



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201105338 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：099121572

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/7056(2006.01)

C07H15/26 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/01 日本

2009-157282

(71)申請人：橘生藥品工業股份有限公司(日本) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

大日本住友製藥股份有限公司(日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：藤森芳和 FUJIMORI, YOSHIKAZU (JP)；井上俊浩 INOUE, TOSHIHIRO (JP)；加藤浩 KATO, HIROSHI (JP)；中村俊哉 NAKAMARA, SHUNYA (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：3 共 43 頁

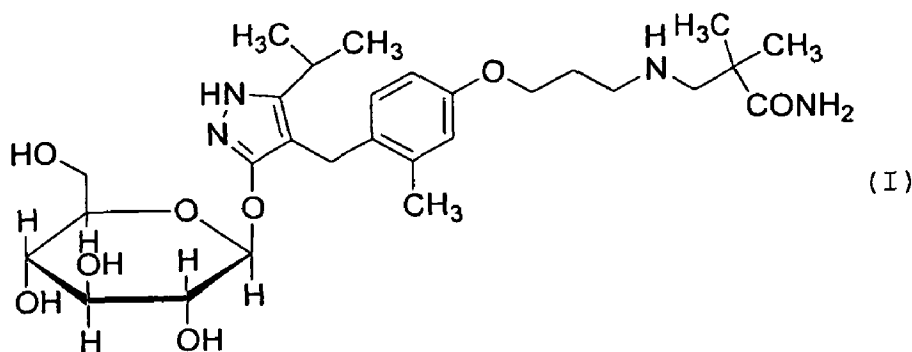
(54)名稱

SGLT1 阻礙藥與 DPP-IV 阻礙藥組合而成之醫藥

MEDICINE DERIVED FROM A COMBINATION OF SGLT1-INHIBITOR AND DPP-IV INHIBITOR

(57)摘要

本發明提供一種用於治療因高血糖症所引起之疾病之醫藥，其係將具有 SGLT1(鈉依賴性葡萄糖共轉運載體 1)阻礙活性之 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺或其藥理學上所容許之鹽，與 DPP-IV 阻礙藥組合而成。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201105338 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：099121572

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/7056(2006.01)

C07H15/26 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/01 日本

2009-157282

(71)申請人：橘生藥品工業股份有限公司(日本) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

大日本住友製藥股份有限公司(日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：藤森芳和 FUJIMORI, YOSHIKAZU (JP)；井上俊浩 INOUE, TOSHIHIRO (JP)；加藤浩 KATO, HIROSHI (JP)；中村俊哉 NAKAMARA, SHUNYA (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：3 共 43 頁

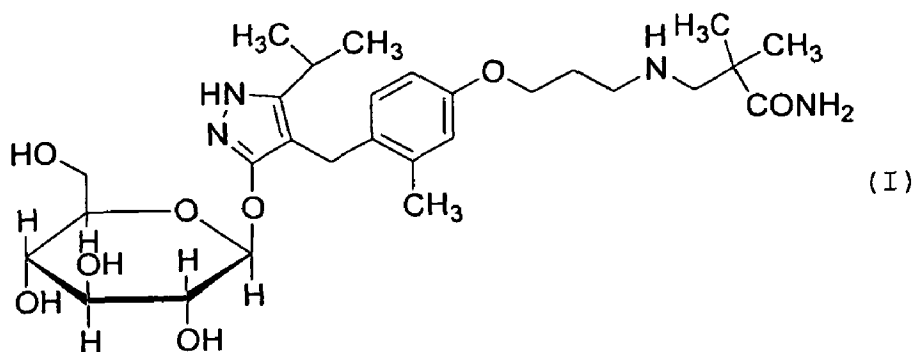
(54)名稱

SGLT1 阻礙藥與 DPP-IV 阻礙藥組合而成之醫藥

MEDICINE DERIVED FROM A COMBINATION OF SGLT1-INHIBITOR AND DPP-IV INHIBITOR

(57)摘要

本發明提供一種用於治療因高血糖症所引起之疾病之醫藥，其係將具有 SGLT1(鈉依賴性葡萄糖共轉運載體 1)阻礙活性之 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺或其藥理學上所容許之鹽，與 DPP-IV 阻礙藥組合而成。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種SGLT1阻礙藥與DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥。更詳細而言，係關於一種3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺(以下，有時亦稱為「化合物1」)或其藥理學上所容許之鹽與DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥。

【先前技術】

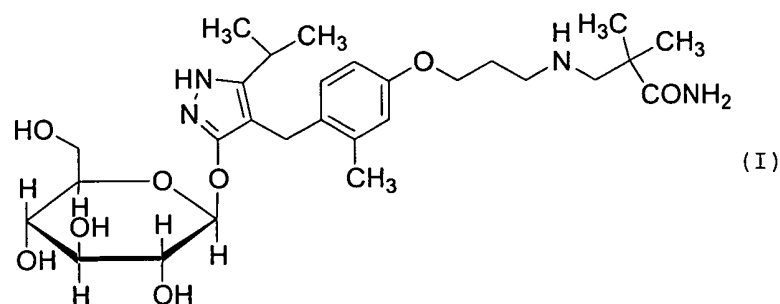
糖尿病係以由於胰島素作用不足導致之慢性血液中的葡萄糖濃度(血糖值)上升之狀態為主要症狀的代謝性疾病群。糖尿病之治療通常係進行飲食療法或運動療法，於無法達成目標之血糖控制之情形時，進行利用口服降血糖藥或胰島素製劑之藥物療法。作為口服降血糖藥，根據患者之病情，使用磺醯脲藥(SU, sulfonylurea藥)、速效型胰島素分泌促進藥、α-葡萄糖苷酶阻礙藥、四氫噻唑藥等抗胰島素性改善藥、雙胍類藥等。然而，於單獨使用該等藥物之情形時，除了存在無法獲得令人滿意之血糖控制之情形外，亦報告有對應於各種藥物之各種副作用等。例如SU藥報告有低血糖或長期使用所致之2次無效，α-葡萄糖苷酶阻礙藥報告有腹瀉等，抗胰島素性改善藥報告有體重增加與浮腫等，雙胍類藥報告有乳酸中毒等。即，對作用機理不同之糖尿病治療藥雖有提議或實用化，但糖尿病患者之病情或症狀較為複雜，因此不容易選擇最適合於各個患者

之藥劑。

於單劑投予口服降血糖藥而無法獲得繼續之血糖控制之情形時，有必要併用口服降血糖藥、或者採取對胰島素變更或與胰島素組合之併用，就有效性或安全性方面而言，要求提供一種有用性較高之藥劑的組合。即，期望早日確立不增加低血糖症狀等之副作用或胰腺之疲憊等的表現且可發揮優異之效果的有效組合的併用療法。

近年來，報告有可藉由阻礙鈉依賴性葡萄糖共轉運載體1(SGLT1)，而阻礙或延遲小腸中之葡萄糖等的糖質吸收，而發揮血糖值之上升抑制作用的化合物，期待作為利用新穎作用機制之糖尿病等的預防治療藥(例如，參照專利文獻1~4)。於專利文獻1中記載有包含本發明之醫藥中所使用之式(I)：

[化1]

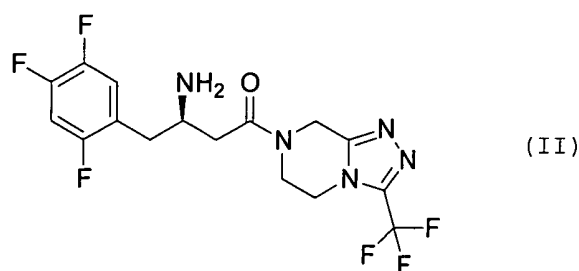


所示化合物1(化學名：3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺)的各種吡唑衍生物。

又，已知 Glucagon-like peptide 1(GLP-1，類昇糖素肽勝)係腸促胰液素(incretin)(食物攝取時促進胰島素分泌之

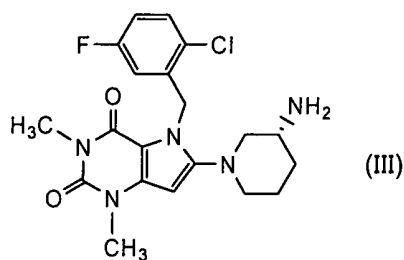
消化管激素)之一種，為強力之胰島素分泌增強物質，但會經二肽基肽酶-IV(DPP-IV, dipeptidyl-peptidase-IV)而水解(非專利文獻1及2)。已開發一種藉由抑制該DPP-IV所致之GLP-1之滅活，延長內因性GLP-1之作用時間，而調節2型糖尿病或葡萄糖失耐之血糖值的各種DPP-IV阻礙藥。例如，西他列汀為下述式(II)所示之DPP-IV阻礙藥，具有增加活性型GLP-1之作用，作為2型糖尿病治療藥而市售。

