



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102497881 A

(43) 申请公布日 2012.06.13

(21) 申请号 201080040626.5

代理人 李进 刘健

(22) 申请日 2010.07.07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/223881 2009.07.08 US

12/830479 2010.07.06 US

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.03.07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/041136 2010.07.07

(87) PCT申请的公布数据

W02011/005811 EN 2011.01.13

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 Y·梁 J·瑞恩 A·B·沃尔杜

L·E·吴

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

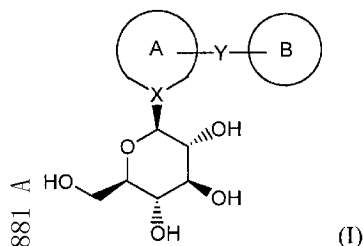
权利要求书 4 页 说明书 40 页

(54) 发明名称

用于糖尿病治疗的联合疗法

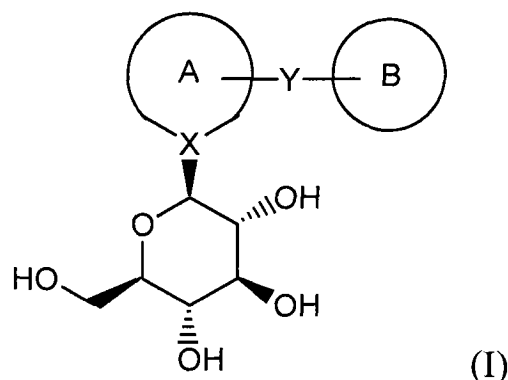
(57) 摘要

本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍如 2 型糖尿病和 X 综合征的协同疗法和方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,所述协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物。本发明还涉及用于所述葡萄糖相关障碍的协同疗法的药物组合物。



1. 一种治疗葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,所述协同疗法包含

- (a) 二甲双胍或其可药用盐 ;和
- (b) 式 (I) 化合物



其中环 A 和环 B 为以下之一 :

(1) 环 A 为任选取代的不饱和单环杂环,和环 B 为任选取代的不饱和单环杂环、任选取代的不饱和稠合杂双环或任选取代的苯环 ;或

(2) 环 A 为任选取代的苯环,和环 B 为任选取代的不饱和单环杂环,或任选取代的不饱和稠合杂双环,其中 Y 连接至所述稠合杂双环的杂环 ;或

(3) 环 A 为任选取代的不饱和稠合杂双环,其中所述糖部分 X-(糖) 和所述部分 -Y-(环 B) 两者均位于所述稠合杂双环的相同杂环上,环 B 为任选取代的不饱和单环杂环、任选取代的不饱和稠合杂双环,或任选取代的苯环 ;

X 为碳原子或氮原子 ;以及

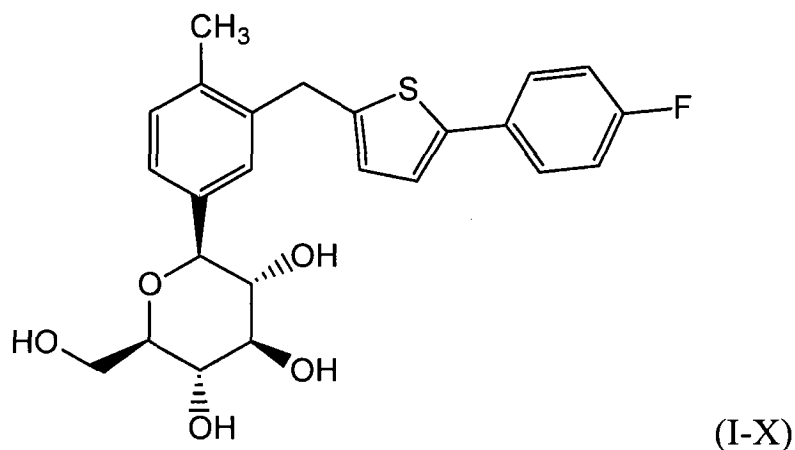
Y 为 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 为 1 或 2) ;

或其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述葡萄糖相关障碍选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、葡萄糖血浓度升高、高血脂症、肥胖症、高甘油三酸酯血症、X 综合征、糖尿病并发症、动脉粥样硬化和高血压。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述葡萄糖相关障碍为 2 型糖尿病。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述式 (I) 化合物为式 (I-X) 化合物



或其可药用盐。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述式 (I-X) 化合物为结晶半水合物。

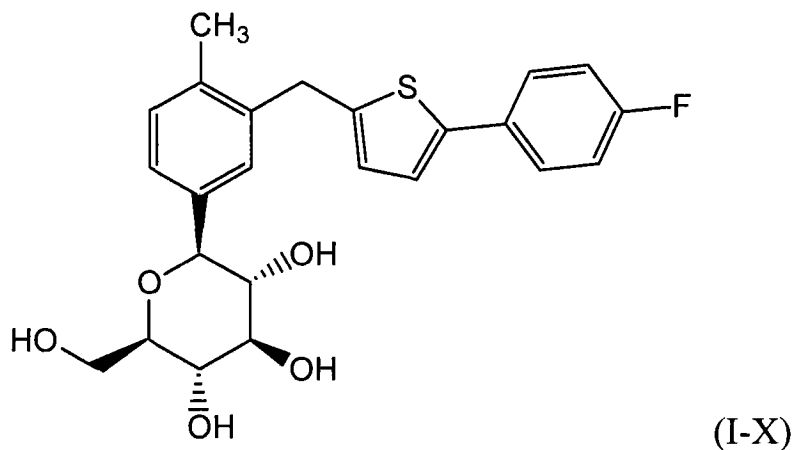
6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述二甲双胍或其可药用盐为盐酸二甲双胍;并且其中所述盐酸二甲双胍以约 100mg 至约 2000mg 之间的剂量施用。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述式 (I) 化合物或其可药用盐以范围为约 50mg 至约 500mg 的剂量施用。

8. 一种治疗葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,所述协同疗法包含

(a) 盐酸二甲双胍;和

(b) 式 (I-X) 化合物



或其可药用盐。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述葡萄糖相关障碍选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、葡萄糖血浓度升高、高血脂症、肥胖症、高甘油三酸酯血症、X 综合征、糖尿病并发症、动脉粥样硬化和高血压。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述葡萄糖相关障碍为 2 型糖尿病。

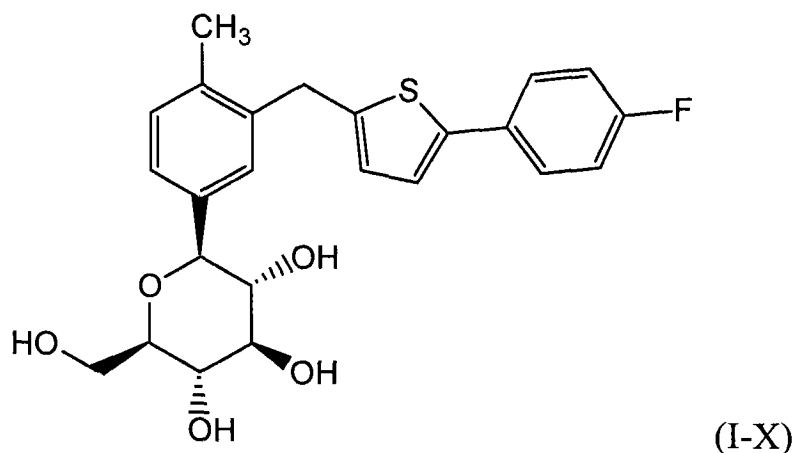
11. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述盐酸二甲双胍以约 100mg 至约 2000mg 之间的剂量施用。

12. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述式 (I-X) 化合物或其可药用盐以范围为约

50mg 至约 500mg 的剂量施用。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含

- (a) 盐酸二甲双胍;
- (b) 式 (I-X) 化合物



或其可药用盐;和

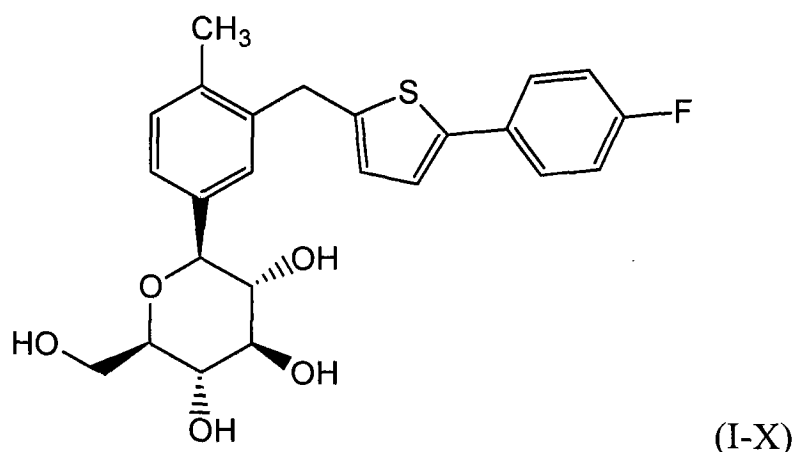
- (c) 药用赋形剂。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述盐酸二甲双胍以范围为约 100mg 至约 2000mg 的量存在;并且其中所述式 (I-X) 化合物或其可药用盐以范围为约 50mg 至约 500mg 的量存在。

15. 根据权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述盐酸二甲双胍以约 250mg、约 500mg、约 750mg、约 850mg 或约 1000mg 的量存在;并且其中所述式 (I-X) 化合物或其可药用盐以约 100mg、约 150mg 或约 300mg 的量存在。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含

- (a) 二甲双胍或其可药用盐;
- (b) 式 (I-X) 化合物



或其可药用盐

- (c) 磺酰脲或其可药用盐;和
- (d) 药用赋形剂。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物,其中所述磺酰脲选自氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪和格列美脲。

18. 根据权利要求 16 所述的药物组合物,其中所述二甲双胍或其可药用盐为盐酸二甲双胍;并且其中所述磺酰脲为格列本脲。

19. 根据权利要求 16 所述的药物组合物,其中

所述盐酸二甲双胍以范围为约 100mg 至约 2000mg 的量存在;

所述式 (I-X) 化合物或其可药用盐以范围为约 50mg 至约 500mg 的量存在;

并且所述格列本脲以范围为约 2.5mg 至约 20mg 的量存在。

用于糖尿病治疗的联合疗法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于 2009 年 7 月 8 日提交的美国临时专利申请 61/223,881 的权益，将该专利以引用的方式全文并入本文。

技术领域

[0003] 本发明是涉及治疗和预防诸如 2 型糖尿病和 X 综合征之类的葡萄糖相关障碍的协同疗法 (co-therapy) 和方法。本发明进一步涉及用于本文所述的协同治疗和方法的药物组合物。

背景技术

[0004] 糖尿病是针对血糖升高存在的医学术语。糖尿病患者或者不能产生胰岛素、产生过少的胰岛素或不能响应胰岛素，从而导致葡萄糖在血液中积累。最常见形式的糖尿病是 2 型糖尿病，其曾经称为成年型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)，该疾病占 > 90% 的成人中的糖尿病。然而，随着较年轻人群越来越多地变得超重或肥胖，2 型糖尿病在青少年和儿童中变得越来越普遍。糖尿病还可指妊娠糖尿病、1 型糖尿病或自身免疫性糖尿病，其曾经被称为幼年型糖尿病和 1 型糖尿病，也称为成人隐匿性自身免疫性糖尿病或 LADA。糖尿病可能会因为不良的饮食习惯或缺乏身体活动（例如久坐的生活方式）、遗传突变、胰脏损伤、药物（例如，AIDS 疗法）或化学品（例如类固醇）暴露或疾病（例如囊性纤维化、唐氏综合症、库欣综合征）而发生。导致糖尿病的两种罕见类型的遗传缺陷称为青少年的成人发病型糖尿病 (MODY) 和非典型糖尿病 (ADM)。

[0005] 2 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病或 NIDDM）是涉及葡萄糖代谢失调和胰岛素抵抗的代谢障碍和涉及眼、肾、神经和血管的长期并发症。2 型糖尿病通常在成年（中年或之后）发展并被描述为人体不能产生足够的胰岛素（异常的胰岛素分泌）或其不能有效利用胰岛素（在靶器官和组织中抵抗胰岛素作用）。更具体地讲，患有 2 型糖尿病的患者具有相对的胰岛素缺乏。也就是说，在这些患者中，虽然血浆胰岛素水平低于所存在的血浆葡萄糖水平的预期，但血浆胰岛素水平在绝对意义上为正常至高的。

[0006] 2 型糖尿病的特点是如下临床迹象或症状：持续升高的血浆葡萄糖浓度或高血糖；多尿；烦渴和 / 或多食；慢性微血管并发症如视网膜病、肾病和神经病；和可导致失明、晚期肾病、截肢和心肌梗塞的大血管并发症如高血脂症和高血压。

[0007] X 综合征也称为胰岛素抵抗综合征 (IRS)、代谢综合症或 X 代谢综合症，其为使得有可能发展包括葡萄糖耐受不良、高胰岛素血症和胰岛素抵抗、高甘油三酸酯血症、高血压和肥胖症在内的 2 型糖尿病和心血管疾病的障碍。

[0008] 2 型糖尿病的诊断包括评估症状和测量尿液和血液中的葡萄糖。血糖水平测定对精确诊断而言是必要的。更具体地讲，空腹血糖水平测定是所用的标准方法。然而，口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 被视为比空腹血糖水平更灵敏。2 型糖尿病与口服葡萄糖耐受 (OGT) 异常相关。OGTT 因而可有助于诊断 2 型糖尿病，但一般而言对于糖尿病诊断不是必

要的 (Emancipator K, Am J Clin Pathol 1999 年 11 月 ;112(5) :665-74 ;Type 2 Diabetes Mellitus, Decision Resources Inc., 2000 年 3 月)。OGTT 使得能估计胰 β 细胞分泌功能和胰岛素敏感性,这有助于诊断 2 型糖尿病和评价该疾病的严重性或进展 (例如 Caumo A, Bergman RN, Cobelli C, J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(11) :4396-402)。更具体地讲,OGTT 在有助于确定还未诊断为糖尿病的具有多重边缘空腹血糖水平的患者中的高血糖程度。另外,OGTT 可用于测试具有的 2 型糖尿病症状中异常糖类代谢的可能诊断必须明确地确认或驳斥的患者。

[0009] 因而,在具有的空腹血糖水平低于诊断为 2 型糖尿病所需的水平但在 OGTT 期间具有介于正常和糖尿病之间的血浆葡萄糖响应的个体中诊断为葡萄糖耐受异常。葡萄糖耐受异常被认为是糖尿病前状态,并且葡萄糖耐受异常 (由 OGTT 定义) 是发展 2 型糖尿病的有力预测 (Haffner SM, Diabet Med 1997 年 8 月 ;14Suppl 3 :S12-8)。

[0010] 2 型糖尿病是与胰腺功能降低和 / 或其他胰岛素相关过程的减少相关、因血浆葡萄糖水平增加而恶化的进行性疾病。因而,2 型糖尿病通常具有长期的糖尿病前阶段并且多种病理生理学机制可导致病理性高血糖和葡萄糖耐受异常,例如糖尿病前状态中的葡萄糖利用及效率、胰岛素作用和 / 或胰岛素产生的异常 (Goldberg RB, Med Clin North Am 1998 年 7 月 ;82(4) :805-21)。

[0011] 与葡萄糖耐受不良相关的糖尿病前期还可以与腹部肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症和高血压,及 X 综合征相关 (Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Am J Hypertens 1997 年 7 月 ;10(9Pt 2) :172S-180S ;Haffner SM, J Diabetes Complications 1997 年 3-4 月 ;11(2) :69-76 ;Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Alford F, Hother-Nielsen O, Diabet Med 1996 年 9 月 ;13(9Suppl 6) :S78-84)。

[0012] 因而,缺陷的糖类代谢对 2 型糖尿病和葡萄糖耐受异常的发病很关键 (Dinneen SF, Diabet Med 1997 年 8 月 ;14Suppl 3 :S19-24)。事实上,从葡萄糖耐受异常和空腹血糖异常连续至最终的 2 型糖尿病的情况是存在的 ((Ramlo-Halsted BA, Edelman SV, Prim Care 1999 年 12 月 ;26(4) :771-89)。

