



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106075451 A

(43)申请公布日 2016.11.09

---

(21)申请号 201610523448.0 *A61K 31/70*(2006.01)  
(22)申请日 2010.05.26 *A61P 3/10*(2006.01)  
(30)优先权数据 *A61P 3/04*(2006.01)  
61/181,442 2009.05.27 US *A61K 31/155*(2006.01)  
(62)分案原申请数据 *A61K 31/4439*(2006.01)  
201080033526.X 2010.05.26 *A61K 38/28*(2006.01)

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司  
地址 瑞典南泰利耶  
申请人 阿斯利康英国有限公司

(72)发明人 P.斯特伦夫 S.莫兰 J.利斯特

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事  
务所(特殊普通合伙) 11484  
代理人 刘彬

(51)Int.Cl.  
*A61K 45/06*(2006.01)

---

权利要求书4页 说明书42页

### (54)发明名称

使用SGLT2抑制剂及其组合物在对先前用其它抗糖尿病药进行的治疗具有耐受的患者中治疗II型糖尿病的方法

### (57)摘要

本发明提供了用于治疗患有II型糖尿病的方法,所述患者已在先前的一种或多种口服和/或注射用抗糖尿病药的给药方案中治疗失败,所述方法包括对所述患者单独给药治疗有效量的SGLT2抑制剂或与其它抗糖尿病药和/或其它治疗剂联合给药的步骤。本发明也提供了用于本发明方法的药物组合物,其含有达格列净或达格列净-S-丙二醇溶剂化物及一种或多种抗糖尿病药和/或其它治疗剂。

1. 用于在哺乳动物患者中治疗II型糖尿病的方法,所述患者先前已用一种或多种口服抗糖尿病药和/或一种或多种注射用抗糖尿病药治疗,所述先前治疗已失败,所述方法包括对需要治疗的所述患者给药治疗有效量的SGLT2抑制剂。

2. 权利要求1的方法,其中所治疗的患者先前已用胰岛素和/或一种或多种其它抗糖尿病药治疗。

3. 权利要求1的方法,其中所述患者先前已用二甲双胍和/或噻唑烷二酮和/或胰岛素治疗。

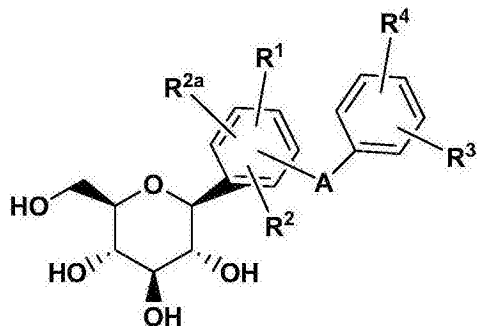
4. 权利要求1的方法,其中所述患者用SGLT2抑制剂与一种或多种口服抗糖尿病药和/或一种或多种注射用抗糖尿病药联合治疗。

5. 权利要求1的方法,其中所述SGLT2抑制剂以在约0.5至约350mg/天的范围内的量给药。

6. 权利要求4的方法,其中所述患者用SGLT2抑制剂与下述药物联合治疗:

- a) 胰岛素;或
- b) 胰岛素和二甲双胍;或
- c) 胰岛素和噻唑烷二酮;或
- d) 胰岛素和二甲双胍和噻唑烷二酮。

7. 权利要求1的方法,其中所述SGLT2抑制剂具有下述结构:



其中

$R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 独立为氢、OH、OR<sup>5</sup>、烷基、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、SR<sup>5i</sup>或卤素,或 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 中的两个与它们所连接的碳可一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>;

$R^3$ 和 $R^4$ 独立为氢、OH、OR<sup>5a</sup>、-O芳基、-OCH<sub>2</sub>芳基、烷基、环烷基、CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、卤素、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>5b</sup>、-CH(OH)R<sup>5c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>5d</sup>、-CONR<sup>5e</sup>R<sup>5a</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub>芳基、芳基、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub>芳基或5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>,或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的碳一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>;

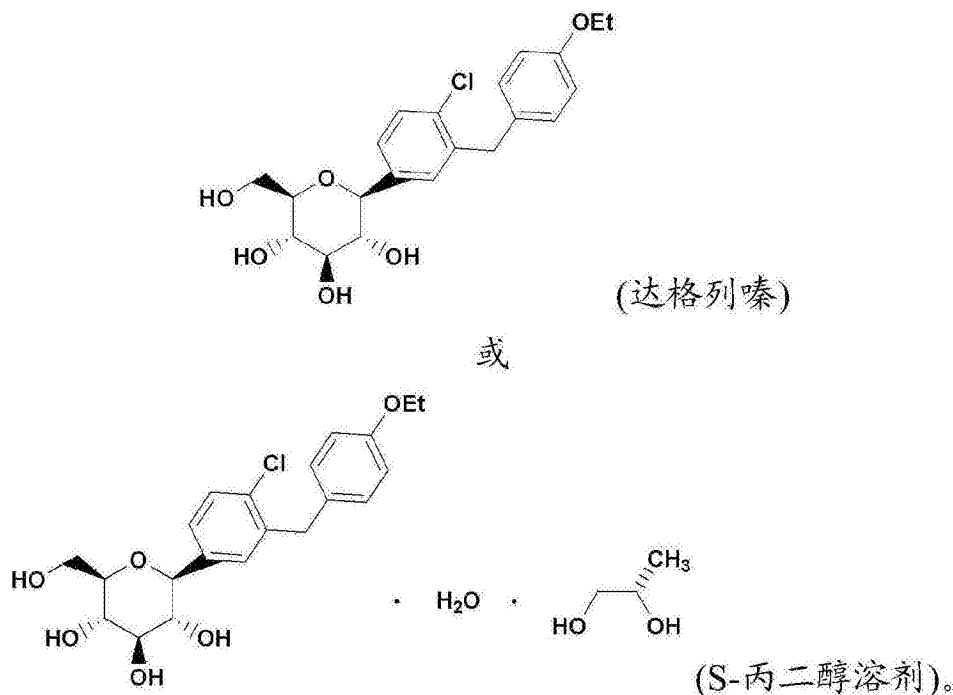
$R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 独立为烷基;

$R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 和 $R^{6d}$ 独立为氢、烷基、芳基、烷基芳基或环烷基,或 $R^6$ 和 $R^{6a}$ 与它们所连接的氮一起形成环状的5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>;

A为O、S、NH或(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,其中n为0-3,或其药用盐、立体异构体或前药酯;

条件是,当A为 $(\text{CH}_2)_n$ ,其中n为0、1、2或3,或A为O,且 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^{2a}$ 中的至少一个为OH或 $\text{OR}^5$ 时,则 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^{2a}$ 中的至少一个为 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 或 $\text{OCHF}_2$ ,和/或 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 中的至少一个为 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5b}$ 、 $\text{CH}(\text{OR}^{5h})\text{R}^{6d}$ 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$ 、 $\text{COR}^{6b}$ 、 $-\text{NHCOR}^{5c}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{NHSO}_2$ 芳基、芳基、 $-\text{SR}^{5e}$ 、 $-\text{SOR}^{5f}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{5g}$ 或 $-\text{SO}_2$ 芳基,或其药用盐、其所有立体异构体或其前药酯或其溶剂化物。

8. 权利要求1的方法,其中所述SGLT2抑制剂具有下述结构:



9. 权利要求6的方法,其中所述SGLT2抑制剂为:

(a) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS,其与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素联合给药;或

(b) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS,其与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素及剂量为约500至约2000mg/天的二甲双胍联合给药;或

(c) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS,其与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素、剂量为约0.5至约75mg/天的吡格列酮(Actos, Takeda Pharmaceuticals America, Inc.)或剂量为约0.5至约25mg/天的罗格列酮(Avandia, Glaxo-Wellcome)联合给药;或

(d) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS,其与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素、剂量为约500至约2000mg/天的二甲双胍及剂量为约0.5至约75mg/天的吡格列酮或剂量为约0.5至约25mg/天的罗格列酮联合给药。

10. 权利要求1的方法,其中所述患者用一种或多种抗肥胖症药治疗。

11. 权利要求1的方法,其中所给药的SGLT2抑制剂是剂量为约0.5至约350mg的达格列净或达格列净-PGS,其与其它抗糖尿病药和/或其它治疗剂联合给药,其中所述抗糖尿病药为胰岛素促分泌剂或胰岛素增敏剂,其为双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、PPAR $\gamma$ 激动剂、PPAR $\alpha$ 激动剂、PPAR $\delta$ 拮抗剂或激动剂、PPAR $\alpha/\gamma$ 双重激动剂、11- $\beta$ -HSD-1抑制剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂、SGLT2抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、氯茴苯酸、

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、GLP-1受体激动剂和/或PTP-1B抑制剂(蛋白酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂)或胰岛素、葡萄糖激酶活化剂、DGAT抑制剂、CCR2拮抗剂或11-β-HSD;且所述其它治疗剂为抗高脂血症药或用于治疗动脉粥样硬化的药物、抗高血压药或血小板聚集抑制剂或抗肥胖症药,且其中

所述其它治疗剂为抗高脂血症药或用于治疗动脉粥样硬化的药物,其为HMG CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合酶抑制剂、纤维酸衍生物、阿司匹林、胆汁酸多价螯合剂、ACAT抑制剂、LDL受体活性上调剂、胆固醇吸收抑制剂、胆甾醇转移蛋白(CETP)抑制剂、回肠Na<sup>+</sup>/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、植物雌激素、β-内酰胺胆固醇吸收抑制剂、HDL上调剂、PPARα-激动剂和/或FXR激动剂;LDL分解代谢促进剂,诸如钠-质子交换抑制剂、LDL受体诱导剂或甾体糖苷、抗氧化剂或抗高半胱氨酸药、异烟肼、HMG-CoA合酶抑制剂或羊毛固醇脱甲基酶抑制剂、PPARδ激动剂或固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1);或

所述其它治疗剂为抗高血压药,其为β肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂(L-型和/或T-型)、利尿药、肾素抑制剂、ACE抑制剂、AT-1受体拮抗剂、ET受体拮抗剂、双重ET/AII拮抗剂、中性肽链内切酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂)或硝酸盐/硝酸酯;或

所述其它治疗剂为血小板聚集抑制剂,其为氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷或阿司匹林;或

所述其它治疗剂为抗肥胖症药,其为SGLT2抑制剂、β-3肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺(和多巴胺)重摄取抑制剂、甲状腺β化合物、厌食药、NPY拮抗剂、瘦蛋白类似物、MC4激动剂、MCH-1受体拮抗剂或5-HT<sub>2c</sub>受体激动剂或大麻素受体拮抗剂。

12. 权利要求11的方法,其中所述其它抗糖尿病药为二甲双胍、格列本脲、胰岛素、格列吡嗪、吡格列酮、罗格列酮、沙格列汀、维格列汀、西他列汀或艾塞那肽(Byetta);或

所述其它治疗剂为阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀钙、氟伐他汀、氯吡格雷、阿司匹林、噻氯匹定或普拉格雷,且所述其它治疗剂为选自下述的抗肥胖症药:奥利司他、西布曲明、MCHR1拮抗剂、芬特明、利莫那班、苯非他明、安非拉酮、去氧麻黄碱、苯甲曲秦、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、托吡酯、Axokine、右旋安非他命、苯丙醇胺和马吲哚。

13. 权利要求11的方法,其中达格列嗪或达格列嗪-PGS与下述药物联用:

- a) 二甲双胍;或
- b) 吡格列酮或罗格列酮;或
- c) 胰岛素;或
- d) 二甲双胍和胰岛素;或
- e) 吡格列酮或罗格列酮和二甲双胍;或
- f) 吡格列酮或罗格列酮和胰岛素;或
- g) 二甲双胍、吡格列酮或罗格列酮和胰岛素。

14. 权利要求13的方法,其中在约0.5至约200mg/天的范围内的剂量的SGLT2抑制剂达格列嗪或达格列嗪-PDS与医生开具处方的剂量或在最新的Physicians' Desk Reference (PDR)中公开的剂量的胰岛素和/或在约500至约2000mg/天的范围内的剂量的二甲双胍和/或在约0.5至约25mg/天的范围内的剂量的罗格列酮(Avandia, Glaxo-Wellcome)或在约0.5至约75mg/天的范围内的剂量的吡格列酮(Actos, Takeda Pharmaceuticals America,

Inc.)联合给药。

15. 一种药物组合物,其包含达格列净或达格列净-PGS和二甲双胍和/或吡格列酮或罗格列酮及用于所述药物组合物的药用载体。

## 使用SGLT2抑制剂及其组合物在对先前用其它抗糖尿病药进行的治疗具有耐受的患者中治疗II型糖尿病的方法

[0001] 本申请是申请日为2010年5月26日、申请号为201080033526.X(国际申请号为PCT/US2010/036120)、名称为“使用SGLT2抑制剂及其组合物在对先前用其它抗糖尿病药进行的治疗具有耐受的患者中治疗II型糖尿病的方法”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明提供了单独使用SGLT2抑制剂或与其它抗糖尿病药和/或其它治疗剂联用以在哺乳动物中治疗II型糖尿病的方法,所述哺乳动物已在用一种或多种口服和/或注射用抗糖尿病药进行的治疗中治疗失败且本发明提供了在所述方法中使用的药物组合物。

### 背景技术

[0003] 高血糖,即血糖升高,是糖尿病的一个标志。血糖通常在肾中在肾小球过滤但在近端小管(肾)中主动重吸收。钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白SGLT2似乎是负责在该位点葡萄糖重摄取的主要转运蛋白。所述SGLT抑制剂根皮昔(phlorizin)及紧密相关的类似物在糖尿病啮齿动物和狗中抑制所述重摄取过程,通过促进葡萄糖分泌导致血糖水平的正常化而无血糖过低的副作用。已报道对Zucker糖尿病大鼠用SGLT2抑制剂进行长期(6个月)治疗改善了对血糖过高的胰岛素反应、改善了胰岛素敏感性且延缓了这些动物中的肾病和神经病的发作,而在肾中无可检测的病状且在血浆中无电解质失衡。在糖尿病患者中对SGLT2的选择性抑制预期地通过增强葡萄糖在尿中的分泌来使血糖正常化,由此改善胰岛素敏感性且延缓糖尿病并发症的发展。

[0004] 糖尿病治疗是重要的健康问题且尽管存在广泛的可用疗法,病情仍然继续发展。II型糖尿病(T2DM)为由胰岛素抵抗和减弱的胰脏β-细胞功能引起的进行性疾病。胰岛素由胰脏β-细胞产生且介导细胞内葡萄糖摄取和清除。胰岛素抵抗的特征在于缺乏对该激素作用的反应,其导致葡萄糖由循环的细胞内清除降低和葡萄糖通过肝的生产过剩。

[0005] 目前可用的治疗II型糖尿病的疗法增强了所述作用或递送胰岛素以降低血糖。然而,尽管进行了所述疗法,但是许多患者不能实现对它们的II型糖尿病的控制。根据全国健康和营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) III, 仅36%的用目前疗法治疗的II型糖尿病实现了定义为A1C<7.0%的血糖控制。为了治疗II型糖尿病,可建议使用多重药理药物的强力疗法。由NHANES II至III,胰岛素+口服药物的使用已由约3%增加至11%。

[0006] 因此,II型糖尿病(T2DM)的高血糖治疗仍然是一个重大挑战,特别是对于随着疾病发展需要胰岛素的患者。近年来已研究了胰岛素与口服抗糖尿病药(OADs)的各种组合且增加的数目的患者已采取了这些治疗方案。Poulsen, M.K. et al., “The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin in type 2 diabetic patients”, *Diabetes Care*, 26(12):3273-3279(2003); Buse, J., “Combining insulin and oral agents”, *Am. J. Med.*, 108(Supp. 6a):23S-32S(2000)。通常,这些组合疗法随着时间推

移在控制高血糖中变得不那么有效,特别是在体重增加和恶化的胰岛素抵抗损害胰岛素反应途径时。

[0007] 低血糖、体重增加及随后的增加的胰岛素抵抗为限制胰岛素的最佳滴定和有效性的显著因素(Holman,R.R.et al.,“Addition of biphasic,prandial,or basal insulin to oral therapy in type 2diabetes”,N.Engl.J.Med.,357(17):1716-1730(2007))。胰岛素疗法中的体重增加主要是糖尿减少的结果且认为与血糖过多的校正成正比(Makimattila,S.et al.,“Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus”,Diabetologia,42(4):406-412(1999))。当单独使用胰岛素或与OAD一起使用时,胰岛素驱使体重增加(Buse,J.,supra)。在一些情况下,强力的胰岛素疗法可能使脂质超载恶化且经一连串热量过剩、增加的脂肪形成、增加的肥胖、增加的胰岛素抵抗、 $\beta$ -细胞毒性和高血糖使疾病进程复杂化(Unger,R.H.,“Reinventing type 2diabetes:pathogenesis,treatment,and prevention”,JAMA,299(10):1185-1187(2008))。在通常使用的OAD中,由于随着改善的血糖控制而糖尿排出,噻唑烷二酮(thiazolidinedione,TZD)和磺酰脲(sulfonylurea)本质上促成体重增加。使用二甲双胍(metformin)(通过抑制肝葡萄糖排出量起作用)或基于肠降血糖素的DPP-4抑制剂时体重增加不太明显。总体上,存在对新的可安全增加至胰岛素-依赖性疗法以帮助实现血糖目标而不增加体重增加或低血糖的风险的药物的迫切需要。

[0008] 治疗高血糖的新的方法涉及用于肾的葡萄糖重吸收的靶向转运蛋白(Kanai,Y.et al.,“The human kidney low affinity  $\text{Na}^+$ /glucose cotransporter SGLT2.Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose”,J.Clin.Invest.,93(1):397-404(1994))。选择性阻断位于肾的近端小管的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)的药物可抑制葡萄糖的重吸收且诱导其经排尿消除(Brown,G.K.,“Glucose transporters:structure,function and consequences of deficiency”,J.Inherit.Metab.Dis.,23(3):237-246(2000))。SGLT2抑制已在临床前模型中显示为降低胰岛素的血糖不依赖性(Han,S.et al.,“Dapagliflozin,a selective SGLT2inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats”,Diabetes,57(6):1723-1729(2008);Katsuno,K.et al.,“Sergliflozin,a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter(SGLT2),validates the critical role of SGLT2in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level”,J.Pharmacol.Exp.Ther.,320(1):323-330(2007))。

[0009] 达格列净(dapagliflozin)(其在美国专利6,515,117中披露)为经肾通过抑制SGLT2的钠-葡萄糖重吸收抑制剂,其导致尿中葡萄糖的增加的分泌。该作用以非胰岛素依赖方式降低血糖。

