



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102940638 A

(43) 申请公布日 2013.02.27

(21) 申请号 201210332314.2

(22) 申请日 2006.09.13

(30) 优先权数据

60/717,558 2005.09.14 US

60/747,273 2006.05.15 US

(62) 分案原申请数据

200680042417.8 2006.09.13

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 R·J·克里斯托弗 P·科文顿

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

A61K 31/513(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

权利要求书 6 页 说明书 27 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于治疗糖尿病的二肽基肽酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗糖尿病的二肽基肽酶抑制剂,提供了含有 2-[[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苯腈及其药学上可接受的盐的药物组合物,以及包含该药物组合物的药剂盒和制造品,以及使用该药物组合物的方法。

1. 一种方法,它包括:  
对患者给予日剂量为 5 毫克 / 天至 250 毫克 / 天的化合物 I。
2. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 10 毫克至 200 毫克。
3. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是在 10 毫克和 150 毫克之间。
4. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是在 10 毫克和 100 毫克之间。
5. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 10 毫克。
6. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 12.5 毫克。
7. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 20 毫克。
8. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 25 毫克。
9. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 50 毫克。
10. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 75 毫克。
11. 根据权利要求 1 的方法,其中对患者给予的化合物 I 的日剂量是 100 毫克。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项的方法,其中每天 1 次进行给药。
13. 根据权利要求 1-11 中任一项的方法,其中以单剂量每天 1 次进行给药。
14. 根据权利要求 1-11 中任一项的方法,其中每天 1 次进行给药,持续至少 30 天的一段时间。
15. 根据权利要求 1-11 任一项的方法,其中每天 1 次进行给药,持续至少 60 天的一段时间。
16. 根据权利要求 1-15 中任一项的方法,其中每天 1 次在早晨进行给药。
17. 根据权利要求 1-15 中任一项的方法,其中每天 1 次在早晨该患者当天第一餐之前进行给药。
18. 根据权利要求 1-17 中任一项的方法,其中通过选自如下的途径进行给药:口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌肉、直肠、透颊、鼻内、脂质体、经吸入、阴道、眼内、经局部给药、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。
19. 根据权利要求 1-17 中任一项的方法,其中口服进行给药。
20. 根据权利要求 1-19 中任一项的方法,其中进行给药以治疗患者的 I 型或 II 型糖尿病状态。
21. 根据权利要求 1-19 中任一项的方法,其中所述的患者患有 II 型糖尿病。
22. 根据权利要求 1-19 中任一项的方法,其中所述的患者是前驱糖尿病患者。
23. 根据权利要求 1-19 中任一项的方法,其中给药包括与化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I。
24. 一种方法,它包括:  
与化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物联合对患者给予日剂量的化合物 I。
25. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自胰岛素信号传导途径调节剂、影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物、胰岛素敏感性增强剂和胰岛素分泌促进剂。

26. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、GLP-1 受体激动剂、GLP-2 受体激动剂、UCP 调节剂、RXR 调节剂、GSK-3 抑制剂、PPAR 调节剂、胰岛素和  $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂。

27. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自 GSK-3 抑制剂、类视黄醇 X 受体激动剂、 $\beta$ -3AR 激动剂、UCP 调节剂、抗糖尿病的噻唑烷二酮类、非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激动剂、PPAR  $\gamma$  /PPAR  $\alpha$  双重激动剂、含钒的抗糖尿病化合物和双胍类。

28. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基)-苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(1-咪唑基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-(2-萘磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮、双{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑烷基)-甲基]苯基}甲烷、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羟基乙氧基]-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(2,3-二氢咪唑-1-基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯磺酰基噻唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)-乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基]噻唑烷-2,4-二酮和 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺,包括它们的任何药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与二甲双胍,包括其任何药学上可接受的盐联合给予化合物 I。

30. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种磺酰脲衍生物联合给予化合物 I。

31. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自格列派特、格列本脲、格列苯脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特,包括它们的任何药学上可接受的盐。

32. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自肠降血糖素激素或其模拟物、 $\beta$  细胞咪唑啉受体拮抗剂和短效胰岛素促泌素。

33. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与胰岛素联合给予化合物 I。

34. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种 GLP-1 激动剂联合给予化合物 I。

35. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种 GLP-2 激动剂联合给予化合物 I。

36. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与艾塞那肽联合给予化合物 I。

37. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自瑞格列奈、米格列奈和那格列奈,包括它们的任何药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂联合给予化合物 I。

39. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I,该抗糖尿病化合物选自阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇,包括它们的任何药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与罗格列酮,包括其任何药学上可接受的盐联合给予化合物 I。

41. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与吡格列酮,包括它的任何药学上可接受的盐联合给予化合物 I。

42. 根据权利要求 1-24 中任一项的方法,其中给药包括与二甲双胍和吡格列酮,包括它们的任何药学上可接受的盐联合给予化合物 I。

43. 根据权利要求 41 和 42 中任一项的方法,其中吡格列酮包括盐酸吡格列酮。

44. 根据权利要求 1-43 中任一项的方法,其中化合物 I 以游离碱形式给药。

45. 根据权利要求 1-43 中任一项的方法,其中化合物 I 以药学上可接受的盐形式给药。

46. 根据权利要求 1-43 中任一项的方法,其中化合物 I 以苯甲酸盐形式给药。

47. 根据权利要求 1-43 中任一项的方法,其中化合物 I 以甲苯磺酸盐形式给药。

48. 根据权利要求 1-43 中任一项的方法,其中化合物 I 以盐酸盐形式给药。

49. 配制成单剂量形式的药物组合物,其中该单剂量形式含有 5mg 和 250 毫克之间的化合物 I。

50. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 10 毫克至 200 毫克的化合物 I。

51. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 10 毫克至 150 毫克之间的化合物 I。

52. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 10 毫克至 100 毫克之间的化合物 I。

53. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 10 毫克的化合物 I。

54. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 12.5 毫克的化合物 I。

55. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 20 毫克的化合物 I。

56. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 25 毫克的化合物 I。

57. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 50 毫克的化合物 I。

58. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 75 毫克的化合物 I。

59. 根据权利要求 49 的药物组合物,其中该单剂量形式含有 100 毫克的化合物 I。

60. 根据权利要求 49-59 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式进一步包含除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物。

61. 制成一种单剂量形式的药物组合物,其中该单剂量形式含有化合物 I 和除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物。

62. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自胰岛素信号传导途径调节剂、影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物、胰岛素敏感性增强剂和胰岛素分泌促进剂。

63. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、胰岛素和  $\alpha_2$  肾上腺素能拮抗剂。

64. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自 GSK-3 抑制剂、类视黄醇 X 受体激动剂、 $\beta$ -3AR 激动剂、UCP 调节剂、抗糖尿病噻唑烷二酮类、非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激动剂、PPAR  $\gamma$ /PPAR  $\alpha$  双重激动剂、含钒的抗糖尿病化合物和双胍类。

65. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-(2-萘磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮、双[[4-[(2,4-二氧代-5-噻唑基)-甲基]苯基]甲烷、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羟基乙氧基]-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苄基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苄基)]-2-丙炔基]-5-苯磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苄基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苄基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基]噻唑烷-2,4-二酮和 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺,包括它们的任何药学上可接受的盐。

66. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有二甲双胍,包括它的任何药学上可接受的盐。

67. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有磺酰脲衍生物。

68. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自格列派特、格列本脲、格列苯脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、

甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特,包括它们的任何药学上可接受的盐。

69. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自肠降血糖素激素或其模拟物、 $\beta$  细胞咪唑啉受体拮抗剂和短效胰岛素促泌素。

70. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有胰岛素。

71. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种 GLP-1 激动剂。

72. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种 GLP-2 激动剂。

73. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有艾塞那肽。

74. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自瑞格列奈、米格列奈和那格列奈,包括它们的任何药学上可接受的盐。

75. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。

76. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有一种或多种抗糖尿病化合物,该抗糖尿病化合物选自阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇,包括它们的任何药学上可接受的盐。

77. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有罗格列酮,包括它的任何药学上可接受的盐。

78. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有吡格列酮,包括它的任何药学上可接受的盐。

79. 根据权利要求 49-61 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式含有二甲双胍和吡格列酮,包括它们的任何药学上可接受的盐。

80. 根据权利要求 78 和 79 中任一项的药物组合物,其中吡格列酮包括盐酸吡格列酮。

81. 根据权利要求 49-80 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式适于口服。

82. 根据权利要求 49-80 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式是适于口服的固体制剂。

83. 根据权利要求 49-80 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式是适于口服的片剂或胶囊。