[0013] 对有发展 2 型糖尿病风险的个人的早期干预,专注于降低病理性高血糖或葡萄糖耐受异常,可以预防或延迟向 2 型糖尿病和相关的并发症和 / 或 X 综合征的进展。因而,通过有效地治疗口服葡萄糖耐受异常和 / 或血糖水平升高,可以防止或抑制该障碍向 2 型糖尿病或 X 综合征的进展。

[0014] 对包括 2 型糖尿病和 X 综合征在内的葡萄糖障碍的典型治疗专注于将血糖水平维持在尽可能接近正常,并且包括饮食和锻炼,以及在必要时,用抗糖尿病药剂、胰岛素或它们的组合进行治疗。不能通过膳食管理来控制的 2 型糖尿病用口服抗糖尿病药剂来治疗,这些口服抗糖尿病药剂包括但不限于:磺酰脲类 (例如,不限于第一代:氯磺丙脲、妥拉磺脲 (tolazamide)、甲苯磺丁脲;第二代:格列本脲 (glyburide)、格列吡嗪 (glipizide);和第三代:格列美脲)、双胍类 (例如二甲双胍)、噻唑烷二酮类 (例如罗格列酮、匹格列酮、曲格列酮)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类 (例如阿卡波糖、米格列醇)、氯茴苯酸类 (例如瑞格列奈)、其他胰岛素增敏化合物和 / 或其他抗肥胖药剂 (例如奥利斯特或西布曲明)。针对 X 综合征,抗糖尿病药剂另外与治疗伴随的并存病的药理学制剂 (例如针对高血压的抗高血压药、针对高脂血症的降血脂药) 联合。

[0015] 一线疗法通常包括二甲双胍和磺酰脲类以及噻唑烷二酮类。二甲双胍单一疗法为一线选择,特别是针对治疗也肥胖和/或血脂异常的2型糖尿病患者。对二甲双胍缺少适当响应则通常接着用二甲双胍联合磺酰脲类、噻唑烷二酮类或胰岛素来治疗。磺酰脲类单一疗法(包括所有世代的药物)也是一种常见的一线选择。另一个一线疗法选择可能为噻唑烷二酮类。对于口服抗糖尿病单一疗法没有适当响应的患者,则给予这些药剂的组合。当无法单独以口服抗糖尿病药维持血糖控制时,则使用胰岛素疗法作为单一疗法,或与口服抗糖尿病药联合使用。这些相同的策略,任选与另外的策略(例如抗高血压药)联合可用于治疗X综合征。

[0016] 抗糖尿病药剂包括但不限于:

[0017] (a) 磺酰脲类,其通过刺激胰 β 细胞来增加胰岛素产量,因此起到胰岛素促分泌素作用。磺酰脲类的首要作用机制是关闭 β 细胞质膜中的ATP敏感性钾通道,从而起始导致胰岛素释放的一连串事件。磺酰脲类的合适例子包括但不限于氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲等。

[0018] (b) 氯茴苯酸类,另一类胰岛素促分泌素,其作用机制有别于磺酰脲类。氯茴苯酸类的合适例子包括但不限于瑞格列奈。

[0019] (c) 可修饰胰岛素分泌的药剂如高血糖素样肽1(GLP-1)及其模拟物、葡萄糖促胰岛素肽(GIP)及其模拟物、毒蜥外泌肽(Exendin)及其模拟物以及二肽基蛋白酶抑制剂(DPPIV)。

[0020] (d) 双胍类,其可降低肝脏葡萄糖产量并增加葡萄糖摄取。合适的例子包括但不限于二甲双胍。

[0021] (e) 噻唑烷二酮类,为可通过增强胰岛素在靶标器官或组织处的作用来降低外周胰岛素抵抗的胰岛素增敏药物。这些药剂结合并激活核受体,即可增加特定胰岛素响应基因的转录的过氧化物酶体增植物激活受体 γ (PPAR- γ)。PPAR-激动剂的合适例子是噻唑烷二酮类,其包括但不限于罗格列酮、匹格列酮、曲格列酮、伊沙格列酮(称为MCC-555)、2-[2-[(2R)-4-己基-3,4-二氢-3-氧代-2H-1,4-苯并噻嗪-2-基]乙氧基]-苯乙酸等等。另外,非噻唑烷二酮类也可作为胰岛素增敏药物,包括但不限于GW2570等等。

[0022] (f) 类视色素-X受体(RXR)调节剂(也为胰岛素增敏药物),其包括但不限于塔革雷汀(targretin)、9-顺式-视黄酸等等。

[0023] (g) 其他胰岛素增敏剂包括但不限于INS-1、PTP-1B抑制剂、GSK3抑制剂、糖原磷酸化酶 α 抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂等等。

[0024] (h) α -葡萄糖苷酶抑制剂,其起到抑制 α -葡萄糖苷酶的作用。 α -葡萄糖苷酶将果糖转化为葡萄糖,因而这些抑制剂可延缓糖类的消化。未消化的糖类随后在肠中分解,从而降低餐后血糖峰值。合适的例子包括但不限于阿卡波糖和米格列醇。

[0025] (i) 胰岛素,包括正规胰岛素或速效胰岛素、中效胰岛素和长效胰岛素、吸入性胰岛素和胰岛素类似物如在天然氨基酸序列中有细微差异的胰岛素分子。这些经修饰的胰岛素可能具有较快的作用开始和/或较短的作用持续时间。

[0026] (j) 胰岛素的小分子模拟物,包括但不限于L-783281、TE-17411等等。

[0027] (k) 抑制肾脏对葡萄糖的重吸收的钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂如T-1095、T-1095A、根皮苷等等。

[0028] (l) 淀粉素 (Amylin) 激动剂, 其包括但不限于普兰林肽等等。

[0029] (k) 高血糖素拮抗剂如 AY-279955 等等。

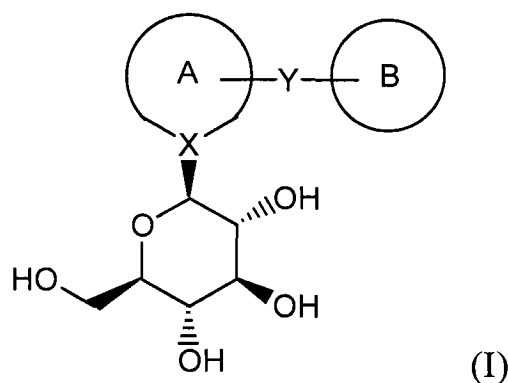
[0030] 除了抗糖尿病药剂, 疗法可包括使用抗肥胖药剂的附加治疗, 如奥利斯特, 其为胰脂肪酶抑制剂, 可防止脂肪分解和吸收; 或西布曲明, 其为食欲抑制剂和脑中血清素、去甲肾上腺素及多巴胺的重吸收抑制剂。其他潜在的附加抗肥胖药剂包括但不限于: 通过肾上腺素能机制作用的食欲抑制剂, 如苄非他明、苯甲吗啉、苯丁胺、安非拉酮、氯苯咪唑啉、西布曲明、去甲麻黄碱或麻黄碱; 通过 5-羟色胺能机制作用的食欲抑制剂, 如喹哌啉、氟西汀、舍曲林、氟苯丙胺或右旋氟苯丙胺; 通过多巴胺机制作用的食欲抑制剂, 例如阿朴吗啡; 通过组胺能机制作用的食欲抑制剂 (例如组胺模拟物、H3 受体调节剂); 能量消耗增强剂如 β -3 肾上腺素能激动剂和解偶联蛋白功能刺激剂; 瘦素和瘦素模拟物; γ 神经肽拮抗剂; 黑皮质素-1、3 和 4 受体调节剂; 胆囊收缩素激动剂; 高血糖素样肽-1 (GLP-1) 模拟物和类似物 (例如, 毒蜥外泌肽); 雄性激素 (例如, 脱氢表雄酮及其衍生物如本胆烷醇酮)、睾酮、促同化激素 (例如, 氧雄龙) 和甾体激素; 甘丙肽受体拮抗剂; 细胞因子剂如睫状神经营养因子; 淀粉酶抑制剂; 肠抑素激动剂/模拟物; 食欲素 (orexin)/下丘脑泌素 (hypocretin) 拮抗剂; 尿皮质素拮抗剂; 蛙皮素激动剂; 蛋白激酶 A 调节剂; 促肾上腺皮质激素-释放因子模拟物; 可卡因-和苯丙胺-调节转录物模拟物; 降钙素基因相关肽模拟物; 以及脂肪酸合酶抑制剂。

[0031] 为葡萄糖相关障碍如血糖升高、2 型糖尿病、X 综合征等提供有效治疗仍有其需要。为葡萄糖相关障碍提供有效治疗, 其也减缓或预防 2 型糖尿病的进展和/或发展, 也还存在需要。

发明内容

[0032] 本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的协同疗法的方法, 所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法, 该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物

[0033]



[0034] 其中环 A 和环 B 为以下之一:

[0035] (1) 环 A 为任选取代的不饱和单环杂环, 环 B 为任选取代的不饱和单环杂环、任选取代的不饱和稠合杂双环或任选取代的苯环; 或

[0036] (2) 环 A 为任选取代的苯环, 环 B 为任选取代的不饱和单环杂环, 或任选取代的不饱和稠合杂双环, 其中 Y 连接至所述稠合杂双环的杂环; 或

[0037] (3) 环 A 为任选取代的不饱和稠合杂双环, 其中所述糖部分 X-(糖) 和所述部分 -Y-(环 B) 两者均位于所述稠合杂双环的同一杂环上, 环 B 为任选取代的不饱和单环杂环、任选取代的不饱和稠合杂双环, 或任选取代的苯环;

[0038] X 为碳原子或氮原子; 以及

[0039] Y 为 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 为 1 或 2);

[0040] 或其可药用盐或其前药。

[0041] 本发明还涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的协同疗法的方法, 所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法, 该协同疗法包含 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0042] 本发明还涉及 (a) 式 (I) 化合物或其可药用盐与 (b) 二甲双胍或其可药用盐组合用于治疗 and 预防葡萄糖相关障碍。

[0043] 本发明还涉及 (a) 式 (I) 化合物或其可药用盐与 (b) 二甲双胍或其可药用盐和 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐组合用于治疗 and 预防葡萄糖相关障碍。

[0044] 本发明还涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的协同疗法的方法, 所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法, 该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐。

[0045] 本发明还涉及药物组合物, 所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 药用赋形剂。本发明的一个示例是通过将 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 药用赋形剂混合而制备的药物组合物。示例本发明的是制备药物组合物的方法, 该方法包括将 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 药用赋形剂进行混合。

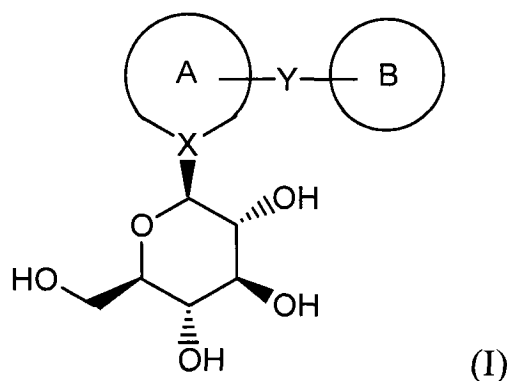
[0046] 本发明还涉及药物组合物, 所述药物组合物包含 (a) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 药用赋形剂。本发明的一个示例是通过将 (a) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 药用赋形剂混合而制备的药物组合物。示例本发明的是制备药物组合物的方法, 该方法包括将 (a) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 药用赋形剂进行混合。

[0047] 本发明还涉及药物组合物, 所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐、(c) 磺酰脲或其可药用盐和 (d) 药用赋形剂。本发明的一个示例是通过将 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐、(c) 磺酰脲或其可药用盐和 (d) 药用赋形剂混合而制备的药物组合物。示例本发明的是制备药物组合物的方法, 所述方法包括将 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐、(c) 磺酰脲或其可药用盐和 (d) 药用赋形剂进行混合。

具体实施方式

[0048] 本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法, 所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法, 该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物

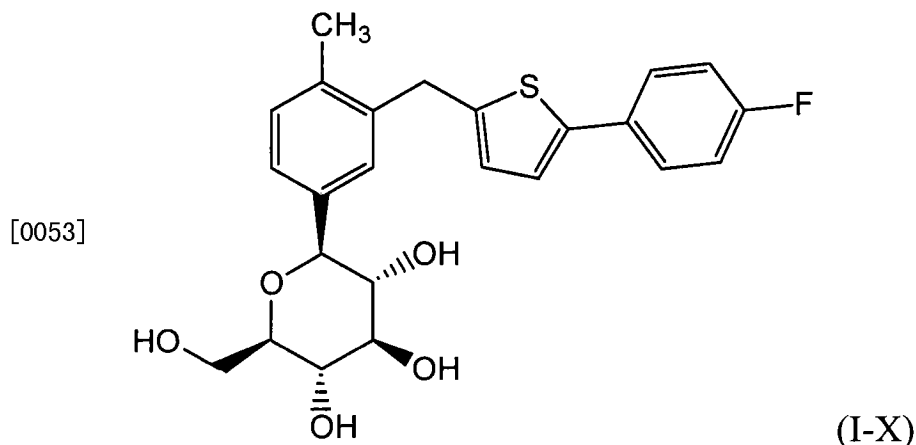
[0049]



[0050] 其中环 A、环 B、X 和 Y 是如本文所定义的；或其可药用盐。

[0051] 式 (I) 化合物显示具有针对钠依赖性葡萄糖转运蛋白如 SGLT2 的抑制活性。式 (I) 化合物显示具有针对哺乳动物物种的肠和肾脏中存在的钠依赖性葡萄糖转运蛋白的抑制活性，并且还显示具有血糖降低效果。式 (I) 化合物可根据如下文献中公开的方法制备：2005 年 10 月 20 日公布的 Nomura, S. 等人，美国专利公布 US 2005/0233988A1，将其以引用的方式并入本文。

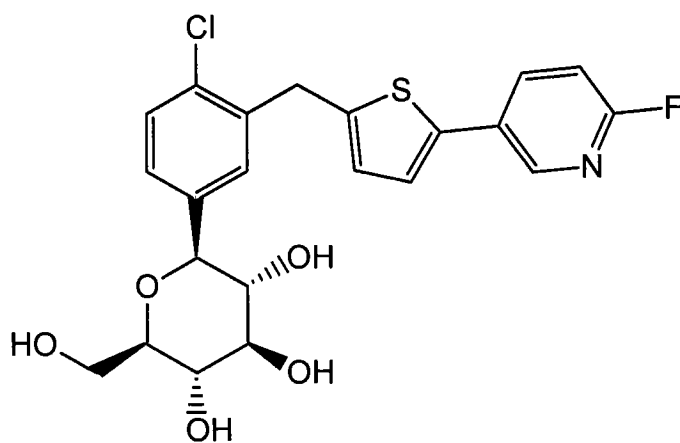
[0052] 在一个实施例中，本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法，所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法，该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-X) 化合物



或其可药用盐。在某些优选的实施例中，式 (I-X) 化合物为式 (I-X) 化合物的半水合物的晶体形式，如 WO 2008/069327 中所述，将该文献的公开内容以引用的方式全文并入本文。

[0054] 在另一个实施例中，本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法，所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法，该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-Y) 化合物

[0055]

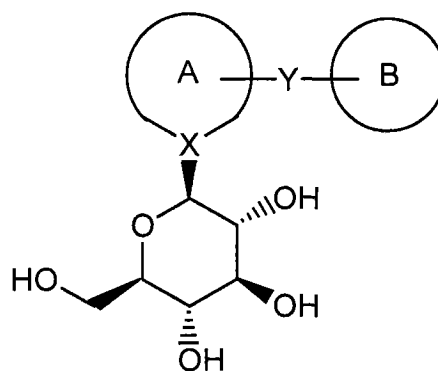


或其可药用盐。

(I-Y)