[化2]



又，已知式(III)：

[化3]



所示之化合物(化學名：6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮(化合物3))(專利文獻5)。

關於該等新糖尿病治療藥，亦對與其他糖尿病治療藥之

組合進行了各種研究，例如報告有DPP-IV阻礙藥與作為雙胍類藥的二甲雙胍或作為PPAR γ 促效劑的阿格列汀相組合之併用(例如，參照非專利文獻1及3)。又，關於上述SGLT1阻礙藥，於專利文獻1中一般性地記載有與包含DPP-IV阻礙藥之各種抗糖尿病藥等相組合之併用，關於具體之併用效果至今為止並未有任何報告。

於上述任一文獻中，亦未記載或暗示：化合物1或其藥理學上所容許之鹽等的SGLT1阻礙藥與DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥表現明顯之血糖上升抑制作用或GLP-1濃度之上升效果及其持續性效果，從而極其有用於治療因高血糖症所引起之疾病。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1] 國際公開第2004/018491號手冊

[專利文獻2] 國際公開第02/098893號手冊

[專利文獻3] 國際公開第2004/014932號手冊

[專利文獻4] 國際公開第2004/019958號手冊

[專利文獻5] 國際公開第2006/068163號手冊

[非專利文獻]

[非專利文獻1] Bo Ahren, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007年, 第21卷, 第4號, p.517-533

[非專利文獻2] Carolyn F. Deacon, Diabetes, 2004年9月, 第53卷, p.2181-2189

[非專利文獻3] Bo Ahren, Vascular Health and Risk Management, 2008年, 第4卷, 第2號, p.383-394

[非專利文獻4] Diabetes Care. 2009; 32: 193-203

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明係提供一種用於治療因高血糖症所引起之疾病等、將化合物1或其藥理學上所容許之鹽與DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人鑒於上述課題, 努力研究, 結果第一次發現: 如下所述般, 藉由將作為SGLT1阻礙藥之化合物2(化合物1之癸二酸鹽)與作為DPP-IV阻礙藥之西他列汀或化合物X(化合物3之一鹽酸鹽 1/2水合物)併用, 而與分別單獨使用之情形相比, 明顯抑制血糖上升, 及增強GLP-1作用, 從而完成本發明。

即, 本發明係關於:

項1: 一種SGLT1阻礙藥與DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥, 上述SGLT1阻礙藥係3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺或其藥理學上所容許之鹽, 上述DPP-IV阻礙藥係選自由西他列汀、維格列汀、阿格列汀、沙格列汀、杜托葛配汀(Dutogliptin)、美羅利汀、咳美葛配汀(Carmegliptin)、利拉利汀及6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-

2,4(3H,5H)-二酮以及該等之藥理學上所容許之鹽所組成之群；

項2：如項1之醫藥，其中DPP-IV阻礙藥為西他列汀或6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮、或其藥理學上所容許之鹽；

項3：如項1或2之醫藥，其中DPP-IV阻礙藥為西他列汀或其藥理學上所容許之鹽；

項4：如項1或2之醫藥，其中DPP-IV阻礙藥為6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮或其藥理學上所容許之鹽；

項5：如項1至4中任一項之醫藥，其係用於治療因高血糖症所引起之疾病；

項6：如項5之醫藥，其中因高血糖症所引起之疾病係選自由糖尿病、葡萄糖失耐、空腹血糖異常(impaired fasting glucose)、糖尿病性併發症、肥胖症及高胰島素血症所組成之群中之疾病；

項7：如項1至4中任一項之醫藥，其係餐後高血糖改善藥；

項8：如項1至4中任一項之醫藥，其係GLP-1作用增強藥等。

又，作為一種態樣，本發明係關於醫藥等，其係將化合物1或其藥理學上所容許之鹽與DPP-IV阻礙藥組合而成，可用於藉由SGLT1阻礙藥或DPP-IV阻礙藥之投予而無法獲

得充分之血糖控制的患者之因高血糖症所引起之疾病之治療用途，餐後高血糖改善用途或GLP-1作用增強用途。

[發明之效果]

本發明之醫藥具有強力之血糖上升抑制作用及GLP-1增強作用，極其有用於治療因高血糖症所引起之疾病。該醫藥實現優異之餐後高血糖改善效果，用於治療糖尿病或抑制自糖尿病發展成糖尿病性併發症(例如糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎病、糖尿病性視網膜病變、動脈硬化症)。又，與單獨使用SGLT1阻礙藥或DPP-IV阻礙藥之情形相比較，具有以增強血糖上升抑制作用、活性型GLP-1濃度上升、減輕胰島素過多分泌等為代表之優異的效果。進而，藉由適當選擇兩劑之含量以及投予法及投予量等，而用於對於長期藥物投予亦穩定之血糖上升抑制作用及降低副作用表現。此外，與單獨投予DPP-IV阻礙藥相比較，血漿中活性型GLP-1濃度增加且持續，表現出抑制胰島素濃度上升之至今為止仍未知之效果，一面降低胰島素之過多分泌一面發揮活性型GLP-1之優異的生理作用(例如食慾抑制作用、胰 β 細胞保護作用)。因此，亦用於與胰島素過多分泌相關之各種病情(例如血管併發症、低血糖、動脈硬化、肥胖)。

【實施方式】

以下，詳細地說明本發明。

作為本發明中之較佳「SGLT1阻礙藥」，可列舉：化合物1或其藥理學上所容許之鹽。

「化合物1或其藥理學上所容許之鹽」可利用文獻記載之方法、或依據該等之方法或參考例記載之方法而製造(例如參照上述專利文獻1)。作為「化合物1之藥理學上所容許之鹽」,例如可列舉:與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸之酸加成鹽,與甲酸、乙酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、丙酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、反丁烯二酸、丁酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、碳酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、癸二酸等有機酸之酸加成鹽,與鈉鹽、鉀鹽等無機鹼之鹽,與N-甲基-D-還原葡糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-胺基乙醇、三(羥甲基)胺基甲烷、精胺酸、離胺酸等有機鹼之加成鹽,較好的是與反丁烯二酸或癸二酸(癸烷二酸, sebacic acid)之酸加成鹽,更好的是與癸二酸之酸加成鹽。

化合物1或其藥理學上所容許之鹽中亦包含其水合物或與藥理學上所容許之溶劑(例如乙醇等)之溶劑合物。

作為「化合物1之藥理學上所容許之鹽」,較好的是「3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺·1/2反丁烯二酸鹽二水合物)」或「雙[3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺]·單癸二酸鹽(以下有時亦稱為「化合物2」)」,更好的是化合物2。

作為上述SGLT1阻礙藥,除了「化合物1或其藥理學上所容許之鹽」以外,可選擇性地使用對SGLT1具有阻礙活

性之化合物、即與鈉依賴性葡萄糖共轉運載體2(SGLT2)之阻礙活性相比較而對SGLT1之阻礙活性更強的化合物。作為其具體例，例如可列舉：國際公開WO 2007/129668號手冊、日本專利特表2008-501745號公報、國際公開WO 2007/126117號手冊等中記載之化合物或其藥理學上所容許之鹽等。