[0010] 达格列净目前正在进行用于治疗II型糖尿病的临床研究(Han,S.et al.,supra;Meng,W.et al.,“Discovery of dapagliflozin:a potent,selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2(SGLT2)inhibitor for the treatment of type 2diabetes”,J.Med.Chem.,51(5):1145-1149(2008))。达格列净的2a和2b期研究已证实在患有T2DM的患者中单独使用达格列净或与二甲双胍联用时降低高血糖的效力(Komoroski,B.et al.,“Dapagliflozin,a novel,selective SGLT2inhibitor,improved glycemic

control over 2 weeks in patients with type 2 diabetic mellitus”, Clin.Pharmacol.Ther.,85(5):513-519(2009);List,J.F.et al.,“Dapagliflozin-induced glucosuria is accompanied by weight loss in type 2 diabetic patients”, 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, June 6-10, 2008, Presentation No.0461P)。

[0011] 已发现达格列净不经胰岛素信号转导途径起作用且在控制患者血糖中有效,所述患者的胰岛素信号转导途径不能很好工作。这应用于在II型糖尿病及由例如胰岛素受体突变引起的胰岛素抵抗综合征中的极度胰岛素抵抗(extreme of insulin resistance)。

## 发明内容

[0012] 本发明提供了用于在哺乳动物受试者或患者(包括人类受试者或患者)中治疗II型糖尿病的方法,所述受试者或患者已在用一种或多种口服抗糖尿病药和/或注射用抗糖尿病药(其可包括胰岛素)进行的治疗中治疗失败,所述方法包括对需要所述治疗的哺乳动物受试者或患者给药治疗有效量的SGLT2抑制剂的步骤。

[0013] 在一些实施方案中,本发明用于在哺乳动物受试者或患者(包括人类受试者或患者)中治疗II型糖尿病的方法包括给药治疗有效量的达格列净或达格列净丙二醇水合物(也称为达格列净丙二醇溶剂化物或达格列净-PGS)的步骤,所述受试者或患者已在用一种或多种抗糖尿病药进行的治疗中治疗失败。

[0014] 进一步根据本发明,在所描述的任何方法中,所述方法包括对哺乳动物受试者或患者给药药物组合物的步骤,所述药物组合物包含治疗有效量的SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS及至少一种药用载体、稀释剂或辅料。例如,在本发明任何方法中,所述方法包括对哺乳动物受试者或患者给药药物组合物的步骤,所述药物组合物含有治疗有效量诸如约1至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS及至少一种药用载体、稀释剂或辅料。

[0015] 在本发明任何方法中,诸如0.5至约350mg/天的SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS可与一种或多种其它口服和/或注射用抗糖尿病药联合给药,所述其它口服和/或注射用抗糖尿病药可为本申请描述的其它SGLT2抑制剂和/或可为除SGLT2抑制剂外的一种或多种抗糖尿病药,所述除SGLT2抑制剂外的一种或多种抗糖尿病药可包括胰岛素和/或其它或额外治疗剂,所述其它或额外治疗剂可为抗肥胖症药、抗高脂血症药、用于治疗动脉粥样硬化的药物、抗高血压药和/或抗血栓或抗凝血药诸如血小板聚集抑制剂。在一个实施方案中,所述一种或多种抗糖尿病药和/或一种或多种其它治疗剂以治疗有效量来给药。

[0016] 在本发明使用一种或多种SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与一种或多种抗糖尿病药和/或其它额外治疗剂的组合的方法的一个实施方案中,所述其它额外治疗剂可为抗肥胖症药、抗高脂血症药、用于治疗动脉粥样硬化的药物、抗高血压药和/或抗血栓或抗凝血药诸如血小板聚集抑制剂,所述一种或多种其它抗糖尿病药的剂量(与SGLT2抑制剂联用)为通常推荐用于治疗糖尿病的最低剂量的约20%至通常推荐用于治疗糖尿病的剂量的约100%。

[0017] 在本发明方法的其它实施方案中,所述患者用SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS及一种或多种抗糖尿病药治疗,其中所述抗糖尿病药选自双胍诸如二甲双胍、磺酰脲诸如格列本脲(glyburide)或格列吡嗪(glipizide)、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR $\gamma$ 激动



剂、PPAR $\alpha/\gamma$  双重激动剂、aP2抑制剂、DPP4抑制剂、胰岛素增敏剂诸如罗格列酮(rosiglitazone)或吡格列酮(pioglitazone)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、葡萄糖激酶活化剂、DGAT抑制剂、CCR2拮抗剂、11- $\beta$ -HSD(羟化类固醇脱氢酶)、胰岛素、氯茴苯酸(meglitinide)、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂或它们的组合。

[0018] 在其它实施方案中,本发明提供了在哺乳动物特别是人类中治疗II型糖尿病的方法,所述方法包括对所述哺乳动物给药SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与一种或多种抗糖尿病药的组合的步骤,其中所述抗糖尿病药选自二甲双胍、格列本脲、格列美脲(glimepiride)、格列甲脲(glipryride)、格列吡嗪、艾塞那肽(exenatide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列齐特(gliclazide)、沙格列汀(saxagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、吡格列酮、罗格列酮、胰岛素、G1-262570、伊格列酮(isagliptazone)、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、KAD1129、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、NVP-DPP-728A或它们中两种或更多种的组合。

[0019] 在本发明方法的其它实施方案中,剂量范围为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS与医生开具处方的剂量或在最新的Physicians' Desk Reference(PDR)中公开的剂量的胰岛素和/或剂量范围为约500至约2000mg/天的二甲双胍和/或剂量范围为约0.5至约25mg/天的罗格列酮(AVANDIA<sup>®</sup>, Glaxo-Wellcome)或剂量范围为约0.5至约75mg/天的吡格列酮(ACTOS<sup>®</sup>, Takeda Pharmaceuticals America, Inc.)联合给药。

[0020] 在本发明方法的其它实施方案中,

[0021] (a) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素联合给药;或

[0022] (b) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素及剂量为约500至约2000mg/天的二甲双胍联合给药;或

[0023] (c) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素及剂量为约0.5至约75mg/天的吡格列酮(ACTOS<sup>®</sup>, Takeda Pharmaceuticals America, Inc.)或剂量为约0.5至约25mg/天的罗格列酮(AVANDIA<sup>®</sup>, Glaxo-Wellcome)联合给药;或

[0024] (d) 剂量为约0.5至约200mg/天的达格列净或达格列净-PGS与医生开具处方的剂量或在PDR中描述的剂量的胰岛素、剂量为约500至约2000mg/天的二甲双胍及剂量为约0.5至约75mg/天的吡格列酮或剂量为约0.5至约25mg/天的罗格列酮联合给药。

[0025] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS在制备用于在哺乳动物特别是人类中治疗II型糖尿病的药物中的用途。

[0026] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与一种或多种抗糖尿病药和/或一种或多种抗肥胖症药的组合在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。所述抗糖尿病药和/或抗肥胖症药在SGLT2抑制剂前给药、在SGLT2抑制剂后给药或与SGLT2抑制剂同时给药。

[0027] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS在制备用于治疗本申请定义的II型糖尿病的药物中的用途,其中所述治疗包括以同时使用或按任何顺序先后使用的方式对哺乳动物给药SGLT2抑制剂与抗糖尿病药和/或抗肥胖症药的组合的步骤。

[0028] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与一种或多种抗糖尿病药的组合在制备用于治疗本申请定义的II型糖尿病的药物中的用途,其中所述抗糖尿病药为双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR $\gamma$ 激动剂、PPAR $\alpha/\gamma$ 双重激动剂、 $\alpha$ P2抑制剂、DPP4抑制剂、胰岛素增敏剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、葡萄糖激酶活化剂、DGAT抑制剂、CCR2拮抗剂、11- $\beta$ -HSD、胰岛素、氯茴苯酸、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂或它们中两种或更多种的组合。所述抗糖尿病药在SGLT2抑制剂前给药、在SGLT2抑制剂后给药或与SGLT2抑制剂同时给药。

[0029] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS在制备用于治疗本申请定义的II型糖尿病的药物中的用途,其中所述治疗包括以同时使用或按任何顺序先后使用的方式对哺乳动物物种给药SGLT2抑制剂与一种或多种抗糖尿病药的组合,其中所述抗糖尿病药选自双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR $\gamma$ 激动剂、PPAR $\alpha/\gamma$ 双重激动剂、 $\alpha$ P2抑制剂、DPP4抑制剂、胰岛素增敏剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、葡萄糖激酶活化剂、DGAT抑制剂、CCR2拮抗剂、11- $\beta$ -HSD、胰岛素、氯茴苯酸、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂或它们中两种或更多种的组合。

[0030] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与其它或额外治疗剂联用的用途,所述其它或额外治疗剂为抗肥胖症药、抗高脂血症药或用于治疗动脉粥样硬化的药物,所述药物为HMG CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合酶抑制剂、纤维酸衍生物、阿司匹林、胆汁酸多价螯合剂、ACAT抑制剂、LDL受体活性上调剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇转移蛋白(CETP)抑制剂、回肠Na<sup>+</sup>/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、植物雌激素、 $\beta$ -内酰胺胆固醇吸收抑制剂、HDL上调剂、PPAR $\alpha$ 激动剂和/或FXR激动剂;LDL分解代谢促进剂诸如钠-质子交换抑制剂、LDL受体诱导剂或甾体糖苷、抗氧化剂或抗高半胱氨酸药、异烟肼、HMG-CoA合酶抑制剂或羊毛固醇脱甲基酶抑制剂、PPAR $\delta$ 激动剂或固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1);或

[0031] 所述其它治疗剂为抗高血压药,其为 $\beta$ 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂(L型和/或T型)、利尿药、肾素抑制剂、ACE抑制剂、AT-1受体拮抗剂、ET受体拮抗剂、双重ET/AII拮抗剂、中性肽链内切酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂)或硝酸盐/硝酸盐;或

[0032] 所述其它治疗剂为血小板聚集抑制剂,其为氯吡格雷(clopidogrel)或噻氯匹定(ticlopidine)或普拉格雷(prasugrel)或阿司匹林。

[0033] 所述额外治疗剂在SGLT2抑制剂前给药、在SGLT2抑制剂后给药或与SGLT2抑制剂同时给药。

[0034] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS及如上定义的其它或额外治疗剂在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。

[0035] 所述其它或额外治疗剂在SGLT2抑制剂前给药、在SGLT2抑制剂后给药或与SGLT2抑制剂同时给药。

[0036] 在本发明使用SGLT2抑制剂与一种或多种其它或额外治疗剂的组合的方法的一个实施方案中，SGLT2抑制剂以相对于一种或多种其它或额外治疗剂的范围为约200:1至约0.1:1的重量比给药。在其它实施方案中，SGLT2抑制剂以相对于一种或多种其它或额外治疗剂的范围为约100:1至约0.2:1的重量比给药。

[0037] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与一种或多种抗糖尿病药的组合在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途，其中所述抗糖尿病药选自二甲双胍、格列本脲、格列美脲、格列甲脲、格列吡脲、氯磺丙脲、格列齐特、沙格列汀、西他列汀、维格列汀、阿卡波糖、米格列醇、吡格列酮、罗格列酮、胰岛素、G1-262570、伊格列酮、JTT-501、艾塞那肽、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、那格列奈、KAD1129、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、NVP-DPP-728A或它们中两种或更多种的组合。所述抗糖尿病药在SGLT2抑制剂前给药、在SGLT2抑制剂后给药或与SGLT2抑制剂同时给药。

[0038] 本发明其它实施方案为SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS仅与胰岛素的组合、SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS仅与二甲双胍的组合、SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS仅与噻唑烷二酮诸如吡格列酮或罗格列酮的组合、达格列净或达格列净-PGS与二甲双胍和胰岛素的组合、达格列净或达格列净-PGS与胰岛素和噻唑烷二酮的组合、达格列净或达格列净-PGS与二甲双胍和噻唑烷二酮的组合或达格列净或达格列净-PGS与胰岛素、二甲双胍和噻唑烷二酮的组合在本发明方法中的用途，其中所述噻唑烷二酮优选为吡格列酮或罗格列酮。

[0039] 在本发明方法中使用的SGLT2抑制剂可为C-芳基葡萄糖苷(也称为C-葡萄糖苷)或O-芳基葡萄糖苷(也称为O-葡萄糖苷)，其将在下文详细描述。

[0040] 在本发明使用SGLT2抑制剂诸如达格列净或达格列净-PGS与一种或多种抗糖尿病药的组合的方法的一个实施方案中，SGLT2抑制剂以相对于一种或多种其它抗糖尿病药的范围为约200:1至约0.1:1的重量比给药。在其它实施方案中，SGLT2抑制剂以相对于一种或多种其它抗糖尿病药的范围为约100:1至约0.2:1的重量比给药。

[0041] 本发明提供了SGLT2抑制剂在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。在一个实施方案中，本发明提供了C-芳基葡萄糖苷或O-芳基葡萄糖苷和一种或多种抗糖尿病药在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。例如，本发明提供了达格列净或达格列净-PGS在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。在所描述的任何用途中，所述SGLT2抑制剂以治疗有效量来给药。

[0042] 本发明提供了作为用于治疗II型糖尿病的药物SGLT2抑制剂与一种或多种抗糖尿病药的组合。在一个实施方案中，本发明提供了作为用于治疗II型糖尿病的药物SGLT2抑制剂与一种或多种抗糖尿病药的组合。例如，本发明提供了作为用于治疗II型糖尿病的药物SGLT2抑制剂与一种或多种抗糖尿病药的组合。在所描述的任何用途中，所述SGLT2抑制剂以治疗有效量来给药。

[0043] 本申请使用的术语“极度胰岛素抵抗”也称为“严重胰岛素抵抗”，是指尽管用每天 $\geq 50$ 个单位的胰岛素+口服胰岛素增敏剂(噻唑烷二酮诸如吡格列酮或罗格列酮和/或二甲双胍)进行治疗，但血糖控制仍然是不充分的。

[0044] 本申请使用的术语“治疗有效量的SGLT2抑制剂”是指在哺乳动物受试者或人类中

将血浆葡萄糖水平降低至医学上可接受的水平(通过ADA标准来确定)的SGLT2抑制剂的量或剂量。

[0045] 本申请使用的术语“达格列净-PGS”是指达格列净丙二醇溶剂化物或达格列净丙二醇水合物,包括达格列净丙二醇的(S)形式和(R)形式。

[0046] 本申请使用的术语“低血糖症”是指每分升(dL)低于60mg的血糖水平。

[0047] 本申请使用的术语“糖尿病”是指II型糖尿病或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM),其中患者在饮食和运动的情况下具有不充分的血糖控制( $HbA_{1c} < 7\%$ )且包括高血糖症且可包括极度胰岛素抵抗。

[0048] 本申请使用的术语“高血糖症”是指每分升(dL)高于180mg的血糖水平。

[0049] 就先前用一种或多种口服抗糖尿病药和/或注射用抗糖尿病药进行的治疗而言的术语“失败”是指接受所述先前治疗的II型糖尿病患者不能实现被定义为 $HbA_{1c} < 7.0\%$ 的血糖控制。

[0050] 本申请使用的术语“药用载体”是指无毒的惰性的固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包囊材料或任何类型的制剂辅料。可作为药用载体的一些物质实例为糖类,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状西黄蓍胶;麦芽醇;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油类,诸如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,诸如丙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;不含有热原的水;等渗盐水;林格溶液;乙醇;磷酸盐缓冲液;其它无毒的相容的润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;释放剂;包衣剂;甜味剂;矫味剂;芳香剂;防腐剂;和抗氧化剂。

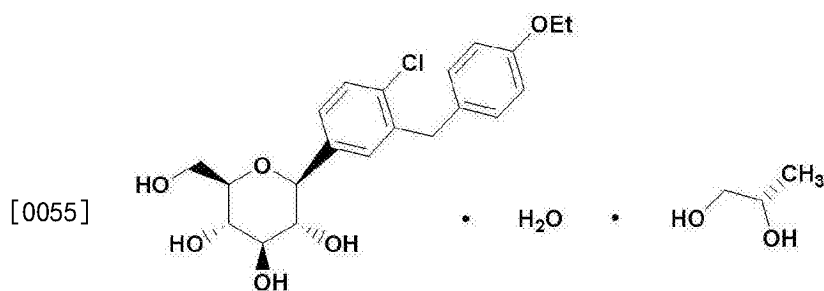
[0051] 本发明提供了药物组合物,其单独含有SGLT2抑制剂(优选为达格列净或达格列净-PGS)或含有SGLT2抑制剂(优选为达格列净或达格列净-PGS)及上述一种或多种抗糖尿病药诸如二甲双胍和噻唑烷二酮和/或一种或多种治疗剂诸如抗肥胖症药,将它们与在本发明方法中使用的一种或多种无毒的药用载体、稀释剂或辅料配制在一起。可将所述药物组合物配制用于口服给药的固体或液体形式或配制用于胃肠外注射或直肠给药。水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的合适实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)及注射用有机酯诸如油酸乙酯。可例如通过使用包衣诸如卵磷脂、在分散液的情况下保持所需要的粒度及使用表面活性剂来保持合适的流动性。

[0052] 这些组合物也可含有辅料诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。对微生物活动的防止可通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等来保证。还可包括等渗剂例如糖、氯化钠等。注射用药物形式的延长吸收可通过使用吸收延长剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0053] 在实施本发明方法以治疗哺乳动物受试者或患者的过程中,可对需要治疗的哺乳动物受试者或患者以一定量单独给药SGLT2抑制剂或联合给药SGLT2抑制剂与一种或多种其它抗糖尿病药和/或一种或多种其它治疗剂,所述一定量可高达用于治疗糖尿病(升高的血糖水平)的量但低于引起低血糖症的量。每天剂量基于哺乳动物受试者或患者及所使用的具体SGLT2抑制剂和所使用的其它抗糖尿病药来调整。当成功地治疗II型糖尿病且可能

出现极度胰岛素抵抗时,可降低所述剂量。在一个实施方案中,可对哺乳动物受试者或患者以一定量给药SGLT2抑制剂,所述一定量可成功地治疗糖尿病(升高的血糖水平)且低于引起低血糖症的量。例如,在一个实施方案中,以每天约1mg至约1000mg的量口服给药所述SGLT2抑制剂。在其它实施方案中,以约0.5mg至约350mg/天的量口服给药所述SGLT2抑制剂。在其它实施方案中,以约1mg至约200mg/天或约2.5mg至约75mg/天的量口服给药所述SGLT2抑制剂。在其它实施方案中,以约5mg至约50mg/天的量口服给药所述SGLT2抑制剂。所描述的所有剂量可按单一剂量或按例如每天1至4次的分份给药形式来给药。