[0056] 本发明还涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物

[0057]



(I)

[0058] 其中环 A、环 B、X 和 Y 是如本文所定义的;或其可药用盐。在另一个实施例中,本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐和 (b) 式 (I-X) 化合物或其可药用盐。在另一个实施例中,本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐和 (b) 式 (I-Y) 化合物或其可药用盐。

[0059] 二甲双胍更特别是盐酸二甲双胍 (也以商品名 GLUCOPHAGE、RIOMET、FORTAMET、GLUMETZA、OBIMET、DIABEN、DIABEX、DIAFORMIN 等等为人所知) 为双胍类口服抗糖尿病药物。二甲双胍是针对 2 型糖尿病的一线疗法,特别是用于超重和肥胖的人。在美国和某些其他国家,二甲双胍 (例如,作为盐酸二甲双胍片剂) 的通常起始剂量为 500mg 每天两次或 850mg 每天一次,餐内给予。日剂量可以每周 500mg 或每 2 周 850mg 的增量增加,最多至每天总共 2000mg,以分剂量给予。2 周后还可将患者剂量自 500mg 每天两次逐步增高至 850mg 每天两次。对于需要另外的血糖控制的那些患者,可每天给予二甲双胍至 2550mg 的每日最大剂量。超过 2000mg 的剂量可耐受更好地每天三次餐内给予。优选地,二甲双胍或其可药用盐是盐酸二甲双胍。

[0060] 格列本脲 (也通称优降糖,并且进一步以商品名 DIABETA、GLYNASE、PRESTAB、MICRONASE 等等为人所知) 是磺酰脲类的口服抗糖尿病药。格列本脲用于治疗 II 型糖尿病,通过抑制胰 β 细胞中的 ATP 敏感性钾通道起作用。该抑制引起细胞膜去极化,去极化引起

电压依赖性钙通道打开,电压依赖性钙通道打开继而引起 β 细胞中胞内钙增加,其刺激胰岛素释放。格列本脲的起始剂量通常为 2.5mg 至 5mg (如果以微粉化格列本脲施用的话,则为 1.5gm 至 3mg),每日餐内服用。如果需要,格列本脲剂量可逐渐增加(以每周 2.5mg 或更少的增幅)最多至每天 20mg (或如果以微粉化格列本脲施用的话,最多至每天 12mg)。格列本脲也可与二甲双胍组合施用,其与二甲双胍的组合可以商品名 GLUCOVANCE 和 GLIBOMET 获得。

[0061] 本发明还涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐。

[0062] 在一个实施例中,本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-X) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐。

[0063] 在另一个实施例中,本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-Y) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐。

[0064] 本发明还涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 格列本脲。

[0065] 在另一个实施例中,本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-X) 化合物或其可药用盐和 (c) 格列本脲。

[0066] 在另一个实施例中,本发明涉及治疗和预防葡萄糖相关障碍的方法,所述方法包括给对其有需要的受试者施用治疗有效量的协同疗法,该协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-Y) 化合物或其可药用盐和 (c) 格列本脲。

[0067] 磺酰脲类是一类可通过刺激胰 β 细胞增加胰岛素产量,从而起到胰岛素促分泌素作用的药物化合物。磺酰脲类的首要作用机制是关闭 β 细胞质膜中的 ATP 敏感性钾通道,从而起始导致胰岛素释放的一连串事件。磺酰脲类的合适例子包括但不限于氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲等。通过咨询 PDR (Physician's Desk Reference (美国医生桌上参考手册)) 和 / 或包括该药剂的 FDA 要求的药物文献,本领域技术人员可容易地确定施用磺酰脲类的剂量和给药法。例如,氯磺丙脲(DIABINESE[®])的代表性剂量为 100-250mg 一天一次;妥拉磺脲(TOLINASE[®])的代表性剂量为 250mg 一天一次或一天两次;甲苯磺丁脲(ORINASE[®])的代表性剂量为 1000mg 一天两次或一天三次;格列美脲(AMARYL[®])的代表性剂量为 2mg 一天一次;格列吡嗪(GLUCOTROL[®])的代表性剂量为 5-10mg 一天一次或一天两次;以及格列本脲(DIABETA[®], MICRONASE[®])的代表性剂量为 2.5-5mg 一天一次或一天两次。

[0068] 在本发明的一个实施例中,磺酰脲选自氯磺丙脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲;其中所述磺酰脲以范围为约 100mg 至约 3000mg 的量或该范围内的任何量或范围存在(施用),优选以范围为约 100mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围存在(施用)。在本发明

的另一个实施例中,磺酰脲选自格列本脲、格列吡嗪和格列美脲;并且以范围为约 0.1mg 至约 50mg 的量或该范围内的任何量或范围存在,优选以范围为约 1.0mg 至约 50mg 的量存在,更优选以范围为约 2.0mg 至约 25mg 的量或该范围内的任何量或范围存在。

[0069] 在本发明的另一个实施例中,磺酰脲为格列本脲;其中格列本脲以范围为每天约 1.0mg 至约 20mg 的量或该范围内的任何量或范围存在;优选以范围为每天 2.5mg 至约 20mg 的量或该范围内的任何量或范围存在,更优选以范围为每天 2.5mg 至约 10mg 的量或该范围内的任何量或范围存在,更优选以范围为每天 2.5mg 至约 5mg 的量或该范围内的任何量或范围存在。

[0070] 本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的协同疗法,所述协同疗法包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐;和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐。本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的协同疗法,所述协同疗法包含 (a) 格列本脲;和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0071] 本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐;(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐。

[0072] 在一个实施例中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-X) 化合物或其可药用盐。在另一个实施例中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I-Y) 化合物或其可药用盐。在本发明的另一个实施例中,所述药物组合物是即释剂型。在本发明的另一个实施例中,所述药物组合物是延释剂型,其中所述剂型在范围为约 8 至约 24 小时或该范围内的任何量和范围的时间内释放一种或多种活性成分。

[0073] 在一个实施例中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I-X) 化合物或其可药用盐。在一个实施例中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I-Y) 化合物或其可药用盐。在本发明的另一个实施例中,所述药物组合物是即释剂型。在本发明的另一个实施例中,所述药物组合物是延释剂型,其中所述剂型在范围为约 8 至约 24 小时或该范围内的任何量和范围的时间内释放一种或多种活性成分。

[0074] 在一个实施例中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I-X) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐。在另一个实施例中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I-Y) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐。在本发明的另一个实施例中,所述药物组合物是即释剂型。在本发明的另一个实施例中,所述药物组合物是延释剂型,其中所述剂型在范围为约 8 至约 24 小时或该范围内的任何量和范围的时间内,优选在范围为约 8 至约 12 小时或该范围内的任何量和范围的时间内释放一种或多种活性成分。

[0075] 在一个实施例中,本发明涉及药物组合物,其中所述二甲双胍或其可药用盐为盐酸二甲双胍。在另一个实施例中,本发明涉及药物组合物,其中所述盐酸二甲双胍以范围为约 100mg 至约 2000mg,优选约 250mg 至约 2000mg,优选约 250mg 至约 1000mg 的剂量,或所述范围内的任何量或范围存在。在另一个实施例中,本发明涉及药物组合物,其中所述盐酸二甲双胍以选自 250mg、500mg、750mg、850mg、1000mg、1700mg 和 2000mg 的剂量存在。

[0076] 在另一个实施例中,本发明涉及药物组合物,其中所述格列本脲以范围为约 1.0mg

至约 20.0mg, 优选约 2.5mg 至约 20.0mg, 更优选约 2.5mg 至约 10.0mg 的剂量, 或所述范围内的任何量或范围存在。在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中所述格列本脲以选自 1.0、1.5、2.5、5.0、7.5、10、12.5、15 和 20mg 的剂量存在。

[0077] 在一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中所述式 (I) 化合物或其可药用盐选自式 (I-X) 化合物或其可药用盐; 和式 (I-Y) 化合物或其可药用盐。在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中式 (I) 化合物或其可药用盐为式 (I-X) 化合物或其可药用盐。

[0078] 在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中式 (I-X) 化合物或其可药用盐以范围为约 1mg 至约 500mg, 优选约 1mg 至约 300mg, 优选约 25mg 至约 300mg 的剂量, 或所述范围内的任何量或范围存在。在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中式 (I-X) 化合物或其可药用盐以范围为约 25mg 至约 300mg 的剂量, 优选选自 50mg、100mg、150mg、200mg 和 300mg 的剂量存在。

[0079] 在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中式 (I-Y) 化合物或其可药用盐以范围为约 1mg 至约 500mg, 优选约 1mg 至约 100mg, 优选约 1mg 至约 50mg 的剂量, 或所述范围内的任何量或范围存在。在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 其中式 (I-Y) 化合物或其可药用盐以选自 1mg、5mg、10mg、25mg、50mg 和 100mg 的剂量存在。

[0080] 在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 所述药物组合物包含:

[0081] (a) 二甲双胍或其可药用盐;

[0082] (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐, 其选自式 (I-X) 化合物或其可药用盐; 和式 (I-Y) 化合物或其可药用盐;

[0083] 其中所述二甲双胍或其可药用盐以范围为约 100mg 至约 2000mg, 优选约 500mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围存在; 并且

[0084] 其中式 (I) 化合物或其可药用盐以范围为约 1mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围 (优选以范围为约 1mg 至约 500mg 的量或该范围内的任何量或范围, 更优选以范围为约 10mg 至约 300mg 的量或该范围内的任何量或范围) 存在。

[0085] 在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 所述药物组合物包含:

[0086] (a) 格列本脲; 其中格列本脲以范围为约 1.0mg 至约 20mg 的量, 优选范围为约 2.5mg 至约 20mg 的量或该范围内的任何量或范围存在; 和

[0087] (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐 (其中式 (I) 化合物或其可药用盐选自式 (I-X) 化合物或其可药用盐; 和式 (I-Y) 化合物或其可药用盐); 其中式 (I) 化合物或其可药用盐以范围为约 1mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围 (优选以范围为约 1mg 至约 500mg 的量或该范围内的任何量或范围, 更优选以范围为约 10mg 至约 300mg 的量或该范围内的任何量或范围) 存在。

[0088] 在本发明的一个实施例中, 式 (I) 化合物是式 (I-X) 化合物并且以范围为约 1mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围, 优选以范围为约 50mg 至约 300mg 的量或该范围内的任何量或范围存在。在本发明的另一个实施例中, 式 (I) 化合物是式 (I-Y) 化合物并且在药物组合物中以范围为约 1mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围存在, 优选以范围为约 1mg 至约 100mg 的量或该范围内的任何量或范围存在, 更优选以范围为约 10mg 至约 50mg 的量或该范围内的任何量或范围存在。

[0089] 在另一个实施例中, 本发明涉及药物组合物, 所述药物组合物包含:

[0090] (a) 二甲双胍或其可药用盐；其中所述二甲双胍或其可药用盐以范围为约 100mg 至约 2000mg，优选约 500mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围存在；

[0091] (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐（其中式 (I) 化合物选自式 (I-X) 化合物或其可药用盐；和式 (I-Y) 化合物或其可药用盐）；其中式 (I) 化合物或其可药用盐以范围为约 1mg 至约 1000mg 的量或该范围内的任何量或范围（优选以范围为约 1mg 至约 500mg 的量或该范围内的任何量或范围，更优选以范围为约 10mg 至约 300mg 的量或该范围内的任何量或范围）存在；和

[0092] (c) 格列本脲；其中格列本脲以范围为约 1.0mg 至约 20mg 的量，优选范围为约 2.5mg 至约 20mg 的量或该范围内的任何量或范围存在。

[0093] 在一个实施例中，本发明涉及药物组合物，所述组合物包含 (a) 盐酸二甲双胍；(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐，其选自式 (I-X) 化合物或其可药用盐；和式 (I-Y) 化合物或其可药用盐；和一种或多种药用赋形剂。药用赋形剂包括但不限于崩解剂、粘合剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂、着色剂、增塑剂、包衣剂等等。更具体地讲，合适的药用赋形剂包含一种或多种如下物质：(i) 稀释剂如乳糖、微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉等等；(ii) 粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮（如 POVIDONE）、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素（如 METHOCEL™ E-5）等等；(iii) 崩解剂如羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮等；(iv) 润湿剂如表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯 20 等；(v) 润滑剂如硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、滑石等；(vi) 流动促进剂或助流剂如胶态二氧化硅、滑石等；和已知可用于制备药物组合物的其他赋形剂。另外的合适药用赋形剂以及它们的性质可见于诸如 Handbook of Pharmaceutical Excipients, R. C. Rowe, P. J. Sheskey & P. J. Weller (编辑)，第四版 (Pharmaceutical Press, a Division of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 出版) 之类的教科书中。在另一个实施例中，本发明涉及上述药物组合物，其还包含磺酰脲或其可药用盐。

[0094] 用于本发明的药物组合物的填充剂或稀释剂包括通常用于配制药物制剂的填充剂或稀释剂。用于根据本发明的用途的填充剂或稀释剂的例子包括但不限于糖类如乳糖、右旋糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、淀粉和糖衍生物、多糖类（包括葡聚糖结合剂和麦芽糖糊精）、多元醇（包括甘露糖醇、木糖醇及山梨醇）、环糊精、碳酸钙、碳酸镁、微晶纤维素以及它们的组合等。

[0095] 用于本发明的药物组合物的粘合剂包括通常用于配制药物制剂的粘合剂。用于根据本发明的用途的粘合剂的例子包括但不限于纤维素衍生物（包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠）、二醇、蔗糖、右旋糖、玉米糖浆、多糖（包括阿拉伯树胶、黄蓍胶、瓜尔胶、海藻酸盐和淀粉）、玉米淀粉、预胶凝淀粉、改性玉米淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯、聚乙二醇、它们的组合等等。

[0096] 用于本发明的药物组合物的崩解剂包括通常用于配制药物制剂的崩解剂。用于根据本发明的用途的崩解剂的例子包括但不限于淀粉和交联淀粉、纤维素和聚合物以及它们的组合等等。代表性的崩解剂包括微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、藻酸、藻酸钠、交联聚维酮、纤维素、琼脂及相关胶、羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、马铃薯淀粉、羧甲基淀粉钠、Veegum HV、甲基纤维素、琼脂、膨润土、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素、藻酸、瓜尔胶以及它们的组合等等。

[0097] 用于本发明的药物组合物的润滑剂、助流剂或抗粘着剂包括通常用于配制药物制剂的润滑剂、助流剂和抗粘着剂。用于根据本发明的用途的例子包括但不限于碳酸镁、十二烷基硫酸镁、硅酸钙、滑石、热解法二氧化硅以及它们的组合等等。其他可用的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、苯甲酸钠、胶态二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、矿物油、氢化植物油、蜡、甘油二十二烷酸酯、聚乙二醇以及它们的组合等等。

[0098] 用于本发明的药物组合物的表面活性剂包括通常用于配制药物制剂的表面活性剂。用于根据本发明的用途的表面活性剂的例子包括但不限于通常用于配制药物制剂的离子型和非离子型表面活性剂或润湿剂，如乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、山梨醇酐脂肪酸酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、甘油二酯或其聚氧乙烯衍生物、多库酯钠、十二烷基硫酸钠、胆酸或其衍生物、卵磷脂、磷脂、它们的组合等等。

[0099] 其他在药物组合物中常用作赋形剂的聚合物包括但不限于甲基纤维素 (MC)、乙基纤维素 (EC)、羟乙基纤维素 (HEC)、甲基羟乙基纤维素 (MHEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠 (NaCMC) 等等。

[0100] 药物组合物可还包含抗氧化剂和螯合剂。例如，药物制剂可包含丁基化羟基苯甲醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、没食子酸丙酯 (PG)、焦亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、焦亚硫酸钾、乙二胺四乙酸二钠 (乙二胺四乙酸；也称为依地酸二钠)、EDTA、酒石酸、柠檬酸、一水合柠檬酸和亚硫酸钠。