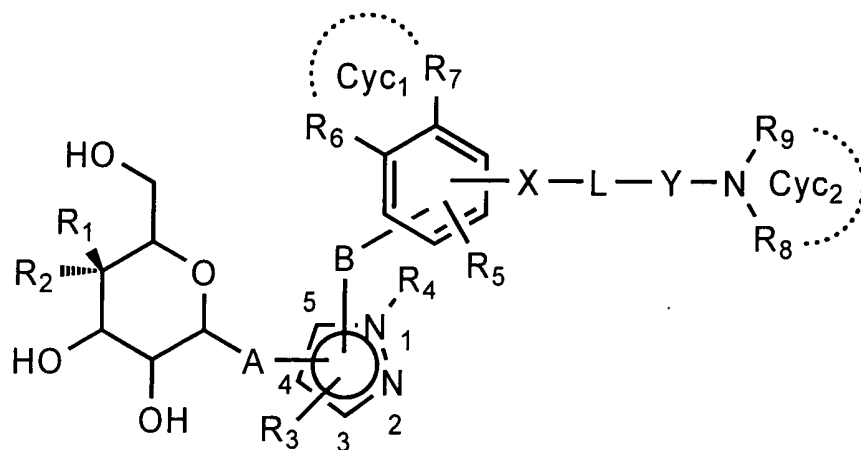
作為國際公開WO 2007/129668號手冊中記載之化合物，例如可列舉：4-{4-[2-(苜氧基)乙氧基]-2-甲基苜基}-5-異丙基-1H-吡啶-3-基5-硫代-β-D-葡萄糖苷(實施例1)；4-[4-(2-羥基乙氧基)-2-甲基苜基]-5-異丙基-1H-吡啶-3-基5-硫代-β-D-葡萄糖苷(實施例2)；4-[4-(2-胺基乙氧基)-2-甲基苜基]-5-異丙基-1H-吡啶-3-基5-硫代-β-D-葡萄糖苷(實施例3)；[亞胺基({2-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)-3-甲基苜氧基]乙基}胺基)甲基]胺基甲酸苜酯(實施例4)；N-{2-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)-3-甲基苜氧基]乙基}胍(實施例5)；4-{4-[2-(N-胺甲醯基甲基胺基)乙氧基]-2-甲基苜基}-5-異丙基-1H-吡啶-3-基5-硫代-β-D-葡萄糖苷(實施例6)；N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-N'-{2-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)-3-甲基苜氧基]乙基}脲(實施例7)；4-[4-(2-{雙[2-(苜氧基)乙基]胺基}乙氧基)-2-甲基苜基]-5-異丙基-1H-吡啶-3-基5-硫代-β-D-葡萄糖苷(實

施例 8) ; N-[2-羥基-1-(羥甲基)-1-甲基乙基]-N'-{2-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)-3-甲基苯氧基]乙基}脲(實施例 9) ; 4-(4-{2-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]乙氧基}-2-甲基苄基)-5-異丙基-1H-吡啶-3-基-5-硫代-β-D-葡萄糖苷(實施例 10) ; N-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]脲(實施例 11) ; N-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]-N'-(吡啶-3-基甲基)脲(實施例 12) ; (3E)-N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-4-[4-({5-異丙基}-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯醯胺(實施例 13) ; (3E)-N-(2-胺基-1,1-二甲基-2-氧代乙基)-4-[4-({5-異丙基}-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯醯胺(實施例 14) ; N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)-4-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁醯胺(實施例 15) ; N-(2-胺基-1,1-二甲基-2-氧代乙基)-4-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁醯胺(實施例 16) ; N-(2-羥基-1,1-雙(羥甲基)乙基)-4-[4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁醯胺(實施例 17) ; N-[1,1-二甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基]-4-{4-({5-異丙基-3-[(5-硫代-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲

基)苯基}丁醯胺(實施例18)等。

作為日本專利特表2008-501745號公報中所記載之化合物，例如可列舉下述表所示之化合物等。

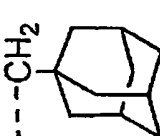
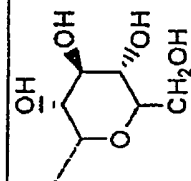
[化4]



[表 1-1]

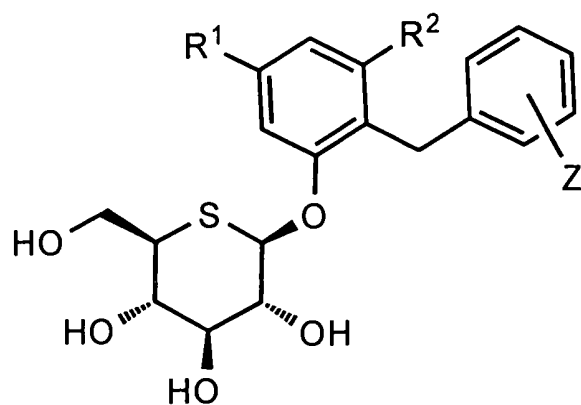
實施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y
1	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	-
2	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
3	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH=CHCH ₂ -	CO
4	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
5	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
6	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
7	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO
8	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO
9	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
10	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH[CH ₂ OH]CONH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
11	H	F	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₂ CH ₂ OH]CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
12	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N[CH ₃]CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
13	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
14	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
15	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
16	H	F	i-Pr	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
17	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO
18	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ -	CO
19	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
20	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OH	0	CH ₂	-	-CH=CH ₂ -	CO

[表 1-2]

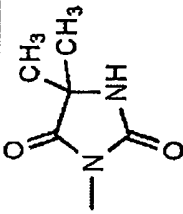
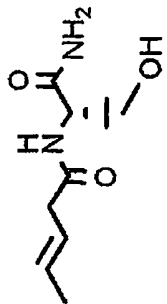
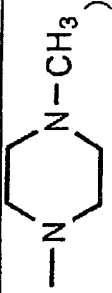
實施例	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	X	L	Y
21	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₂ OH] ₃	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
22	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
23	H	F	i-Pr	H	H	H	H	--CH ₂ 	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
24	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; 	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
25	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ N[SO ₃ H]CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
26	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHSO ₃ H	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
27	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OSO ₃ H	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
28	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OSO ₃ H	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
29	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
30	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ CH ₃	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CO
31	H	F	CH ₃	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO
32	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	0	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-
33	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; H	0	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-
34	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	0	CH ₂	CO	-NHCH ₂ CH ₂ -	-
35	H	F	CF ₃	H	H	H	H	H; H	0	CH ₂	CO	-NHCH ₂ -	-
36	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; CH ₂ CH ₂ N[CH ₃] ₂ CH ₂ CH ₂	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO
37	H	F	i-Pr	H	H	H	H	H; C[CH ₃] ₂ CH ₂ OH	0	CH ₂	-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	NHCO

作為國際公開 WO 2007/126117 號手冊中所記載之化合物，例如可列舉下述表所示之化合物等。

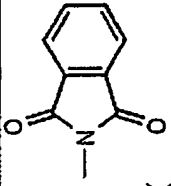
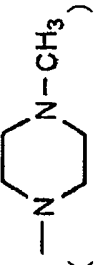
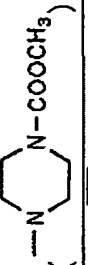
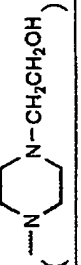
[化 5]



[表 2-1]

No	R ¹	R ²	Z	No	R ¹	R ²	Z
1	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONHCH ₂ CH ₂ OH	22	OH	Et	<i>p</i> -NHCONH ₂
2	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONHCH ₂ (3-Py)	23	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH=CHCH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂
3	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	24	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂
4	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONHCH ₂ CONH ₂	25	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH=CHCH ₂ CONHC(CH ₃)(CH ₂ OH) ₂
5	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONHCH ₂ CH ₂ CONH ₂	26	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH=CHCH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
6	OH	CH ₃		27	OH	CH ₃	
7	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONHCH ₂ Ph	28	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH=CHCH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CONH ₂
8	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH(i-Pr)	29	OH	CH ₃	
9	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCON(CH ₃) ₂	30	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃)(CH ₂ OH) ₂
10	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH(n-Hex)	31	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH

[表 2-2]