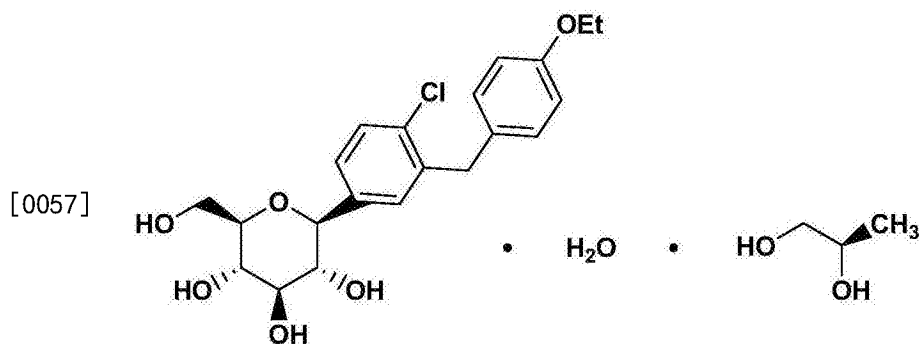
[0054] 在一个实施方案中,本发明方法包括给药SGLT2抑制剂达格列嗪丙二醇水合物(称为达格列嗪-PGS或dapa-PGS)的步骤,所述SGLT2抑制剂达格列嗪丙二醇水合物参见美国申请11/765,481(公开号为US 2008/0004336 A1),出于任何目的而将所述美国申请11/765,481的全部内容并入本申请作为参考。达格列嗪-PGS可呈(S)形式或(R)形式。达格列嗪-PGS的(S)形式如以下化合物I所示:



达格列嗪-PGS

化合物 I

[0056] 达格列嗪-PGS的(R)形式如以下化合物IA所示:



化合物 IA

[0058] 达格列嗪-PGS的结晶结构通过以下一项或多项来表征:

[0059] a)基本等于下述的晶胞参数:

[0060] 晶胞尺寸:

[0061]  $a=11.2688(8)\text{\AA}$

[0062]  $b=4.8093(3)\text{\AA}$

[0063]  $c=46.723(3)\text{\AA}$

[0064]  $\alpha=90^\circ$

[0065]  $\beta=90^\circ$

[0066]  $\gamma = 90^\circ$

[0067] 空间群 = P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>

[0068] 分子/不对称单元 = 1

[0069] 其中在室温对所述结晶结构进行测量且所述结晶结构的特征在于分级原子坐标基本如在美国临时申请60/817,118和美国非临时申请11/765,481(US 2008/0004336 A1)的表4中列出的那样;

[0070] b) 包含选自以下2 $\theta$ 值(CuK $\alpha$   $\lambda$ =1.5418 Å)的粉末X射线衍射图(室温): 3.8  $\pm$  0.1、7.6  $\pm$  0.1、8.1  $\pm$  0.1、8.7  $\pm$  0.1、15.2  $\pm$  0.1、15.7.4  $\pm$  0.1、17.1  $\pm$  0.1、18.9  $\pm$  0.1和20.1  $\pm$  0.1;

[0071] c) 固态<sup>13</sup>C NMR谱, 其用400MHz波谱仪相对于在0处的TMS来确定且具有与以下基本类似的峰位置: 16.2、17.6、39.3、60.9、63.3、69.8、76.9、78.7、79.4、113.8、123.6、129.3、130.5、132.0、135.7、139.1和158.0ppm;

[0072] d) 差示扫描量热法热谱图, 其在约50°C至78°C的范围内具有吸热或如在美国临时申请60/817,118和美国非临时申请11/765,481(US 2008/0004336 A1)的图7中显示的那样;

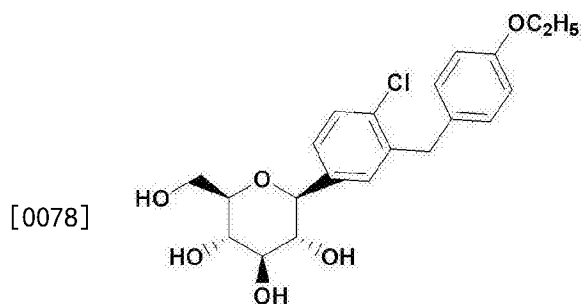
[0073] e) 热重分析曲线, 其在约室温至约240°C具有约18.7%的重量损失或如在美国临时申请60/817,118和美国非临时申请11/765,481(US 2008/0004336 A1)的图5中显示的那样;或

[0074] f) 质子NMR, 其具有与在美国临时申请60/817,118和美国非临时申请11/765,481(US 2008/0004336 A1)的表1A中所列基本类似的峰位置。

[0075] 适于本发明用途的SGLT2抑制剂还包括C-芳基葡萄糖苷和O-芳基葡萄糖苷。

[0076] 可用于本发明方法的C-芳基葡萄糖苷(也称为C-葡萄糖苷)SGLT2抑制剂的实例包括但不限于下述:

[0077] 1) 美国专利6,515,117和PCT/US03/15591中描述的C-芳基葡萄糖苷, 出于任何目的而将所述美国专利6,515,117和PCT/US03/15591的全部内容并入本申请作为参考。在一个实施方案中, 所述C-芳基葡萄糖苷为达格列净或(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, 其如以下化合物II所示:

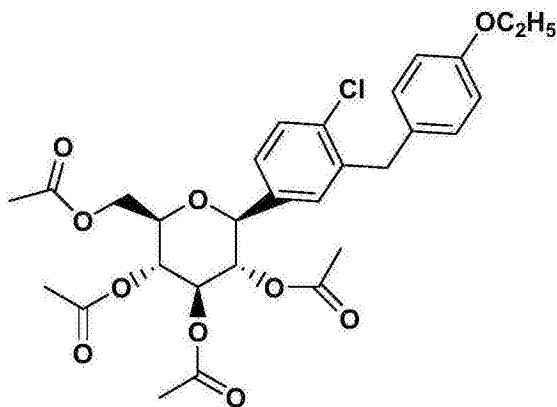


达格列净

化合物 II

[0079] 在其它实施方案中, 所述C-芳基葡萄糖苷为达格列净的四乙酸酯类似物或三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯, 还参见美国专利6,515,117和PCT/US03/15591且如以下化合物IIA所示:

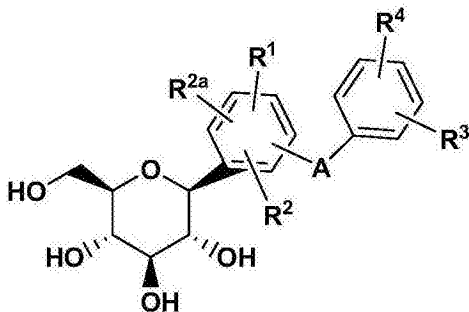
[0080]



化合物 IIA

[0081] 2)美国专利6,414,126和PCT/US00/27187中描述的C-芳基葡萄糖苷或其药用盐,出于任何目的而将所述美国专利6,414,126和PCT/US00/27187的全部内容并入本申请作为参考,所述C-芳基葡萄糖苷包括式III化合物:

[0082]



式 III

[0083] 其中

[0084]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 独立为氢、OH、 $OR^5$ 、烷基、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $SR^{5i}$ 或卤素,或 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 中的两个与它们所连接的碳可一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ;

[0085]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立为氢、OH、 $OR^{5a}$ 、-O芳基、- $OCH_2$ 芳基、烷基、环烷基、 $CF_3$ 、- $OCHF_2$ 、- $OCF_3$ 、卤素、-CN、- $CO_2R^{5b}$ 、- $CO_2H$ 、- $COR^{6b}$ 、- $CH(OH)R^{6c}$ 、- $CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、- $CONR^{6a}$ 、- $NHCOR^{5c}$ 、- $NHSO_2R^{5d}$ 、- $NHSO_2$ 芳基、芳基、- $SR^{5e}$ 、- $SOR^{5f}$ 、- $SO_2R^{5g}$ 、- $SO_2$ 芳基或5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ,或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的碳一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ;

[0086]  $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 独立为烷基;

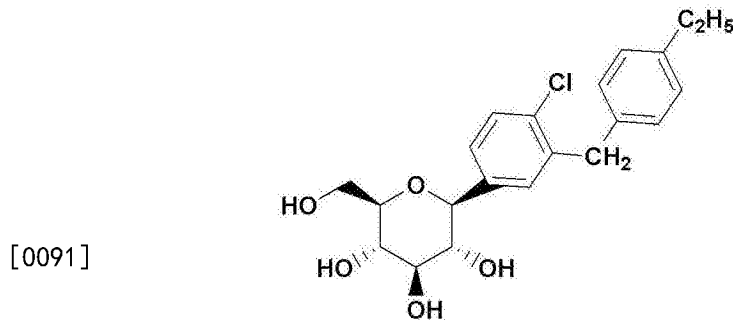
[0087]  $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 和 $R^{6d}$ 独立为氢、烷基、芳基、烷基芳基或环烷基,或 $R^6$ 和 $R^{6a}$ 与它们所连接的氮一起形成环状的5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ;且

[0088] A为O、S、NH或 $(CH_2)_n$ ,其中n为0-3,

[0089] 条件是,当A为 $(CH_2)_n$ ,其中n为0、1、2或3或A为O且 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 中的至少一个为OH或 $OR^5$ 时,则 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 中的至少一个为 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 或 $OCHF_2$ 和/或 $R^3$ 和 $R^4$ 中的至少一个为 $CF_3$ 、- $OCHF_2$ 、- $OCF_3$ 、 $CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $CH(OH)R^{6c}$ 、 $COR^{6b}$ 、-CN、- $CO_2R^{5b}$ 、- $NHCOR^{5c}$ 、- $NHSO_2R^{5d}$ 、- $NHSO_2$ 芳基、

芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 或 $-SO_2$ 芳基。

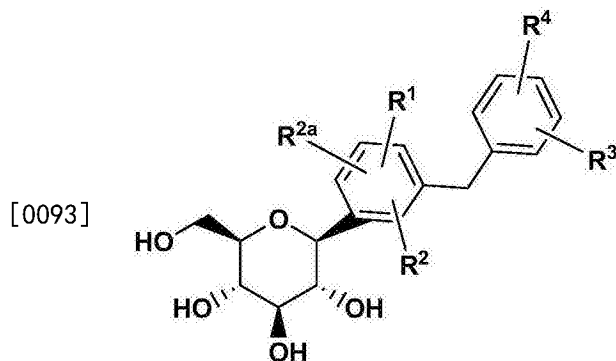
[0090] 在其它实施方案中,所述化合物为(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,如在美国专利申请11/233,617和US 2006/0063722 A1中披露且如以下化合物IIIA中显示:



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

### 化合物 IIIA.

[0092] 3)C-芳基葡萄糖苷,其为D-或L-氨基酸的结晶络合物,如在PCT/US02/11066、US 2003/0064935和美国专利6,774,112中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考。所述C-芳基葡萄糖苷包含式IV的结晶D-或L-氨基酸络合物:



### 式 IV

[0094] 其中

[0095]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^{2a}$ 独立为氢、OH、 $OR^5$ 、烷基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^{5a}$ 或卤素;

[0096]  $R^3$ 和 $R^4$ 独立为氢、OH、 $OR^{5b}$ 、烷基、环烷基、 $CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、 $-CONR^{6a}$ 、 $-CO_2R^{5c}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5d})R^{6d}$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOR^{5e}$ 、 $-NHSO_2R^{5f}$ 、 $-NHSO_2$ 芳基、 $-SR^{5g}$ 、 $-SOR^{5h}$ 、 $-SO_2R^{5f}$ 或5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ,或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的碳一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有为N、O、S、SO、 $SO_2$ 的1至4个杂原子;

[0097]  $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 独立为烷基;

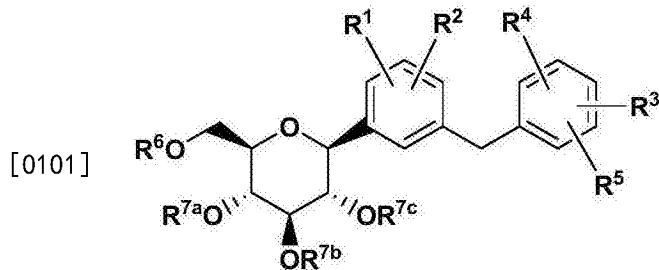
[0098]  $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 和 $R^{6d}$ 独立为氢、烷基、芳基、烷基芳基或环烷基,或 $R^6$ 和 $R^{6a}$ 与它们所连接的氮一起形成环状的5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ,所述化合物披露作为用于治疗肥胖。

[0099] 在一个实施方案中,结晶氨基酸络合物包括L-脯氨酸、L-苯基丙氨酸和D-苯基丙



氨酸络合物,其中 $R^{2a}$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 为氢, $R^1$ 为4-Cl且 $R^3$ 为4- $C_2H_5$ 或4- $OC_2H_5$ 。

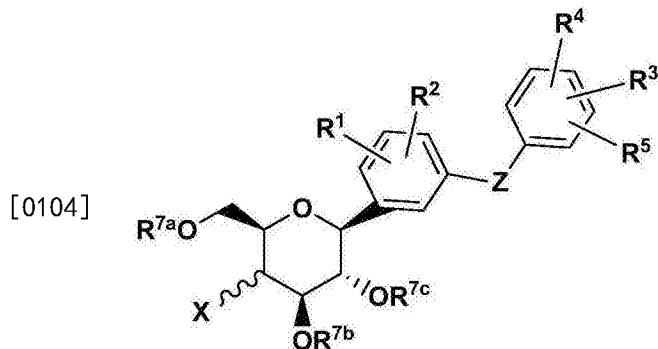
[0100] 4)式V的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物或其药用盐,如在US 2005/0209166中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 V

[0102] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{7c}$ 如在US 2005/0209166中定义。

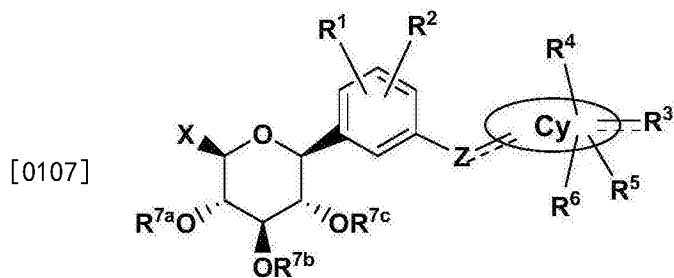
[0103] 5)式VI的D-吡喃糖基-取代的苯基化合物或其药用盐,如在US 2006/0074031中定义,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 VI

[0105] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、X和Z如在US 2006/0074031中定义。

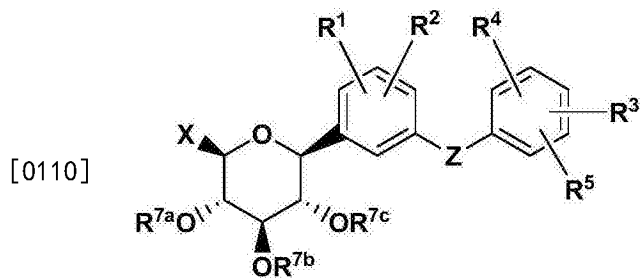
[0106] 6)式VII的D-木吡喃基-取代的化合物或其药用盐,如在US 2006/0035841中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 VII

[0108] 其中 $\equiv$ 表示单键或双键且Cy、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、X和Z如在US 2006/0035841中定义。

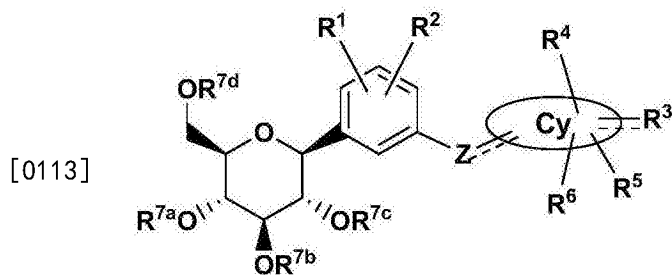
[0109] 7)式VIII的D-木吡喃基-取代的苯基化合物或其药用盐,如在US 2006/0009400中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 VIII

[0111] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、X和Z如在US 2006/0009400中披露。

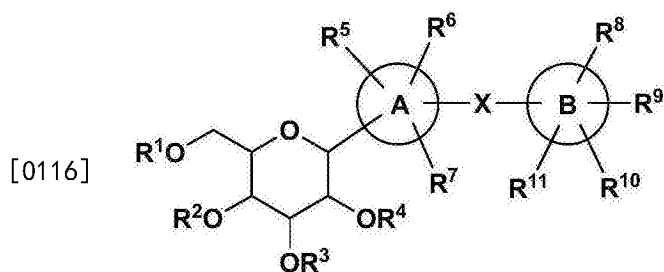
[0112] 8) 式IX的D-吡喃葡萄糖基-苯基-取代的化合物或其药用盐, 如在US 2006/0025349中所述, 出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 IX

[0114] 其中 $\equiv$ 表示单键或双键且Cy、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 和Z如在US 2006/0025349中定义。

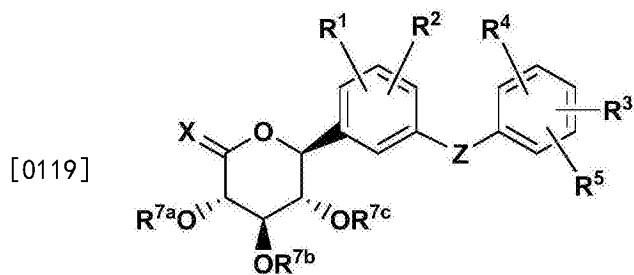
[0115] 9) 式X的C-糖苷衍生物或其药用盐, 如在US 2006/0122126中所述, 出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 X

[0117] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、X、A和B如在US 2006/0122126中定义。

[0118] 10) 式XI的D-木吡喃基-取代的苯基化合物或其药用盐, 如在US 2006/0019948中所述, 出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:

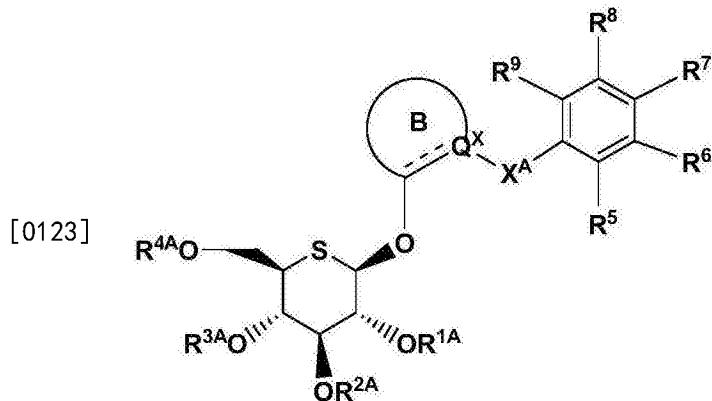


式 XI

[0120] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、X和Z如在US 2006/0019948中定义。

[0121] 用于本发明方法的O-葡萄糖苷SGLT2抑制剂实例包括但不限于下述：

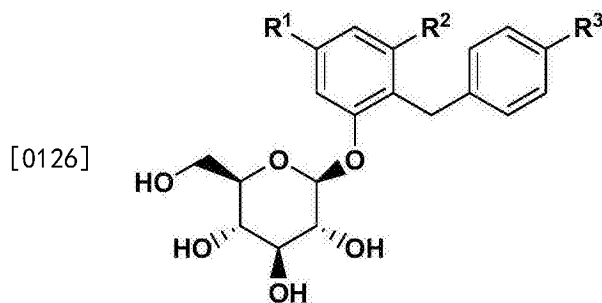
[0122] 1)式XII的5-硫基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷化合物或其药用盐或水合物,如在US 2006/0194809中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考：