[0101] 所述药物组合物可还任选包含一种或多种流动调节剂 (助流剂)。流动调节剂可以粉末或颗粒的形式存在并被掺合以便增加组合物在生产过程中，特别是在通过压制粉末或颗粒生产片剂的制备过程中的流动性。可采用的流动调节剂包括但不限于高度分散的二氧化硅 (Aerosil) 或干淀粉。

[0102] 本领域技术人员将容易认识到可选择适当的药用赋形剂使得它们与其他赋形剂相容并且不与药物化合物 (活性成分) 结合或引起药物降解。

[0103] 片剂组合物可还任选包含包衣剂。合适的包衣剂包括但不限于成膜聚合物例如来自如下群组的那些：纤维素衍生物、糊精、淀粉、天然胶 (例如阿拉伯树胶、黄原胶、海藻酸盐)、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其衍生物例如 **Eudragit[®]**；可通过多种常规制药方法例如薄膜涂覆将这些物质作为溶液或悬浮液涂敷至片剂。包衣剂通常作为溶液 / 悬浮液涂敷，所述的溶液 / 悬浮液除了存在的任何成膜聚合物外，还可包含一种或多种助剂如亲水剂、增塑剂、表面活性剂、染料和白色颜料例如二氧化钛。

[0104] 在本发明的某些实施例中，药物组合物优选包含约 5 重量%至约 50 重量%之间的稀释剂 (相对于组合物或组合物层的总重量而言)，更优选约 5 重量%至约 25 重量%之间的稀释剂，还更优选约 7%的稀释剂。

[0105] 在本发明另外的实施例中，药物组合物优选包含约 1 重量%至约 10 重量%之间的粘合剂 (相对于组合物或组合物层的总重量而言)，更优选约 3 重量%至约 5 重量%之间的粘合剂，还更优选约 4%的粘合剂。

[0106] 在本发明另外的实施例中，药物组合物优选包含约 1 重量%至约 10 重量%之间的崩解剂 (相对于组合物或组合物层的总重量而言)，更优选约 2 重量%至约 5 重量%之间的

崩解剂,还更优选约 3%的崩解剂。

[0107] 在本发明另外的实施例中,药物组合物优选包含约 0 重量%至约 5 重量%之间的润湿剂(相对于组合物或组合物层的总重量而言),更优选约 0.1 重量%至约 2 重量%之间的润湿剂,还更优选约 0.3%的润湿剂。

[0108] 在本发明另外的实施例中,药物组合物优选包含约 0 重量%至约 3 重量%之间的润滑剂(相对于组合物或组合物层的总重量而言),更优选约 0.1 重量%至约 2 重量%之间的润滑剂,还更优选约 0.5%的润滑剂。

[0109] 定义

[0110] 术语“卤素原子”或“卤素”意指氯、溴、氟和碘,氯和氟是优选的。

[0111] 术语“烷基”意指具有 1 至 12 个碳原子的直链或支链饱和一价烃链。优选具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基,更优选具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。其例子为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基以及它们的多种支链异构体。此外,如有必要,烷基还可任选且独立地被 1 至 4 个下面列出的取代基取代。

[0112] 术语“亚烷基基团”或“亚烷基”意指具有 1 至 12 个碳原子的直链或支链二价饱和和烃链。优选具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链亚烷基,更优选具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链亚烷基。它们的例子是亚甲基、亚乙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基等。如有必要,亚烷基还可任选以与上述“烷基”相同的方式被取代。当如上定义的亚烷基连接在苯环的两个不同碳原子上时,它们与其所连的碳原子合一起形成稠合的五元、六元或七元碳环,并且可任选被下文定义的一个或多个取代基取代。

[0113] 术语“烯基”意指具有 2 至 12 个碳原子和至少一个双键的直链或支链一价烃链。优选的烯基为具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链烯基,更优选具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链烯基。它们的例子是乙烯基、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、3-十一碳烯基、4-十二碳烯基、4,8,12-十四碳三烯基等。如有必要,烯基可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0114] 术语“亚烯基”意指具有 2 至 12 个碳原子和至少一个双键的直链或支链二价烃链。优选具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链亚烯基,更优选具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链亚烯基。其例子为亚戊烯基、亚丙烯基、亚丁二烯基等。如有必要,亚烷基可任选地被 1 至 4 个下述取代基取代。当如上定义的亚烯基连接在苯环的两个不同碳原子上时,它们与其所连的碳原子一起形成稠合的五元、六元或七元碳环(如,稠合的苯环),并且可任选地被一个或多个下文定义的取代基取代。

[0115] 术语“炔基”意指具有至少一个三键的直链或支链一价烃链。优选的炔基为具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链炔基,更优选具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链炔基。其例子为 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、3-十一碳炔基、4-十二碳炔基等。如有必要,炔基可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0116] 术语“环烷基”意指具有 3 至 12 个碳原子的单环或二环单价饱和烃环,并且更优选具有 3 至 7 个碳原子的单环饱和烃基。其例子为单环烷基和双环烷基如环丙基、环丁基、

环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基等。如有必要,这些基团可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。环烷基可任选与饱和烃环或不饱和烃环(如有必要,所述饱和烃环和不饱和烃环在环内可任选含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)稠合,并且稠合的饱和烃环和稠合的不饱和烃环可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0117] 术语“亚环烷基”意指具有 3 至 12 个碳原子的单环或二环二价饱和烃环,并优选具有 3 至 6 个碳原子的单环饱和烃基。其例子为单环亚烷基和双环亚烷基如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基等。如有必要,这些基团可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。此外,亚环烷基可任选与饱和烃环或不饱和烃环(如有必要,所述饱和烃环和不饱和烃环的环内可任选含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)稠合,并且稠合的饱和烃环和不饱和烃环可任选且独立地被 1 至 4 个下文提及的取代基取代。

[0118] 术语“环烯基”意指具有 4 至 12 个碳原子以及具有至少一个双键的单环或二环单价不饱和烃环。优选的环烯基为具有 4 至 7 个碳原子的单环不饱和烃基。其例子为单环烯基如环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基等。如有必要,这些基团可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。此外,环烯基可任选与饱和烃环或不饱和烃环(如有必要,所述饱和烃环和不饱和烃环的环内可任选含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)稠合,并且稠合的饱和烃环和不饱和烃环可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0119] 术语“环炔基”意指具有 6 至 12 个碳原子以及具有至少一个三键的单环或二环不饱和烃环。优选的环炔基为具有 6 至 8 个碳原子的单环不饱和烃基。其例子为单环的炔基,如环辛炔基、环癸炔基。如有必要,这些基团可任选被 1 至 4 个下述取代基取代。此外,环炔基可任选且独立地与饱和烃环或不饱和烃环(如有必要,所述饱和烃环和不饱和烃环的环内可任选含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)稠合,并且稠合的饱和烃环或不饱和烃环可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0120] 术语“芳基”意指具有 6 至 10 个碳原子的单环或二环的单价芳族烃基。其例子为苯基、萘基(包括 1-萘基和 2-萘基)。如有必要,这些基团可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。此外,芳基可任选与饱和烃环或不饱和烃环(如有必要,所述饱和烃环和不饱和烃环的环内可任选含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂)稠合,并且稠合的饱和烃环或不饱和烃环可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0121] 术语“不饱和单环杂环”意指含有 1-4 个杂原子(独立地选自氮原子、氧原子和硫原子)的不饱和烃环,并且优选的不饱和单环杂环为含有 1-4 个杂原子(独立地选自氮原子、氧原子和硫原子)的 4 元至 7 元饱和或不饱和的烃环。其例子为吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、4,5-二氢噁唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、三唑、四唑等。其中,吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、噁唑和噻唑可优选使用。如有必要,“不饱和单环杂环”可任选且独立地被 1 至 4 个下述取代基取代。

[0122] 术语“不饱和稠合杂二环”意指由与上述不饱和单环杂环稠合的饱和或不饱和烃环构成的烃环,其中如有必要,所述饱和烃环和所述不饱和烃环在环内可任选含有氧原子、氮原子、硫原子、SO 或 SO₂。“不饱和稠合杂二环”包括例如苯并噻吩、吲哚、四氢苯并噻吩、苯并呋喃、异喹啉、噻吩并噻吩、噻吩并吡啶、喹啉、吲哚啉、异吲哚啉、苯并噻唑、苯并噁唑、吡唑、二氢异喹啉等。另外,“杂环”还包括它们可能的 N- 或 S- 氧化物。

[0123] 术语“杂环基”意指上文提及的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环的单价基团,

以及上文提及的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环的饱和形式的单价基团。如有必要，杂环基可被 1 至 4 个下文提及的取代基任选且独立地取代。

[0124] 术语“烷酰基”意指甲酰基和由“烷基”与羰基键合而形成的基团。

[0125] 术语“烷氧基”意指由“烷基”与氧原子键合而形成的基团。

[0126] 上述每个基团的取代基包括例如卤素原子（例如氟、氯、溴、碘）、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、环炔氧基、芳氧基、杂环氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、环烷氧基羰基、环烯氧基羰基、环炔氧基羰基、芳氧基羰基、杂环氧基羰基、烷酰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、环烷基羰氧基、环烯基羰氧基、环炔基羰氧基、芳基羰氧基、杂环基羰氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、环烷硫基、环烯硫基、环炔硫基、芳硫基、杂环硫基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧基羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、单-或二-芳基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基和杂环基磺酰基。上述各基团都可任选被这些取代基取代。

[0127] 此外，诸如卤代烷基、卤代低级烷基、卤代烷氧基、卤代低级烷氧基、卤代苯基或卤代杂环基之类的术语意指烷基、低级烷基、烷氧基、低级烷氧基、苯基或杂环基（下文称为烷基等）分别被一个或多个卤素原子取代。优选的是被 1 至 7 个卤素原子取代的烷基等，且更优选的是被 1 至 5 个卤素原子取代的烷基等。同样地，诸如羟烷基、羟基-低级烷基、羟基烷氧基、羟基-低级烷氧基和羟苯基之类的术语意指被一个或多个羟基取代的烷基等。优选的是被 1 至 4 个羟基取代的烷基等，且更优选的是被 1 至 2 个羟基取代的烷基等。此外，诸如烷氧基烷基、低级烷氧基烷基、烷氧基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、烷氧基烷氧基、低级烷氧基烷氧基、烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、烷氧基苯基和低级烷氧基苯基之类的术语意指被一个或多个烷氧基取代的烷基等。优选的是被 1 至 4 个烷氧基取代的烷基等，更优选的是被 1 至 2 个烷氧基取代的烷基等。

[0128] 单独使用或作为其他基团的一部分的术语“芳烷基”和“芳基烷氧基”是指具有芳基取代基的上述烷基和烷氧基。

[0129] 除非另有定义，否则用于本说明书中的化学式定义的术语“低级”意指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链碳链。更优选地，其意指具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链碳链。

[0130] 本发明的任选取代的不饱和单环杂环的例子包括可任选被 1-5 个取代基取代的不饱和单环杂环，所述取代基选自：卤素原子、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环亚烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、环炔氧基、芳氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、环烷氧基羰基、环烯氧基羰基、环炔氧基羰基、芳氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基

基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、环烷硫基、环烯硫基、环炔硫基、芳基硫基、杂环基硫基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧基羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、单-或二-芳基氨甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基以及杂环基磺酰基,其中每个取代基还可任选被这些取代基取代。

[0131] 本发明的任选取代的不饱和稠合杂二环的例子包括可任选被 1-5 个取代基取代的不饱和稠合杂二环,所述取代基选自:卤素原子、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、磺基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环亚烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、环炔氧基、芳氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、环烷氧基羰基、环烯氧基羰基、环炔氧基羰基、芳氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、环烷硫基、环烯硫基、环炔硫基、芳基硫基、杂环基硫基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧基羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、单-或二-芳基氨甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基以及杂环基磺酰基,其中每个取代基还可任选被这些取代基取代。

[0132] 本发明中可任选取代的苯环的例子包括可任选被 1 至 5 个选自下列基团的取代基取代的苯环:卤素原子、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、磺酸基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环炔基、芳基、杂环基、烷氧基、链烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环链烯氧基、环炔氧基、芳氧基、杂环基氧基、烷酰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、环烯基羰基、环炔基羰基、芳基羰基、杂环基羰基、烷氧基羰基、链烯氧基羰基、炔氧基羰基、环烷氧基羰基、环链烯氧基羰基、环炔氧基羰基;芳氧基羰基、杂环基氧基羰基、烷酰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、环烷基羰基氧基、环烯基羰基氧基、环炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂环基羰基氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、环烷硫基、环烯硫基、环炔硫基、芳硫基、杂环硫基、氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-烷酰基氨基、单-或二-烷氧基羰基氨基、单-或二-芳基羰基氨基、烷基亚磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基亚磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、单-或二-芳基氨甲酰基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、环烯基亚磺酰基、环炔基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂环基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、环烯基磺酰基、环炔基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基磺酰基、亚烷基、亚烷氧基、亚烷基二氧基和亚烯基,其中各取代基可任选进一步被这些取代基取代。此外,该可任选取代的苯环的例子包括被亚烷基取代而与所连接的碳原子一起形成稠合碳环的苯环,还包括被亚烯基取代而与所连接

的碳原子一起形成稠合碳环如稠合苯环的苯环。

[0133] 任选取代的不饱和单环杂环的优选例子包括可任选被 1 至 3 个取代基取代的不饱和单环杂环,所述取代基选自:卤素原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基和氧代基。

[0134] 可任选取代的不饱和稠合杂双环的优选例子包括可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和稠合杂双环:卤素原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基和氧代基。

[0135] 可任选取代的苯环的优选例子包括可被 1 至 3 个选自下列基团的取代基任选取代的苯环:卤素原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂环基、亚烷基、亚烷氧基、亚烷基二氧基和亚烯基。

[0136] 优选地,可任选取代的不饱和单环杂环为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和单环杂环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基和氧代基;

[0137] 可任选取代的不饱和稠合杂双环为可被 1 至 3 个选自下列基团的取代基任选取代的不饱和稠合杂双环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基-氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基和氧代基;并且

[0138] 可任选取代的苯环为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的苯环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基和亚烯基;

[0139] 其中上述各个位于不饱和单环杂环、不饱和稠合杂二环及苯环上的取代基可进一步被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素原子、羟基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、烷氧羰基、苯基、

亚烷氧基、亚烷基二氧基、氧代基、氨甲酰基和单-或二-烷基氨甲酰基。

[0140] 优选地,任选取代的不饱和单环杂环为可任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环:卤素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、苯基、杂环基及氧代基;

[0141] 可任选取代的不饱和稠合杂双环为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和稠合杂双环:卤素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、苯基、杂环基及氧代基;并且

[0142] 可任选取代的苯环为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的苯环:卤素原子、氰基、烷基、烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、烷氧羰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、苯基、杂环基、亚烷基及亚烯基;

[0143] 其中上述各个位于不饱和单环杂环、不饱和稠合杂双环及苯环上的取代基可进一步被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、羟基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷氧基、烷氧羰基、氨甲酰基和单或二-烷基氨甲酰基。

[0144] 在本发明的一个优选的实施例中,在式 (I) 化合物中,

[0145] (1) 环 A 为任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基和氧代基,并且

[0146] 环 B 为各自可任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环、不饱和稠合杂二环或苯环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基和亚烯基;

[0147] (2) 环 A 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的苯环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基和亚烯基,并且

[0148] 环 B 为各自可任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基和氧代基;以及

[0149] (3) 环 A 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和稠合杂双环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、

烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基和氧代基,并且

[0150] 环 B 为各自可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和单环杂环、不饱和稠合杂双环或苯环:卤素原子、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、烷氧基、烷酰基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、氨磺酰基、单-或二-烷基氨磺酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷基磺酰基氨基、苯基、苯氧基、苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基、杂环基、亚烷基和氧代基;

[0151] 其中上述各个位于环 A 和环 B 上的取代基可进一步被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代:卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷酰基、单-或二-烷基氨基、羧基、羟基、苯基、亚烷基二氧基、亚烷氧基、烷氧羰基、氨甲酰基和单-或二-烷基氨甲酰基。