84. 根据权利要求 49-80 中任一项的药物组合物,其中该单剂量形式包含适于口服的延长释放制剂。

85. 根据权利要求 49-84 中任一项的药物组合物,其中在药物组合物中化合物 I 以游离碱形式存在。

86. 根据权利要求 49-84 中任一项的药物组合物,其中在药物组合物中化合物 I 以药学上可接受的盐形式存在。

87. 根据权利要求 49-84 中任一项的药物组合物,其中在药物组合物中化合物 I 以苯甲酸盐形式存在。

88. 根据权利要求 49-84 中任一项的药物组合物,其中在药物组合物中化合物 I 以甲苯

磺酸盐形式存在。

89. 根据权利要求 49-84 中任一项的药物组合物,其中在药物组合物中化合物 I 以盐酸盐形式存在。

90. 一种药剂盒,它包含:

多个剂量的根据权利要求 49-89 中任一项的药物组合物;以及  
包括一种或多种形式信息的说明书,该信息选自显示给予该药物组合物所针对的疾病状态、药物组合物的贮存信息、给药信息和关于如何给予该药物组合物的用法说明。

91. 一种制造品,它包含:

多个剂量的根据权利要求 49-89 中任一项的药物组合物;以及  
包装材料。

92. 根据权利要求 91 的制造品,其中所述包装材料包括用于放置所述多个剂量的药物组合物的容器。

93. 根据权利要求 92 的制造品,其中所述容器包括标签,其显示如下内容中的一项或多项:给予该化合物所针对的疾病状态、贮存信息、给药信息和 / 或关于如何给予该组合物的用法说明。

94. 治疗由 DPP-IV 介导的病症的方法,该方法包括与除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物联合给予治疗上有效量的化合物 I。

95. 化合物 I 与除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物组合在制备用于治疗由 DPP-IV 介导的病症的药物中的用途。

96. 化合物 I 在制备用于治疗由 DPP-IV 介导的病症的药物中的用途,该药物包含化合物 I 和除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物的组合。

97. 除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物在制备用于治疗由 DPP-IV 介导的病症的药物中的用途,该药物包含化合物 I 和除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物的组合。

## 用于治疗糖尿病的二肽基肽酶抑制剂

[0001] 本申请是申请号为 200680042417.8、申请日为 2006 年 9 月 13 日、发明名称为“用于治疗糖尿病的二肽基肽酶抑制剂”的专利申请(已授权)的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及给予化合物的方法以及基于该给药的治疗方法,所述化合物用于抑制二肽基肽酶 IV。

### 背景技术

[0003] 二肽基肽酶 IV(IUBMB 酶命名法 EC. 3. 4. 14. 5) 是一种 II 型膜蛋白,其在文献中以各种各样的名称被提到,包括 DPP4、DP4、DAP-IV、FAP $\beta$ 、腺苷脱氨酶络合蛋白 2、腺苷脱氨酶结合蛋白(ADAbp)、二肽基氨肽酶 IV;Xaa-Pro-二肽基-氨肽酶;Gly-Pro 羧基酰胺酶;脯氨酰(postproline)二肽基氨肽酶 IV;淋巴细胞抗原 CD26;糖蛋白 GP110;二肽基肽酶 IV;甘氨酰脯氨酸氨肽酶;甘氨酰脯氨酸氨肽酶;X-脯氨酰二肽基氨肽酶;pep X;白细胞抗原 CD26;甘氨酰脯氨酰二肽基氨肽酶;二肽基-肽水解酶;甘氨酰脯氨酰氨肽酶;二肽基-氨肽酶 IV;DPP IV/CD26;氨基酰基-脯氨酰二肽基氨肽酶;T 细胞激发分子 Tp103;X-PDAP。本文中称二肽基肽酶 IV 称为“DPP-IV”。

[0004] DPP-IV 是一种非经典的丝氨酸氨基二肽酶,其从多肽和蛋白质的氨基末端(N-末端)除去 Xaa-Pro 二肽。对某些天然存在的肽,也报道了 X-甘氨酸或 X-丝氨酸型二肽的 DPP-IV 依赖性缓释。

[0005] DPP-IV 组成型表达在多种不同组织(肠、肝、肺、肾和胎盘)的上皮和内皮细胞上,并且也在体液中被发现。DPP-IV 还表达在循环 T-淋巴细胞上,且已显示其与细胞表面抗原 CD-26 同义。

[0006] DPP-IV 是造成某些内源性肽(GLP-1(7-36),胰高血糖素)在体内代谢裂解的原因,且已证明在体外对许多其它肽(CHRH、NPY、GLP-2、VIP)有蛋白水解活性。

