一步含有 1、5、10、25、50、100、150、200、250、300 或 500 毫克之式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在另一實施例中，針對口服投予，該化合物較佳係以含有 1.0、2.5、5.0、7.5、10.0、12.5、15 或 20 毫克之格列苯脲的錠劑形式投予；且其進一步含有 1、5、10、25、50、100、150、200、250、300 或 500 毫克之式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類。在另一實施例中，針對口服投予，該化合物較佳係以含有 50、100、150、200、250、500、750、850、1000、1500 或 2000 毫克之二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類（較佳為二甲雙胍氫氯酸鹽）的錠劑形式投予；其進一步含有 1、5、10、25、50、100、150、200、250、300 或 500 毫克之式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類（較佳為式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類或式 (I-Y) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類），且其進一步含有 1.0、2.5、5.0、7.5、10.0、12.5、15、20、25、50、100、250、500 或 1000 毫克之磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類。

該二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類（更佳為二甲雙胍氫氯酸鹽）較佳係以每天自約體重之 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg，或每天自約體重之 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。該範圍較佳

係每天自約體重之 1.0 至約 50.0 mg/kg 或任何其中之量或範圍，更佳係自約 5 mg/kg 至約 30 mg/kg 或任何其中之量或範圍，最佳係每天自約體重之 5 至約 20 或任何其中之量或範圍。在一實施例中，有效量之二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類係以 250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg 或 2000 mg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。

格列苯脲較佳係以每天自約體重之 0.01 mg/kg 至約 0.5 mg/kg，或以每天自約體重之 0.01 mg/kg 至約 0.3 mg/kg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。在一實施例中，有效量之格列苯脲係以 1.0 mg、2.5 mg、5.0 mg、7.5 mg、10.0 mg、12.5 mg、15 mg 或 20 mg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。

式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類較佳係以每天自約體重之 0.01 mg/kg 至約 500 mg/kg，或以每天自約體重之 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。該範圍較佳係以每天自約體重之 0.01 至約 50 mg/kg 或任何其中之量或範圍，更佳係以每天自約體重之 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 或任何其中之量或範圍，最佳係以每天自約體重之 1 至約 5 mg/kg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。在一實施例中，有效量之式 (I) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以 10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg 或 300 mg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。該磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類較佳係以每天自約體重之 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。該範

圍較佳係每天自約體重之 0.01 至約 50 mg/kg。在一實施例中，有效量之磺醯脲或其藥學上可接受之鹽類係以 1.0 mg、2.5 mg、5.0 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、250 mg、500 mg、100 mg 或任何其中之量或範圍之劑量投予。本發明之協同治療可以每天 1 至 4 次之療程投予。

本技術領域中具有通常知識者能夠輕易確定欲投予之最佳劑量，並隨例如投予模式、製劑強度及疾病的進展情況而變化。另外，經治療之特定患者之相關因素包括患者年齡、體重、飲食及投予時間，會造成調整劑量的需要。

所屬技術領域中具有通常知識者會瞭解，活體外及活體內試驗兩者皆使用合適的、已知的和普遍接受的細胞及/或動物模式，其對於治療或預防一給定疾病之受試化合物或協同治療具有預測能力。本發明所屬技術領域中具有通常知識者進一步瞭解，人類臨床試驗，包括於健康患者及/或患有特定疾病患者之人體首次使用劑量範圍及藥效試驗，可根據臨床和醫學前例已知方法來完成。

下述實施例為用以瞭解本發明，無意也不應解釋為限制請求項所述本發明之範圍。

二甲雙胍及式 (I) 之化合物之協同治療可治療葡萄糖相關異常，例如第二型糖尿病及症候群 X 的能力及意想不到的協同效應，係根據以下之動物試驗所得。

實例 1：活體內小鼠試驗

自 3 週齡開始至 6 週齡（共 3 週）以高脂膳食餵食雄性 C57BL/6 小鼠（共 100 隻小鼠）。食用高脂飲食 3 週後，所有小鼠接受一單一劑量之（STZ）（100 mg/kg，於 0.05 mol/L 之檸檬酸中，pH4.5，10 mg/mL）腹腔注射。所有小鼠皆食用高脂膳食維持另外 3 週。選取具有空腹血糖濃度 >7 mM 及 <15 mM 之小鼠來進行本試驗。