No	R ¹	R ²	Z	No	R ¹	R ²	Z
11	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH(c-Hex)	32	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CONH ₂
12	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH ₂	33	OH	CH ₃	 <i>p</i> -CH=CHCH ₂ ()
13	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHSO ₂ Ph	34	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH=CHCH ₂ NHCONHC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
14	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHSONH ₂	35	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(=NH)NH ₂
15	OH	CH ₃	<i>p</i> -NHC(=NH)NH ₂	36	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CONHCH ₂ CH ₂ OH
16	OH	CH ₃	<i>m</i> -NHCONH ₂	37	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ COOH
17	OH	H	<i>p</i> -NHCONH ₂	38	OH	CH ₃	<i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CONHCH ₂ CONH ₂
18	OCH ₃	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH ₂	39	OH	CH ₃	 <i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CO ()
19	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH ₂	40	OH	CH ₃	 <i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CO ()
20	H	CH ₃	<i>p</i> -NHCONH ₂	41	OH	CH ₃	 <i>p</i> -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONHC(CH ₃) ₂ CO ()
21	CH ₃	H	<i>p</i> -NHCONH ₂				

表中之Py意指吡啶基，n-Hex意指己基，c-Hex意指環己基，No. 23、25-29、33、34之化合物之取代基Z中的「CH=CH」所示之雙鍵意指反式體。

作為本發明中之「DPP-IV阻礙藥」，可列舉：選自由西他列汀(Sitagliptin)、維格列汀(Vildagliptin)、阿格列汀(Alogliptin)、沙格列汀(Saxagliptin)、杜托葛配汀(Dutogliptin)、美羅利汀(Melogliptin)、咳美葛配汀(Carmegliptin)、「特力利汀(Teneligliptin)」、利拉利汀(Linagliptin)及6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮、以及該等之藥理學上所容許之鹽所組成群中之DPP-IV阻礙藥。較好的是選自由西他列汀及6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮、以及該等之藥理學上所容許之鹽所組成群中之DPP-IV阻礙藥。作為該等之藥理學上所容許之鹽，例如可列舉：與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸之酸加成鹽，與甲酸、乙酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、丙酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、反丁烯二酸、丁酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、碳酸、麩胺酸、天冬醯胺酸等有機酸之酸加成鹽，二乙醇胺鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽等有機鹽，與鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鉀鹽等無機鹼之鹽。

上述DPP-IV阻礙藥中亦包含其水合物或與藥理學上所容許之溶劑(例如乙醇等)的溶劑合物。

上述DPP-IV阻礙藥亦可利用文獻記載之方法、或依據該等之方法等而製造(例如,參照國際公開WO 2004/085378號手冊、國際公開WO 2004/085661號手冊、國際公開WO 2006/033848號手冊、國際公開WO 00/34241號手冊等)。

「化合物3或其藥理學上所容許之鹽」可利用文獻記載之方法、或依據該等之方法而容易地製造(例如,參照上述專利文獻5)。化合物3或其藥理學上所容許之鹽亦包含其水合物或與藥理學上所容許之溶劑(例如乙醇等)之溶劑合物。作為化合物3或其藥理學上所容許之鹽,較好的是其鹽酸鹽(化合物4:6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮一鹽酸鹽),更好的是化合物4之1/2水合物(化合物X:6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮·一鹽酸鹽1/2水合物)。

作為西他列汀之藥理學上所容許之鹽,較好的是磷酸鹽或其水合物。作為維格列汀之藥理學上所容許之鹽,較好的是鹽酸鹽。作為阿格列汀之藥理學上所容許之鹽,較好的是苯甲酸鹽。

本發明中之「組合而成之醫藥」(以下,有時亦稱為本發明之醫藥)係將化合物1或其藥理學上所容許之鹽,與選自由西他列汀、維格列汀、阿格列汀、沙格列汀、杜托葛配汀、美羅利汀、咳美葛配汀、利拉利汀及化合物X以及該等之藥理學上所容許之鹽所組成群中的DPP-IV阻礙藥組

合而成者。於投予時將該等之成分組合即可，亦可於投予後於有機體內組合。具體而言，可為含有該等兩種有效成分之醫藥組合物(有時亦稱為本發明之醫藥組合物)之形態，亦可為可藉由將該等兩種有效成分以一定時間分別投予或同時投予而組合的形態。

作為本發明之醫藥之其他態樣，可為選自由化合物1、國際公開WO 2007/129668號手冊中記載之化合物、日本專利特表2008-501745號公報中記載之化合物、及國際公開WO 2007/126117號手冊中記載之化合物以及該等之藥理學上所容許之鹽所組成群中之SGLT1阻礙藥，與化合物3或其藥理學上所容許之鹽的DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥。

本發明之醫藥組合物亦包含含有兩種有效成分之單一製劑(調配劑)、將各個製劑組合使用者(組合套組等)之任一者，各個製劑包含同時或隔開間隔，以相同投予形態或不同投予形態併用者。

於本發明之醫藥中，亦包含在兩種有效成分之1日投予次數不同之情形時，則於1日中混合存在同時投予與單劑投予。

作為本發明中之「因高血糖症所引起之疾病」，可列舉：1型及2型糖尿病、葡萄糖失耐、空腹血糖異常、糖尿病性併發症(例如視網膜病變、神經障礙、腎病、潰瘍、大血管病)、肥胖症、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂質代謝異常、動脈粥狀硬化症、高血壓、鬱血性心衰竭、浮腫、高尿酸血症、痛風

等。又，可期待本發明之醫藥藉由增強GLP-1作用，而發揮胰高血糖素之分泌抑制、胃排出之抑制、胰 β 細胞之分化・增殖促進及細胞凋亡之抑制、心肌及內皮功能改善、胃酸・胰液分泌抑制、飲食抑制、體重減少、胰島素感受性增強、肌肉・脂肪組織中之糖摻入・堆積亢進、肝臟中之葡萄糖合成抑制、胃之運動抑制、餐後・空腹時血糖下降、HbA_{1c}下降、果糖胺(fructosamine)濃度正常化、腦神經保護、心保護作用等，尤其是極其有用於治療1型及2型糖尿病、葡萄糖失耐、空腹血糖異常、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症等。

於本發明中，因高血糖症所引起之疾病之治療亦包含：藉由改正高血糖而獲得之阻止葡萄糖失耐者或空腹血糖異常者向糖尿病發展(預防性治療)等。

本發明中之「GLP-1作用增強藥」意指藉由使內因性活性型GLP-1濃度增加且持續，而增強GLP-1之作用的藥劑。

於本發明之醫藥用於實際治療之情形時，根據藥物或用法使用各種劑形之製劑。作為此種劑形，例如可列舉：散劑、顆粒劑、細粒劑、乾糖漿劑、錠劑、膠囊劑、注射劑、液劑等，以口服或非口服方式投予。各製劑可藉由將各有效成分同時或分開製劑化而製造。以各個製劑之形式投予之情形時，兩者之劑形可相同亦可不同，又，亦可使用可分別獲取之單獨製劑。

本發明之醫藥亦可藉由如下方式製造：根據其劑形，利

用調劑學上所使用之方法，與適當之賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、稀釋劑、緩衝劑、等張劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定劑、溶解助劑等醫藥品添加物適當混合或稀釋・溶解，依據常法進行調劑。

例如，錠劑可利用文獻記載之方法或依據其之方法而容易地製造。錠劑亦可視需要實施塗佈，製成膜塗錠、糖衣錠、腸溶性皮錠等。膠囊劑可於有效成分中視需要添加適當之賦形劑、潤滑劑等並充分混合後，填充於適當膠囊中製成膠囊劑即可。進而，亦可利用常法製成顆粒或細粒後填充。

於本發明之醫藥用於實際治療之情形時，各有效成分之投予量根據患者之年齡、性別、體重、疾病及治療之程度、藥劑、劑形、投予方法、藥劑之組合等而適當決定。於口服投予之情形時，以成人每1日大概0.1~1000 mg之範圍，於非口服投予之情形時，以成人每1日大概0.01~300 mg之範圍，可1次或分數次適當投予SGLT1阻礙藥例如化合物1或其藥理學上所容許之鹽。於口服投予之情形時，以成人每1日大概0.01~3000 mg之範圍，可1日1次或分數次投予DPP-IV阻礙藥，例如可1次或分數次投予1~400 mg/日之西他列汀，可1次或分數次投予1~100 mg/日之維格列汀，可1次或分數次投予1~400 mg/日之阿格列汀，可1次或分數次投予1~400 mg/日之沙格列汀等。