[0007] GLP-1(7-36) 是一种由胰高血糖素原在小肠内翻译后加工处理产生的 29 个氨基酸的肽。GLP-1(7-36) 在体内具有多种作用,包括刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、促进饱胀感以及减缓胃排空。基于其生理学特征,认为 GLP-1(7-36) 的作用有益于预防和治疗 II 型糖尿病并且潜在地有益于预防和治疗肥胖症。例如,已发现对糖尿病患者外源给予 GLP-1(7-36)(连续输注)在该患者群体中是有效的。令人遗憾的是,GLP-1(7-36) 在体内迅速降解,显示出很短的体内半衰期( $t_{1/2}=1.5$  分钟)。

[0008] 基于遗传繁殖的 DPP-IV 敲除小鼠的研究和用选择性 DPP-IV 抑制剂进行的体内/体外研究,已显示 DPP-IV 是 GLP-1(7-36) 在体内的主要降解酶。GLP-1(7-36) 通过 DPP-IV 高效地降解为 GLP-1(9-36),推测 GLP-1(9-36) 充当 GLP-1(7-36) 的生理拮抗剂。因此,认为体内抑制 DPP-IV 对于提高 GLP-1(7-36) 的内源水平和减少其拮抗剂 GLP-1(9-36) 的形成是有用的。因此,认为 DPP-IV 抑制剂是用于预防由 DPP-IV 介导的病症(condition),特别是糖尿病,更特别是 2 型糖尿病、糖尿病血脂异常、葡萄糖耐量降低(IGT) 状况、空腹血糖



受损 (IFG) 状况、代谢性酸中毒、酮病、食欲调节和肥胖、延缓该病症的进展和 / 或治疗该病症的有用药剂。

[0009] 已显示几种化合物抑制 DPP-IV。但是, 仍然存在对新的 DPP-IV 抑制剂和给予这类抑制剂用于治疗疾病的方法的需求。

## 发明内容

[0010] 发明概述

[0011] 提供一种方法, 它包括: 对患者给予日剂量为 5 毫克 / 天至 250 毫克 / 天的化合物 I, 任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I, 任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I, 以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I。在一种变化方案中, 给予日剂量为 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克或 100 毫克的化合物 I。

[0012] 在一种变化方案中, 每天给药 1 次, 并且可以任选以单剂量每天给药 1 次。任选地, 每天给药 1 次, 持续至少 30 天的期间并且任选持续至少 60 天的期间。

[0013] 在一种变化方案中, 每天 1 次在早晨给药, 并且任选每天 1 次在早晨所述患者当天第一餐之前给药。

[0014] 给药可通过多种给药途径进行, 该途径包括但不限于选自下列的途径: 口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、脂质体、经吸入、阴道、眼内、经局部给药、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。在一种特定变化方案中, 给药通过口服进行。

[0015] 化合物 I 可被用于治疗一定范围的疾病。在一种变化方案中, 给予化合物 I 以治疗患者的 I 型或 II 型糖尿病状态。在另一种变化方案中, 给予化合物 I 以治疗前驱糖尿病患者。还在另一种变化方案中, 给予化合物 I 以治疗炎性肠病、局限性回肠炎 (Crohn 病)、化疗诱发的肠炎、口腔黏膜炎或者短肠综合征。

[0016] 在另一种变化方案中, 给予化合物 I 以治疗患有由 DPP-IV 介导的病症的患者, 该病症例如糖尿病, 更特别是 II 型糖尿病; 糖尿病血脂异常; 葡萄糖耐量降低 (IGT); 空腹血浆葡萄糖降低 (IFG); 代谢性酸中毒; 酮病; 食欲调节; 肥胖; 糖尿病相关的并发症包括糖尿病神经病、糖尿病视网膜病和肾病; 高脂血症包括高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 血症和饭后高脂血症; 动脉硬化; 高血压; 心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑卒中和代谢综合征。

[0017] 还提供一种与除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物联合给予化合物 I 的方法。在一种变化方案中, 进行这样的组合治疗方法, 其中给予患者日剂量为 5 毫克 / 天至 250 毫克 / 天的化合物 I, 任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I, 任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I, 以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I。在一种变化方案中, 与除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物联合给予患者日剂量为 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克或 100 毫克的化合物 I。

[0018] 应注意的是, 这里提供了特定抗糖尿病化合物的几个不同的剂量范围。打算本发明的范围包括药物组合, 该药物组合覆盖与其它抗糖尿病化合物的这里描述的任何剂量范围组合的化合物 I 的任何公开的范围。

[0019] 化合物 I 与除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物的组合提供了优异的效

果,例如 1) 化合物 I 和 / 或抗糖尿病化合物治疗作用的增强;2) 对化合物 I 和 / 或抗糖尿病化合物副作用的减少;以及 3) 化合物 I 和 / 或抗糖尿病化合物剂量的减少。