式 XII

[0124] 其中 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $Q^x$ 、 $X^A$ 和B如在US 2006/0194809中定义。

[0125] 2)式XIII的吡喃葡萄糖氧基苯衍生物、所述衍生物的药理学可接受盐或它们的前药,如在WO 03/01180中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考：



式 XIII

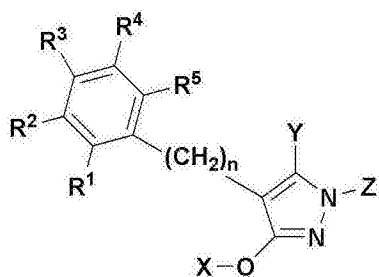
[0128] 其中

[0129]  $R^1$ 表示氢、羟基、任选取代的氨基、氰基、氨基甲酰基、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷氧基或任选取代的环状氨基；

[0130]  $R^2$ 表示氢或低级烷基；且

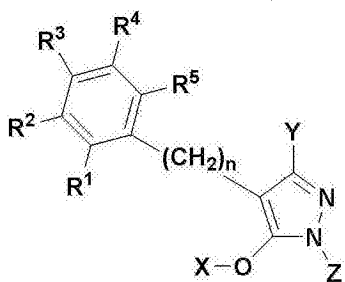
[0131]  $R^3$ 表示任选取代的芳基、任选取代的环烷基、任选取代的脂族杂环基或任选取代的芳族杂环基。

[0132] 3)式XIV或XV的吡啶衍生物或其药用盐,如在美国专利6,908,905中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考：



式 XIV 或

[0133]



式 XV

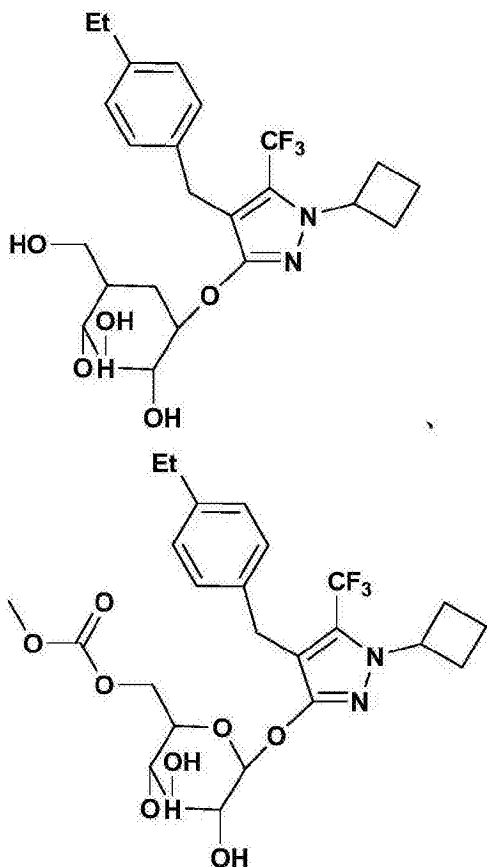
[0134] 其中

[0135] X表示β-D-吡喃葡萄糖基,其中一个或多个羟基可被酰化;

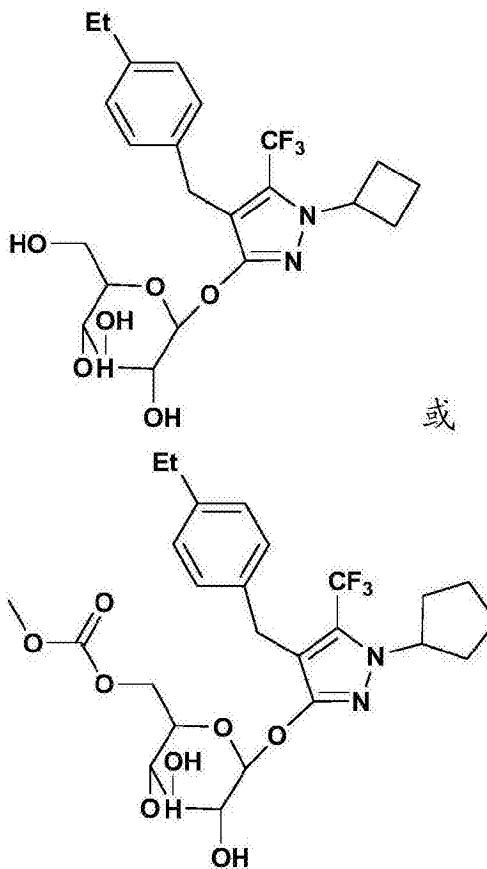
[0136] Y表示低级烷基或全氟低级烷基;

[0137] Z表示可具有一个或多个取代基的环状烷基、可具有一个或多个取代基的环状不饱和烷基、可具有一个或多个取代基的具有环状烷基的低级烷基、或可具有一个或多个取代基的具有环状不饱和烷基的低级烷基;

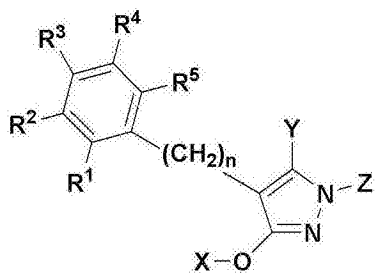
[0138] R<sup>1</sup>至R<sup>5</sup>可为相同或不同的且各自表示氢原子、低级烷基、全氟低级烷基、低级烷基氧基、全氟低级烷基氧基、低级烷基硫基、全氟低级烷基硫基、低级烷基氨基、卤素、低级烷酰基、烯基、环状烯基、炔基、可具有一个或多个取代基的苯基、或低级烷氧基羰基;且n为0至3的整数,所述化合物包括:



[0139]



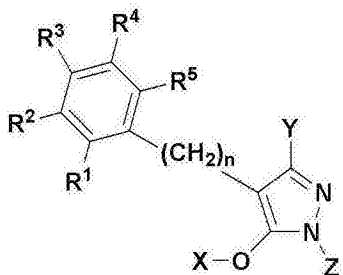
[0140] 4)式XVI或XVII的吡唑化合物或其药用盐,如在美国专利6,815,428中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 XVI

或

[0141]



式 XVII

[0142] 其中

[0143] X表示其中一个或多个羟基可被酰化的β-D-吡喃葡萄糖基,或其中一个或多个羟基可被酰化的β-D-葡糖醛酸基及可被酯化的羧基;

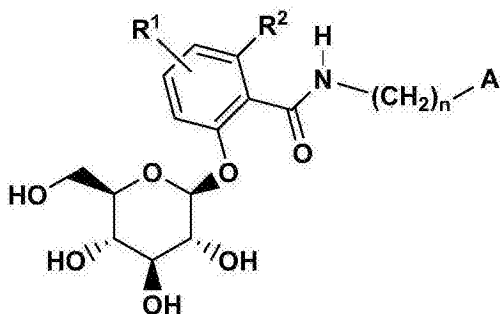
[0144] Y表示低级烷基或全氟低级烷基;

[0145] Z表示氢原子、低级烷基、全氟低级烷基、芳烷基或苯基;

[0146] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>可为相同或不同的且各自表示氢原子、低级烷基、全氟基团、低级烷氧基、氟代低级烷氧基、低级烷基硫基、全氟低级烷基硫基、低级烷基氨基、卤素、低级烷酰基、低级烯基或低级炔基;且n表示0至3的整数;

[0147] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的至少一个表示具有1至6个碳原子的低级烷基、具有1至6个碳原子的低级烷基硫基、卤素原子、低级烷氧基、低级烯基或低级炔基;且R<sup>3</sup>表示具有1至6个碳原子的低级烷基、具有1至6个碳原子的低级烷基硫基、卤素原子、低级烷氧基、低级烯基或低级炔基。

[0148] 5)式XVIII的0-葡萄糖基化的苯甲酰胺化合物或其药用盐,如在美国专利6,555,519中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



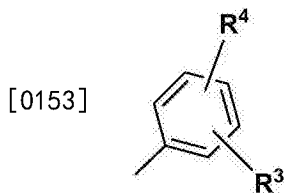
[0149]

式 XVIII

[0150] 其中

[0151] N为0、1或2;

[0152] A为



[0154] 或带有取代基 $R^3$ 和 $R^4$ 的杂芳基,其可在环中含有选自N、O、S、SO和/或 $SO_2$ 的1至4个杂原子;

[0155]  $R^1$ 选自氢、 $OR^5$ 、低级烷基、芳基、芳基烷基、 $NHCOR^5$ 、 $NR^6R^{6a}$ 或卤素;

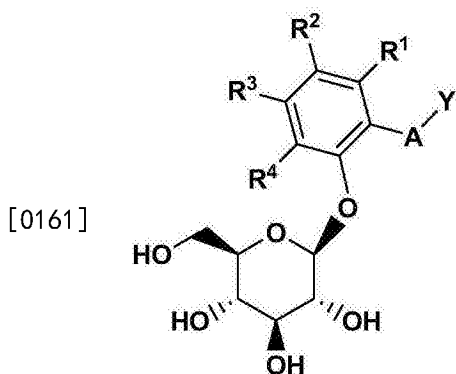
[0156]  $R^2$ 选自氢、OH、 $OR^{5a}$ 或低级烷基;

[0157]  $R^3$ 和 $R^4$ 为相同或不同的且独立选自氢、OH、 $OR^{5b}$ 、-O芳基、- $OCH_2$ 芳基、低级烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、 $CF_3$ 、- $SCF_3$ 、- $OCHF_2$ 、- $OCF_3$ 、卤素、-CN、- $CO_2R^{5c}$ 、- $CO_2H$ 、- $CONR^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、- $NR^{6d}R^{6e}$ 、- $SO_2NH_2$ 、- $NHCOR^{5d}$ 、- $NHSO_2R^{5e}$ - $NHSO_2$ 芳基、- $SR^{5f}$ 、- $SOR^{5g}$ 、- $SO_2R^{5h}$ 、- $SO_2$ 芳基、- $OCH_2CO_2R^{5i}$ 、- $OCH_2CO_2H$ 、- $OCH_2CONR^{6f}R^{6g}$ 、- $OCH_2CH_2NR^{6h}R^{6i}$ 或5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ,或 $R^3$ 和 $R^4$ 与它们所连接的碳一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ;

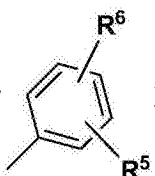
[0158]  $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、 $R^{5g}$ 、 $R^{5h}$ 和 $R^{5i}$ 独立为低级烷基;

[0159]  $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{6e}$ 、 $R^{6f}$ 、 $R^{6g}$ 、 $R^{6h}$ 和 $R^{6i}$ 为相同或不同的且独立选自氢、烷基、芳基、芳基烷基或环烷基。

[0160] 6)式XIX的O-芳基葡萄糖苷化合物或其药用盐,如在美国专利6,683,056中所述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:



式 XIX

[0162] 其中当Y为  或杂芳基时;

[0163]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 为相同或不同的且独立选自氢、OH、 $OR^7$ 、低级烷基或卤素,或 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 中的两个与它们所连接的碳可一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或 $SO_2$ ;

[0164]  $R^5$ 和 $R^6$ 为相同或不同的且独立选自氢、OH、 $OR^{7a}$ 、-O芳基、- $OCH_2$ 芳基、低级烷基、环烷

基、芳基、芳基烷基、CF<sub>3</sub>、芳基烯基、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、卤素、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>8f</sup>、CHOHR<sup>8g</sup>、CH(OR<sup>7h</sup>)R<sup>8h</sup>、-CONR<sup>8R8a</sup>、-NHCOR<sup>7c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7d</sup>、-NHSO<sub>2</sub>芳基、-SR<sup>7e</sup>、-SOR<sup>7f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7g</sup>、-SO<sub>2</sub>芳基、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7i</sup>、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-OCH<sub>2</sub>CONR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>或5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>,或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>与它们所连接的碳一起形成环状的5-、6-或7-元碳环或杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>1至4个杂原子;

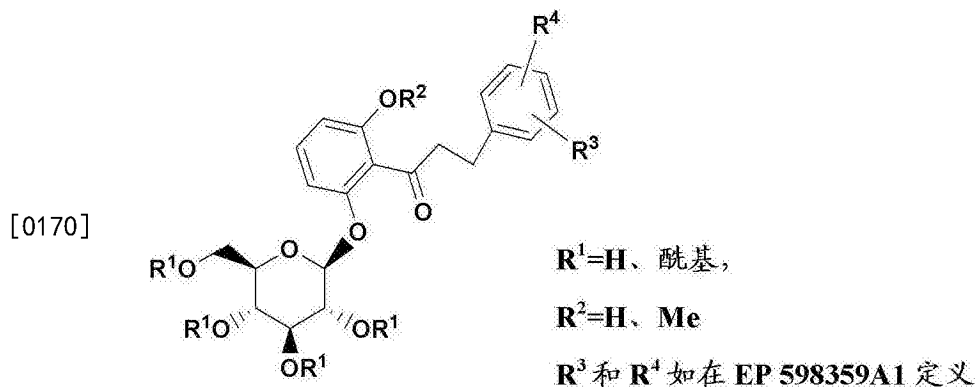
[0165] R<sup>7</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>7g</sup>、R<sup>7h</sup>和R<sup>7i</sup>独立为低级烷基;

[0166] R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>8g</sup>和R<sup>8h</sup>为相同或不同的且独立选自氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基,或与它们所连接的氮一起形成环状的5-、6-或7-元杂环,所述杂环可在环中含有1至4个杂原子,所述杂原子为N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>1至4个杂原子;

[0167] A为O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、S、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>或(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,其中n为0-3且m为0-2。

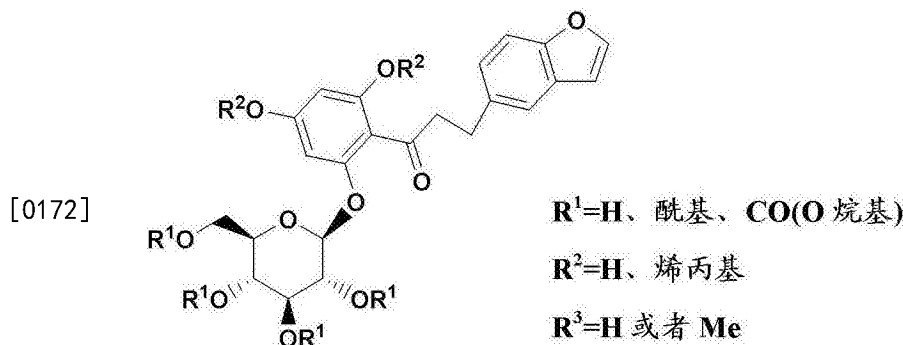
[0168] 可在本发明中使用的其它O-芳基葡萄糖苷SGLT2抑制剂在下述参考文献中有述,出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考:

[0169] 1)EP 598359 A1(JP 035988和US 5,731,292)(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XX的化合物,如下显示:



式 XX.

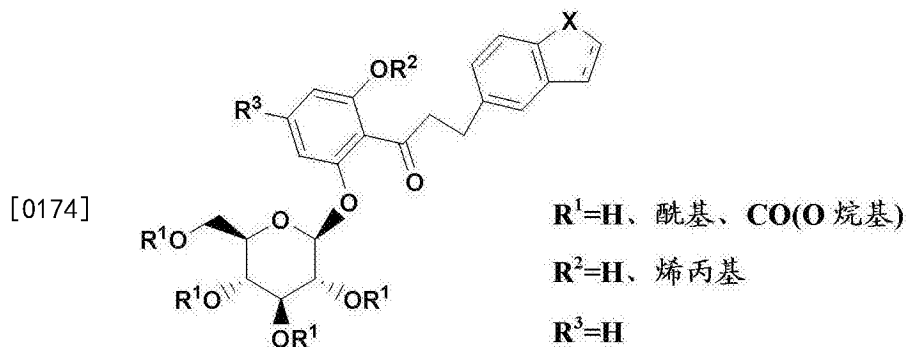
[0171] 2)EP 0850948A1(US 6,048,842)(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XXI的化合物,如下显示:



式 XXI.

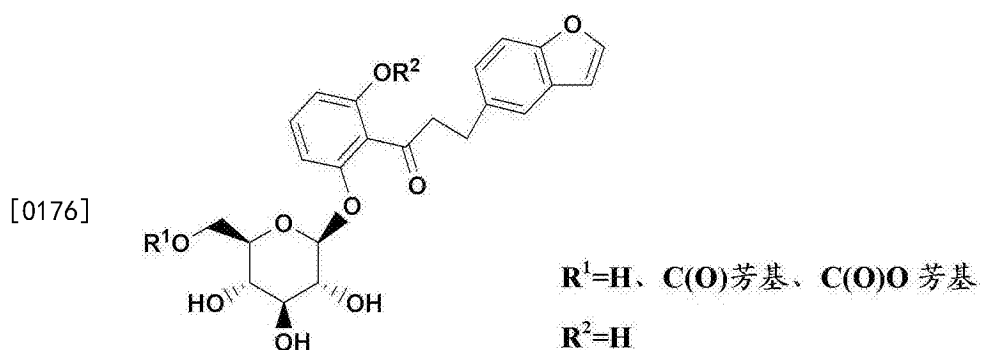
[0173] 3)JP 09188625 A(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XXII的化合物,其中R<sup>3</sup>为H,≡表示单键或双键且X=S或CH<sub>2</sub>,如下显示:





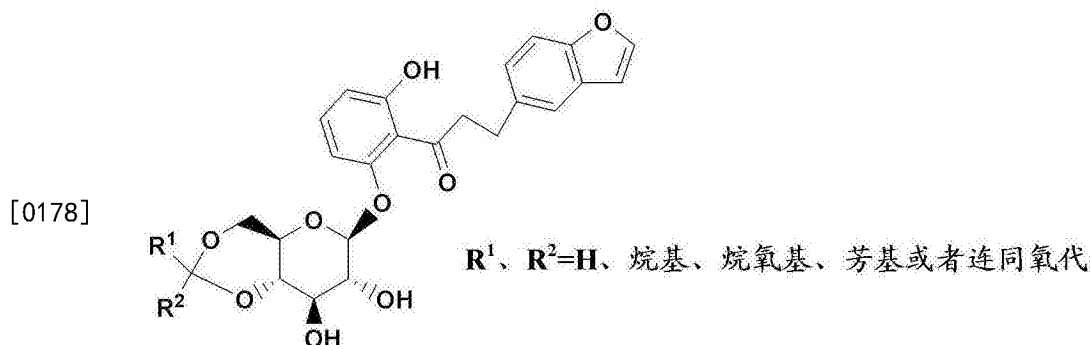
式 XXII.