[實施例]

利用以下之參考例、試驗例及實施例更詳細地說明本發

明之內容，但本發明並不限定於該內容。

參考例 1：

雙[3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺]·單癸二酸鹽

將 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺 (1.00 g) 與癸二酸 (0.18 g) 懸浮於乙醇 (10 mL) 中，於 70°C 下加熱攪拌 5 分鐘使其溶解。於 70°C 下添加二異丙醚 (5 mL)，於室溫下攪拌 1 小時。濾取析出物後，於減壓下 50°C 下加以乾燥，獲得標題化合物 (1.05 g)。進而，將該化合物於乙醇 (10 mL) 中加熱回流並溶解後，添加二異丙醚 (5 mL)，冷卻至室溫，並攪拌一夜。濾取所析出之結晶，於減壓下 50°C 下加以乾燥後，獲得經純化之標題化合物之結晶 (0.96 g)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) (δ (ppm)): 1.00-1.10 (12H, m), 1.24 (4H, s), 1.40-1.50 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.70-2.80 (1H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.40-3.50 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=11.5 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.20-4.80 (1H, br), 5.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.69 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.47 (1H, s)。

參考例 2：

3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-

基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺·1/2
反丁烯二酸鹽二水合物

將3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡啶-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺(17 g)於40°C下於乙醇(150 mL)中加熱溶解，添加1/2當量之反丁烯二酸(1.75 g)及乙醇(105 mL)，於70°C加熱下攪拌。冷卻直室溫後，攪拌2小時。濾取析出物，於70°C下減壓乾燥12小時，藉此獲得1/2反丁烯二酸鹽乙醇合物之結晶(18.5 g)。

將1/2反丁烯二酸鹽乙醇合物之結晶(6.4 g)於60°C加熱下，溶解於乙醇(64 mL)及水(3.2 mL)之混合溶劑中。將不溶物過濾，將濾液於室溫下攪拌15小時。濾取所析出之結晶，於50°C下減壓乾燥。將所獲得之結晶於25°C/60%相對濕度下靜置2日，進而於40°C/75%相對濕度下靜置7日，而獲得1/2反丁烯二酸鹽二水合物之結晶(5.3 g)。

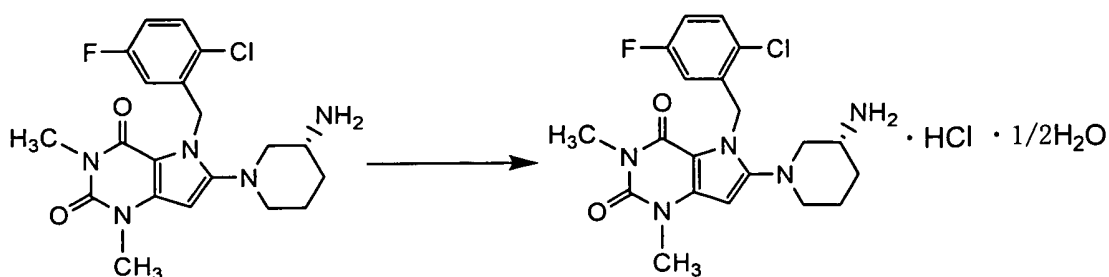
¹H-NMR (DMSO-d₆) (δ (ppm)): 1.00-1.10 (12H, m), 1.88 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.70-2.80 (3H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=11.0 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.40-4.60 (1H, br), 5.18 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.47 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.70 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.89 (1H, s), 7.50 (1H, s), 11.00-12.00 (1H, br)。

參考例3：

6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲

基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮·一鹽酸鹽 1/2
水合物

[化 6]



(1) 6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮可利用國際公開 WO 2006/068163 號手冊中記載之方法合成。

(2) 於 6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮 (1.02 kg) 與水 (7.80 kg) 之混合物中滴加 1 N 鹽酸 (2.67 kg)，於室溫下攪拌。1 小時後，添加甲苯，進行 3 次減壓濃縮。向所獲得之殘渣添加包含 15% 水之異丙醇 (4.49 kg)，加熱至 80°C。成為均勻之溶液後，滴加乙酸乙酯 (16.64 kg)。緩慢恢復至室溫後，於冰浴中攪拌 1 小時。藉由過濾將所生成之固體回收，利用乙酸乙酯清洗後，進行減壓乾燥，藉此獲得作為白色結晶之標題化合物 (721.8 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (brs, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.10-6.15 (m, 2H), 5.39-5.50 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 2H)。

MS (ESI+) 420 ($M^+ + 1$, 100%)。

mp 205~208°C

試驗例1：血糖上升抑制效果

試驗例1A：

使用作為2型糖尿病模型之ZF大白鼠(10週齡，雄性，日本SLC)。以混合碳水化合物負載後之血糖上升抑制作用為指標，對藉由化合物2與化合物X組合而獲得之抗糖尿病作用進行研究。將ZF大白鼠分成4群(各8隻)，禁食一夜後，對1群僅強制口服投予溶劑，對2群強制口服投予作為化合物1之0.03 mg/kg之化合物2(溶劑：蒸餾水)，對3群強制口服投予0.3 mg/kg之化合物X(溶劑：0.5%甲基纖維素溶液)，對4群強制口服投予作為化合物1之0.03 mg/kg之化合物2及0.3 mg/kg之化合物X(表3)。碳水化合物負載係強制口服投予2 g/kg混合碳水化合物(可溶性澱粉：蔗糖：乳糖一水合物=6：3：1)。化合物X係於混合碳水化合物負載30分鐘前投予，化合物2係於將要混合碳水化合物負載之前投予。採血係經時性地自尾靜脈進行，以最終濃度達到1 mg/mL之方式添加作為抗凝固劑之EDTA(Ethylene Diamine Tetraacetic Acid，乙二胺四乙酸)，添加1/100量DPP-IV阻礙藥(Millipore公司)。對血漿進行離心分離，利用市售之套組(Glucose CII-Test Wako，和光純藥工業股份有限公司)測定葡萄糖濃度。以各群(N=8)之平均±標準誤差表示各時間點之血糖值(血漿中葡萄糖濃度)(表4)。利用梯形法算出混合碳水化合物負載後0至1小時及0至2小時之

血糖值增加曲線下面積($\Delta AUC_{0-1 \text{ hr}}$ 及 $\Delta AUC_{0-2 \text{ hr}}$)。以平均±標準誤差表示各群之結果，進行學生t檢定並示於(表5)。又，將顯著性水平未達5%設為顯著。

[表 3]

群	投予藥劑	投予量	例數
1	溶劑		8
2	化合物2	0.03 mg/kg	8
3	化合物X	0.3 mg/kg	8
4	化合物2	0.03 mg/kg	8
	化合物X	0.3 mg/kg	

[表 4]

群	投予藥劑	混合碳水化合物負載後之血糖值 (mg/dL)						
		-30 min	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	溶劑	107±5	110±5	158±4	161±7	136±7	123±5	122±4
2	化合物2	111±5	117±5	153±5	139±5	143±3	141±5	136±5
3	化合物X	113±4	115±3	158±6	127±4	128±6	126±5	128±4
4	化合物2+化合物X	115±4	120±4	147±4	114±5	128±5	131±6	133±5

[表 5]

群	投予藥劑	混合碳水化合物負載後之血糖值 ΔAUC (mg·hr/dL)	
		負載後0~1小時	負載後0~2小時
1	溶劑	37.9±5.4	54.0±7.9
2	化合物2	24.0±3.3*	47.7±5.7
3	化合物X	18.7±2.1**	31.1±4.0*
4	化合物2+化合物X	6.4±3.0***## \$ \$	17.2±7.7***##

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001(與溶劑群之比較); ##P<0.01(與化合物2群之比較); \$\$\$P<0.01(與化合物X群之比較)，全部為學生t檢定。