[0152] 在本发明的另一个优选实施例中,在式 (I) 化合物中,环 A 和环 B 为

[0153] (1) 环 A 为可任选被以下基团取代的不饱和单环杂环:卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或氧代基,环 B 为 (a) 可任选被以下基团取代的苯环:卤素原子;氰基;低级烷基;卤代低级烷基;低级烷氧基;卤代低级烷氧基;单-或二-低级烷基氨基;可任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基;或者可任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的杂环基;(b) 可任选被以下基团取代的不饱和单环杂环:卤素原子;氰基;低级烷基;卤代低级烷基;低级烷氧基;卤代低级烷氧基;单-或二-低级烷基氨基;可任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基;以及可任选被选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基的基团取代的杂环基;或者 (c) 可任选被以下基团取代的不饱和稠合杂二环:卤素原子;氰基;低级烷基;卤代低级烷基;低级烷氧基;卤代低级烷氧基;单-或二-低级烷基氨基;可被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基;以及可任选被选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基的基团取代的杂环基;

[0154] (2) 环 A 为可任选被以下基团取代的苯环:卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、苯基或低级亚烯基,环 B 为 (a) 可任选被以下基团取代的不饱和单环杂环:卤素原子;氰基;低级烷基;卤代低级烷基;苯基-低级烷基;低级烷氧基;卤代低级烷氧基;单-或二-低级烷基氨基;可任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基或氨甲酰基取代的苯基;或者可任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基或氨甲酰基取代的杂环基;(b) 可任选被选自以下的基团取代的不饱和稠合杂二环:卤素原子;氰基;低级烷基;卤代低级烷基;苯基-低级烷基;低级烷氧基;卤代低级烷氧基;单-或二-低级烷基氨基;可被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基;以及可任选被选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、或单-或二-低级烷基氨基的基团取代的杂环基;或者

[0155] (3) 环 A 为可被卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或氧代基任选取

代的不饱和稠合杂双环,环B为(a)可被选自下列的基团任选取代的苯环:卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基;可被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基任选取代的苯基;以及可被选自下列的基团任选取代的杂环基:卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基;或(b)可被下列基团任选取代的不饱和单环杂环:卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基;可被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基任选取代的苯基;或可被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基任选取代的杂环基;或(c)可被选自下列的基团任选取代的不饱和稠合杂双环:卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基;可被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基取代的苯基;以及可被选自下列的基团任选取代的杂环基:卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或单-或二-低级烷基氨基。

[0156] 在另一个优选的实施例中,在式(I)化合物中,Y为 $-\text{CH}_2-$ 且连接于环A的3-位置,而X则位于1-位置,环A为被1至3个选自下列基团的取代基取代的苯环:低级烷基、卤代低级烷基、卤素原子、低级烷氧基、苯基和低级亚烯基,环B为各自被1至3个选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂双环:低级烷基、卤代低级烷基、苯基-低级烷基、卤素原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、低级亚烷基二氧基苯基、低级亚烷氧基苯基、单-或二-低级烷基氨基苯基、氨甲酰基苯基、单-或二-低级烷基氨甲酰基苯基、杂环基、卤代杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基、低级烷氧基杂环基、单-或二-低级烷基氨基杂环基、氨甲酰基杂环基以及单-或二-低级烷基氨甲酰基。

[0157] 在另一个更优选的实施例中,在式(I)化合物中,Y为 $-\text{CH}_2-$ 且连接于环A的3-位置,而X则位于1-位置,环A为可被1至3个选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环:低级烷基、卤素原子、低级烷氧基和氧代基,环B为可被1至3个选自下列基团的取代基取代的苯环:低级烷基、卤代低级烷基、卤素原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤代苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、杂环基、卤代杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基和低级烷氧基杂环基。

[0158] 此外,在另一个优选的实施例中,在式(I)化合物中,Y为 $-\text{CH}_2-$ 且连接于环A的3-位置,而X则位于1-位置,环A为可被1至3个选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环:低级烷基、卤素原子、低级烷氧基和氧代基,环B为各自可被1至3个选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环:低级烷基、卤代低级烷基、卤素原子、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤代苯基、氰基苯基、低级烷基苯基、卤代低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、卤代低级烷氧基苯基、杂环基、卤代杂环基、氰基杂环基、低级烷基杂环基以及低级烷氧基杂环基。在本发明一个更优选的实施例中,X为碳原子且Y为 $-\text{CH}_2-$ 。

[0159] 另外,在另一个优选的实施例中,在式(I)化合物中,环A和环B为

[0160] (1) 环A为可任选被1至3个独立选自下列基团的取代基取代的苯环:卤素原子、被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷基、任选被卤素原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯基和低级亚烯基,并且

[0161] 环 B 为各自可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂双环：卤素原子；被卤素原子、低级烷氧基或苯基任选取代的低级烷基；被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基；环烷基；环烷氧基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基或氨基甲酰基任选取代的苯基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基或氨基甲酰基任选取代的杂环基；以及氧代基，

[0162] (2) 环 A 为可任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环：卤素原子、任选被低级烷氧基取代的低级烷基、任选被卤素原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基和氧代基，并且

[0163] 环 B 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的苯环：卤素原子；被卤素原子、低级烷氧基或苯基任选取代的低级烷基；被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基；环烷基；环烷氧基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基任选取代的苯基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基任选取代的杂环基；低级亚烷基；

[0164] (3) 环 A 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和单环杂环：卤素原子、被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷基、被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基和氧代基，

[0165] 环 B 为各自可任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环：卤素原子；任选被卤素原子、低级烷氧基或苯基取代的低级烷基；任选被卤素原子或低级烷氧基取代的低级烷氧基；环烷基；环烷氧基；任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基；任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的杂环基；和氧代基；

[0166] (4) 环 A 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和稠合杂双环：卤素原子、被低级烷氧基任选取代的低级烷基、被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基和氧代基，

[0167] 环 B 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的苯环：卤素原子；被卤素原子、低级烷氧基或苯基任选取代的低级烷基；被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基；环烷基；环烷氧基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基任选取代的苯基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基任选取代的杂环基；和低级亚烷基；或

[0168] (5) 环 A 为可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和单环杂环：卤素原子、被低级烷氧基任选取代的低级烷基、被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基、环烷基、环烷氧基和氧代基，

[0169] 环 B 为各自可被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基任选取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂双环：卤素原子；被卤素原子、低级烷氧基或苯基任选取代的低级烷基；被卤素原子或低级烷氧基任选取代的低级烷氧基；环烷基；环烷氧基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基任选取代的苯基；被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基任选取代的杂环基；和氧代基。

[0170] 在本发明的另一个优选的实施例中，在式 (I) 化合物中，Y 连接于环 A 的 3- 位置，

而 X 位于 1- 位置, 环 A 为可任选被下列取代基取代的苯环: 卤素原子、任选被卤素原子取代的低级烷基、低级烷氧基或苯基, 环 B 为可任选被 1 至 3 个独立选自下列基团的取代基取代的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环: 卤素原子; 任选被卤素原子或苯基取代的低级烷基; 低级烷氧基; 任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基取代的苯基; 任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基; 和氧代基。

[0171] 在本发明的另一个优选的实施例中, 在式 (I) 化合物中, Y 连接于环 A 的 3- 位置, 而 X 位于 1- 位置, 环 A 为可被选自下列的取代基任选取代的不饱和单环杂环: 卤素原子、低级烷基和氧代基, 环 B 为可被选自下列基团的取代基任选取代的苯环: 卤素原子; 被卤素原子或苯基任选取代的低级烷基; 低级烷氧基; 被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基任选取代的苯基; 被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基任选取代的杂环基; 以及低级亚烷基。

[0172] 不饱和单环杂环的优选例子包括 5- 或 6- 元不饱和杂环, 其含有 1 或 2 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子。更具体地讲, 优选为呋喃、噻吩、咪唑、异咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、二氢异咪唑、二氢吡啶和四唑。优选的不饱和稠合杂双环包括 9- 或 10- 元不饱和稠合杂环, 其含有 1 至 4 个独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子。更具体地讲, 优选为二氢吡啶、异吡啶、苯并噻吩、苯并咪唑、吡啶、吡唑、喹啉、异喹啉、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩并噻吩和二氢异喹啉。

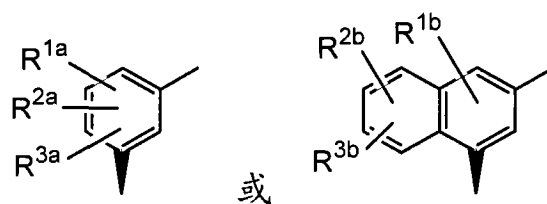
[0173] 在一个更优选的实施例中, 在式 (I) 化合物中, 环 A 为可被选自下列基团的取代基任选取代的苯环: 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和苯基, 环 B 为选自下列基团的杂环: 噻吩、呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩和苯并噻唑, 其中该杂环可被选自下列组的取代基任选取代: 卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、苯基 - 低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、苯基、卤代苯基、低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、噻吩基、卤代噻吩基、吡啶基、卤代吡啶基和噻唑基。

[0174] 在又一优选的实施例中, 在式 (I) 化合物中, Y 为 $-\text{CH}_2-$, 环 A 为选自下列基团的不饱和单环杂环或不饱和稠合杂二环: 噻吩、二氢异喹啉、二氢异咪唑、三唑、吡唑、二氢吡啶、二氢吡啶、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉和异吡啶, 其中该杂环可任选被选自下列的取代基取代: 卤素原子、低级烷基和氧代基, 环 B 为可任选被选自下列组的取代基取代的苯环: 卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤代低级烷氧基。

[0175] 在进一步优选的实施例中, 在式 (I) 化合物中, 环 A 为被卤素原子或低级烷基取代的苯环, 环 B 为被苯基或杂环基取代的噻吩基, 其中所述苯基和杂环基被 1 至 3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤代低级烷氧基的取代基取代。

[0176] 另外, 在本发明的另一方面, 式 (I) 化合物的优选例子包括这样的化合物: 其中环 A 为

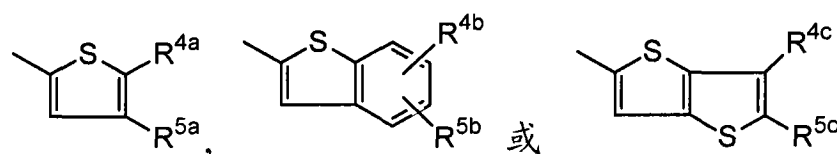
[0177]



[0178] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 各自独立为氢原子、卤素原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、苯基、苯基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或苯基磺酰基, 并且

[0179] 环 B 为

[0180]



[0181] 其中 R^{4a} 和 R^{5a} 各自独立为氢原子; 卤素原子; 羟基; 烷氧基; 烷基; 卤代烷基; 卤代烷氧基; 羟烷基; 烷氧基烷基; 苯基烷基; 烷氧基烷氧基; 羟基烷氧基; 烯基; 炔基; 环烷基; 亚环烷基甲基; 环烯基; 环烷氧基; 苯氧基; 苯基烷氧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二-烷基氨基; 烷酰基氨基; 羧基; 烷氧羰基; 氨甲酰基; 单-或二-烷基氨甲酰基; 烷酰基; 烷基磺酰基氨基; 苯基磺酰基氨基; 烷基亚磺酰基; 烷基磺酰基; 苯基磺酰基; 被卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、亚烷基二氧基、亚烷氧基或单-或二-烷基氨基任选取代的苯基; 或被卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨甲酰基或单-或二-烷基氨甲酰基任选取代的杂环基, 或 R^{4a} 和 R^{5a} 在其末端相互键合形成亚烷基; 并且

[0182] R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 和 R^{5c} 各自独立为氢原子; 卤素原子; 羟基; 烷氧基; 烷基; 卤代烷基; 卤代烷氧基; 羟烷基; 烷氧基烷基; 苯基烷基; 烷氧基烷氧基; 羟基烷氧基; 烯基; 炔基; 环烷基; 亚环烷基甲基; 环烯基; 环烷氧基; 苯氧基; 苯基烷氧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二-烷基氨基; 烷酰基氨基; 羧基; 烷氧羰基; 氨甲酰基; 单-或二-烷基氨甲酰基; 烷酰基; 烷基磺酰基氨基; 苯基磺酰基氨基; 烷基亚磺酰基; 烷基磺酰基; 苯基磺酰基; 被卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、亚甲二氧基、亚乙氧基或单-或二-烷基氨基任选取代的苯基; 或被卤素原子、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基任选取代的杂环基。

[0183] 更优选的是这样的式 (I) 化合物: 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{1b} 、 R^{2b} 和 R^{3b} 各自独立为氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或苯基;

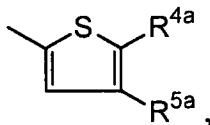
[0184] R^{4a} 和 R^{5a} 各自独立为氢原子; 卤素原子; 低级烷基; 卤代低级烷基; 苯基-低级烷基; 任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基氧基或单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基或单-或二-低级烷基氨甲酰基取代的苯基; 或任选被卤素原子、氰基、低级烷基、低级烷氧基、氨甲酰基或单-或二-低级烷基氨甲酰基取代的杂环基; 或者 R^{4a} 和 R^{5a} 在其末端相互键合形成低级亚烷基; 并且

[0185] R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{4c} 和 R^{5c} 各自独立为氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷

氧基或卤代低级烷基氧基。

[0186] 另外优选的是其中环 B 为如下结构的环的式 (I) 化合物

[0187]



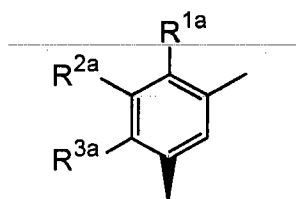
[0188] 其中 R^{4a} 为任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氧基、卤代低级烷基氧基、亚甲基二氧基、亚乙基氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基或单-或二-低级烷基氨甲酰基取代的苯基；或任选被卤素原子、氰基、低级烷基、低级烷基氧基、氨甲酰基或单-或二-低级烷基氨甲酰基取代的杂环基，并且

[0189] R^{5a} 为氢原子，或

[0190] R^{4a} 和 R^{5a} 在其末端相互键合形成低级亚烷基。

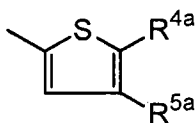
[0191] 还更优选的是这样的式 (I) 化合物，其中环 A 为

[0192]



[0193] 其中 R^{1a} 为卤素原子、低级烷基或低级烷基氧基，且 R^{2a} 和 R^{3a} 为氢原子；并且环 B 为

[0194]

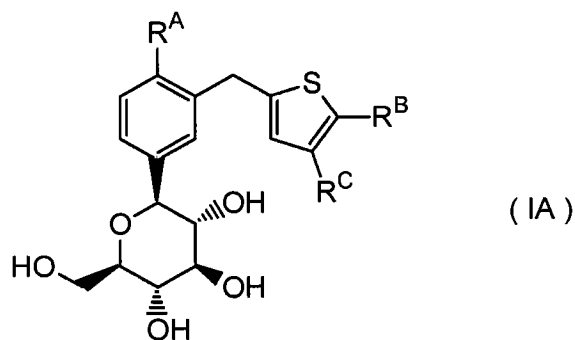


[0195] 其中 R^{4a} 为任选被选自下列基团的取代基取代的苯基：卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氧基、卤代低级烷基氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基；或为任选被卤素原子、氰基、低级烷基、低级烷基氧基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基取代的杂环基，并且 R^{5a} 为氢原子，且 Y 为 $-CH_2-$ 。

[0196] 在更优选的实施例中，在式 (I) 化合物中， R^{4a} 为任选被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氧基或卤代低级烷基氧基取代的苯基；或为任选被卤素原子、氰基、低级烷基或低级烷基氧基取代的杂环基。