前劑量時期開始時，每隻小鼠經分配一前劑量號碼，顯示於其籠卡上。分配劑量群組後，每隻小鼠經分配一獨特的試驗識別號碼（顯示於其籠卡上）並由其尾巴上之永久標記確認。在不銹鋼籠中每籠住 5 隻小鼠。試驗間維持 12 小時亮/暗循環（亮/暗循環可經試驗相關之活動中斷）與溫度範圍 64°F 至 79°F 及相對濕度範圍 30% 至 70% 間。溫度及溼度範圍係經溫濕記錄儀監控。以於南方大學準備之高脂飲食隨意（除非另有說明）餵食小鼠。以水瓶隨意提供水。

研究設計：

檢疫期間為 5 天。以胃管灌食法口服投予受試化合物或賦形劑。選擇代表藥理作用暴露範圍之劑量位準。

於第-1 天在前劑量評價基礎上選擇小鼠，並以電腦產生之隨機方法根據體重及空腹血糖濃度將小鼠隨機分配至群組。各組之體重及空腹血糖濃度均值相似（具有 $<5\%$ 變異）。

將小鼠隨機分為六個試驗群組，每組 10 隻。每個群組處理 3 週，經由口服投予下列一個方案：(a) 媒劑；(b) 1 mg/kg 之式 (I-Y) 之化合物；(c) 10 mg/kg 之

式 (I-Y) 之化合物；(d) 500 mg/kg 之二甲雙胍；(e) 1 mg/kg 之式 (I-Y) 之化合物與 500 mg/kg 之二甲雙胍之組合；及(f)10 mg/kg 之式(I-Y)之化合物與 500 mg/kg 之二甲雙胍之組合。

在第 1 天 (第一天用藥)，開始所有劑量之用藥。用藥於所有群組另外 20 天。於本試驗間及結束時測量下述藥理參數：(a) 在用藥前第 1、7、14 及 21 天測量飽食血糖濃度；(b) 於第-1 (為分組)、1、7、14 及 21 天，在血糖測量後，測量每隻小鼠之體重；及 (c) 於第 1、7、14 及 20 天測量 24 hr 攝食 (每籠 5 隻小鼠平均)。

在處理第 18 天，小鼠在換到新籠後經空腹過夜 (5 pm – 8 am)。隔天早上，測量禁食血糖濃度。之後，經由胃管灌食法投予葡萄糖溶液 (20% 葡萄糖，2 g/kg 體重，1 mL/100 g 體重，在口服葡萄糖耐受性試驗 (OGTT) 前新鮮準備)。在葡萄糖挑戰後之 30、60 及 120 min 使用尾血測量血糖濃度。在血糖測量時間點後置換食物。

任何調查結果之藥理意義皆根據統計分析及歷史控制數據來決定。使用 GraphPadPRISM 進行統計分析。

根據如上述之步驟試驗式 (I-Y) 之化合物單獨或與二甲雙胍組合，結果列於下表 1。

表 1：活體內小鼠試驗結果

處理	飯後葡萄糖 (mg/dL)	空腹葡萄糖 (mg/dL)	OGTT 時之血 糖 AUC (mg/dL*2 h)
媒劑	421.5 ± 25.9	87.0 ± 6.1	36951 ± 2592