[0020] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物可以任选地选自胰岛素信号传导途径调节剂、影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物、胰岛素敏感性增强剂和胰岛素分泌促进剂。

[0021] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地选自蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、GLP-1 受体激动剂、GLP-2 受体激动剂、UCP 调节剂、RXR 调节剂、GSK-3 抑制剂、PPAR 调节剂、二甲双胍、胰岛素和  $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂。

[0022] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地选自 GSK-3 抑制剂、类视黄醇 X 受体激动剂、 $\beta$ -3AR 激动剂、UCP 调节剂、抗糖尿病噻唑烷二酮类、非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激动剂、PPAR  $\gamma$  / PPAR  $\alpha$  双重激动剂、含钒的抗糖尿病化合物和双胍类。

[0023] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是噻唑烷二酮类,其选自 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基)]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-(2-萘磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮、双{4-[(2,4-二氧化-5-噻唑烷基)-甲基]苯基}甲烷、5-[[4-(2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羟基乙氧基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-((2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基)-甲基)噻唑烷-2,4-二酮和 5-(2,4-二氧化噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺,包括他们的任何药学上可接受的盐。

[0024] 在一种变化方案中,与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物包括二甲双胍。在一种特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍包括它的一种或多种药学上可接受的盐。在另一特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍包括二甲双胍盐酸盐。在还一种特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍以 125 至 2550 毫克的日剂量给药。在还另一种变化方案中,该组合中的二甲双胍以 250 至 2550 毫克的日剂量给药。

[0025] 在另一种变化方案中,与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物包括一种或多种磺酰脲衍生物。

[0026] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地选自格列派特、格列本脲、格列本脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特, 包括它们的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中, 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物包括格列美脲。

[0027] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地选自肠降血糖素激素或其模拟物、 $\beta$  细胞咪唑啉受体拮抗剂和短效胰岛素促泌素。

[0028] 在另一种变化方案中, 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物包括胰岛素。

[0029] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是一种或多种 GLP-1 激动剂, 包括例如艾塞那肽。

[0030] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是一种或多种 GLP-2 激动剂, 包括例如人重组 GLP-2。

[0031] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是一种或多种抗糖尿病的 D- 苯丙氨酸衍生物。

[0032] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地选自瑞格列奈、米格列奈和那格列奈, 包括它们的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中, 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物包括米格列奈钙盐水合物。

[0033] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是一种或多种  $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂。

[0034] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地选自阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇, 包括它们的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中, 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物包括伏格列波糖。在另一种变化方案中, 该组合中的伏格列波糖以 0.1 至 1 毫克的日剂量给药。

[0035] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是罗格列酮, 包括它的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中, 该组合中的罗格列酮包括罗格列酮马来酸盐。

[0036] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是替格列扎、莫格列扎或那格列扎, 包括它们的任何药学上可接受的盐。

[0037] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地是吡格列酮, 包括其任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮包括吡格列酮盐酸盐。在另一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮以 7.5 至 60 毫克的日剂量给药。在还一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮以 15 至 45 毫克的日剂量给药。

[0038] 与化合物 I 联合给药的一种或多种抗糖尿病化合物还可以任选地包括二甲双胍和吡格列酮。在一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮包括它的一种或多种药学上可接受的盐。在另一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮包括吡格列酮盐酸盐。在还另一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮以 7.5 至 60 毫克的日剂量给药。在还另一种变化方案中, 该组合中的吡格列酮以 15 至 45 毫克的日剂量给药。在每个上述变化方案的另一种变化方案中, 该组合中的二甲双胍包括其一种或多种药学上可接受的盐。在一种特定的变化方案中,

该组合中的二甲双胍包括二甲双胍盐酸盐。在另一特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍以 125 至 2550 毫克的日剂量给药。在还另一种变化方案中,该组合中的二甲双胍以 250 至 2550 毫克的日剂量给药。

[0039] 关于上述每一个实施方案及其变化方案,化合物 I 可以游离碱或它的药学上可接受的盐形式给药。在特定的变化方案中,化合物 I 以化合物 I 的苯甲酸盐或甲苯磺酸盐或盐酸盐形式给药。

[0040] 也提供药物组合物。

[0041] 在一种实施方案中,提供一种被配制成单剂量形式的药物组合物,其中该单剂量形式含有 5 毫克/天至 250 毫克/天的化合物 I,任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I,任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I,以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I。在特定的变化方案中,该药物组合物包含 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克或 100 毫克的化合物 I。