[0197] 在另一个实施例中，优选的式 (I) 化合物可由下面的式 (IA) 表示：

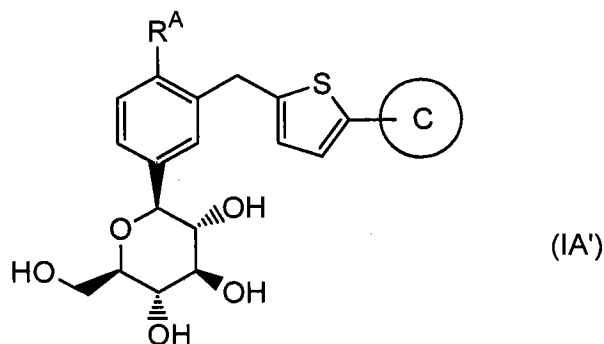
[0198]



[0199] 其中 R^A 为卤素原子、低级烷基或低级烷氧基； R^B 为被 1-3 个选自下列基团的取代基任选取代的苯基：卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲二氧基、亚乙氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基；或被 1 至 3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基的取代基任选取代的杂环基； R^C 为氢原子；或 R^B 与 R^C 合在一起为可被卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的稠合苯环。

[0200] 在优选的实施例中，式 (I) 化合物中， R^A 为卤素原子或低级烷基， R^C 为氢原子，且 R^B 为被 1-3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲基二氧基、亚乙基氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基的取代基取代的苯基；或被 1-3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基的取代基取代的杂环基。这类化合物的化学结构可由下面的式 (IA') 表示：

[0201]



[0202] 其中 R^A 为卤素原子，或低级烷基，环 C 为被 1 至 3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、亚甲二氧基、亚乙氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基的取代基取代的苯基；或被 1-3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、单-或二-低级烷基氨基、氨甲酰基和单-或二-低级烷基氨甲酰基的取代基取代的杂环基。

[0203] 在一更优选的实施例中，式 (I) 化合物中，环 C 为被 1 至 3 个选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基和单-或二-低级烷基氨基的取代基取代的苯基；或被选自卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基和卤代低级烷氧基的取代基取代的杂环基。

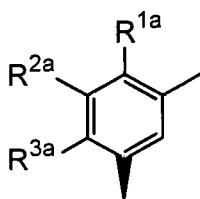
[0204] 其中，优选的是其中环 C 为被卤素原子、氰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基取代的苯基；或被卤素原子、氰基、低级烷基或低级烷氧基取代的杂环基的式 (I) 化合物。

[0205] 优选的杂环基包括含 1 或 2 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5- 或 6- 元杂环基，或含 1 至 4 个独立选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 9- 或 10- 元杂环基。具体地讲，优选为噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噻唑基、喹啉基、四唑基和咪唑基。

[0206] 在一个进一步优选的实施例中，式 (I) 化合物中，环 C 为被卤素原子或氰基取代的苯基或被卤素原子取代的吡啶基。

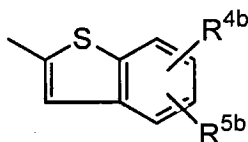
[0207] 在另一个实施例中,优选的是式(I)化合物,其中环A为

[0208]



[0209] 其中 R^{1a} 为卤素原子、低级烷基或低级烷氧基,且 R^{2a} 和 R^{3a} 为氢原子;并且环B为

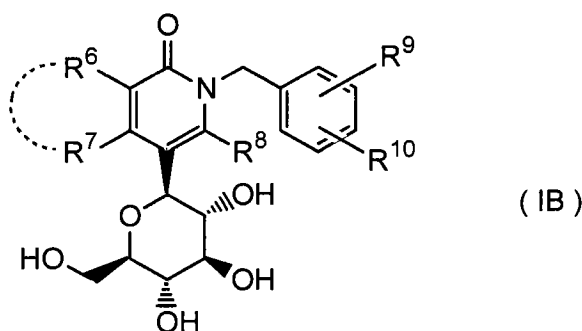
[0210]



[0211] 其中 R^{4b} 和 R^{5b} 各自独立为氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷氧基。

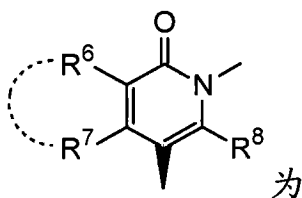
[0212] 在本发明的另一方面,式(I)化合物的优选例子包括由下面式(IB)表示的化合物:

[0213]

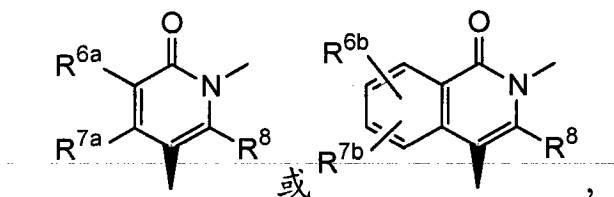


[0214] 其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立为氢原子、卤素原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或芳基磺酰基;以及以下表示的基团:

[0215]



[0216]

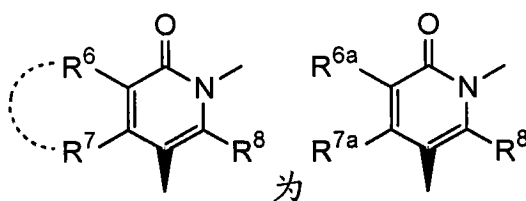


[0217] 其中 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立为氢原子、卤素原子、羟基、烷氧基、烷基、卤代烷基、卤代

烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基甲基、环烯基、环烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氰基、硝基、氨基、单-或二-烷基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷氧基羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、烷酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或芳基磺酰基,并且 R^{6b} 和 R^{7b} 各自独立为氢原子、卤素原子、烷基、卤代烷基或烷氧基。

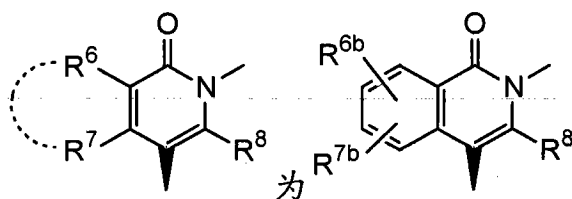
[0218] 在由式 (IB) 表示的化合物中,更优选的是这样的化合物:其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立为氢原子、卤素原子、低级烷基、环烷基、羟基-低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷氧基、环烷氧基、卤代低级烷氧基或低级烷氧基-低级烷氧基,以及由以下表示的基团:

[0219]



[0220] 其中 R^{6a} 、 R^{7a} 各自独立为氢原子、卤素原子、低级烷基、环烷基、羟基-低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷氧基、环烷氧基、卤代低级烷氧基或低级烷氧基-低级烷氧基,或由下式表示的基团:

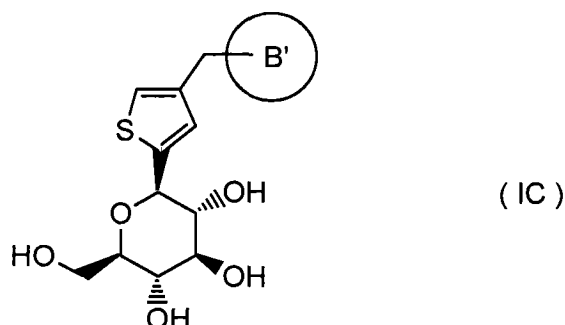
[0221]



[0222] 其中 R^{6b} 和 R^{7b} 各自独立为氢原子、卤素原子、低级烷基、卤代低级烷基或低级烷氧基。

[0223] 在另一方面,式 (I) 化合物的优选实施例包括由下面式 (IC) 表示的化合物:

[0224]



[0225] 其中环 B' 为任选取代的苯环、任选取代的不饱和单环杂环或任选取代的不饱和稠合杂二环。

[0226] 环 B' 的优选例子包括苯环和杂环,这两者都可具有选自下列基团的取代基:卤素原子;氰基;被卤素原子任选取代的低级烷基;被卤素原子任选取代的低级烷氧基;低级烷酰基;单-或二-低级烷基氨基;低级烷氧基羰基;氨甲酰基;单-或二-低级烷基氨甲酰基;被选自下列取代基任选取代的苯基:卤素原子、氰基、被卤素原子任选取代的低级烷

基、被卤素原子任选取代的低级烷氧基、低级烷酰基、单-或二-低级烷基氨基、低级烷氧基羰基、氨甲酰基或单-或二-低级烷基氨甲酰基；被选自下列取代基任选取代的杂环基：卤素原子、氰基、被卤素原子任选取代的低级烷基、被卤素原子任选取代的低级烷氧基、低级烷酰基、单-或二-低级烷基氨基、低级烷氧基羰基、氨甲酰基或单-或二-低级烷基氨甲酰基；亚烷基；以及氧代基。

[0227] 环 B' 的更优选的例子包括可被选自下列基团的取代基取代的苯环：卤素原子；氰基；被卤素原子任选取代的低级烷基；被卤素原子任选取代的低级烷氧基；单-或二-低级烷基氨基；被下列取代基任选取代的苯基：卤素原子、氰基、被卤素原子任选取代的低级烷基、被卤素原子任选取代的低级烷氧基；被下列取代基任选取代的杂环基：卤素原子、氰基、被卤素原子任选取代的低级烷基、被卤素原子任选取代的低级烷氧基。

[0228] 优选的式 (I) 化合物可选自：

[0229] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(6-乙基苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯；

[0230] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(5-噻唑基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0231] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-(5-苯基-2-噻吩基-甲基)苯；

[0232] 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；

[0233] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(2-嘧啶基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0234] 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；

[0235] 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；

[0236] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氯-3-[5-(4-氰基苯基)-2-噻吩基甲基]苯；

[0237] 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；

[0238] 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；

[0239] 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；

[0240] 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；

[0241] 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；

[0242] 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；

[0243] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氟-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯；

[0244] 其可药用盐；以及其前药。

[0245] 特别优选的式 (I) 化合物包括：

[0246] 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，或其可药用盐，或其前药；

[0247] 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，或其可药用盐，或其前药；

[0248] 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，或其可药用盐，或其前药；

[0249] 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，或其可药用盐，或其前药；

[0250] 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,或其可药用盐,或其前药;

[0251] 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,或其可药用盐,或其前药;

[0252] 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,或其可药用盐,或其前药;以及

[0253] 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-氟-3-(5-(3-氰基苯基)-2-噻吩基甲基)苯,或其可药用盐,或其前药。

[0254] 式(I)化合物的可药用盐包括(例如):带有碱金属如锂、钠、钾等的盐;带有碱土金属如钙、镁等的盐;带有锌或铝的盐;与有机碱如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺和脱氢枞胺形成的盐;与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐;或与有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸等形成的盐;或与酸性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0255] 术语“前药”意指酯或碳酸酯,其通过采用常规的方法使式(I)化合物的一个或多个羟基与被烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂反应而产生乙酸酯、特戊酸酯、碳酸二甲酯、苯甲酸酯等来形成。另外,前药还包括酯或酰胺,其类似地通过采用常规方法,使用缩合剂,使式(I)化合物的一个或多个羟基与 α -氨基酸或 β -氨基酸等反应来形成。

[0256] 式(I)化合物还包括立体异构体混合物或各纯的或实质上纯的异构体。例如,本化合物可任选具有一个或多个位于含有取代基中的任一种的碳原子处的不对称中心。因此,式(I)化合物可以对映异构体或非对映异构体或它们的混合物的形式存在。当式(I)化合物含有双键时,本化合物可以几何异构体(顺式化合物、反式化合物)的形式存在,而式(I)化合物含有不饱和键如羰基时,则本化合物可以互变异构体形式存在,本化合物还包括这些异构体或它们的混合物。在制备本化合物的过程中可使用外消旋混合物、对映异构体或非对映异构体形式的起始化合物。当本化合物是以非对映异构体或对映异构体形式获得时,则它们可通过常规方法如色谱法或分步结晶法进行分离。

[0257] 此外,式(I)化合物包括其分子内盐、水合物、溶剂化物或同质多晶。

[0258] 本发明的方法涉及“葡萄糖相关障碍”的治疗和或预防(包括进展或发病的延迟)。如本文所用,术语“葡萄糖相关障碍”应定义为表征为葡萄糖水平升高或作为葡萄糖水平升高的结果而发展的任何障碍。葡萄糖相关障碍应包括糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、葡萄糖血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酸酯血症、X综合征、糖尿病并发症、动脉粥样硬化或高血压。特别是,“葡萄糖相关障碍”为糖尿病(1型和2型糖尿病等)、糖尿病并发症(如糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变)、肥胖症或饭后高血糖。

[0259] 在本发明的一个实施例中,葡萄糖相关障碍选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、伤口愈合延迟、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸血浓度升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酸酯血症、X综合征、糖尿病并发症、动脉粥样硬化和高血压。

[0260] 在本发明的另一个实施例中,葡萄糖相关障碍选自1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿

病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、肥胖症和饭后高血糖。在本发明的另一个实施例中，葡萄糖相关障碍选自 1 型糖尿病、2 型糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病变、糖尿病性肾病变、肥胖症和伤口愈合延迟。在本发明的另一个实施例中，葡萄糖相关障碍选自血糖控制不佳、2 型糖尿病、X 综合征、妊娠糖尿病、胰岛素抵抗、高血糖症。在本发明的另一个实施例中，葡萄糖相关障碍是 2 型糖尿病。

[0261] 在另一个实施例中，葡萄糖相关障碍选自葡萄糖水平升高、前糖尿病、口服葡萄糖耐受异常、血糖控制不佳、2 型糖尿病、X 综合征（也称为代谢综合症）、妊娠糖尿病、胰岛素抵抗和高血糖症。

[0262] 葡萄糖相关障碍的治疗包括降低血糖水平、改善血糖控制、降低胰岛素抵抗和 / 或预防葡萄糖相关障碍的发展（例如预防口服葡萄糖耐受异常或血糖水平升高的患者发展 2 型糖尿病）。

[0263] 如本文所用，术语“X 综合征”、“代谢综合症”和“X 代谢综合症”应意指使得有可能发展 2 型糖尿病和心血管疾病以及表征为胰岛素抵抗和高胰岛素血症并且可伴随有如下症状中的一种或多种的障碍：(a) 葡萄糖耐受不良，(b) 2 型糖尿病，(c) 血脂异常，(d) 高血压和 (e) 肥胖症。

[0264] 本文所用的术语“受试者”指已成为治疗、观察或实验的目标的动物，优选哺乳动物，最优选人。

[0265] 本文所用的术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产品，以及任何通过规定量的规定成分的组合而直接或间接得到的产品。

[0266] 除非另有说明，否则本文所用的术语“治疗（动词）”、“治疗（名词）”等应包括出于抗击疾病、病症或障碍的目的对受试者或患者（优选哺乳动物，更优选人）进行管理和护理，并且包括施用本发明化合物以预防症状或并发症的发作、减轻症状或并发症或者消除该疾病、病症或障碍。

[0267] 除非另有指明，否则本文所用的术语“预防”应包括 (a) 减少一种或多种症状的频率；(b) 降低一种或多种症状的严重程度；(c) 延迟或避免另外的症状的发展；和 / 或 (d) 延迟或避免障碍或病症的发展。

[0268] 本领域技术人员会认识到，在其中本发明涉及预防方法的情况中，对其有需要的受试者（即需要进行预防的受试者）应包括任何已经历或表现出所要预防的障碍、疾病或病症的至少一种症状的受试者或患者（优选哺乳动物，更优选人）。此外，对其有需要的受试者另外可以是没有表现出要预防的障碍、疾病或病症的任何症状，但被内科医生、临床医生或其他医学专业人士认为有发展所述障碍、疾病或病症的风险的受试者（优选哺乳动物，更优选人）。例如，由于该受试者的病史，包括但不限于家族史、易患病的体质、共存的障碍或病症（同时具有的病态）、遗传测试等，该受试者可被认为有发展障碍、疾病或病症的风险（并因此需要预防或预防性治疗）。

[0269] 如本文所用，术语“治疗有效量”意指能在组织系统、动物或人中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物学或药物反应（包括所治疗疾病或障碍的症状的缓解）的活性化合物或药剂的量。

[0270] 其中本发明涉及协同疗法或联合疗法，包括施用 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐，“治疗有效剂量”应意指一起摄入的药剂组合的量，以使得