如表4、表5及圖1所示，作為SGLT1阻礙藥之化合物2及作為DPP-IV阻礙藥之化合物X的單獨投予群與溶劑群相比，在0~1小時，混合碳水化合物負載後之血糖上升分別抑制37%及50%。將兩化合物併用之情形時之血糖上升抑制作用更強力，為83%的明顯抑制。即，於併用之情形

時，與溶劑、或分別單獨投予相比較，存在顯著差異。又，同樣在0~2小時分別單獨投予，抑制12%及42%，於併用之情形時，進而為68%而表現明顯抑制。

根據以上所述可明確，藉由將兩劑併用投予，與分別單獨投予相比較，表現出非常強之血糖值上升抑制作用。

試驗例1B：

使用作為正常小白鼠之C57BL/6J小白鼠(9週齡，雄性，日本柯來亞)。以葡萄糖負載後之血糖上升抑制作用為指標，對藉由化合物2與磷酸西他列汀之組合而獲得之抗糖尿病作用進行研究。將C57BL/6J小白鼠分成4群(各3-4隻)，禁食一夜後，對1群僅強制口服投予溶劑，對2群強制口服投予作為化合物1之0.1 mg/kg化合物2(溶劑：蒸餾水)，對3群強制口服投予1 mg/kg磷酸西他列汀(溶劑：0.25%甲基纖維素溶液)，對4群強制口服投予兩化合物(表6)。葡萄糖負載係強制口服投予5 mL/kg之0.4 g/mL的葡萄糖溶液。磷酸西他列汀係於葡萄糖負載之30分鐘前投予，化合物2係於將要葡萄糖負載之前投予。採血係經時性地自尾靜脈進行，使用小型電極式血糖測定設備Antosence II，測定血漿中葡萄糖濃度(mg/dL)。

利用梯形法算出葡萄糖負載後0~1小時之血糖值(血漿中葡萄糖濃度)之曲線下面積($AUC_{0-1 \text{ hr}}$)(mg · hr/dL)及增加部分AUC($\Delta AUC_{0-1 \text{ hr}}$)(mg · h/dL)。以平均±標準誤差表示各群之結果，進行學生t檢定並示於表6。又，將顯著性水平未達5%設為顯著。

[表 6]

群	投子量(mg/kg)		血糖值(mg/dL)			AUC(mg·hr/dL)	
	磷酸西他列汀	化合物2	pre	0.5 hr	1 hr	AUC _{0-1 hr}	ΔAUC _{0-1 hr}
1	0	0	148.3 ± 21.9	400.7 ± 8.5	399.7 ± 3.7	337.3 ± 9.0	189.0 ± 14.6
2	0	0.1	122.0 ± 12.8	317.5 ± 22.3*	345.0 ± 7.3**	275.5 ± 15.9*	153.5 ± 4.5*
3	1	0	126.5 ± 2.6	326.5 ± 9.6**	278.8 ± 26.5*	264.6 ± 9.7**	138.1 ± 8.8*
4	1	0.1	139.0 ± 7.4	252.3 ± 14.5***##\$	240.3 ± 4.2***###	220.9 ± 7.5***#\$	81.9±8.3**##\$\$

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001(與溶劑群之比較); #P<0.05, ###P<0.001(與化合物2群之比較);

\$P<0.05, \$\$P<0.01(與磷酸西他列汀群之比較), 全部為學生t檢定。

如表6所示，化合物2與磷酸西他列汀，與1群(溶劑群)相比，於0~1小時，葡萄糖負載後之血糖上升分別抑制19%及27%。於併用兩化合物之情形時，更強力抑制57%。因此，可知與分別單獨投予相比，藉由併用兩化合物，而獲得明顯之葡萄糖負載後之血糖上升抑制作用。

以上，由試驗例1之結果可知，本發明之醫藥不會誘發低血糖等副作用而增強DPP-IV阻礙藥之血糖上升抑制作用，極其有用於治療因高血糖症所引起之疾病。

試驗例2：GLP-1作用增強效果

試驗例2A：

使用由試驗例1A所示之混合碳水化合物負載試驗所獲得的血漿，利用市售之套組GLP-1(7-36)Active ELISA Kit(Millipore公司)測定活性型GLP-1濃度。以各群(N=8)之平均±標準誤差表示各時間點之活性型GLP-1濃度(表7)。利用梯形法算出混合碳水化合物負載後0~1小時及0~2小時之活性型GLP-1濃度 $\Delta AUC_{0-1\text{ hr}}$ 及 $\Delta AUC_{0-2\text{ hr}}$ 。以平均±標準誤差表示各群之結果，進行學生t檢定並示於(表8)。又，將顯著性水平未達5%設為顯著。

[表7]

群	投予藥劑	混合碳水化合物負載後之血漿中活性型GLP-1濃度 (pM)						
		-30 min	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	溶劑	4.2±0.5	3.9±0.7	8.6±1.8	4.6±1.1	4.0±1.3	3.5±1.2	3.5±1.6
2	化合物2	6.7±0.7	3.9±0.8	8.2±2.4	7.6±1.5	5.2±1.3	4.9±1.2	3.2±1.0
3	化合物X	6.2±0.8	7.3±1.2	17.0±2.3	12.7±1.9	6.9±0.6	6.3±1.5	6.8±0.7
4	化合物2+ 化合物X	9.7±1.9	10.7±2.4	23.8±4.8	18.6±1.8	14.9±2.8	11.8±2.3	10.0±1.8

[表 8]

群	投予溶劑	混合碳水化合物負載後之活性型GLP-1濃度 Δ AUC(pM·hr)	
		負載後0~1小時	負載後0~2小時
1	溶劑	1.51 \pm 0.60	1.27 \pm 0.90
2	化合物2	2.83 \pm 1.14	3.52 \pm 2.13
3	化合物X	4.36 \pm 1.61	3.66 \pm 2.82
4	化合物2+化合物X	7.27 \pm 1.78**	8.67 \pm 2.77*

*P<0.05, **P<0.01(與溶劑群之比較), 學生t檢定。

如表 7、表 8 及圖 2 所示，化合物 2 及化合物 X 之單獨投予群與溶劑群相比，於混合碳水化合物負載後 0~1 小時，分別使活性型 GLP-1 濃度 Δ AUC 增加 1.32(pM · hr) 及 2.85(pM · hr)。於併用化合物 2 及化合物 X 之情形時，則更為強力，表現出 5.77(pM · hr) 之顯著增加。又，同樣於混合碳水化合物負載後 0~2 小時，分別增加 2.25(pM · hr) 及 2.39(pM · hr)，於併用之情形時，進一步表現出 7.40(pM · hr) 之顯著且明顯的增加。

藉由化合物 X 之投予而使混合碳水化合物負載後之血漿中活性型 GLP-1 濃度上升。化合物 2 之投予中，血漿中活性型 GLP-1 濃度之增加部分的最大值與溶劑群為相同程度，與化合物 X 投予群不同直至混合碳水化合物負載後 90 分鐘與對照群相比表現高值。進而藉由兩藥劑之併用投予，與化合物 X 單獨投予相比，一面使血漿中活性型 GLP-1 濃度之增加部分的最大值上升，一面使其濃度之持續時間延長直至 90 分鐘。此種情況亦理解成是因為血漿中活性型 GLP-1 濃度之 0-2 小時之 Δ AUC 於併用投予群中表現明顯之高值。

試驗例 2B：

將正常 Wistar 大白鼠分成 4 群(各 5 隻)，禁食一夜後，對 1 群僅強制口服投予溶劑，對 2 群強制口服投予作為化合物 1 之 0.03 mg/kg 之化合物 2(溶劑：蒸餾水)，對 3 群強制口服投予 30 mg/kg 之磷酸西他列汀(溶劑：0.25% 甲基纖維素溶液)，對 4 群強制口服投予兩化合物。葡萄糖負載係強制口服投予 5 mL/kg 之 0.4 g/mL 葡萄糖溶液。磷酸西他列汀係於葡萄糖負載之 30 分鐘前投予，化合物 2 係於將要葡萄糖負載之前投予。葡萄糖投予後 1 小時，於二乙醚麻醉下進行剖腹，自門靜脈進行採血。門靜脈血漿中之活性型 GLP-1 濃度之測定係使用市售套組 GLP-1(7-36)Active ELISA Kit(Millipore 公司)進行。以平均±標準誤差表示各群之結果，進行學生 t 檢定並示於(表 9)。又，將顯著性水平未達 5% 設為顯著。