化合物 (I-Y) (1 mg/kg)	360.7 ± 15.7	77.8 ± 4.9	31562 ± 1447
化合物 (I-Y) (10 mg/kg)	290.5 ± 24.8	66.9 ± 3.1	25209 ± 894
二甲雙胍 (500 mg/kg)	345.4 ± 28.4	74.7 ± 3.8	34023 ± 1618
化合物 (I-Y) (1 mg/kg) + 二甲雙胍 (500 mg/kg)	290.0 ± 15.4	75.7 ± 11.3	28934 ± 1464
化合物 (I-Y) (10 mg/kg) + 二甲雙胍 (500 mg/kg)	223.7 ± 12.2	54.1 ± 4.1	19395 ± 584
處理	飯後葡萄糖 (相對於媒劑之%)	空腹葡萄糖 (相對於媒劑之%)	OGTT 時之血 糖 AUC (相對於媒劑之%)
媒劑	100% ± 6%	100.0% ± 7.0%	100% ± 7%
化合物 (I-Y) (1 mg/kg)	86% ± 4%	89.4% ± 5.7%	85% ± 4%
化合物 (I-Y) (10 mg/kg)	69% ± 6%	76.9% ± 3.6%	68% ± 2%
二甲雙胍 (500 mg/kg)	82% ± 7%	85.9% ± 4.4%	92% ± 4%
化合物 (I-Y) (1 mg/kg) + 二甲雙胍 (500 mg/kg)	69% ± 4%	87.0% ± 13.0%	78% ± 4%
化合物 (I-Y) (10 mg/kg) + 二甲雙胍 (500 mg/kg)	53% ± 3%	62.2% ± 4.7%	52% ± 2%

實施例 2：活體內小鼠試驗

在配有 12 小時光/暗循環之溫度控制房中，雄性 ob/ob 小鼠（8 週大，~50 g）每 2 隻住一籠。該小鼠經允許隨意獲得水及食物（商業提供的膳食）。如下表 2，根據小鼠之體重及飯後葡萄糖濃度將其分為 6 個試驗群組。

表 2：小鼠處理群組

群組	處理
1	媒劑 (0.5%美多秀 (Methocel)) 1 mL/100 g, P.O.
2	式 (I-X) 之化合物@ 1.0 mpk: 1 mL/100 g, P.O.
3	式 (I-X) 之化合物@ 10.0 mpk: 1 mL/100 g, P.O.

4	二甲雙胍 HCl : 250 mpk : 1 mL/100 g , P.O.
5	式 (I-X) 之化合物 @ 1 mpk 二甲雙胍 HCl : 250 mpk , 1 mL/100 g , P.O.
6	式 (I-X) 之化合物 @ 10 mpk 二甲雙胍 HCl : 250 mpk , 1 mL/100 g , P.O.

研究設計：

在第一天早上，如上所述將小鼠分組並餵食葡萄糖。每天一次於 4:00 pm 經胃管灌食法投予小鼠賦形劑或受試化合物（群）持續 22 天。以 1 mg/kg 或 10 mg/kg（如下之結果表）投予式（I-X）之化合物組合或不組合投予劑量為 250 mg/kg 之二甲雙胍 HCl。

每週測量體重、食物攝入量及飯後血糖濃度。經過隔夜空腹後，在第 18 天對小鼠進行口服耐糖試驗（OGTT）。於相對於投予後 30、60 及 120 分鐘之 t_0 （在投予葡萄糖之前）、 t_{30} 、 t_{60} 及 t_{120} 時，使用血糖儀（Glucometer）測量 0.5 g/kg 體重之葡萄糖濃度及 OGTT 之血糖濃度。使用 12.5% 葡萄糖，1 mL/250 g 體重於 0.5 g/kg 製備投予之葡萄糖溶液。