[0175] 4)JP 09124685 A(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)包括式XXIII的衍生物,其中 $\text{C}(\text{O})$ -芳基或 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基的芳基为取代的苯甲酸或吡啶基羧酸或由相应的苯酚产生的氨基甲酸乙酯,如下显示:



式 XXIII.

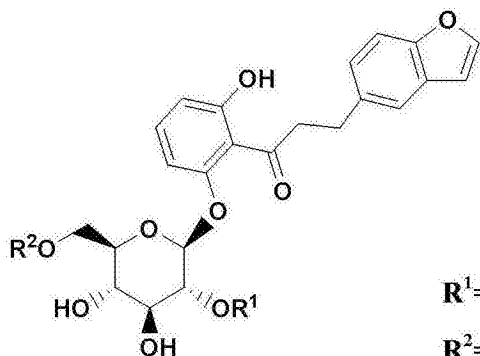
[0177] 5)JP 09124684(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XXIV的衍生物,如下显示:



式 XXIV.

[0179] 6)EP 773226 A1(US 5,767,094)(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XXV的衍生物,如下显示:

[0180]

 $R^1$ =烷基, 如果  $R^2=H$  $R^2$ =烷氧基羰基, 如果  $R^1=H$ 

## 式 XXV.

[0181] 7)JP 08027006 A(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XXV的衍生物,其中葡萄糖羟基的各种组合被酰化,如在类似于EP 598359 A1披露的所显示。

[0182] 8)EP 684254 A1(出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考)披露了式XXII(如上显示)的化合物,类似于在JP 09188625 A中所述。

[0183] 披露了可在本发明方法中使用的SGLT2抑制剂的其它公开和出版物如下:

[0184] 9)Tsujiyama,K.et al.,Chem.Pharm.Bull.,44:1174-1180(1996);

[0185] 10)Hongu,M.et al.,Chem.Pharm.Bull.,46:22-33(1998);

[0186] 11)Hongu,M.et al.,Chem.Pharm.Bull.,46:1545-1555(1998);和

[0187] 12)Oku,A.et al.,Diabetes,48:1794-1800(1999)。

[0188] 13)JP 10245391(Dainippon)披露了作为用于治疗糖尿病的降血糖药的500种结构。这些结构为羟基化香豆素的O-葡萄糖苷。

[0189] 除上述SGLT2抑制剂外,可在本发明方法中使用的其它SGLT2抑制剂包括在如下披露的那些:US 2005/0233982(Boehringer Ingelheim Corp.)、US 2005/0119192(Kissei Pharmaceutical Co.)、WO 2006/035796(Kissei Pharmaceutical Co.)、JP 2006/117651(Taisho Pharmaceutical Co.)、JP 2004/4359630(Yamanouchi Pharmaceutical Co.)、WO 2006/080421(Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi)、US 2005/0233988(Tanabe Seiyaku Co.)、WO 2005/012321(Tanabe Seiyaku Co.)、美国专利7,015,201(Ajinomoto Co.)、WO 2006/058597(Merck Patent GmbH)、WO 2006/011469(Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi)、US 2003/0195235(Johnson&Johnson)和WO 2006/037537(Boehringer Ingelheim),出于任何目的而将它们的全部内容并入本申请作为参考。

[0190] 当需要时,所述SGLT2抑制剂可与一种或多种其它抗糖尿病药和/或其它治疗剂诸如抗肥胖症药、抗高血脂症药、抗动脉粥样硬化药、抗高血压药和/或血小板聚集抑制剂联用,其可以相同剂型、在分开的口服剂型中或通过注射进行口服给药。

[0191] 可任选与本发明方法的SGLT2抑制剂联用的其它抗糖尿病药可为一种或多种抗高血压药,包括胰岛素促分泌剂或胰岛素增敏剂或优选具有不同于SGLT2抑制的作用机制的其它抗糖尿病药,但也可作为SGLT2抑制剂。所述其它抗糖尿病药可包括双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR  $\gamma$  激动剂诸如噻唑烷二酮、 $\alpha$ 2抑制剂、PPAR $\alpha$ / $\gamma$  双重激动剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂和/或氯茴苯酸,及胰岛素、高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、葡萄糖激酶活化剂、DGAT抑制剂、CCR2拮抗剂、11- $\beta$ -HSD、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂和/或葡

葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂。

[0192] 这些其它抗糖尿病药可为口服抗高血糖药,优选为双胍诸如二甲双胍或苯乙双胍或其盐,优选为二甲双胍盐酸盐。

[0193] 当所述其它抗糖尿病药为双胍时,以约0.01:1至约100:1、优选约0.1:1至约5:1范围内的与双胍的重量比使用所述SGLT2抑制剂。

[0194] 所述其它抗糖尿病药也可优选为磺酰脲诸如格列本脲(也已知为格列本脲(glibenclamide))、格列美脲(如在美国专利4,379,785中披露)、格列吡嗪、格列齐特或氯磺丙脲、其它作用于 $\beta$ -细胞的ATP-依赖性通道的已知的磺酰脲或其它抗高血糖药,其中优选为格列本脲和格列吡嗪。这些其它抗糖尿病药可在相同或分开的口服剂型中给药。

[0195] 优选地以约0.01:1至约100:1、优选约0.2:1至约10:1范围内的与磺酰脲的重量比使用所述SGLT2抑制剂。

[0196] 所述口服抗糖尿病药也可为葡萄糖苷酶抑制剂诸如阿卡波糖(在美国专利4,904,769中披露)或米格列醇(在美国专利4,639,436中披露)且可在相同或分开的口服剂型中给药。

[0197] 优选地以约0.01:1至约100:1、优选约0.5:1至约50:1范围内的与葡萄糖苷酶抑制剂的重量比使用所述SGLT2抑制剂。

[0198] 所述SGLT2抑制剂也可与PPAR $\gamma$ 激动剂诸如噻唑烷二酮口服抗糖尿病药或其它胰岛素增敏剂(其在NIDDM患者中具有胰岛素敏感性作用)诸如曲格列酮(Warner-Lambert's **Rezulin**<sup>®</sup>,在美国专利4,572,912中披露)、罗格列酮(SKB)、吡格列酮(Takeda)、Mitsubishi's MCC-555(在美国专利5,594,016中披露)、Glaxo-Wellcome's GL-262570、恩格列酮(CP-68722,Pfizer)或达格列酮(CP-86325,Pfizer)、伊格列酮(MIT/J&J)、JTT-501(JPNT/P&U)、L-895645(Merck)、R-119702(Sankyo/WL)、NN-2344(Dr.Reddy/NN)或YM-440(Yamanouchi)联用,优选地与吡格列酮和罗格列酮联用。

[0199] 优选地以约0.01:1至约100:1、优选约0.2:1至约10:1范围内的与噻唑烷二酮的重量比使用所述SGLT2抑制剂。

[0200] 在所述实施方案中,磺酰脲和噻唑烷二酮以小于约150mg口服抗糖尿病药的量给药且可掺入至具有SGLT2抑制剂的单一片剂中。

[0201] 所述SGLT2抑制剂也可与抗高血糖药诸如胰岛素或与高血糖素样肽-1(GLP-1)诸如GLP-1(1-36)酰胺、GLP-1(7-36)酰胺、GLP-1(7-37)(如在美国专利5,614,492中披露,Habener,将其并入本申请作为参考)及AC2993(Amylen)和LY-315902(Lilly)联用。这些抗糖尿病药可经注射、鼻内、或通过经皮或口腔含化装置给药。

[0202] 当存在时,二甲双胍、磺酰脲诸如格列本脲、格列美脲、格列甲嗪、格列吡嗪、氯磺丙脲和格列齐特及葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖或米格列醇或胰岛素(注射、肺内、口腔或口服给药)可在如上所述的制剂中且以如在Physicians' Desk Reference(PDR)或Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.,Easton,PA)中指明的量和给药方案使用。

[0203] 当存在时,二甲双胍或其盐优选地以每天约500至约2000mg的范围内的量使用且可以单一或分开的剂量每天一至四次给药。二甲双胍或其盐可与噻唑烷二酮诸如吡格列酮或罗格列酮及SGLT2抑制剂一起联用。

[0204] 当存在时,噻唑烷二酮抗糖尿病药诸如罗格列酮或吡格列酮优选地以约0.01至约150mg/天的范围内的量使用且可以单一或分开的剂量每天一至四次给药。

[0205] 当存在时,胰岛素可如在Physicians' Desk Reference(PDR)或Remington's Pharmaceutical Sciences.中指明的制剂、量和给药方案中使用。

[0206] 当存在时,GLP-1肽优选地可在口服口腔含化制剂中通过鼻部或胃肠外给药,如在美国专利5,346,701(TheraTech)、5,614,492和5,631,224中所述,将它们的各自内容并入本申请作为参考。

[0207] 所述其它抗糖尿病药也可作为PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 双重激动剂诸如AR-H039242(Astra/Zeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、KRP297(Kyorin Merck)及在Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha(PPAR alpha)and PPAR gamma.Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes,47:1841-1847(1998)和美国专利6,414,002(将它们的各自内容并入本申请作为参考)中披露的那些,使用本申请阐述的剂量,其中指明优选的化合物在本申请中优选使用。

[0208] 所述其它抗糖尿病药可为如在WO 2008/005964中披露的葡萄糖激酶活化剂和/或在US2008/0090876A1中披露的DGAT-1抑制剂。

[0209] 所述其它抗糖尿病药可为使用本申请阐述的剂量的诸如美国专利6,548,529中披露的 $\alpha$ 2抑制剂。优选的为在上述申请中指明优选的化合物。

[0210] 所述其它抗糖尿病药可为使用上述参考文献中阐述的剂量的诸如在美国专利6,395,767、WO 99/38501、WO 99/46272、WO 99/67279(PROBIODRUG)、WO 99/67278(PROBIODRUG)、WO 99/61431(PROBIODRUG)中披露的DPP4抑制剂、Hughes et al., Biochemistry,38(36):11597-11603(1999)中披露的NVP-DPP728A(1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷)(Novartis)(优选的)、TSL-225(色氨酸-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸(Yamada et al., Bioorg.&Med.Chem.Lett.,8:1537-1540(1998)中披露);Ashworth et al, Bioorg.&Med.Chem.Lett.,6(22):1163-1166和2745-2748(1996)中披露的2-氰基吡咯烷和4-氰基吡咯烷,其中沙格列汀、维格列汀和西他列汀是优选的。

[0211] 任选与本发明SGLT2联用的氯茴苯酸可为瑞格列奈、那格列奈(Novartis)或KAD1229(PF/Kissei),其中瑞格列奈是优选的。

[0212] 优选地以约0.01:1至约100:1、优选约0.2:1至约10:1的范围内的与氯茴苯酸、PPAR $\gamma$ 激动剂、PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 双重激动剂、 $\alpha$ 2抑制剂或DPP4抑制剂的重量比使用所述SGLT2抑制剂。

[0213] 可任选与本发明方法中的SGLT2抑制剂联用的抗肥胖症药包括下述中的一种或多种: $\beta$ 3肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺(和多巴胺)重摄取抑制剂、甲状腺受体 $\beta$ 药物、MCH-1受体拮抗剂、5-HT<sub>2c</sub>受体激动剂、厌食药、神经肽Y(NPY)拮抗剂(s)诸如NPY5拮抗剂和NPY2拮抗剂、瘦蛋白类似物、MC4受体激动剂和/或大麻素受体拮抗剂。

[0214] 合适的可任选与SGLT2抑制剂联合给药的 $\beta$ 3肾上腺素能激动剂的实例包括但不限于AJ9677(Takeda/Dainippon)、SB-418790、L750355(Merck)、CP331648(Pfizer)和其它已

知的在美国专利5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983和5,488,064中披露的β3激动剂。在一个实施方案中,所述β3肾上腺素能激动剂选自AJ9677、L750355和CP331648。

[0215] 合适的可任选与SGLT2抑制剂联合给药的脂肪酶抑制剂的实例包括但不限于奥利司他和ATL-962(Alizyme)。在一个实施方案中,所述抑制剂为奥利司他。

[0216] 合适的可任选与SGLT2抑制剂联合给药的5-羟色胺(和多巴胺)重摄取抑制剂的实例包括但不限于西布曲明、托吡酯(Johnson&Johnson)、axokine®(Regeneron)、dexphenfluramine和四氢抑脂素。在一个实施方案中,所述5-羟色胺(和多巴胺)重摄取抑制剂选自西布曲明和托吡酯。

[0217] 合适的可任选与SGLT2抑制剂联合给药的甲状腺受体β化合物的实例包括但不限于如在W0 97/21993(U.Ca1 SF)、W0 99/00353(KaroBio)和W0 00/039077(KaroBio)中披露的甲状腺受体配体。在一个实施方案中,所述甲状腺受体β化合物选自在W0 99/00353和W0 00/039077中披露的化合物。

[0218] 合适的可任选与SGLT2抑制剂联合给药的厌食药的实例包括但不限于右旋安非他命、芬特明、苯丙醇胺和马吲啉。在一个实施方案中,所述厌食药为右旋安非他命。

[0219] 可在具有SGLT2抑制剂的相同剂型中或在不同剂型中按照在本领域或Physicians' Desk Reference中通常已知的剂量和给药方案使用上述各种抗肥胖症药。

[0220] 根据本发明方法,所述SGLT2抑制剂可与抗高血脂(或降血脂)药物或用于治疗动脉粥样硬化的药物联用。降血脂药物或用于治疗动脉粥样硬化的药物的实例可为HMG CoA还原酶抑制剂,其包括但不限于美伐他汀和在美国专利3,983,140中披露的相关化合物、洛伐他汀(美维诺林)和在美国专利4,231,938中披露的相关化合物、普伐他汀和诸如在美国专利4,346,227中披露的相关化合物、辛伐他汀和在美国专利4,448,784和4,450,171中披露的相关化合物。本申请可使用的其它HMG CoA还原酶抑制剂包括但不限于在美国专利5,354,772中披露的氟伐他汀、在美国专利5,006,530和5,177,080中披露的西立伐他汀、在美国专利4,681,893、5,273,995、5,385,929和5,686,104中披露的阿托伐他汀、在美国专利5,011,930中披露的匹伐他汀(Nissan/Sankyo的尼伐他汀(NK-104)或伊伐他汀)、在美国专利5,260,440中披露的Shionogi-Astra/Zeneca罗苏伐他汀(维沙他汀(ZD-4522))、及在美国专利5,753,675中披露的抑制素化合物、在美国专利4,613,610中披露的甲羟戊酸内酯衍生物的吡唑类似物、在PCT申请W0 86/03488中披露的甲羟戊酸内酯衍生物的茛类似物、在美国专利4,647,576中披露的6-[2-(取代的-吡咯-1-基)-烷基]吡喃-2-酮及其衍生物、Searle's SC-45355(3-取代的戊二酸衍生物)二氯乙酸盐、在PCT申请W0 86/07054中披露的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物、在法国专利2,596,393中披露的3-羧基-2-羟基-丙烷-磷酸衍生物、在欧洲专利申请0221025中披露的2,3-二取代的吡咯、咪喃和噻吩衍生物、在美国专利4,686,237中披露的甲羟戊酸内酯的萘基类似物、诸如在美国专利4,499,289中披露的八氢萘、在欧洲专利申请0142146A2中披露的美维诺林(洛伐他汀)的酮类似物、及在美国专利5,506,219和5,691,322中披露的喹啉和吡啶衍生物、罗苏伐他汀钙和相关化合物。此外,适于本申请用途的用于抑制HMG CoA还原酶的膦酸化合物在GB 2205837中披露。

[0221] 适于本申请用途的所述角鲨烯合酶抑制剂包括但不限于在美国专利5,712,396中披露的α-膦酰基-磺酸酯,Biller et al.,J. Med. Chem., 31:1869-1871(1998)中披露的那些包括类异戊二烯(氧膦基-甲基)膦酸酯及例如在美国专利4,871,721和4,924,024及

Biller, S.A. et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2:1-40 (1996) 中披露的其它已知的角鲨烯合酶抑制剂。

[0222] 此外,适于本申请用途的其它角鲨烯合酶抑制剂包括 Ortiz de Montellano, P. et al., *J. Med. Chem.*, 20:243-249 (1977) 披露的萜类化合物焦磷酸盐、Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 98:1291-1293 (1976) 披露的法呢基二磷酸酯类似物 A 和原角鲨烯焦磷酸盐 (PSQ-PP) 类似物、McClard, R.W. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 109:5544 (1987) 报道的氧膦基膦酸酯和 Capson, T.L., Ph.D. dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp.16, 17, 40-43, 48-51, Summary 报道的环丙烷。

[0223] 适于本申请用途的其它降血脂药包括但不限于纤维酸衍生物诸如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特等、普罗布考和在美国专利 3,674,836 中披露的相关化合物,其中普罗布考和吉非贝齐是优选的,所述其它降血脂药还包括胆汁酸多价螯合剂诸如考来烯胺、考来替泊和 DEAE-Sephadex (SECHOLEX®, Policexide) 和考来胶 (Sankyo/Geltex) 及保脂妥 (Rhone-Poulenc)、卫材 E-5050 (N-取代的乙醇胺衍生物)、伊马昔尔 (HOE-402)、四氢抑脂素 (THL)、istigmastanyl 磷酸胆碱 (SPC, Roche)、氨基环糊精 (Tanabe Seiyoku)、味之素 AJ-814 (甘菊环烃衍生物)、甲亚油酰胺 (Sumitomo)、环孢素 (Sandoz) 58-035、American Cyanamid CL-277,082 和 CL-283,546 (二取代的脲衍生物)、烟酸 (niacin)、阿昔莫司、阿昔呋喃、新霉素、对氨基水杨酸、阿司匹林、诸如在美国专利 4,759,923 中披露的多聚(二烯丙基甲基胺)衍生物、诸如在美国专利 4,027,009 中披露的季铵多聚(二烯丙基二甲基氯化铵)和紫罗烯及其它已知的血清胆固醇降低药物。

[0224] 所述其它降血脂药可为诸如在如下披露的 ACAT 抑制剂(其也具有抗动脉粥样硬化活性): *Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis (Shannon, Irel.)*, 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp.173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995), 或 TS-962 (Taisho

Pharmaceutical Co.Ltd)及F-1394、CS-505、F-12511、HL-004、K-10085和YIC-C8-434。

[0225] 所述降血脂药可为LDL受体活性上调剂诸如MD-700(Taisho Pharmaceutical Co.Ltd)和LY295427(Eli Lilly)。所述降血脂药可为胆固醇吸收抑制剂,优选为Schering-Plough's SCH48461(依泽替米贝)及在Atherosclerosis,115:45-63(1995)和J.Med.Chem.,41:973(1998)中披露的那些。

[0226] 所述其它脂质药物或脂质调节药物可为胆甾醇转移蛋白抑制剂(CETP)诸如Pfizer's CP-529,414及在WO/0038722和EP 818448(Bayer)和EP 992496中披露的那些,Pharmacia's SC-744和SC-795,及CETi-1和JTT-705。