[0042] 在另一种实施方案中,提供单剂量形式的药物组合物,该药物组合物包含化合物 I 和除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物。任选地,化合物 I 在该单剂量形式中存在的剂量为 5 毫克/天至 250 毫克/天的化合物 I,任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I,任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I,以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I。在特定的变化方案中,该药物组合物含有 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克或 100 毫克的化合物 I。

[0043] 化合物 I 与除化合物 I 以外的一种或多种抗糖尿病化合物的组合提供优异的效果,例如 1) 化合物 I 和 / 或抗糖尿病化合物治疗作用的增强;2) 对化合物 I 和 / 或抗糖尿病化合物副作用的减少;以及 3) 化合物 I 和 / 或抗糖尿病化合物剂量的减少。

[0044] 根据上面的实施方案,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物可以任选地选自胰岛素信号传导途径调节剂、影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物、胰岛素敏感性增强剂和胰岛素分泌促进剂。

[0045] 同样根据上面的实施方案,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物可以任选地选自蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂、谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、GLP-1 受体激动剂、GLP-2 受体激动剂、UCP 调节剂、RXR 调节剂、GSK-3 抑制剂、PPAR 调节剂、二甲双胍、胰岛素和  $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂。

[0046] 同样根据上面的实施方案,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物可以任选地选自 GSK-3 抑制剂、类视黄醇 X 受体激动剂、 $\beta$ -3AR 激动剂、UCP 调节剂、抗糖尿病噻唑烷二酮类、非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激动剂、PPAR  $\gamma$  / PPAR  $\alpha$  双重激动剂、含钒的抗糖尿病化合物和双胍类。

[0047] 同样根据上面的实施方案,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物可以任选地是噻唑烷二酮类,其选自 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二

酮、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]苄基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-(2-萘磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮、双{4-[(2,4-二氧化-5-噻唑基)-甲基]苄基}甲烷、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]-苄基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-{[4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苄基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯磺酰基}噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苄基]甲基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苄基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-{[4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苄基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基)噻唑烷-2,4-二酮和5-(2,4-二氧化噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺,包括他们的任何药学上可接受的盐。

[0048] 在一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括二甲双胍。在一种特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍包含它的一种或多种药学上可接受的盐。在另一特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍包含二甲双胍盐酸盐。在还一种特定的变化方案中,该组合中的二甲双胍以125至2550毫克的日剂量给药。在还另一种变化方案中,该组合中的二甲双胍以250至2550毫克的日剂量给药。

[0049] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括一种或多种磺酰脲衍生物。

[0050] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括选自如下的抗糖尿病化合物:格列派特、格列本脲、格列本脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特,包括它们的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括格列美脲。

[0051] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括选自如下的抗糖尿病化合物:肠降血糖素激素或其模拟物、 $\beta$ 细胞咪唑啉受体拮抗剂和短效胰岛素促泌素。

[0052] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括胰岛素。

[0053] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括一种或多种GLP-1激动剂。

[0054] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括一种或多种GLP-2激动剂,包括人重组形式的GLP-2。

[0055] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括一种或多种抗糖尿病的D-苯丙氨酸衍生物。

[0056] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括选自如下的抗糖尿病化合物:瑞格列奈、米格列奈和那格列奈,包括它们的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括米格列

奈钙盐水合物。

[0057] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括一种或多种  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。

[0058] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括选自如下的抗糖尿病化合物:阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇,包括它们的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括伏格列波糖。在另一种变化方案中,该组合中的伏格列波糖以 0.1 至 1 毫克的日剂量给药。

[0059] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括罗格列酮,包括它的任何药学上可接受的盐。在一种变化方案中,该组合中的罗格列酮包括罗格列酮马来酸盐。

[0060] 包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物也可以任选地是替格列扎、莫格列扎或那格列扎,包括它们的任何药学上可接受的盐。

[0061] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括吡格列酮,包括它的任何药学上可接受的盐。在一种特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮包括吡格列酮盐酸盐。在另一特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮以 7.5 至 60 毫克的日剂量给药。还有另一种特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮以 15 至 45 毫克的日剂量给药。

[0062] 在另一种变化方案中,包含在药物组合物中的一种或多种抗糖尿病化合物包括二甲双胍和吡格列酮。在一种特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮包括它的一种或多种药学上可接受的盐。在另一特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮包括吡格列酮盐酸盐。在还另一种特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮以 7.5 至 60 毫克的日剂量给药。在还另一种特定的变化方案中,该组合中的吡格列酮以 15 至 45 毫克的日剂量给药。在每个上述变化方案的进一步变化方案中,该组合中的二甲双胍包括其一种或多种药学上可接受的盐。在还进一步的变化方案中,该组合中的二甲双胍包括二甲双胍盐酸盐。在还进一步的变化方案中,该组合中的二甲双胍以 125 至 2550 毫克的日剂量给药。在还进一步的变化方案中,该组合中的二甲双胍以 250 至 2550 毫克的日剂量给药。