并用效果可引发所需的生物响应或药物响应。例如,包括施用 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的协同疗法的治疗有效量将会是当一起摄入或连续摄入时具有在治疗上有有效的并用效果的 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的量。另外,本领域技术人员应该认识到,在具有治疗有效量的协同疗法情况中,如在上例中, (a) 二甲双胍或其可药用盐的量和 / 或 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的量单独而言可能是或可能不是治疗有效的。

[0271] 本领域技术人员将还会认识到,包括施用 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的协同疗法的术语“治疗有效量”应该意指当一起摄入或连续摄入时具有在治疗上有有效的并用效果的格列本脲的量和式 (I) 化合物或其可药用盐的量;并且还会认识到各所述组分的量单独而言可能是或可能不是治疗有效的。

[0272] 本领域技术人员将还会认识到,包括施用 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐的协同疗法的术语“治疗有效量”应该意指当一起摄入或连续摄入时具有在治疗上有有效的并用效果的各所述组分的量;并且还会认识到各所述组分的量单独而言可能是或可能不是治疗有效的。

[0273] 如本文所用,术语“协同疗法”和“联合疗法”应意指通过施用 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和任选的 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐对需要其的受试者进行治疗,其中 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和任选的 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐通过任何合适的手段,同时、依次、分开或以单一药物剂型施用。其中 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和任选的 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐以分开的剂型施用,各化合物每天施用的剂量数可以相同或不同。(a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和任选的 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐可经由相同的或不同的施用途径施用。合适的施用方法的例子包括但不限于口服、静脉内 (iv)、肌肉内 (im)、皮下 (sc)、透皮和直肠。也可将化合物直接施用至神经系统,包括但不限于大脑内、心室内、脑室内、鞘内、脑池内、椎管内和 / 或髓周施用途,通过经由带有或不带有泵装置的颅内或脊柱内针和 / 或导管递送。该 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和任选的 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐可根据同时或交替给药方案,在疗程中的相同或不同时间,同时以分开形式或单一形式施用。本领域技术人员将还会认识到,上文关于“协同疗法”和“联合疗法”的论述将类似地适用于针对包括给对其有需要的受试者施用 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的葡萄糖相关障碍的治疗。

[0274] 为了提供更准确的描述,本文的一些定量表述叙述为约量 X 至约量 Y 的范围内。应当理解,如果叙述一个范围时,则该范围不限于所叙述的上限和下限,而是包括约量 X 至约量 Y 的全部范围,或其中的任何量或范围。

[0275] 为了提供更简明的描述,本文给定的一些定量表达未用术语“约”修饰。应当理解无论术语“约”是否明确使用,本文给定的每个数量都是指实际给定值,并且也旨在可根据本领域普通技术合理推断出的此类给定值的近似值,包括由于此类给定值的实验和 / 或测量条件造成的近似值。

[0276] 本发明还包括药物组合物,所述药物组合物含有 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐与药用赋形剂。在本文中描述为活性成分的本发明的药物

组合物可根据常规的药物配混技术通过将 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐与药用赋形剂密切混合来制备。

[0277] 本发明还包括药物组合物, 所述药物组合物含有 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐与药用赋形剂。在本文中描述为活性成分的本发明的药物组合物可根据常规的药物配混技术通过将 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐与药用赋形剂密切混合来制备。

[0278] 本发明还涉及药物组合物, 所述药物组合物包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐、(c) 磺酰脲或其可药用盐与药用赋形剂。在本文中描述为活性成分的本发明的药物组合物可根据常规的药物配混技术通过将 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲或其可药用盐与药用赋形剂密切混合来制备。

[0279] 药用赋形剂可根据所需的施用途径 (例如口服、肠胃外途径) 而采取多种形式。因而对于液体口服制剂如混悬剂、酏剂和溶液剂, 合适的赋形剂和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、稳定剂、染色剂等等; 对于固体口服制剂如散剂、胶囊剂和片剂, 合适的赋形剂和添加剂包括稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、控制药物释放的亲水性聚合物、控制药物释放的疏水性聚合物、润湿剂等等。固体口服制剂还可涂覆有糖、纤维素醚和用于延长释放的丙烯酸系聚合物, 或者可以包肠溶衣以便调节主要吸收部位。对于非肠道施用, 赋形剂将通常由无菌水组成并且可添加其他成分以增加溶解度或防腐。还可利用水性赋形剂连同适当的添加剂来制备注射用混悬剂或溶液剂。

[0280] 为了制备本发明的药物组合物, 根据常规的药物配混技术将作为活性成分的式 (I) 化合物或其可药用盐和 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 / 或 (b) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐与药用赋形剂密切混合, 所述赋形剂可根据施用所需的制剂形式例如口服或肠胃外施用如肌内注射而采用多种形式。在制备口服剂型的组合物时, 可采用任何常用的药用介质。因而, 对于液体口服制剂如混悬剂、酏剂和溶液剂, 合适的赋形剂和添加剂包括水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、染色剂等等; 对于固体口服制剂如散剂、胶囊剂和片剂 (包括胶囊形片剂), 合适的赋形剂和添加剂包括稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、控制药物释放的亲水性聚合物、控制药物释放的疏水性聚合物、润湿剂等等。由于其在施用方面的容易性, 片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型, 在这种情况下显然采用固体药用赋形剂。如果需要, 可使用标准技术对片剂包糖衣或可包肠溶衣。对于肠胃外给药剂型, 赋形剂将通常包含无菌水, 但还可包含其它成分, 例如用于诸如帮助溶解之类的目的或用于防腐。还可以制备注射用混悬剂, 在该情形中, 可以采用适当的液态赋形剂、助悬剂等等。本文所述的药物组合物每剂量单位 (如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每茶匙等) 将含有足以递送上述有效剂量的量的活性成分。本文的药物组合物每剂量单位 (如每片、每粒胶囊、每份散剂、每支注射剂、每支栓剂、每茶匙等) 将独立地含有约 0.01 至约 2,000mg 或其中的任何量或范围的 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 / 或 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐中的每一者。本文所述的药物组合物可以适当选择的治疗有效剂量给药, 所述治疗有效剂量取决于患者的要求、受治病证的严重性和所施用的化合物而可能会变化。可采用每日给药或周期后给药 (post-periodic dosing)。

[0281] 优选地,这些药物组合物为单位剂型,例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、肠胃外无菌溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂;用于口服肠胃外、鼻内、舌下或直肠施用,或用于经吸入或吹入施用。或者,药物组合物可以适用于每周一次或每月一次施用的形式呈现;例如活性化合物的不溶性盐(如癸酸盐)可适于提供用于肌肉注射的贮库型制剂(depot preparation)。

[0282] 为制备诸如片剂之类的固体组合物,可将主活性成分与药用赋形剂(例如常规的制片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶)以及其他药用稀释剂(例如水)混合,以形成含有活性成分的混合物的固体制剂组合物。可对本发明的药物组合物的片剂或丸剂进行包衣或以别的方式进行配混,以提供具有长效作用优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂量组分和外剂量组分,后者为覆盖前者的包层的形式。这两种组分可通过肠溶层分开,该肠溶层起到防止在胃中崩解的作用,从而使内组分完整地进入十二指肠或得以延迟释放。有多种材料可用于这种肠溶层或包衣,这些材料包括诸如紫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素之类的多种聚合酸材料。

[0283] 可掺入本发明药物组合物用于口服或注射施用的液体形式包括水溶液剂、适当调味的糖浆剂、水性或油性混悬剂和用可食用油(棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)调味的乳剂,以及酞剂和类似药用溶媒。适用于水混悬剂的合适分散剂或助悬剂包括合成胶或天然胶,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0284] 有利的是,本发明的药物组合物可以单次日剂量施用,或者总的日剂量可以每日两次、三次或四次的分剂量施用。此外,本发明的药物组合物可通过局部使用合适的鼻内用溶媒以鼻内形式施用,或通过本领域普通技术人员所熟知的透皮药贴施用。以透皮递送体系的形式给药,在整个给药方案中剂量给药将当然是连续的而不是间断的。

[0285] 在某些实施例中,对于以片剂或胶囊剂形式口服施用,可以将活性药物组分与口服、无毒性的可药用惰性赋形剂(如乙醇、甘油、水等)组合。此外,在希望或必须时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括但不限于淀粉、明胶、天然糖类(如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然的和合成的胶(如阿拉伯树胶、黄蓍胶)或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等等。液体形式为经适当调味的助悬剂或分散剂,如合成的和天然的胶,例如黄蓍胶、阿拉伯树胶、甲基纤维素等。对于肠胃外给药,无菌混悬剂和溶液剂是期望的。当需要进行静脉内给药时,采用通常含有合适的防腐剂的等渗制剂。

[0286] 本发明的药物组合物可根据已知的方法并采用已知的方法和设备制备,如例如在如下文献中所公开的:Pharmaceutical Sciences, Remington, 第 17 版, 第 1585-1594 页 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 第 6 版, 第 21-13 页至 21-19 页 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, 第 61 卷, 第 6 期, 第 813-829 页 (1974); 和 Chemical Engineer, Hixon, 第 94-103 页 (1990)。

[0287] 本发明药物组合物的颗粒可例如通过粉碎制备,粉碎可产生所需尺寸的活性成分和所需尺寸的任何伴随的可药用赋形剂。适用于产生所需粒子的手段包括但不限于造粒、喷雾干燥、筛分、冻干、压碎、研磨、喷射研磨、微粉化和细切以产生预期的粒度。该过程可通

过粉碎装置来完成,如微型粉碎机、流体能量研磨机、研磨机、滚轮碾磨机、锤磨机、磨碎机、滚碾机、球磨机、振动式球磨机、撞击式粉碎机、离心式粉碎机、粗压碎机和细压碎机。可通过过筛确定粒子的尺寸,包括栅筛、平板筛、振动筛、旋转筛、摇动筛、震荡筛和往复式筛。然后例如根据已知方法压制颗粒以得到片剂。

[0288] 作为另一种选择可根据湿法造粒技术生产本发明药物组合物的颗粒。在湿法造粒技术中,用基本上由造粒溶剂、粘合剂和任选的其他赋形剂组成的粘合剂溶液润湿固体粒子并粘合在一起。可将活性成分(例如式(I-X)化合物或其可药用盐)与其他的固体赋形剂一起或没有其他固体赋形剂造粒为固体粒子,或将其部分溶解于粘合剂溶液中。可通过机械搅拌(使用例如低速和高速剪切混合机搅拌)将固体颗粒混合或可通过气体将其流化(如在流化床造粒中)。添加造粒流体直至产生润湿的共混物,然后迫使该湿重的共混物通过预定筛网并在流化床干燥器中干燥。将该共混物在鼓风烘箱中在范围为约 24℃ 至约 35℃ 的温度下干燥约 18 至约 24 小时。然后根据已知的方法,对干燥的颗粒进行分粒。然后对干燥的颗粒进行分粒。接着,将硬脂酸镁或其他合适的润滑剂(如果需要的话)和其他赋形剂材料(酌情)添加至该造粒物,并将造粒物置于瓷制球磨罐上的研磨沙罐中 10 分钟。对于片剂的制备,例如在 **Manesty**[®] 压机或 Korsch LCT 压机中将所得的混合物压制成层。在一个例子中,压机的速度设定为 15rpm,最大负载设定为 4 吨。

[0289] 作为另一种选择,可将活性成分和赋形剂作为粉末状的成分在流化床造粒机中共混。将粉末状成分在造粒机中干混后,将造粒流体例如聚乙烯吡咯烷酮水溶液喷洒在该粉末上。然后将所得的团聚的材料在造粒机中干燥。在添加造粒流体的同时该过程将其中存在的所有成分造粒。在颗粒干燥后,用混料机例如 V 形混料机或携料式混料机(tote blender)将润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁混合进造粒物中。然后以上述方式将颗粒进行压制和包衣。

[0290] 适于制造药物组合物组分的示例性溶剂包含不会不利损害体系中使用的材料的水性或惰性溶剂。所述溶剂广义地包括选自如下的成员:水性溶剂、醇、酮、酯、醚、脂族烃、卤化溶剂、脂环族物质、芳香物质、杂环溶剂以及它们的混合物。典型的溶剂包括丙酮、双丙酮醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、甲基丙基酮、正己烷、正庚烷、乙二醇单乙基醚、乙二醇单乙基醚醋酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、四氯化碳硝基乙烷、硝基丙烷四氯乙烷、乙醚、异丙醚、环己烷、环辛烷、苯、甲苯、石脑油、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、水、含有诸如氯化钠、氯化钙等之类的无机盐的含水溶剂以及它们的混合物如丙酮和水、丙酮和甲醇、丙酮和乙醇、二氯甲烷和甲醇以及二氯乙烷和甲醇。

[0291] 如果需要,可将衣锅包衣用于提供成品剂型。在衣锅包衣体系中,通过连续喷涂至压制的片剂上,伴随在旋转包衣锅中翻滚,来沉积包衣剂组合物。衣锅包衣机(pan coater)由于其可在商业规模上的可用性而通常使用。其他技术可用于对片剂进行包衣。一旦包衣后,将药片进行干燥,例如,在鼓风烘箱或在温度和湿度可控的烘箱中以释放制造过程中使用的溶剂剂型。在常规上根据可用的装置、环境条件、溶剂、包衣剂、包衣厚度等选择干燥条件。

[0292] 还可采用其他包衣技术。例如,一种备选的技术使用空气悬浮法。该方法包括使药片在气流中悬浮和翻滚直至包衣剂得以涂敷。该空气悬浮法在例如美国专利 No. 2, 799, 241

中;在 J. Am. Pharm. Assoc., 第 48 卷, 第 451-459 页 (1959) 中;以及同上, 第 49 卷, 第 82-84 页 (1960) 中进行了描述。还可使用例如二氯甲烷甲醇作为包衣材料的共溶剂, 用 Wurster[®] 空气悬浮包衣机对片剂进行包衣。采用共溶剂可使用 Aeromatic[®] 空气悬浮包衣机。

[0293] 在需要治疗葡萄糖相关障碍时, 可以任何上述组合物以及根据本领域所建立的给药方案施用本发明的包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的协同疗法。

[0294] 在需要治疗葡萄糖相关障碍时, 可以任何上述组合物以及根据本领域所建立的给药方案施用本发明的包含 (a) 格列本脲和 (b) 式 (I) 化合物或其可药用盐的协同疗法。

[0295] 在需要治疗葡萄糖相关障碍时, 可以任何上述组合物以及根据本领域所建立的给药方案施用本发明的包含 (a) 二甲双胍或其可药用盐、(b) 式 (I) 化合物或其可药用盐和 (c) 磺酰脲 (优选格列本脲) 或其可药用盐的协同疗法。

[0296] 在一个实施例中, 对于口服施用, 所述组合物优选以片剂的形式提供, 所述片剂含有 50、100、150、200、250、500、750、850、1000、1500 或 2000 毫克的二甲双胍或其可药用盐 (优选盐酸二甲双胍); 并且还含有 1、5、10、25、50、100、150、200、250、300 或 500 毫克的式 (I) 化合物或其可药用盐。在一个实施例中, 对于口服施用, 所述组合物优选以片剂的形式提供, 所述片剂含有 1.0、2.5、5.0、7.5、10.0、12.5、15 或 20 毫克的格列本脲; 并且还含有 1、5、10、25、50、100、150、200、250、300 或 500 毫克的式 (I) 化合物或其可药用盐。在一个实施例中, 对于口服施用, 所述组合物优选以片剂的形式提供, 所述片剂含有 50、100、150、200、250、500、750、850、1000、1500 或 2000 毫克的二甲双胍或其可药用盐 (优选盐酸二甲双胍); 并且还含有 1、5、10、25、50、100、150、200、250、300 或 500 毫克的式 (I) 化合物或其可药用盐 (优选式 (I-X) 化合物或其可药用盐或式 (I-Y) 化合物或其可药用盐), 并且还含有 1.0、2.5、5.0、7.5、10.0、12.5、15、20、25、50、100、250、500 或 1000 毫克的磺酰脲或其可药用盐。