這項試驗完成後，收集最終體重及血糖濃度並犧牲各組之小鼠以收集血液進行生化分析，包括飯後血糖濃度、空腹血糖濃度、OGTT 時之血糖濃度、血漿胰島素及體重變化。

根據如上述之步驟試驗式（I-X）之化合物單獨或與二甲雙胍組合，結果列於下表 3。

表 3：活體內 ob/ob 小鼠檢測結果

處理	飯後葡萄糖 (mg/dL)	空腹葡萄糖 (mg/dL)	OGTT 時之血 糖 AUC (mg/dL*2 h)
媒劑	345 ± 19	174 ± 11	100 ± 5
化合物 (I-X) (1 mg/kg)	312 ± 34	159 ± 12	80 ± 4
化合物 (I-X) (10 mg/kg)	254 ± 22	86 ± 4	48 ± 3
二甲雙胍 HCl (250 mg/kg)	371 ± 35	166 ± 16	91 ± 9
化合物 (I-X) (1 mg/kg) + 二甲雙胍 HCl (250 mg/kg)	285 ± 23	153 ± 12	77 ± 7
化合物 (I-X) (10 mg/kg) + 二甲雙胍 HCl (250 mg/kg)	216 ± 10	110 ± 11	56 ± 3
處理	血漿胰島素 (ng/dL)		體重 (g)
媒劑	38.6 ± 3.3		54 ± 0.8
化合物 (I-X) (1 mg/kg)	46.3 ± 3.5		53 ± 0.8
化合物 (I-X) (10 mg/kg)	44.0 ± 3.6		54 ± 0.8
二甲雙胍 HCl (250 mg/kg)	48.4 ± 2.0		52 ± 0.9
化合物 (I-X) (1 mg/kg) + 二甲雙胍 HCl (250 mg/kg)	52.6 ± 1.2		53 ± 0.8
化合物 (I-X) (10 mg/kg) + 二甲雙胍 HCl (250 mg/kg)	53.1 ± 1.4		51 ± 1.0

上表 3 中之結果顯示 10 mg/kg 之化合物 (I-X) 於顯著降低血糖濃度並於 OGTT 時改善葡萄糖偏移。該結果進一步顯示對小鼠投予二甲雙胍及化合物 (I-X) 之組合沒有累加或協同效應。另外，該結果顯示 250 mg/kg 之二甲雙胍對於血糖控制沒有任何效果，表明 ob/ob 小鼠並非為適合示範二甲雙胍活性之動物模式（鑑於二甲雙胍影響血糖濃度之機制）。化合物 (I-X) 及二甲雙胍之組合沒有累加或協同效應因而經認為是該動物模式示範已知的抗糖尿病活性上的限制。

實施例 3

醫藥組合物 - 二甲雙胍氫氯酸鹽與式 (I-X) 化合物之組合

如下述與表 4 製備包含二甲雙胍氫氯酸鹽與式 (I-X) 化合物之醫藥組合物，下面列出錠劑中之組成。
二甲雙胍 HCl 係作為市售藥品物質 (DS) 購自 Solmag S.P.A Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d' Alberi , Mulazzano , Italy)。

表 4：錠劑配方組合

說明	作用	mg/錠劑	%w/w	數量/批 (g)
粒內添加物				
式 (I-X) 之化合物	藥品物質-1	200.0	14.69	132.2
二甲雙胍 HCl	藥品物質-2	1000.0	73.46	660.8
微晶纖維素	填料	59.2	4.35	39.1
Povidone (K29/32) ¹	黏合劑	54.50	4.00	36.0
交聯羧甲基纖維素鈉 (Croscarmellose sodium)	崩解劑	40.80	3.00	27.3
水 ²	無	無		
粒外添加物				
硬脂酸鎂，2257	潤滑劑	6.8	0.50	4.5
總計	100.0	1361.3	100.0	899.6
¹ 以 6% 固體加入溶液中				
² 不在最終錠劑中				

在 bohle bin 攪拌機 (L.B Bohle Maschinen + Verfhren GmbH , Ennigerloh , Germany) 中篩選和混合二甲雙胍氫氯酸鹽、式 (I-X) 化合物、微晶纖維素 (MCC) 及交聯羧甲基纖維素鈉。所產生材料在 Glatt Fluid 床處