[0063] 关于上述关于药物组合物的每一个实施方案及其变化方案,化合物 I 可以游离碱或它的药学上可接受的盐形式给药。在特定的变化方案中,化合物 I 以化合物 I 的苯甲酸盐或甲苯磺酸盐或盐酸盐形式给药。

[0064] 同样关于上述关于药物组合物的每一个实施方案及其变化方案,药物组合物可以任选地是适于口服的单剂量形式,任选地是适于口服的固体制剂,以及任选地是适于口服的片剂或胶囊。药物制剂也可以是适于口服的延长释放制剂。

[0065] 同样关于上述关于药物组合物的每一个实施方案及其变化方案,药物组合物可以任选地被用于预防或治疗由 DPP-IV 介导的病症,如糖尿病,更特别是 2 型糖尿病;糖尿病血脂异常;葡萄糖耐量降低 (IGT);空腹血浆葡萄糖降低 (IFG);代谢性酸中毒;酮病;食欲调节;肥胖症;糖尿病相关的并发症包括糖尿病神经病、糖尿病视网膜病和肾病;高脂血症包括高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 血症和饭后高脂血症;动脉硬化;高血压;心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑卒中和代谢综合征。

[0066] 还提供了药剂盒,它包含多个剂量的药物组合物。

[0067] 在一种变化方案中,药剂盒进一步包含包含说明书,该说明书包含一种或多种形式的选自如下的信息:显示施用该药物组合物所针对的疾病状态,该药物组合物的贮存信息、给药信息和关于如何给予该药物组合物的用法说明。

[0068] 还提供了制造品,它包含多个剂量的根据本发明的药物组合物。在一种变化方案中,该制造品进一步包含包装材料例如用于放置所述多个剂量药物组合物的容器和或标签,该标签显示如下的一项或多项内容:施用该化合物所针对的疾病状态、贮存信息、给药信息和/或关于如何给予该组合物的用法说明。

[0069] 关于所有上述实施方案应注意的是,该实施方案应该被解释为开放式的,意思是所述方法可以包括所指定的那些以外的进一步行为,包括对患者给予其它药物活性物质。类似地,除非另有说明,所述药物组合物、药剂盒和制造品可以进一步包含其它材料,包括其它药物活性物质。

[0070] 定义

[0071] 除非另有说明,为本申请目的,本说明书和权利要求书中所使用的下列术语应具有下述含义。

[0072] “疾病”特指包括动物或其部分的任何不健康状况,并且包括可以由应用于该动物的医学或者兽医疗法导致的或易发生于该疗法的不健康状况,即,该疗法的“副作用”。

[0073] “药学上可接受的”意指其可用于制备药物组合物,该药物组合物通常是安全、无毒的并且既不在生物学上也不在其它方面不合乎需要,并且包括其对于兽医使用以及人类药物使用是可接受的。

[0074] “药学上可接受的盐”意指如上所定义的药学上可接受的,并且具有所期望的药理学活性的盐。这样的盐包括,但不限于与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸,等等形成的酸加成盐;或者与有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、*o*-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双(3-羟-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、黏康酸等等形成的酸加成盐。

[0075] 药学上可接受的盐也包括,但不限于碱加成盐,当存在的酸性质子能够与无机或有机碱起反应时,可以形成该碱加成盐。可接受的无机碱包括,但不限于,氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括,但不限于,乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、*N*-甲基葡萄糖胺等等。

[0076] “治疗上有效量”意指化合物被给予动物用于治疗疾病时,足以实现对该疾病的该治疗的量。

[0077] “治疗”意指治疗上有效量的化合物的任何施用并且包括:

[0078] (1) 预防可易患所述疾病但仍还没有经历或显示出该疾病的病理学或症状学的动物中发生该疾病,

[0079] (2) 抑制正经历或显示出所述疾病的病理学或症状学的动物中的该疾病(即,抑制所述病理学和/或症状学的进一步发展),或

[0080] (3) 改善正经历或显示出所述疾病的病理学或症状学的动物中的该疾病(即,逆

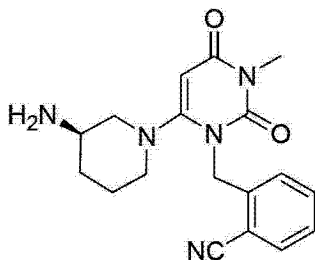
转所述病理学和 / 或症状学)。

[0081] 本发明详述

[0082] 1, 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3, 4-二氢-3-甲基-2, 4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈及其组合物