[表 9]

群	投予量 (mg/kg)		GLP-1 濃度 (pmol/L)	
	磷酸西他列汀	化合物 2	1 hr	差
1	0	0	5.3 ± 1.5	-
2	0	0.03	14.1 ± 2.6*	8.8
3	30	0	10.5 ± 2.1	5.2
4	30	0.03	35.3 ± 5.4***##\$\$	30.0

*P<0.05, ***P<0.001(與溶劑群之比較)；##P<0.01(與化合物 2 群之比較)；
 \$\$P<0.01(與磷酸西他列汀群之比較)，全部為學生 t 檢定。

如表 9 所示，化合物 2 及磷酸西他列汀與溶劑群相比，分別使葡萄糖負載後 1 小時之活性型 GLP-1 濃度增加 8.8 pmol/L 及 5.2 pmol/L。於併用兩化合物之情形時，則更為

強力，表現出30.0 pmol/L之明顯增加。

由試驗例2A及2B之結果發現，藉由併用SGLT1阻礙藥與DPP-IV阻礙藥，而協同增加活性型GLP-1濃度。

試驗例3：胰島素濃度抑制效果

使用由試驗例1A所示混合碳水化合物負載試驗獲得之血漿，利用市售之套組(Lbis胰島素 大白鼠用，SHIBAYAGI股份有限公司)測定胰島素濃度。以各群(N=8)之平均±標準誤差表示各時間點之胰島素濃度(表10)。利用梯形法算出混合碳水化合物負載後0~1小時及0~2小時之胰島素濃度 $\Delta AUC_{0-1 \text{ hr}}$ 及 $\Delta AUC_{0-2 \text{ hr}}$ 。以平均±標準誤差表示各群之結果，進行學生t檢定並示於(表11)。又，將顯著性水平未達5%設為顯著。

[表 10]

群	投予藥劑	混合碳水化合物負載後之血漿中胰島素濃度(ng/mL)						
		-30 min	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	溶劑	5.6 ± 0.9	5.9 ± 0.4	18.6 ± 1.2	9.7 ± 1.2	4.7 ± 0.5	3.4 ± 0.8	4.0 ± 0.4
2	化合物2	5.0 ± 1.0	5.6 ± 0.7	14.0 ± 1.9	8.0 ± 1.4	6.5 ± 0.7	4.6 ± 0.9	4.7 ± 0.9
3	化合物X	4.9 ± 0.5	6.0 ± 0.6	21.0 ± 2.4	11.9 ± 1.6	5.5 ± 0.6	4.4 ± 0.8	4.6 ± 0.9
4	化合物2+化合物X	5.0 ± 0.7	5.6 ± 0.2	19.6 ± 2.4	7.7 ± 1.3	6.6 ± 0.8	5.1 ± 1.2	5.6 ± 0.6

[表 11]

群	投予藥劑	混合碳水化合物負載後之胰島素濃度 ΔAUC (ng·hr/mL)	
		負載後0-1小時	負載後0-2小時
1	溶劑	4.34 ± 0.76	2.36 ± 1.12
2	化合物2	3.21 ± 0.66	2.65 ± 0.97
3	化合物X	5.86 ± 0.81	4.62 ± 1.04
4	化合物2+化合物X	4.55 ± 1.09	4.56 ± 1.63

無顯著差異，學生t檢定。

如表10、表11及圖3所示，化合物X投予群中胰島素濃度之 ΔAUC 稍許增加，而於化合物2投予群中下降。併用投予

群與化合物X投予群相比表現出下降，化合物2投予群相比表現出增加，結果表現出與對照群大致相同程度之胰島素濃度增加曲線下面積。即表示：藉由將兩化合物併用投予，而能以少於化合物X單獨投予之胰島素分泌量來控制血糖。

SGLT1阻礙藥與DPP-IV阻礙藥之併用投予時血糖值協同性下降，作為SGLT1阻礙藥之化合物2使DPP-IV阻礙藥之血糖上升抑制作用明顯增強(試驗例1)。該作用並非因胰島素之分泌促進而引起(試驗例3)。又，藉由將兩藥劑併用投予，而使已知胰β細胞之保護作用等的活性型GLP-1濃度協同上升，並且其上升為持續性(試驗例2)。即確認：作為SGLT1阻礙藥之化合物2以不依賴胰島素分泌之形態補充DPP-IV阻礙藥對於血糖值之效果，同時表現出使已知胰β細胞之保護作用的GLP-1之濃度上升等的併用效果。

實施例1~3：

依據配方例1~3之配方，將下述成分1-6進行混合、造粒、打錠，藉此獲得300 mg之錠劑。

[表 12]

配方例1：含有化合物2與西他列汀磷酸鹽水合物之錠劑

	成分	含量 (mg/每1錠)
1	化合物2	60
2	西他列汀磷酸鹽水合物	60
3	甘露醇	112
4	結晶纖維素	50
5	交聯羧甲基纖維素鈉	15
6	硬脂酸鎂	3

[表 13]

配方例2：含有化合物2與維格列汀之錠劑

	成分	含量 (mg/每1錠)
1	化合物2	60
2	維格列汀	30
3	甘露醇	142
4	結晶纖維素	50
5	交聯羧甲基纖維素鈉	15
6	硬脂酸鎂	3

[表 14]

配方例3：含有化合物2與阿格列汀苯甲酸鹽之錠劑

	成分	含量(mg/每1錠)
1	化合物2	60
2	阿格列汀苯甲酸鹽	15
3	甘露醇	157
4	結晶纖維素	50
5	交聯羧甲基纖維素鈉	15
6	硬脂酸鎂	3

實施例4：

依據配方例4之配方，混合下述成分1-5，使用成分6之水溶液，進行濕式造粒，並與成分7混合。將所獲得之混合物進行打錠，獲得300 mg之錠劑。

[表 15]

配方例4：含有化合物2與化合物X之錠劑

	成分	含量(mg/每1錠)
1	化合物2	60
2	化合物X	15
3	乳糖	157.5
4	玉米澱粉	60
5	羧甲基纖維素鈣	5
6	羥丙基纖維素(HPC-L)	2
7	硬脂酸鎂	0.5

[產業上之可利用性]

本發明之醫藥具有強力之血糖上升抑制作用及GLP-1增強作用，極有用於治療因高血糖症所引起之疾病。

【圖式簡單說明】

圖1係對Zucker-fa/fa大白鼠(ZF大白鼠)強制口服投予化合物2、化合物X及該等兩劑。圖1之左側之圖表示藥物投予30分鐘後實施之口服混合碳水化合物負載試驗的血糖值變化(平均值±SE)。◆表示溶劑，■表示化合物2(0.03 mg/kg)，▲表示化合物X(0.3 mg/kg)，●表示化合物2(0.03 mg/kg)+化合物X(0.3 mg/kg)。右側之圖表示口服混合碳水化合物負載試驗之增加血糖值曲線下面積(平均值±SE)。*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001(與溶劑群之比較)；##P<0.01(與化合物2投予群之比較)；\$\$P<0.01(與化合物X投予群之比較)，全部為學生t檢定。

圖2係對ZF大白鼠強制口服投予化合物2、化合物X及該等兩劑。圖2之左側之圖表示藥物投予30分鐘後實施之口服混合碳水化合物負載試驗之血漿中活性型GLP-1濃度變化(平均值±SE)。◆表示溶劑，■表示化合物2(0.03 mg/kg)，▲表示化合物X(0.3 mg/kg)，●表示化合物2(0.03 mg/kg)+化合物X(0.3 mg/kg)。右側之圖表示口服混合碳水化合物負載試驗之增加血漿中活性型GLP-1濃度曲線下面積(平均值±SE)。**P<0.01(與溶劑群之比較)，學生t檢定。