[0297] 优选地, 二甲双胍或其可药用盐 (更优选地, 盐酸二甲双胍) 以约每天 0.01mg/kg 体重至约 200mg/kg 体重, 或每天约 0.5mg/kg 体重至约 50mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围的剂量水平施用。优选地, 该范围为每天约 1.0 至约 50.0mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围, 更优选地, 约 5mg/kg 至约 30mg/kg, 或其中的任何量或范围, 更优选地, 每天约 5 至约 20mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围。在一个实施例中, 有效量的二甲双胍或其可药用盐以 250mg、500mg、750mg、1000mg 或 2000mg, 或其中的任何量或范围的剂量水平提供。

[0298] 优选地, 格列本脲以约每天 0.01mg/kg 体重至约 0.5mg/kg 体重, 或每天约 0.01mg/kg 体重至约 0.3mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围的剂量水平施用。在一个实施例中, 有效量的格列本脲以 1.0mg、2.5mg、5.0mg、7.5mg、10.0mg、12.5mg、15mg 或 20mg, 或其中的任何量或范围的剂量水平提供。

[0299] 优选地, 式 (I) 化合物或其可药用盐以约每天 0.01mg/kg 体重至约 500mg/kg 体重, 或每天约 0.01mg/kg 体重至约 200mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围的剂量水平施用。优选地, 该范围为每天约 0.01 至约 50mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围, 更优选地, 约 0.05mg/kg 至约 10mg/kg, 或其中的任何量或范围, 更优选地, 每天约 1 至约 5mg/kg 体重, 或其中的任何量或范围。在一个实施例中, 有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐以 10mg、25mg、50mg、100mg、150mg 或 300mg, 或其中的任何量或范围的剂量水平提供。优选地, 磺酰

脲或其可药用盐以每天约 0.01mg/kg 体重至约 200mg/kg 体重,或其中的任何量或范围的剂量水平施用。优选,该范围为每天约 0.01 至约 50mg/kg 体重。在一个实施例中,有效量的磺酰脲或其可药用盐以 1.0mg、2.5mg、5.0mg、10mg、25mg、50mg、100mg、150mg、250mg、500mg、100mg 或其中的任何范围或量的剂量水平提供。本发明的协同疗法可按每天 1 至 4 次的方案施用。

[0300] 本领域技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量将随例如、施用模式、制剂强度、施用模式和疾病状况的进展而变化。此外,与正在治疗的具体患者相关的因素,包括患者年龄、体重、饮食以及给药时间,将导致需要调节剂量。

[0301] 本领域技术人员将认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和 / 或动物模型的体内和体外试验均能预测测试化合物治疗或预防给定障碍的能力。本领域技术人员还将认识到,在健康患者和 / 或患有给定疾病的患者中进行的人体临床试验(包括人体首次使用试验、剂量探索试验和疗效试验)可以按照临床和医学领域熟知的方法来完成。

[0302] 以下实例是为了帮助理解本发明而给出的,并无意于且不应该被解释为以任何方式限制实例后面的权利要求书中所列出的本发明。

[0303] 二甲双胍和式 (I) 化合物治疗葡萄糖相关障碍例如 2 型糖尿病和 X 综合征的能力和出人意料的协同增强效应是基于如下动物研究。

[0304] 实例 1:体内小鼠研究

[0305] 从 3 周龄至 6 周龄(总共 3 周)以高脂肪膳食饲喂雄性 C57BL/6 小鼠(总共 100 只小鼠)。食用高脂肪膳食 3 周后,全部小鼠接受单剂量腹腔内注射链脲佐菌素(STZ)(100mg/kg,于 0.05mol/L 柠檬酸中,pH4.5,10mg/ml)。然后所有小鼠食用高脂肪膳食保持另外 3 周。选择空腹血糖水平 > 7mM 且 < 15mM 的那些小鼠用于研究。

[0306] 给药前周期开始时,给每只小鼠分配一前剂量号,显示在其笼卡片上。在分配给剂量组后,给每只小鼠分配一独一无二的研究识别号码(其将显示在其笼卡片上)并通过其尾部的永久性标记确定。将小鼠每笼 5 只圈养于不锈钢笼中。研究室维持 12 小时光照 / 黑暗周期(为了研究相关的活动可中断光照 / 黑暗周期),处于 64° F 至 79° F 的温度范围内,相对湿度范围为 30% 至 70%。将通过温湿计监测温度和湿度范围。小鼠随意饲以(除非另外说明)在南方大学(Southern University)制备的高脂肪膳食。通过水瓶任意提供水。

[0307] 研究设计:

[0308] 检疫期为 5 天。通过管饲法施用测试化合物或溶媒。选择剂量水平来代表一系列具有药理学效果的暴露。

[0309] 基于在第 -1 天的给药前评价选择小鼠,并基于体重和空腹血糖水平用计算机产生的随机化方法随机分配至各组。各组的体重和空腹血糖水平的平均值相似(具有 < 5% 变异)。

[0310] 将小鼠随机分配成六个测试组,每组 10 只小鼠。使用如下方案之一,通过口服施用每组处理 3 周:(a) 溶媒;(b) 式 (I-Y) 化合物,1mg/kg;(c) 式 (I-Y) 化合物,10mg/kg;(d) 二甲双胍,500mg/kg;(e) 1mg/kg 的式 (I-Y) 化合物和 500mg/kg 的二甲双胍的组合;和(f) 10mg/kg 的式 (I-Y) 化合物和 500mg/kg 的二甲双胍的组合。

[0311] 在第 1 天(给药的第一天),开始以所有剂量水平给药。然后对所有组给药另外

20 天。在该研究期间和在该研究结束时测量如下药理学参数：(a) 在给药前第 1、7、14 和 21 天测量进食后血糖；(b) 在第 -1 天（用于分组）、1、7、14 和 21 天，在血糖测量后测量每只小鼠的体重；和 (c) 在 1、7、14 和 20 天测量 24 小时摄食量（每笼 5 只小鼠的平均）。

[0312] 在处理的第 18 天，在换至新笼后使小鼠禁食过夜（下午 5 点 - 上午 8 点）。第二天早晨，测定基础空腹血糖水平。然后，通过经口管饲法施用葡萄糖溶液（20% 葡萄糖，2g/kg 体重，1ml/100g 体重，在口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 前新鲜制备）。用葡萄糖挑战后 30、60 和 120 分钟后的尾血测量血糖水平。在最后的血糖测量时间点后更换食物。

[0313] 基于统计分析和历史对照数据确定任何结果的药理学意义。利用 GraphPadPRISM 进行统计分析。

[0314] 根据如上所述的程序对单独的式 (I-Y) 化合物以及其与二甲双胍的组合进行了测试，结果列于下面的表 1 中。

[0315] 表 1：体内小鼠测定法结果

[0316]

处理	进食后血糖 (mg/dL)	空腹血糖 (mg/dL)	OGTT 期间的血糖 AUC (mg/dL*2h)
溶媒	421.5 ± 25.9	87.0 ± 6.1	36951 ± 2592
化合物(I-Y) (1mg/kg)	360.7 ± 15.7	77.8 ± 4.9	31562 ± 1447
化合物(I-Y) (10mg/kg)	290.5 ± 24.8	66.9 ± 3.1	25209 ± 894
二甲双胍(500mg/kg)	345.4 ± 28.4	74.7 ± 3.8	34023 ± 1618
化合物(I-Y) (1mg/kg) + 二甲双胍(500mg/kg)	290.0 ± 15.4	75.7 ± 11.3	28934 ± 1464
化合物(I-Y) (10mg/kg) + 二甲双胍(500mg/kg)	223.7 ± 12.2	54.1 ± 4.1	19395 ± 584
处理	进食后血糖 (相对于溶媒的%)	空腹血糖 (相对于溶媒的%)	OGTT 期间的血糖 AUC (相对于溶媒的%)
溶媒	100% ± 6%	100.0% ± 7.0%	100% ± 7%
化合物(I-Y) (1mg/kg)	86% ± 4%	89.4% ± 5.7%	85% ± 4%
化合物(I-Y) (10mg/kg)	69% ± 6%	76.9% ± 3.6%	68% ± 2%
二甲双胍(500mg/kg)	82% ± 7%	85.9% ± 4.4%	92% ± 4%
化合物(I-Y) (1mg/kg) + 二甲双胍(500mg/kg)	69% ± 4%	87.0% ± 13.0%	78% ± 4%
化合物(I-Y) (10mg/kg) + 二甲双胍(500mg/kg)	53% ± 3%	62.2% ± 4.7%	52% ± 2%

[0317] 实例 2：体内小鼠研究

[0318] 在 12 小时光照 / 黑暗周期的控温室内每笼 2 只小鼠圈养雄性 ob/ob 小鼠（8 周龄，约 50g）。允许小鼠任意获取水和食物（商业提供的膳食）。基于它们的体重和进食后血糖水平将小鼠分成 6 个测试组，如下表 2 中记录的。

[0319] 表 2：小鼠处理组

[0320]

组	处理
1	溶媒 (0.5% Methocel) 1ml/100g, 经口
2	式(I-X)化合物, 1.0mpk: 1ml/100g, 经口
3	式(I-X)化合物, 10.0mpk: 1ml/100g, 经口
4	盐酸二甲双胍: 250mpk: 1ml/100g, 经口
[0321] 5	式(I-X)化合物, 1mpk
	盐酸二甲双胍: 250mpk, 1ml/100g, 经口
	式(I-X)化合物, 10mpk
6	盐酸二甲双胍: 250mpk, 1ml/100g, 经口

[0322] 研究设计:

[0323] 在第一个早晨,将小鼠如上所指出的进行分组并饲以葡萄糖。然后每天一次在每天下午 4:00 通过管饲法给予小鼠溶媒或测试化合物持续 22 天。式 (I-X) 化合物以 1mg/kg 或 10mg/kg (如下面的结果表中说明的) 给予,组合或不组合用盐酸二甲双胍以 250mg/kg 剂量处理。

[0324] 每周测量体重、摄食量和进食后血糖水平。过夜禁食后,在第 18 天对小鼠进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)。在 t_0 (在给予葡萄糖前)、对应施用后 30、60 和 120 分钟后的 t_{30} 、 t_{60} 和 t_{120} 用血糖仪 (Glucometer) 测量 0.5g/kg 体重的葡萄糖浓度和 OGTT 的血糖水平。施用的血糖溶液用 12.5% 葡萄糖以 0.5g/kg 体重准备, 1ml/250g 体重。

[0325] 在完成该研究后,收集最终的体重和血糖水平,并处死每组中的小鼠以采集血液用于生化分析,包括进食后血糖水平、空腹血糖水平、OGTT 期间的血糖水平、血浆胰岛素和体重变化。

[0326] 根据如上所述的程序对单独的式 (I-X) 化合物以及其与二甲双胍的组合进行了测试,结果列于下面的表 3 中。

[0327] 表 3:体内 ob/ob 小鼠测定法结果

[0328]

处理	进食后血糖 (mg/dL)	空腹血糖 (mg/dL)	OGTT 期间的血糖 AUC (mg/dL*2h)
溶媒	345±19	174±11	100±5
化合物(I-X) (1mg/kg)	312±34	159±12	80±4
化合物(I-X) (10mg/kg)	254±22	86±4	48±3
盐酸二甲双胍(250mg/kg)	371±35	166±16	91±9

[0329]

化合物(I-X) (1mg/kg) + 盐酸二甲双胍(250mg/kg)	285±23	153±12	77±7
化合物(I-X) (10mg/kg) + 盐酸二甲双胍(250mg/kg)	216±10	110±11	56±3
处理	血浆胰岛素 (ng/dL)		体重 (g)
溶媒	38.6±3.3		54±0.8
化合物(I-X) (1mg/kg)	46.3±3.5		53±0.8
化合物(I-X) (10mg/kg)	44.0±3.6		54±0.8
盐酸二甲双胍(250mg/kg)	48.4±2.0		52±0.9
化合物(I-X) (1mg/kg) + 盐酸二甲双胍(250mg/kg)	52.6±1.2		53±0.8
化合物(I-X) (10mg/kg) + 盐酸二甲双胍(250mg/kg)	53.1±1.4		51±1.0

[0330] 上表 3 中的结果表明, 10mg/kg 的式 (I-X) 化合物显著降低了血糖水平以及改善了 OGTT 期间的葡萄糖偏移。结果还显示在用二甲双胍和式 (I-X) 化合物组合处理过的小鼠中没有累加或协同增强效果。另外, 结果显示, 250mg/kg 的二甲双胍对血糖控制没有效果, 从而表明 ob/ob 小鼠不是证明二甲双胍活性的合适动物模型 (鉴于二甲双胍作用于血糖水平的机制)。式 (I-X) 化合物和二甲双胍的组合缺乏累加和 / 或协同增强效果因而据信是该模型在论证已知的抗糖尿病活性方面的局限性的结果。

[0331] 实例 3

[0332] 药物组合物 - 盐酸二甲双胍和式 (I-X) 化合物的组合

[0333] 如下制备包含盐酸二甲双胍和式 (I-X) 化合物的药物组合物, 下面的表 4 列出了配方中的组分。盐酸二甲双胍作为市售药品物质 (DS) 购自 Solmag S. P. A Mulazzano (Via Della Vittoria 89, 26837 Cassino d'Alberi, Mulazzano, 意大利)。

[0334] 表 4: 组合片剂配方

[0335]	说明	功能	mg/片	%w/w	量/批次(g)
	颗粒内添加物				
	式(I-X)化合物	药品物质-1	200.0	14.69	132.2
	盐酸二甲双胍	药品物质-2	1000.0	73.46	660.8
	微晶纤维素	填充剂	59.2	4.35	39.1
	聚维酮(K29/32) ¹	粘合剂	54.50	4.00	36.0
	交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	40.80	3.00	27.3
	水 ²	不适用	不适用		
	颗粒外添加物				
	硬脂酸镁, 2257	润滑剂	6.8	0.50	4.5
	总计	100.0	1361.3	100.0	899.6
¹ 作为溶液中的 6%固形物添加					
² 不在最终的制剂中					

[0336] 将盐酸二甲双胍、式(I-X)化合物、微晶纤维素(MCC)和交联羧甲基纤维素钠过筛并在 bohle bin 共混机(L.B Bohle Maschinen+Verfahren GmbH, Ennigerloh, 德国)中共混。将所得的材料在具有 1.0mm 喷嘴且风帽设置为 2 的 Glatt 流化床处理器(Glatt Air Techniques, Ramsay, NJ)中流化。然后将水中为 6% w/w 固形物溶液的粘合剂(聚维酮 K29/32)喷在所得的颗粒上。在该过程中监测水分含量和颗粒生长,每处理 10 分钟提取样品。将水分天平用于确定干燥失重(LOD)。

[0337] 然后将干燥的颗粒用过筛的硬脂酸镁在 bohle bin 共混机中润滑。将最终的共混物在装配有 0.830" × 0.4095" D- 模具和低量送料器的旋转式压机 Fette 1200i(Fette GmbH, Schwarzenbek, 德国)上压制成片剂。使用两个工位将批料压制至目标片重。使用五个不同的压制外形(compression profile)用于产生片剂。

[0338] 对于这五个压制外形分批次,片重变异低于 1%,易碎度低于 0.5%。药片硬度随压力而增加,从 14.6KN 压力时的 16kp 增加至 31.3KN 压力时的 25kp,相应的药片厚度从 14.6KN 时的 7.32±0.3mm 降低至 31.3KN 时的 6.84±0.3mm。崩解时间随压力增加,从 14.6KN 压力时的约 4:50 分钟增加至 31.3KN 时的约 9:40 分钟。对溶出速率的测量显示,在 30 分钟时,约 85%至约 93%之间的式(I-X)化合物释放,约 94%至约 99%的盐酸二甲双胍释放。

[0339] 尽管上述说明书教导了本发明的原理,以示例为目的提供了实例,但应该理解本发明的实施涵盖落入所附的权利要求及它们的等同形式的范围内的所有通常的变型形式、改变形式和/或修改形式。