理器 (Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ) 中以 1.0 mm 噴嘴及氣罩設置 2 予以流化。然後將在水中為 6%w/w 固體溶液之黏合劑 (Povidone K29/32) 噴灑在所產生之顆粒上。在過程中以每 10 分鐘之採樣監控濕度準位及粒化生長。以水分天平來決定乾燥減重 (LOD)。

在 bohle bin 攪拌機中以篩選之硬脂酸鎂潤滑乾燥之顆粒。使用配備有 0.830" × 0.4095" D-tooling 及低量送料器之 Fette 1200i (Fette GmbH, Schwarzenbek, Germany), 在迴轉壓機上將最終混合物壓縮成片。使用兩階段將整批壓縮至目標錠劑重量。使用五種不同壓縮概況來製備錠劑。

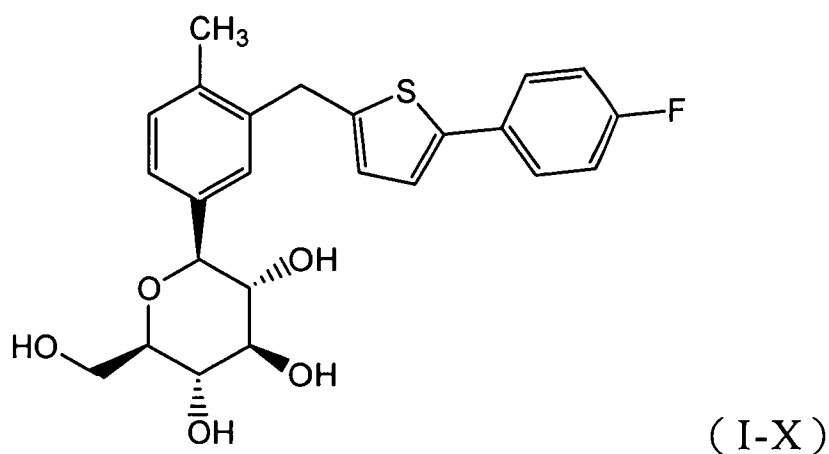
分批次之五種壓縮概況中, 錠劑重量變異小於 1% 且易碎性小於 0.5%。錠劑硬度隨壓力增加, 自於 14.6 KN 壓力時為 16 kp 至於 31.3 KN 壓力時為 25 kp, 而相應之錠劑厚度則自於 14.6 KN 時為 7.32 ± 0.3 mm 減少至於 31.3 N 時為 6.84 ± 0.3 mm。崩解時間隨隨壓力增加, 自於 14.6 KN 壓力時為約 4:50 min 至於於 31.3 N 時為 9:40 min。溶出率之測量顯示在 30 分鐘時, 有介於約 85%至約 93%之式 (I-X) 化合物經釋放, 且有介於約 94%至約 99%之二甲雙胍氫氯酸鹽經釋放。

雖然本案是以若干最佳實例做說明, 但精於此技藝者能在不脫離本案精神與範疇下做各種不同形式的改變。舉凡不違本案精神所從事的種種修改或變化, 俱屬本案申請專利範圍。

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含

- (a) 二甲雙胍 (metformin) 或其藥學上可接受之鹽類，其含量為介於 100 mg 至 2000 mg 之間之範圍；及
- (b) 式 (I-X) 之化合物