[0227] 所述降血脂药可为诸如在Drugs of the Future,24:425-430(1999)中披露的回肠Na<sup>+</sup>/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂。可在本发明组合中使用的所述ATP柠檬酸裂解酶抑制剂可包括例如在美国专利5,447,954中披露的那些。

[0228] 所述其它脂质药物也包括诸如在WO 00/30665中披露的植物雌激素化合物,包括分离的大豆蛋白、浓缩大豆蛋白或大豆面粉及异黄酮诸如染料木黄酮、黄豆苷元、黄豆黄素或牛尿酚,或在WO 2000/015201中披露的植物固醇、植物甾醇或生育三烯酸;诸如在EP 675714中披露的β-内酰胺胆固醇吸收抑制剂;HDL上调剂,诸如LXR激动剂、PPARα-激动剂和/或FXR激动剂;诸如在EP 1022272中披露的LDL分解代谢促进剂;诸如在DE 19622222中披露的钠-质子交换抑制剂;诸如在美国专利5,698,527和GB 2304106中披露的LDL受体诱导剂或甾体糖苷;抗氧化剂,诸如在WO 94/15592中披露的β-胡萝卜素、抗坏血酸、α-生育酚或视黄醇及维生素C和抗高半胱氨酸药,诸如叶酸、叶酸盐、维生素B6、维生素B12和维生素E;在WO 97/35576中披露的异烟肼;在WO 97/48701中披露的胆固醇吸收抑制剂、HMG-CoA合酶抑制剂或羊毛固醇脱甲基酶抑制剂;用于治疗血脂障碍的PPARδ激动剂;或在WO 2000/050574中披露的固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1),例如鞘脂诸如神经酰胺,或中性鞘磷脂(N-SMase)或其片段。优选的降血脂药为普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀和依泽替米贝及烟酸和/或考来胺。

[0229] 所述SGLT2抑制剂可在本发明方法中与一种或多种抗高血压药联用。合适的用于与本发明化合物联用的抗高血压药的实例包括β肾上腺素能神经阻断药、钙通道阻断剂(L-型和/或T-型;例如地尔硫卓、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平和mybefradil)、利尿剂(例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯甲噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸tricrynafen、氯噻酮、呋塞米、musolimine、布美他尼、triamtrenene、阿米洛利、螺内酯)、肾素抑制剂、ACE抑制剂(例如卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、ceranopril、西拉普利、地拉普利、喷托普利、喹那普利、雷米普利、赖诺普利)、AT-1受体拮抗剂(例如氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET受体拮抗剂(例如西他生坦、阿曲生坦和在美国专利5,612,359和6,043,265中披露的化合物)、双重ET/AII拮抗剂(例如在WO 00/01389中披露的化合物)、中性肽链内切酶(NEP)抑制剂、血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂)(例如奥马曲拉和格莫曲拉)及硝酸盐/硝酸酯。

[0230] 所述SGLT2抑制剂也可在本发明方法中与一种或多种抗血栓药或抗凝血药联用,所述抗血栓药或抗凝血药联用诸如凝血酶素抑制剂、血小板聚集抑制剂诸如氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷(Eli Lilly)、PAI-1抑制剂诸如XR-330和T-686、α-2-抗血纤维蛋白酶抑制剂诸如抗-α-2-抗血纤维蛋白酶抗体及血栓素受体拮抗剂(诸如伊非曲班)、前列环素模

拟物、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂诸如双嘧达莫或西洛他唑、阿司匹林、伊非曲班、吡考他胺、酮色林等。

[0231] 将前面提及的专利和专利申请并入本申请作为参考。

[0232] 当在本发明方法中与SGLT2抑制剂联用时,上述其它抗糖尿病药和其它治疗剂可例如以如在上面阐述的专利或申请或披露了这些药物或本领域技术人员另外确定的药物的专利或申请中的Physicians' Desk Reference(PDR)或Remington's Pharmaceutical Sciences所指明的量来使用。

[0233] 在进行本发明方法的过程中,当药物组合物包含SGLT2抑制剂、含有或不含有一种或多种抗糖尿病药和/或一种或多种治疗剂、及药物媒介物或稀释剂时,可使用所述药物组合物。所述药物组合物可使用常规固体或液体媒介物或稀释剂及适于预期给药方式的类型的药物添加剂来配制。可对哺乳动物物种包括人、猴、狗等通过口服途径例如片剂、胶囊剂、颗粒剂或粉末剂的形式来给药所述化合物,或它们可通过胃肠外途径以注射剂的形式来给药,或它们可鼻内给药或以透皮贴剂给药。对于成人的剂量可为每天0.5至350mg,优选地每天1和200mg,更优选地每天2.5至100mg,其可以单一给药或以每天1-4次的单独给药的形式进行给药。

[0234] 在进行本发明方法的过程中,使用包含SGLT2抑制剂和一种或多种抗糖尿病药和/或一种或多种其它治疗剂(如上所述)及药物载体、媒介物或稀释剂的药物组合物。所述药物组合物可使用常规固体或液体媒介物、稀释剂及适于预期给药方式的药物添加剂来配制。可对哺乳动物物种包括人、猴、狗和其他哺乳动物通过各种途径包括例如片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂等形式的口服给药、注射剂形式的胃肠外给药、鼻内给药、直肠内给药及例如贴剂形式的经皮给药来给药所述药物组合物。

[0235] 治疗效果所需要的药物的量随着所选药物、病症的性质和严重性及进行治疗的哺乳动物而改变且最终由医生来决定。此外,药物的最优量及单独剂量的间隔由预期的体重减轻的性质和程度、给药的形式、途径和位点、代治疗的特定哺乳动物或患者来确定。给药的剂量根据哺乳动物或患者的年龄、体重和病症及给药途径、剂型和给药方案及预期结果来调节。所述给药的剂量和形式使用常规技术来确定。也应该认识到最优疗程即给药次数可通过本领域技术人员使用常规疗程确定测试来确定。

[0236] 上述剂型也可包含必要的生理学可接受载体材料、赋形剂、润滑剂、缓冲剂、抗菌剂、填充剂(诸如甘露醇)等。

[0237] 在本发明方法中使用的各种制剂或组合物可任选包含以按重量计约0%至约90%且优选地约1%至约80%的范围内的量的一种或多种填充剂或赋形剂。合适的赋形剂的实例包括但不限于乳糖、糖、玉米淀粉、改良的玉米淀粉、甘露醇、山梨醇、无机盐诸如碳酸钙及纤维素衍生物诸如木纤维素和微晶纤维素。

[0238] 一种或多种粘合剂可在除填充剂外或代替填充剂以约0%至约35%的范围内的量存在。在一个实施方案中,上述粘合剂以按组合物重量计约0.5%至约30%的量存在。合适的粘合剂的实例包括聚维酮(分子量在约5000至约80,000的范围内且优选地约40,000)、乳糖、淀粉诸如玉米淀粉、改良的玉米淀粉、糖、阿拉伯胶等,及细粉形式(小于500微米)的蜡状粘合剂诸如巴西棕榈蜡、石蜡、鲸蜡、聚乙烯蜡和微晶蜡。

[0239] 当上述组合物为片剂形式时,其可包含以按组合物的重量计约0.2%至约8%的范



围内的量的一种或多种压片润滑剂。在一个实施方案中,所述一种或多种润滑剂的量在按组合物的重量计约0.5%至约2%的范围内。合适的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、滑石、巴西棕榈蜡等。可任选存在其它成分,包括例如防腐剂、稳定剂、着色剂、抗粘剂和硅胶流速调节剂或助流剂诸如Syloid brand二氧化硅。

[0240] 在本发明方法中使用的片剂也可任选包含包衣层,其可包含按重量计约0%至约15%的片剂组合物。所述包衣层可包含任何常规包衣制剂,其可包含例如一种或多种成膜材料或粘合剂和/或一种或多种增塑剂。合适的成膜材料或粘合剂的实例包括但不限于亲水聚合物诸如羟丙甲基纤维素、疏水聚合物诸如酯、中性聚合物、乙基纤维素、乙酸钠纤维素、聚乙烯醇-马来酸酐共聚物、 $\beta$ -萜烯聚合物、木树脂的甘油酯等。合适的增塑剂的实例包括但不限于枸橼酸三乙酯、酞酸二乙酯、丙二醇、甘油、酞酸丁酯、蓖麻油等。两种片芯片剂及包衣制剂可含有提供颜色的铝色淀。

[0241] 施用来自溶剂系统的成膜材料,所述溶剂系统含有一种或多种溶剂包括水、醇诸如甲醇、乙醇和异丙醇、酮诸如丙酮和乙基甲基酮、氯化烃诸如二氯甲烷、二氯乙烷和1,1,1-三氯乙烷。

[0242] 当使用颜色时,所述颜色可与成膜材料、增塑剂和溶剂组合物一起施用。

[0243] 用于本发明方法的含有SGLT2抑制剂的制剂或组合物的实例及用于制备所述制剂的方法在2007年3月22日提交的美国申请60/896,286中阐述,将其用于任何目的的全部内容并入本申请作为参考。

[0244] 用于本发明方法的片剂和胶囊剂的一些具体实施方案的实例如下所述。

[0245] 表I

[0246] 片剂和胶囊剂

| 材料                       | 片剂或胶囊剂填充物的可能的重量百分比范围 | 片剂或胶囊剂填充物的更具体的重量百分比范围  |
|--------------------------|----------------------|------------------------|
| 达格列净或达格列净-PGS            | 0.1 至 70%            | 0.1 至 30%              |
| 填充剂/粘合剂                  | 1 至 95%              | 10 至 85%               |
| 无水乳糖                     | 0 至 95%              | 20 至 75%               |
| 微晶纤维素                    | 0 至 95%              | 20 至 75%               |
| 预胶化淀粉                    | 0 至 95%              | 10 至 75%               |
| [0247] 崩解剂               | 0 至 20%              | 0.25 至 10%             |
| 交联羧甲基纤维素钠                | 0 至 20%              | 2 至 10%                |
| 交聚维酮                     | 0 至 12%              | 4 至 10%                |
| 淀粉羟乙酸钠                   | 0 至 20%              | 2 至 10%                |
| 润滑剂                      | 0.1 至 5%             | 0.2 至 2%               |
| 硬脂酸镁                     | 0.1 至 5%             | 0.2 至 2%               |
| 抗粘剂/助流剂<br>滑石和二氧化硅       | 0 至 10%              | 1 至 10%<br>更优选为 1 至 4% |
| [0248] 外层保护包衣层           | 片剂或胶囊剂填充物的重量百分比      | 片剂或胶囊剂填充物的重量百分比        |
| 包衣聚合物和任选的增塑剂、助流剂、抗粘剂和着色剂 | 0.5 至 50%            | 1 至 5%                 |

[0249] 表II

[0250] 用于片剂和胶囊剂的颗粒组合物(%w/w)

| 成分                   | 重量百分比范围 | 更具体的重量百分比范围 | 更具体制剂的重量百分比 |
|----------------------|---------|-------------|-------------|
| [0251] 达格列净或达格列净-PGS | 0.1-40  | 5-15        | 9.84        |
| 微晶纤维素                | q.s.    | q.s.        | 63.91       |
| 无水乳糖                 | 0-50    | 10-30       | 20          |
| 交聚维酮 XL-10           | 1-15    | 3-10        | 4           |
| 二氧化硅                 | 0-6     | 0.5-4       | 1.5         |
| 硬脂酸镁                 | 0.0-4.0 | 0.5-2.0     | 0.75        |

[0252] q.s.是指量足以使颗粒组合物为100%w/w(重量百分比)。

[0253] 表II中的用于胶囊剂或片剂的薄膜包衣包含例如聚乙烯醇(PVA)、二氧化钛、聚乙二醇3350、滑石和着色剂。

[0254] 各种强度(0.1-50mg)的片剂或胶囊剂可使用不同重量的本申请描述的储备颗粒剂来制备。

[0255] 片剂形式的用于本发明方法的药物制剂可由包括以下步骤的方法来得到：

[0256] a)将惰性成分与SGLT2抑制剂(例如达格列净-PGS)混合；

[0257] b)配制颗粒；

[0258] c)干燥和/或筛选颗粒；

[0259] d)将颗粒共混；和

[0260] e)将在(d)中得到的共混物压片为片剂。

[0261] 在一个实施方案中,所述方法的步骤a)使用冲击共混(impact blending)或研磨和/或分筛(sizing)装置。在一个实施方案中,将所述方法的步骤b)的颗粒通过干法制粒、湿制粒法或直接压片来配制。在一个实施方案中,将所述颗粒通过干法制粒来配制。在一个实施方案中,将所述方法的步骤b)的颗粒与压片辅剂或润滑剂和填充剂共混。

[0262] 胶囊剂形式的药物制剂可由包括以下步骤的方法来得到：

[0263] a)将惰性成分与药物使用共混和研磨方法的组合来混合；

[0264] b)配制颗粒；

[0265] c)干燥和/或筛选颗粒；和

[0266] d)将颗粒装填至胶囊中。

[0267] 在一个实施方案中,所述方法的步骤a)使用冲击研磨或共混和/或分筛装置。在一个实施方案中,将所述方法的步骤b)的颗粒通过干法制粒、湿制粒法或直接压片来配制。在一个实施方案中,将所述颗粒通过干法制粒来配制。

[0268] 达格列净的活性可使用例如如下所述的测定系统或本领域已知的任何合适的测定系统来确定。使用标准分子生物学技术将对于人SGLT2(GENBANK®编号M95549)的mRNA序列通过逆转录作用和扩增(amplification)由人肾mRNA进行克隆。所述cDNA序列稳定地转染至CHO细胞且针对SGLT2活性测定所述克隆,其基本如在Ryan et al., "HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney", *Kidney International*, 45:48-57(1994)中所述。在同源细胞选择的细胞系中对SGLT2活性抑制的评价基本如在Ryan et al.(1994)中进行且具有如下改进。细胞在96孔板中在F-12营养混合物(Ham's F-12)、10%胎牛血清、300ug/ml遗传霉素和青霉素-链霉素中生长2-4天以达到每孔75,000或30,000个细胞。在汇合处,将细胞用10mM HEPES/Tris(pH

7.4)、137mM N-甲基-D-葡萄糖胺、5.4mM KCl、2.8mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgSO<sub>4</sub>洗涤两次。然后将细胞与10 $\mu$ M [<sup>14</sup>C]AMG和10 $\mu$ M抑制剂(最终DMSO=0.5%) 在10mM Hepes/Tris(pH 7.4)、137mM NaCl、5.4mM KCl、2.8mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgSO<sub>4</sub>在37 $^{\circ}$ C培养1.5小时。摄取测定用冰冷的含有0.5mM根皮苷的1X PBS淬灭,然后将细胞用0.1%NaOH裂解。在加入MicroScint闪烁液之后,将细胞振摇1小时,然后将 [<sup>14</sup>C]AMG(葡萄糖类似物 $\alpha$ -甲基-D-吡喃葡萄糖苷)在 **TOPCOUNT**<sup>®</sup>闪烁计数器上定量。对照用NaCl或不用NaCl来进行。对于确定EC<sub>50</sub>值的,历时2个对数区间在合适的响应范围内使用10个抑制剂浓度(达格列净),对一式三份的板计算板间的平均值。

[0269] 尽管本发明已根据其优选的实施方案特别显示和描述,但是本领域技术人员应该理解的是在不脱离随附权利要求所涵盖的本发明范围的情况下,可作出对形式和细节的各种改变。还应该清楚的是本发明可按照除在前面发明内容及实施例中具体所述的外来实施。根据上述教导,本发明许多修改和变化是可能的且因此在随附的权利要求的范围内。

[0270] 提供下述实施例以进一步详细地描述本发明。阐述目前认为进行本发明最好的方式的这些实施例意在示例说明而不是限制本发明。

## 具体实施方式

[0271] 实施例

[0272] 下述操作实施例为本发明示例说明。除非另作说明,所有温度以 $^{\circ}$ C表示。

[0273] 含有SGLT2抑制剂达格列净或达格列净-PGS的胶囊剂按照如下制备:2.5mg(实施例1)、10mg(实施例2)和100mg(实施例3)(作为非溶剂化物形式)的强度,两片,灰色不透明尺寸#0(2.5mg和10mg)和尺寸#00(100mg)的胶囊外壳。

[0274] 实施例1

[0275] 达格列净/达格列净-PGS胶囊剂的制备,2.5mg

[0276] 制备含有填充在灰色、不透明、尺寸#0的胶囊外壳中的10%达格列净或达格列净-PGS的25.0mg储备颗粒。

[0277] A. 储备颗粒组合物

[0278]

| 成分                   | 量(%w/w) |
|----------------------|---------|
| 达格列净(或等量的达格列净丙二醇水合物) | 10.0    |
| 预胶化淀粉                | 15.0    |
| 微晶纤维素                | 68.75   |
| 淀粉羟乙酸钠               | 3.0     |
| 二氧化硅                 | 2.0     |
| 硬脂酸镁                 | 1.25    |

[0279] 达格列净的量理论上等于达格列净丙二醇水合物的81.29%,这两种均可使用。达格列净丙二醇水合物的实际量取决于纯度。微晶纤维素为补偿赋形剂(compensating excipient),其量可按照所用的达格列净丙二醇水合物和硬脂酸镁的实际量来改变。硬脂酸镁的优选的量为1.25%(w/w)。有效范围为1.25-1.50%(w/w)。

[0280] 部分A及实施例1胶囊剂的储备颗粒根据下述方法制备:

- [0281] B. 实施例1储备制粒方法
- [0282] 1. 筛选达格列嗪或达格列嗪-PGS。
- [0283] 2. 筛选二氧化硅。
- [0284] 3. 将二氧化硅与达格列嗪或达格列嗪-PGS在合适的搅拌器中混合。
- [0285] 4. 如果需要, 筛选预胶化淀粉和微晶纤维素。
- [0286] 5. 将步骤4的成分加入至合适的搅拌器中。
- [0287] 6. 将步骤3的混合物加入至步骤5的共混物中, 并混合。
- [0288] 7. 筛选淀粉羟乙酸钠。
- [0289] 8. 将步骤7的成分加入至步骤6的共混物中, 并混合。
- [0290] 9. 筛选步骤8的共混物, 并混合。
- [0291] 10. 筛选部分硬脂酸镁。
- [0292] 11. 将步骤10的成分加入至步骤9的共混物中, 并混合。
- [0293] 12. 使步骤11的共混物稠化。
- [0294] 13. 使步骤12的稠化共混物稀释。
- [0295] 14. 筛选剩余部分的硬脂酸镁。
- [0296] 15. 将步骤14的成分加入至步骤13的颗粒中, 并混合。
- [0297] C. 实施例1产物: 达格列嗪/达格列嗪-PGS胶囊剂, 2.5mg
- [0298] 1. 将空的胶囊外壳用针对胶囊剂(10.0%)w/w(作为非溶剂化物形式)的实施例1部分A储备颗粒填充, 得到2.5mg胶囊。
- [0299] 2. 弃去胶囊的粉尘。
- [0300] 实施例2
- [0301] 达格列嗪/达格列嗪-PGS胶囊剂的制备, 10mg
- [0302] A. 储备颗粒组合物
- [0303] 储备颗粒组合物如在实施例1A中所述制备。
- [0304] B. 实施例2储备制粒方法
- [0305] 储备制粒方法如在实施例1B中所述进行。
- [0306] C. 实施例2产物: 达格列嗪/达格列嗪-PGS胶囊剂, 10mg
- [0307] 1. 将空的胶囊外壳用针对胶囊剂(10.0%w/w, 作为非溶剂化物形式)的实施例1部分储备颗粒填充, 得到10mg胶囊。
- [0308] 2. 弃去胶囊的粉尘。
- [0309] 3. 将所述胶囊按照重量分类。
- [0310] 实施例3
- [0311] 达格列嗪/达格列嗪-PGS胶囊剂的制备, 100mg
- [0312] 制备了组合物: 将针对胶囊剂(22.8%w/w)的438.6mg达格列嗪(实施例3部分A)储备颗粒填充在灰色、不透明、尺寸#0的胶囊外壳中。
- [0313] A. 储备颗粒组合物
- [0314]

| 成分                   | 量(%w/w) |
|----------------------|---------|
| 达格列嗪(或等量的达格列嗪丙二醇水合物) | 22.8    |

|        |       |
|--------|-------|
| 预胶化淀粉  | 15.0  |
| 微晶纤维素  | 55.95 |
| 淀粉羟乙酸钠 | 3.0   |
| 二氧化硅   | 2.0   |
| 硬脂酸镁   | 1.25  |

[0315] 达格列嗪的量理论上等于达格列嗪PG水合物的81.29%，这两种均可使用。达格列嗪丙二醇水合物的实际量取决于纯度。微晶纤维素为补偿赋形剂，其量可按照所用的达格列嗪丙二醇水合物和硬脂酸镁的实际量来改变。硬脂酸镁的优选的量为1.25% (w/w)。有效范围为1.25-1.50% (w/w)。

[0316] 部分3A及实施例3胶囊剂的储备颗粒根据下述方法制备：

[0317] B. 储备制粒方法

[0318] 1. 筛选二氧化硅。

[0319] 2. 将二氧化硅与达格列嗪或达格列嗪-PGS在合适的搅拌器中混合。

[0320] 3. 筛选步骤2的共混物，并再次混合。

[0321] 4. 如果需要，筛选预胶化淀粉和微晶纤维素。

[0322] 5. 将步骤4的成分加入至步骤3的共混物中，并混合。

[0323] 6. 筛选淀粉羟乙酸钠。

[0324] 7. 将步骤6的成分加入至步骤5的共混物中，并混合。

[0325] 8. 筛选部分硬脂酸镁。

[0326] 9. 将步骤8的成分加入至步骤7的共混物中，并混合。

[0327] 10. 使步骤9的共混物稠化。

[0328] 11. 使步骤10的稠化共混物稀释。

[0329] 12. 筛选剩余部分的硬脂酸镁。

[0330] 13. 将步骤12的成分加入至步骤11的颗粒，并混合。

[0331] C. 实施例3产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS胶囊剂，100mg

[0332] 1. 将空的胶囊外壳用针对胶囊剂(22.8% w/w, 作为非溶剂化物形式)的实施例3储备颗粒填充。

[0333] 2. 弃去胶囊的粉尘。

[0334] 3. 将所述胶囊按照重量分类。

[0335] 实施例1(2.5mg)、实施例2(10mg)和实施例3(100mg)形成的胶囊剂用于治疗II型糖尿病。

[0336] 实施例4

[0337] 达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂的制备，2.5mg

[0338] Tablets containing the含有结构Ia(达格列嗪(S)-丙二醇水合物)的SGLT2抑制剂的片剂按照如下所述的2.5mg(实施例4)、10mg(实施例5)和50mg(实施例6)的强度制备。

[0339] 产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂，2.5mg

[0340] A. 片剂组合物

[0341]

|    |   |
|----|---|
| 成分 | 量 |
|----|---|

|                      |         |
|----------------------|---------|
| 达格列嗪丙二醇水合物(或等量的达格列嗪) | 3.08mg  |
| 微晶纤维素                | 67.11mg |
| 无水乳糖                 | 25.00mg |
| 交聚维酮                 | 8.75mg  |
| 交联羧甲基纤维素钠            | 3.75mg  |
| 滑石                   | 12.50mg |
| 二氧化硅                 | 2.88mg  |
| 硬脂酸镁                 | 1.94mg  |

[0342] 达格列嗪的量理论上等于达格列嗪丙二醇水合物的81.29%，这两种均可使用。达格列嗪丙二醇水合物的实际量取决于纯度。微晶纤维素为补偿赋形剂，其量可按照所用的达格列嗪丙二醇水合物和硬脂酸镁的实际量来改变。硬脂酸镁的目标量为1.94mg。可接受范围为约1.55至约2.33mg。

[0343] 部分4A及实施例4片剂的储备颗粒根据下述方法制备：

[0344] B. 储备制粒方法

[0345] 1. 分别使用合适的筛选对达格列嗪丙二醇水合物和硬脂酸镁进行解聚。

[0346] 2. 将达格列嗪丙二醇水合物与部分微晶纤维素在合适的混合器中混合、通过研磨机并转移至合适的搅拌器中。

[0347] 3. “无水淋洗”用于将步骤2的共混物与部分微晶纤维素混合的混合器。

[0348] 4. 将步骤3的共混物加入至步骤2的共混物中。

[0349] 5. 将步骤4的混合物与剩余微晶纤维素、部分交聚维酮、部分交联羧甲基纤维素钠、部分二氧化硅和无水乳糖混合。

[0350] 6. 将滑石和粒内(intragranular)硬脂酸镁加入至步骤5的混合物中并混合。

[0351] 7. 压紧步骤6的粉末共混物。

[0352] 8. 使步骤7的压紧物稀释以形成颗粒。

[0353] 9. 将步骤8的颗粒与剩余量的交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和二氧化硅混合。

[0354] 10. 将步骤9的颗粒与剩余量的硬脂酸镁混合。

[0355] C. 实施例4产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂，2.5mg

[0356] 1. 设置压片装置。

[0357] 2. 将实施例4储备颗粒压紧为片剂。

[0358] 实施例5

[0359] 达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂的制备，10mg

[0360] 产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂，10mg

[0361] A. 片剂组合物

[0362]

| 成分                   | 量       |
|----------------------|---------|
| 达格列嗪丙二醇水合物(或等量的达格列嗪) | 12.30mg |
| 微晶纤维素                | 57.89mg |
| 无水乳糖                 | 25.00mg |
| 交聚维酮                 | 8.75mg  |

|           |         |
|-----------|---------|
| 交联羧甲基纤维素钠 | 3.75mg  |
| 滑石        | 12.50mg |
| 二氧化硅      | 2.88mg  |
| 硬脂酸镁      | 1.94mg  |

[0363] 达格列嗪的量理论上等于达格列嗪丙二醇水合物的81.29%，这两种均可使用。达格列嗪丙二醇水合物的实际量取决于纯度。微晶纤维素为补偿赋形剂，其量可按照所用的达格列嗪丙二醇水合物和硬脂酸镁的实际量来改变。硬脂酸镁的目标量为1.94mg。可接受范围为约1.55至约2.33mg。

[0364] 部分5A及实施例5片剂的储备颗粒根据下述方法制备：

[0365] B. 储备制粒方法

[0366] 1. 分别使用合适的筛选对达格列嗪丙二醇水合物和硬脂酸镁进行解聚。

[0367] 2. 将微晶纤维素、达格列嗪丙二醇水合物、部分交聚维酮、部分交联羧甲基纤维素钠、部分二氧化硅和无水乳糖在合适的搅拌器中混合。

[0368] 3. 将滑石和粒内硬脂酸镁加入至步骤2的混合物中并在合适的搅拌器中混合。

[0369] 4. 压紧步骤3的粉末共混物。

[0370] 5. 使步骤4的压紧物稀释以形成颗粒。

[0371] 6. 将步骤5的颗粒与剩余量的交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和二氧化硅混合。

[0372] 7. 将步骤6的颗粒与剩余量的硬脂酸镁混合。

[0373] C. 实施例5产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂，10mg

[0374] 1. 设置压片装置。

[0375] 2. 将实施例5储备颗粒压紧为片剂。

[0376] 实施例6

[0377] 达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂的制备，50mg

[0378] 产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂，50mg

[0379] A. 片剂组合物

[0380]

| 成分                   | 量        |
|----------------------|----------|
| 达格列嗪丙二醇水合物(或等量的达格列嗪) | 61.66mg  |
| 微晶纤维素                | 114.09mg |
| 无水乳糖                 | 62.60mg  |
| 交聚维酮                 | 21.91mg  |
| 交联羧甲基纤维素钠            | 9.39mg   |
| 滑石                   | 31.30mg  |
| 二氧化硅                 | 7.20mg   |
| 硬脂酸镁                 | 4.85mg   |

[0381] 达格列嗪的量理论上等于达格列嗪丙二醇水合物的81.29%，这两种均可使用。达格列嗪丙二醇水合物的实际量取决于纯度。微晶纤维素为补偿赋形剂，其量可按照所用的达格列嗪丙二醇水合物和硬脂酸镁的实际量来改变。硬脂酸镁的目标量为4.85mg。可接受范围为约3.76至约5.95mg。

[0382] 部分6A及实施例6片剂的储备颗粒根据下述方法制备：

[0383] B. 储备制粒方法

[0384] 1. 将达格列嗪丙二醇水合物、微晶纤维素、无水乳糖、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、滑石和二氧化硅在合适的搅拌器中混合。

[0385] 2. 使步骤1的混合物通过合适的研磨机。

[0386] 3. 确定步骤1的收率且计算所需要的硬脂酸镁的量。

[0387] 4. 将步骤2的混合物在合适的搅拌器中混合。

[0388] 5. 将步骤4的混合物与硬脂酸镁混合。

[0389] 6. 干法制粒步骤5的粉末共混物。

[0390] 7. 将步骤6的颗粒按照尺寸分类。

[0391] 8. 确定根据步骤7的收率。

[0392] 9. 将步骤8的颗粒与剩余量的交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和二氧化硅混合。

[0393] 10. 将步骤9的颗粒与剩余量的硬脂酸镁混合。

[0394] C. 实施例6产物：达格列嗪/达格列嗪-PGS片剂，50mg

[0395] 1. 设置压片装置。

[0396] 2. 将实施例6储备颗粒压紧为片剂。

[0397] 所形成的实施例4(2.5mg)、实施例5(10mg)和实施例6(50mg)的片剂用于治疗II型糖尿病。

[0398] 实施例7

[0399] 用达格列嗪治疗II型糖尿病

[0400] 当II型糖尿病(T2DM)进展发生时，许多糖尿病患者需要胰岛素与口服抗糖尿病药(OAD)的组合。不幸的是，这些治疗的有效性通常被进行性体重增加、胰岛素抵抗和低血糖症所限制。达格列嗪选择性抑制肾的近端小管的葡萄糖重吸收且由此可用作非胰岛素依赖性疗法。

[0401] 设计初步研究以确定达格列嗪是否在降低患有T2DM的患者的血糖中有效，所述患者不对与经胰岛素依赖性机制起作用的口服疗法联用的胰岛素很好地响应。为了证实该概念试验，对具有胰岛素抵抗的患者进行达格列嗪的12周给药，所述患者不能用外源性胰岛素和二甲双胍和/或TZD很好地控制。对所述患者的糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、餐后葡萄糖(PPG)和总体重的变化进行评估且监测其安全性和低血糖症事件。

[0402] 方法

[0403] 研究设计

[0404] 所述方法为随机、单盲法和双盲法、三组平行组、安慰剂对照的试验以用于确定达格列嗪是否有效地降低高胰岛素抵抗的T2DM患者中的高血糖症，所述患者不能用胰岛素和二甲双胍和/或噻唑烷二酮很好地控制。所述试验包括10至21天的定性期、12周的治疗期及4周的随访期。在定性过程中且直到第1天，患者保持他们标签公开的OAD的稳定给药及他们所开处方的胰岛素的稳定给药。

[0405] 所述治疗期使用具有两个群(cohort)的合适的试验设计：组1为胰岛素剂量设定组(dose-setting group)；且组2为主要实验组。组1的目的为确定当加入达格列嗪时至少可能引起低血糖的胰岛素的理想的起始剂量。在组1中，在患者的胰岛素剂量降低50%(在



该合适设计中可能的最大减量)后,在第1天对所述患者给药20mg单盲法的达格列净。在治疗的第一周内,这些患者经历48小时的连续血糖监测(CGM)。按照试验方案,经自我监测血糖(SMBG)所证实,如果至少一名患者记录有CGM值 $\leq 100\text{mg/dL}$ ,则对于在组2中的患者的胰岛素每天总剂量将设定在它们通常剂量的50%(即平均每天52至54个单位的胰岛素)且未测试到较小的胰岛素剂量减少。在组1中至少一名患者满足具有50%胰岛素减少的条件,这导致针对组2设定50%胰岛素的减少。在第1天,除他们标签公开的OAD和50%他们常规每天给药的胰岛素(即平均每天52至54个单位的胰岛素)外,对组2中的患者每天一次随机给药1:1:1比例的双盲法的安慰剂、10mg达格列净或20mg达格列净。

[0406] 安排对患者进行治疗的第1、2、4、6、8、10和12周进行拜访且在拜访前的3至5天内每天5次进行SMBG。在治疗期内不允许对盲法研究药物或OAD进行剂量改变。在整个试验过程中对控制低血糖和高血糖进行指导。在具有低血糖或有低血糖风险的患者中,如果SMBG水平 $< 54\text{mg/dL}$ 、平均每天葡萄糖 $< 100\text{mg/dL}$ 或出现如研究者所确定的临床必然性,则胰岛素可向下滴定(down-titrated)。当临床上表明控制低血糖风险时,可实现额外的向下滴定。如果患者经历主要的低血糖(定义为血糖值 $< 54\text{mg/dL}$ )、至少一种症状(混乱/定向障碍、异常行为或无意识)及用糖类、葡萄糖或高血糖素进行第三方治疗,则出现停药。

[0407] 高血糖控制标准通过空腹血糖(FPG)测量来确定。对于任何FPG水平在第4和6周 $> 240\text{mg/dL}$ 、在第8周 $> 220\text{mg/dL}$ 或是在第10周 $> 200\text{mg/dL}$ ,将在3至5天内安排对患者进行随访。如果在随访时FPG仍然高于所述阈值,则安排拜访以按照临床上指明的增加胰岛素剂量。尽管向上滴定仍然进一步缺乏血糖控制的患者或改变的胰岛素剂量超过基线的患者由盲法治疗进行停药且进入随访阶段。

[0408] 所有完成治疗期或过早地由治疗期停药的患者进入4周的安全性观察期。对患者继续给药他们标签公开的OAD及具有需要时剂量调节的胰岛素治疗,但所述患者不进一步接受调研治疗。在第14和16周出现随访。

[0409] 患者群体

[0410] 适应症患者为具有T2DM的男性和女性,18至75岁,具有BMI $\leq 45\text{kg/m}^2$ 且具有不合适的血糖控制(定义为HbA<sub>1c</sub> $\geq 7.5\%$ 且 $\leq 10\%$ )。对所有患者在招募前进行至少6周的胰岛素-增敏剂治疗且在招募前12周进行至少12周的基于胰岛素治疗。所述研究方案将胰岛素-增敏剂治疗定义为二甲双胍(稳定剂量 $\geq 1000\text{mg}$ )和/或吡格列酮(稳定剂量 $\geq 30\text{mg}$ )或罗格列酮(稳定剂量为4mg)治疗。将基于胰岛素治疗定义为在招募前至少12周的皮下胰岛素治疗,其中2个最小胰岛素每天剂量等于每天50个单位(在所有研究组中,中位值为85至93个单位)的U100胰岛素。所述胰岛素给药方案必须在至少6周内是稳定的。除每天10mg达格列净或20mg达格列净或安慰剂外,74.6%的患者接受二甲双胍(每天 $\geq 1000\text{mg}$ )及胰岛素;16.9%的患者接受二甲双胍(每天 $\geq 1000\text{mg}$ )和吡格列酮(每天 $\geq 30\text{mg}$ )或罗格列酮(每天4mg)和胰岛素及8.5%的患者接受吡格列酮(每天 $\geq 30\text{mg}$ )或罗格列酮(每天4mg)和胰岛素。

[0411] 在组2中的患者接受平均每天52至54个单位的胰岛素。

[0412] 实验室标准包括禁食C-胎 $\geq 0.8\text{ng/mL}$ ;血清肌酸酐 $< 1.5\text{mg/dL}$ (男性)/ $< 1.4\text{mg/dL}$ (女性);及尿微量白蛋白/肌酸酐比例 $< 300\text{mg/g}$ ,或如果在抽样检查中超标,则24-小时尿内总蛋白 $< 3\text{g}/24\text{小时}$ 。

[0413] 主要淘汰标准为I型糖尿病病史;AST和/或ALT $> 2.5 \times \text{ULN}$ ;肌酸激酶 $\geq 3 \times \text{ULN}$ ;严

重不可控的糖尿病症状(包括标记的多尿症和多饮,其中在招募前的最后3个月内体重减轻 $>10\%$ ,或其它体征和症状);严重低血糖病史或低血糖无意识;及不稳定或严重的心血管、肾脏、肝脏、血液、肿瘤性、内分泌、精神或风湿性疾病。

#### [0414] 试验结果

[0415] 对组1中的患者仅进行安全性评价。对组2中的患者进行安全性和有效性评价。第一有效性测量为HbA<sub>1c</sub>在第12周(即所进行的最后一次观察(last observation carried forward, LOCF))相对于基线的变化。如果没有可用的第12周评估,则使用第12周前的最后一次观察。第二有效性测量包括FPG和胰岛素给药在第12周(LOCF)相对于基线的变化、在第12周(LOCF)实现HbA<sub>1c</sub>相对于基线降低 $>0.5\%$ 的患者比例及在第12周(LOCF)实现HbA<sub>1c</sub> $<7\%$ 的患者比例。第三终末点包括总体体重和经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)测量的餐后葡萄糖(PPG)相对于基线的变化。

[0416] 对组2中的患者进行安全性和有效性评价。第一有效性测量为HbA<sub>1c</sub>在第12周(即所进行的最后一次观察(LOCF))相对于基线的变化。进行分析,其中排除在胰岛素向上滴定后的数据。如果没有可用的第12周评估,则使用第12周前的最后一次观察。