圖3係對ZF大白鼠強制口服投予化合物2、化合物X及該

等兩劑。圖3之左側之圖表示藥物投予30分鐘後實施之口服混合碳水化合物負載試驗之血漿中胰島素濃度變化(平均值 \pm SE)。◆表示溶劑，■表示化合物2(0.03 mg/kg)，▲表示化合物X(0.3 mg/kg)，●表示化合物2(0.03 mg/kg)+化合物X(0.3 mg/kg)。右側之圖表示口服混合碳水化合物負載試驗之增加血漿中胰島素濃度曲線下面積(平均值 \pm SE)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99(2)572

※申請日： 99.6.30

※IPC 分類：A61K³¹/7056 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07H¹⁵/26 (2006.01)

SGLT1阻礙藥與DPP-IV阻礙藥組合而成之醫藥

A61P³/10 (2006.01)

MEDICINE DERIVED FROM A COMBINATION OF SGLT1-
INHIBITOR AND DPP-IV INHIBITOR

二、中文發明摘要：

本發明提供一種用於治療因高血糖症所引起之疾病之醫藥，其係將具有SGLT1(鈉依賴性葡萄糖共轉運載體1)阻礙活性之3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺或其藥理學上所容許之鹽，與DPP-IV阻礙藥組合而成。

三、英文發明摘要：

A medicine for treating diseases derived from hyperglycemia is provided by combining 3-(3-{4-[3-(β-D-glucopyranosyloxy)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-3-methylphenoxy}propylamino)-2,2-dimethylpropionamide or a pharmacologically acceptable salt thereof having SGLT1(sodium-dependent glucose cotransporter 1)-inhibiting activity with a DPP-IV inhibitor.

七、申請專利範圍：

1. 一種 SGLT1 阻礙藥與 DPP-IV 阻礙藥組合而成之醫藥，上述 SGLT1 阻礙藥係 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙基胺基)-2,2-二甲基丙醯胺或其藥理學上所容許之鹽，上述 DPP-IV 阻礙藥係選自由西他列汀、維格列汀、阿格列汀、沙格列汀、杜托葛配汀 (Dutogliptin)、美羅利汀、咳美葛配汀 (Carmegliptin)、利拉利汀及 6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-d] 嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮以及該等之藥理學上所容許之鹽所組成之群。
2. 如請求項 1 之醫藥，其中 DPP-IV 阻礙藥為西他列汀或 6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-d] 嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮或其藥理學上所容許之鹽。
3. 如請求項 1 或 2 之醫藥，其中 DPP-IV 阻礙藥為西他列汀或其藥理學上所容許之鹽。
4. 如請求項 1 或 2 之醫藥，其中 DPP-IV 阻礙藥為 6-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟苄基)-1,3-二甲基-1H-吡咯并 [3,2-d] 嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮或其藥理學上所容許之鹽。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之醫藥，其係用於治療因高血糖症所引起之疾病。
6. 如請求項 5 之醫藥，其中因高血糖症所引起之疾病為選

自由糖尿病、葡萄糖失耐、空腹血糖異常、糖尿病性併發症、肥胖症及高胰島素血症所組成之群中的疾病。

7. 如請求項 1 至 4 中任一項之醫藥，其係餐後高血糖改善藥。
8. 如請求項 1 至 4 中任一項之醫藥，其係 GLP-1 作用增強藥。

八、圖式：

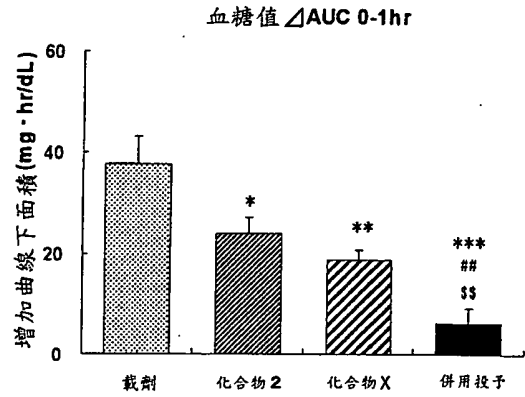
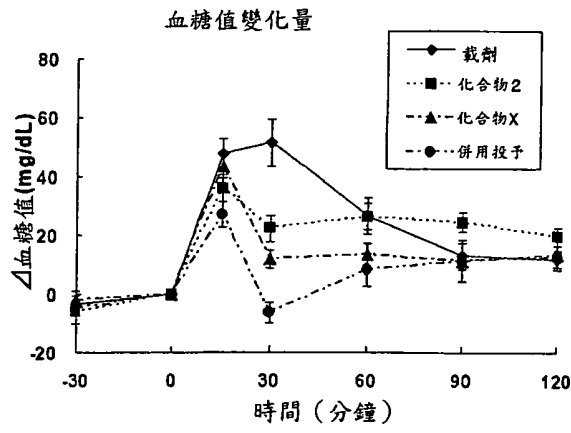


圖1

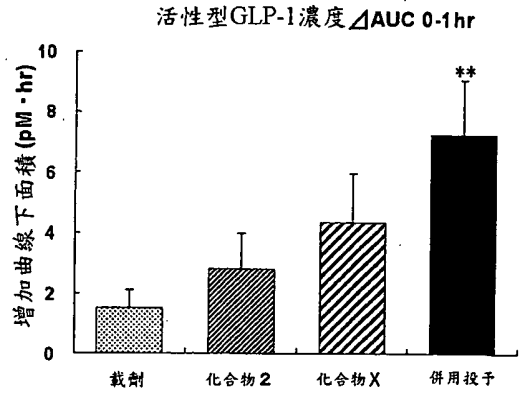
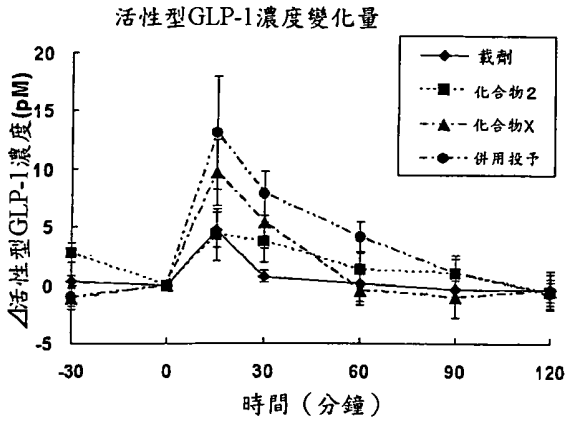


圖2

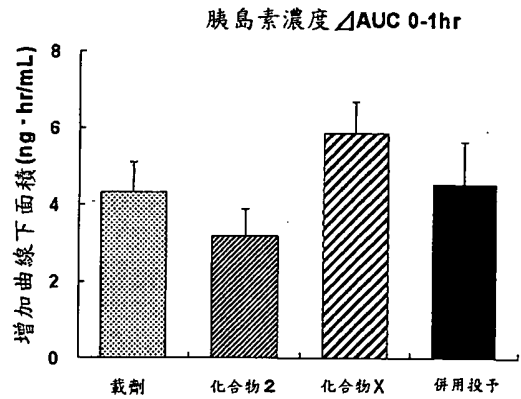
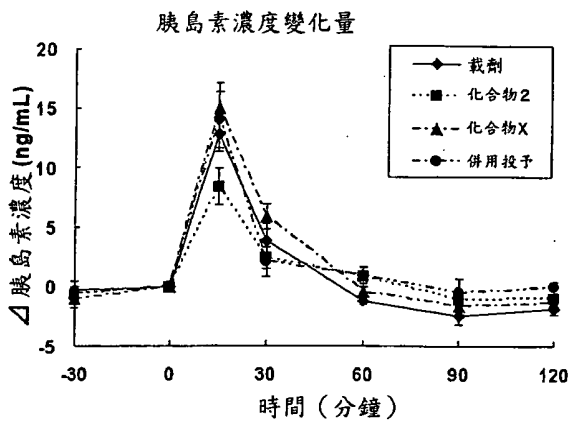


圖3

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