或其藥學上可接受之鹽類，其含量為 10 mg 至 300 mg；

(c) 介於 5%至 50%重量計之稀釋劑，其包含微晶纖維素；

(d) 介於 1%至 10%重量計之黏結劑；及

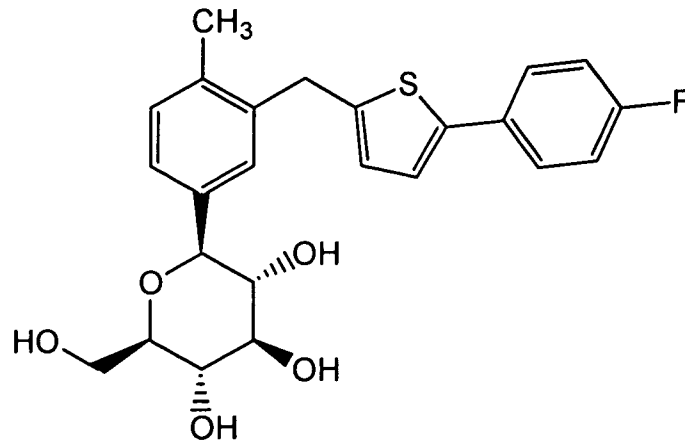
(e) 介於 1%至 10%重量計之崩解劑，其包含交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類為二甲雙胍氫氯酸鹽。

3. 一種醫藥組合物，其包含

(a) 二甲雙胍氫氯酸鹽，其含量為介於 100 mg 至 2000 mg 之間之範圍；及

(b) 式 (I-X) 之化合物



(I-X)

或其藥學上可接受之鹽類，其含量為 50 mg 至 500 mg 範圍之間，及；

(c) 介於 5% 至 50% 重量計之稀釋劑，其包含微晶纖維素；

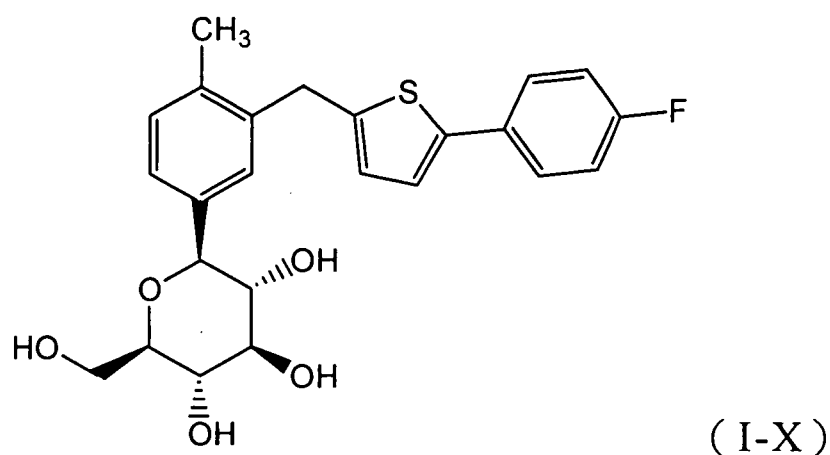
(d) 介於 1% 至 10% 重量計之黏結劑；及

(e) 介於 1% 至 10% 重量計之崩解劑，其包含交聯羧甲基纖維素鈉。

4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍氫氯酸鹽係以 250 mg、500 mg、750 mg、850 mg 或 1000 mg 之含量存在；且其中式 (I-X) 之化合物或其藥學上可接受之鹽類係以 50 mg、100 mg、150 mg、或 300 mg 之含量存在。
5. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其中該式 (I-X) 之化合物為半水合結晶。
6. 一種醫藥組合物，其包含

(a) 二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類，其含量為介於 100 mg 至 2000 mg 之間之範圍；

(b) 式 (I-X) 之化合物



或其藥學上可接受之鹽類，其含量為 50 mg 至 500 mg 範圍間；

(c) 磺醯脲，其選自由下列組成之群組：氯磺丙脲 (chlorpropamide)、杜拉唑胺 (tolazamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、格列苯脲 (glyburide)、克吡噻 (glipizide) 及格列美脲 (glimepiride)；

(d) 介於 5% 至 50% 重量計之稀釋劑，其包含微晶纖維素；

(e) 介於 1% 至 10% 重量計之黏結劑；及

(f) 介於 1% 至 10% 重量計之崩解劑，其包含交聯羧甲基纖維素鈉。

7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中該二甲雙胍或其藥學上可接受之鹽類係二甲雙胍氫氯酸鹽；且其中該磺醯脲係格列苯脲。