[0417] 安全性结果通过治疗-紧急不良事件、生命体征、ECG及实验室测量包括24小时尿容量和电解质收集进行评估。

#### [0418] 统计学分析和样本量

[0419] 对于组2,选择每治疗组22名患者的样本量目标以允许对主要终末点的95%置信区间进行计算,其中对于每个治疗组的半宽为0.42%。这假定了在各个达格列酮和安慰剂组中对于主要终末点的1%标准偏差。在相同的假定下,针对在任何两个治疗平均变化之间的差异的95%置信区间的半宽估计为0.59%。主要有效性数据集包括在治疗期内使用至少一种剂量的双盲法研究药物的所有随机化患者。对有效性变量(除在胰岛素给药中相对于基线的变化)进行分析,其中排除在胰岛素向上滴定后的数据。对HbA<sub>1c</sub>、FPG、胰岛素给药及总体体重在第12周(LOCF)相对于基线的变化所进行的分析使用协方差分析(ANCOVA)模型(其中治疗组作为作用且基线值作为协同变量(covariate))来进行。点估计和95%置信区间针对在各治疗组内的平均变化及在达格列酮和安慰剂组之间的平均变化差异来计算。

#### [0420] 主要结果测量

[0421] 糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)在第12周(即所进行的最后一次观察(LOCF))相对于基线的变化。

#### [0422] 结果

#### [0423] 患者群体

[0424] 在美国和加拿大的26个场所将总计11名患者针对组1进行筛选且将总计163名患者针对组2进行筛选。对组1中的四名患者给药单盲法达格列酮20mg。对组2中的71名患者随机给药安慰剂、10mg达格列酮和20mg达格列酮(分别为23、24和24名患者)。

#### [0425] 结果和结论的总结

[0426] 在第12周(LOCF),相比于安慰剂组,达格列酮10mg组和达格列酮20mg组显示了HbA<sub>1c</sub>相对于基线的-0.70%和-0.78%的平均变化差异。相比于安慰剂组的15.8%,在两个达格列酮组中,65.2%实现了HbA<sub>1c</sub>相对于基线的 $\geq 0.5\%$ 的降低。在第12周(LOCF),空腹血糖(FPG)相对于基线的平均变化为17.8mg/dL、2.4mg/dL和-9.6mg/dL(安慰剂组、10mg达格

列啉组和20mg达格列啉组)。服用达格列啉的经OGTT在120分钟测量的餐后葡萄糖(PPG)的降低也显示了剂量依赖性。在第12周(LOCF)的总体体重平均变化为-1.9kg、-4.5kg和-4.3kg(安慰剂组、10mg达格列啉组和20mg达格列啉组)。

[0427] 基于所得的结果,在具有基线胰岛素减少50%的胰岛素抵抗患者中,达格列啉相比于安慰剂较大地降低了HbA<sub>1c</sub>、PPG和体重且对FPG具有剂量依赖性作用。

[0428] 结果的详细讨论

[0429] 表I汇总了对于组2的有效性结果。在10mg和20mg达格列啉治疗组中,在第12周(LOCF)存在HbA<sub>1c</sub>相对于基线的降低,这导致了它们与安慰剂组相比的平均变化差异为-0.70%和-0.78%(表I)。表I显示了HbA<sub>1c</sub>在第12周(LOCF)的平均变化。在第12周(LOCF),相比于安慰剂组的15.8%,在两个达格列啉组中的65.2%的患者实现了HbA<sub>1c</sub>相对于基线的至少0.5%的降低(表I)。在总体每天胰岛素给药中无可观察到的相对于基线的变化。5名患者(1名在达格列啉20mg组中且1名在安慰剂组中及3名在10mg达格列啉组中)显示了被定义为HbA<sub>1c</sub><7%的治疗反应(表I)。在整个12周双盲法时期中,相比于达格列啉10mg组中的1名患者及达格列啉20mg组中的3名患者,在安慰剂组中的4名患者需要胰岛素的向上滴定。在胰岛素向上滴定前,相比于安慰剂组中的39.1%的患者,在两个达格列啉组中,66.7%的患者暴露于研究药物达≥84天。

[0430] 相比于安慰剂组,达格列啉对FPG的作用为剂量依赖性的(表I)。在第12周(LOCF),对于安慰剂组、10mg达格列啉组和20mg达格列啉组,相对于基线的平均变化分别为17.8mg/dL、2.4mg/dL和-9.6mg/dL。通过OGTT在120分钟测量的PPG也显示了剂量-反应特征(表I)。相比于安慰剂,达格列啉较可能地降低体重。在第12周(LOCF),使用安慰剂的总体重平均变化为-1.9kg,使用10mg达格列啉的总体重平均变化为-4.5kg,且使用20mg达格列啉的总体重平均变化为-4.3kg(表I)。

[0431] 生命体征和实验室结果

[0432] 在第12周,安慰剂组经历了站立血压(standing blood pressure)的微小增加,而两个达格列啉组显示了站立收缩压和舒张压的平均改善(-7.2收缩压/-1.2舒张压mm Hg[10mg达格列啉],-6.1收缩压/-3.9舒张压mm Hg[20mg达格列啉])。在20mg达格列啉组中,卧位血压(supine blood pressure)降低(平均变化为-5.5收缩压/-5.8舒张压mm Hg)。

[0433] 在第12周尿中葡萄糖分泌相对于基线的平均变化为-1.5g/24h(安慰剂)、83.5g/24h(达格列啉10mg)和85.2g/24h(达格列啉20mg)。使用安慰剂的平均24-小时尿排出量由1869.6增加至2124.6mL,使用达格列啉10mg的平均24-小时尿排出量由1921.0增加至2285.8mL,且使用达格列啉20mg的平均24-小时尿排出量由1808.8增加至2253.1mL。相比于基线,在治疗末期的肾小球滤过率是正常的,其中在安慰剂组和达格列啉10和20mg组中的微小变化分别为-0.58、-0.84和1.45mL/min/1.73m<sup>2</sup>。一般来说,关键的实验室参数相对于基线无明显的变化。在两个达格列啉组中,血清尿酸相对于基线的变化中位值为-0.30mg/dL。在第12周在达格列啉10和20mg组中,血清血细胞比容相对于基线的增加中位值分别为2.5%和3.05%。

[0434] 安全性和不良事件

[0435] 在所有组中不良事件是平衡的,报道为在安慰剂组、10mg达格列啉组和20mg达格列啉组中分别在65.2%、75.0%和66.7%的患者中发生不良事件。在安慰剂组中的3名患

者、在达格列净10mg组中的7名患者及在20mg达格列净组中的6名患者报道有低血糖症偶发事件。当然,在安慰剂组中的1名患者报道有严重低血糖症。在该研究中没有死亡且两名患者经历严重不良事件(一名在安慰剂组中且一名在达格列净20mg组中)。在三个治疗组中的每组的一名患者经历了导致停药的不良事件。

[0436] 在双盲法时期,6名患者经历了生殖道感染:在20mg达格列净组中的5名患者,在安慰剂组中的1名患者且在10mg达格列净组中没有患者。在达格列净20mg组中的一名患者报道有尿路感染。

[0437] 在所有治疗组中报道有尿频事件:4名患者(安慰剂)、2名患者(10mg达格列净)及三名患者(20mg达格列净)。在达格列净组中的每组的一名患者报道有多尿。在达格列净20mg组中的微白蛋白尿的一个实例导致该研究的停药。

[0438] 在用10mg达格列净治疗过程中,出现肾前性氮血症的一个事件。将患者长期用多重抗高血压药包括依那普利、卡维地洛和呋塞米治疗。在开始使用研究药物之后11天,由于脱水和肾前性氮血症导致患者在该研究中停药。保持呋塞米和依那普利治疗且肾前性氮血症用口服再水化剂解决。

[0439] 评论

[0440] T2DM的疾病进展通常伴随有恶化的血糖控制循环,这是由于减弱的 $\beta$ 细胞功能和胰岛素分泌的进行性失败、使现存的胰岛素抵抗加重的体重增加及对额外的治疗的需求。基于胰岛素补充或分泌的疗法使低血糖症风险、体重增加、降低的胰岛素敏感性及最终的有效性丧失成为必然。因此鉴定有效治疗方式是困难的。这种令人沮丧的临床情况最引人注目地由晚期T2DM患者所证实,所述患者需要高剂量的胰岛素,通常伴有口服药物诸如二甲双胍和/或TZD,以保持血糖控制,尽管要为无休止进行不合适血糖控制的循环、增加胰岛素抵抗及提升胰岛素剂量需求支付费用。最终,多于25%的患者用基于胰岛素的给药方案治疗来结束,所述给药方案通常与OAD联用(Koro,C.E.et al.,“Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S.adults diagnosed with type 2 diabetes:a preliminary report”,*Diabetes Care*,27(1):17-20(2004))。用于不依赖胰岛素而控制血糖的新的策略涉及在肾的近端小管限制葡萄糖重吸收,其中葡萄糖经SGLT2受体重吸收。达格列净选择性抑制SGLT2,由此限制葡萄糖重吸收且诱导剂量依赖性糖尿。

[0441] 招募至本研究的患者具有不合适的血糖控制,尽管已给药了强力的胰岛素和OAD的给药方案。在该高胰岛素抵抗群体中减少50%的胰岛素剂量后,在安慰剂组中的患者经历了体重减轻而出现极小的HbA<sub>1c</sub>变化,这强调了由在该群体中增加胰岛素剂量导致的受限的额外益处。在非胰岛素依赖性作用机制下,使用达格列净的治疗伴有额外的-2.5kg的体重减轻且相比于安慰剂其在血糖控制中是改善的。尽管相比于安慰剂,使用达格列净的治疗较频繁地报道有总体低血糖症事件,但是在所有组中主要/次要偶发事件是平衡的。

[0442] 使用达格列净的HbA<sub>1c</sub>的降低及相比于安慰剂的FPG和PPG的改善是剂量依赖性的。剂量依赖性也似乎是生殖道感染的潜在安全信号的特征,这较频繁地在20mg剂量组中观察到。然而,由这些参数所观察到的明显的剂量-响应关系对于主要的药效学测量(即24-小时尿内葡萄糖,其在第12周在10mg和20mg达格列净组中均以每天~85克增加)来说是不明显的。似乎合理的解释是:如已在其它情况下所观察到的,在研究早期,20mg达格列净相比于10mg达格列净可能已引起较多的糖尿(Komoroski,B.et al.,supra;List,J.F.et al.,

supra;Komoroski,B.et al.,“Dapagliflozin,a novel SGLT2inhibitor,induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects”,Clin.Pharmacol.Ther.,85(5):520-526 (2009)),但是在20mg剂量组中所得到的血糖较大的降低导致肾内葡萄糖的较低的滤过负荷,以至于到第12周为止,尿中的葡萄糖的量已在两个达格列净剂量组之间达到相等。

[0443] 所述主题研究建立了以下概念的证明:以可控的药理学方式进行的恢复糖尿(re-establishing glucosuria)可在高胰岛素抵抗患者中打破胰岛素给药的向上螺旋的趋势,这允许在大的胰岛素剂量降低(50%)的情况下改善血糖控制和体重减轻。

[0444]

表 I

就组 2(n=71)中的随机化患者而言有效性参数的基线、治疗和基线变化

| 参数   | 安慰剂+胰岛素 <sup>H</sup> +OAD <sup>I</sup><br>(n=23) <sup>a</sup> |                    | 达格列净 10mg+胰岛素 <sup>H</sup> +OAD <sup>I</sup><br>(n=24) <sup>a</sup> |                      | 达格列净 20mg+胰岛素 <sup>H</sup> +OAD <sup>I</sup><br>(n=24) <sup>a</sup> |                      |
|--|---|--------------------|---|----------------------|---|----------------------|
|  | 数目 <sup>b</sup>   | 值                  | 数目 <sup>b</sup>   | 值                    | 数目 <sup>b</sup>   | 值                    |
| <b>基线</b>  |   |                    |   |                      |   |                      |
| HbA <sub>1c</sub> , 平均值(SD), %                         | 19  | 8.3(0.8)           | 23  | 8.4(0.7)             | 23  | 8.5(0.9)             |
| 空腹血浆葡萄糖, 平均值(SD), mg/dL                                | 22  | 166.8(52.6)        | 23  | 155.7(39.8)          | 23  | 157.9(53.0)          |
| 在第 1 天 50%向下滴定后的胰岛素每天总剂量, 平均值(SD), U                   | 22  | 54.1(27.3)         | 24  | 52.4(24.4)           | 24  | 54.5(36.3)           |
| 餐后葡萄糖, 平均值(SD), mg/dL <sup>c</sup>                     | 15  | 312.6(82.2)        | 19  | 320.2(51.4)          | 18  | 314.5(71.8)          |
| 体重, 平均值(SD), kg  | 22  | 101.3(16.7)        | 23  | 102.8(9.9)           | 23  | 102.1(15.0)          |
| <b>双盲法结束(第 12 周 LOCF)</b>                              |   |                    |   |                      |   |                      |
| HbA <sub>1c</sub> , 平均值(SD), % <sup>d</sup>            | 19  | 8.5(0.8)           | 23  | 7.8(0.7)             | 23  | 7.8(0.6)             |
| 具有 JHbA <sub>1c</sub> ≥0.5%的患者, 数目(%), 反应 <sup>d</sup> | 19  | 3(15.8)            | 23  | 15(65.2)             | 23  | 15(65.2)             |
| 具有 HbA <sub>1c</sub> <7.0%的患者, 数目(%), 反应 <sup>d</sup>  | 19  | 1(5.3)             | 23  | 3(13.0)              | 23  | 1(4.3)               |
| 空腹血浆葡萄糖, 平均值(SD), mg/dL <sup>d</sup>                   | 22  | 180.8(56.9)        | 23  | 160.5(38.7)          | 23  | 149.4(32.0)          |
| <b>双盲法结束(第 12 周 LOCF)</b>                              |   |                    |   |                      |   |                      |
| 胰岛素每天总剂量, 平均值(SD), U <sup>e</sup>                      | 22  | 55.7(26.5)         | 24  | 51.3(20.1)           | 24  | 53.5(32.1)           |
| 餐后葡萄糖, 平均值(SD), mg/dL <sup>c,d</sup>                   | 15  | 331.3(46.8)        | 19  | 286.0(55.1)          | 18  | 272.6(51.2)          |
| 体重, 平均值(SD), kg <sup>d</sup>                           | 22  | 99.4(16.7)         | 23  | 98.2(9.4)            | 23  | 97.8(14.1)           |
| <b>相对于基线的变化及与安慰剂+胰岛素+OAD 的差异</b>                       |   |                    |   |                      |   |                      |
| HbA <sub>1c</sub> , 平均值(95%CI), % <sup>d,f</sup>       | 19  | 0.09(-0.19 至 0.37) | 23  | -0.61(-0.87 至 -0.36) | 23  | -0.69(-0.94 至 -0.43) |
| 与安慰剂+胰岛素+OAD 的差异, 平均值(95%CI), %                        |   |                    |   | -0.70(-1.08 至 -0.32) |   | -0.78(-1.16 至 -0.40) |
| 具有 JHbA <sub>1c</sub> ≥0.5%的患者,                        |   |                    |   | 49.4(20.1 至 72.4)    |   | 49.4(20.1 至 72.4)    |
| 与安慰剂+胰岛素+OAD(95%CI)的比例差异, %                            |   |                    |   |                      |   |                      |
| 空腹血浆葡萄糖, 平均值(95%CI), mg/dL <sup>d,f</sup>              | 22  | 17.8(1.4 至 34.2)   | 23  | 2.4(-13.6 至 18.3)    | 23  | -9.6(-25.6 至 6.3)    |
| 与安慰剂+胰岛素+OAD 的差异, 平均值(95%CI), mg/dL                    |   |                    |   | -15.4(-38.4 至 7.5)   |   | -27.4(-50.3 至 -4.6)  |

[0445]

| 参数                                      | 安胰岛素 <sup>b</sup> +OAD <sup>f</sup><br>(n=23) <sup>a</sup> |                  | 达格列净10mg+胰岛素 <sup>b</sup> +OAD <sup>f</sup><br>(n=24) <sup>a</sup> |                   | 达格列净20mg+胰岛素 <sup>b</sup> +OAD <sup>f</sup><br>(n=24) <sup>a</sup> |                   |
|---|--|------------------|--|-------------------|--|-------------------|
|   | 数目 <sup>b</sup>  | 值                | 数目 <sup>b</sup>  | 值                 | 数目 <sup>b</sup>  | 值                 |
| 相对于基线的变化及与安胰岛素+胰岛素+OAD的差异               |  |                  |  |                   |  |                   |
| 胰岛素每天总剂量, 平均值(95%CI), U <sup>g,f</sup>  | 22   | 1.7(-3.8至7.2)    | 24   | -1.4(-6.6至3.9)    | 24   | -0.8(-6.1至4.5)    |
| 与安胰岛素+胰岛素+OAD的差异, 平均值(95%CI), U         |  |                  |  | -3.1(-10.7至4.6)   |  | -2.5(-10.2至5.1)   |
| 餐后葡萄糖, 平均值(95%CI), mg/dL <sup>g,d</sup> | 15   | 18.7(-13.5至50.9) | 19   | -34.3(-67.5至-1.1) | 18   | -41.9(-74.8至-8.9) |
| 体重, 平均值(95%CI), kg <sup>g,t</sup>       | 22   | -1.9(-2.9至-0.9)  | 23   | -4.5(-5.5至-3.5)   | 23   | -4.3(-5.3至-3.3)   |
| 与安胰岛素+胰岛素+OAD的差异, 平均值(95%CI), kg        |  |                  |  | -2.6(-4.0至-1.2)   |  | -2.4(-3.8至-1.0)   |

缩写: CI, 置信区间; HbA<sub>1c</sub>, 糖化血红蛋白; OGTT, 口服葡萄糖耐量试验; SD, 标准偏差; U, U100 胰岛素的单位。

<sup>a</sup> 服用至少一种剂量的双盲法研究药物的随机化患者的数目。

<sup>b</sup> 具有无缺失基线及第12周(所进行的最后一次观察)值的患者的数目。

<sup>c</sup> 通过口服葡萄糖耐量试验在120分钟测量的餐后葡萄糖。

<sup>d</sup> 胰岛素向上滴定后的排除数据。

<sup>e</sup> 胰岛素向上滴定后的包括数据。

<sup>f</sup> 基于 ANCOVA 模型相对于基线的调节变化, 其中治疗组作为作用且基线值作为协同变量。

<sup>g</sup> 对于实现 HbA<sub>1c</sub> 即治疗反应的患者的比例差异的 95% 确切 CI。

<sup>h</sup> 平均 52 至 54 个单位的每天胰岛素。

<sup>i</sup> OAD=口服抗糖尿病药-74.6%的患者每天接受≥1000mg 的二甲双胍; 16.9%的患者每天接受≥1000mg 的二甲双胍和吡格列酮(每天≥30mg)或罗格列酮(每天4mg); 及 8.5%的患者每天接受吡格列酮(每天≥30mg)或罗格列酮(每天4mg)。