[0083] 一般说来, 本发明涉及 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3, 4-二氢-3-甲基-2, 4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(本文将其称为“化合物 I”)的给药, 其结构提供如下。

[0084]



[0085] 实施例 1 描述了一种合成化合物 I 的方法。应注意的是, 正如本领域的普通技术人员将理解的, 可以使用其它合成化合物 I 的方法。

[0086] 化合物 I 可以以它的游离碱形式给药, 也可以以盐、水合物和前药的形式给药, 该前药在体内被转换成化合物 I 的游离碱形式。例如, 以药学上可接受的盐形式给予化合物 I 在本发明的范围内, 按照本领域中公知的程序由不同的有机酸和无机酸以及有机碱和无机碱产生该盐。除非另有说明, 如这里使用的, 打算化合物 I 包含化合物 I 的盐、水合物和前药。

[0087] 与化合物 I 的游离碱形式相比, 化合物 I 的药学上可接受的盐优选赋予改进的药物动力学性质。药学上可接受的盐也可以最初赋予化合物 I 理想的药物动力学性质, 化合物 I 以前不具有该理想的药物动力学性质, 并且甚至可以正面影响该化合物在体内有关其治疗活性的药效学。

[0088] 化合物 I 的盐、水合物和前药的特定实施例包括, 但不限于通过无机或有机酸例如, 氢卤化物例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸形成的盐形式; 其它无机酸和它们对应的盐例如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等等; 烷基和单芳基磺酸盐类, 如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐; 以及其它有机酸和它们对应的盐例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。其它酸加成盐包括, 但不限于: 己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐(galacterate)(来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐和邻苯二甲酸盐。

[0089] 在一种变化方案中, 以化合物 I 的苯甲酸盐、甲苯磺酸盐或盐酸盐形式给予化合物 I。实施例 1 描述了化合物 I 的苯甲酸盐、甲苯磺酸盐和盐酸盐形式的制备。



## [0090] 2. 化合物 I 的给药和使用

[0091] 一般说来,本发明涉及一种方法,该方法包括对患者给予化合物 I,其日剂量为 5 毫克 / 天至 250 毫克 / 天的化合物 I,任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I,任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I,以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I (在每种情况下,基于化合物 I 游离碱形式的分子量)。可以使用的具体剂量包括,但不限于每天 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克或 100 毫克的化合物 I。应注意的是,除非另外明确指出,化合物 I 可以以它的游离碱形式或药学上可接受的盐形式给药。然而,这里提供的剂量和范围总是基于化合物 I 游离碱形式的分子量。

[0092] 化合物 I 可以通过任何给药途径给药。然而,在特定的实施方案中,通过口服给予化合物 I 实践本发明的方法。因为这种类型的给药容易并且可由患者自己施用,所以它是有利的。

[0093] 化合物 I 可以每日给药一次或多次。然而,本发明的优点是可以每天一次以这里说明的剂量水平有效地给予化合物 I,并且也可以每天一次以单剂量形式给药。因为能够每天只一次并且口服以这里说明的剂量水平给予化合物 I,所以患者自我给予化合物 I 更容易,因此提高了需要体内抑制 DPP-IV 活性的患者中使用的依从性。

[0094] 有利的是,化合物 I 适于长期持续使用,并且可以对患者长期给药。因此,可以进行所述方法,其中每天给予患者化合物 I (任选每日 1 次),持续至少 1 个月的期间,任选持续至少 3 个月,以及,如果需要,任选持续患者疾病特征的持续时间。由于化合物 I 的长效 DPP-IV 抑制作用,所以设想可以使用比每天一次更不频繁的给药方案。

[0095] 有利的是,化合物 I 可在一天中的任何时间给药。任选地,化合物 I 每日一次每天给药,其中给药发生在早晨用餐之前。因为当血糖水平到达在 100mg/dl 以上水平时化合物 I 能刺激胰岛素分泌,所以在饭后发生血糖水平升高之前在体循环中存在化合物 I 可能是有益的。

[0096] 可以将化合物 I 给予任何将受益于导致体内 DPP-IV 活性下降的治疗过程的患者。图 1 说明并且实施例 3 描述了在 25 毫克 / 天、100 毫克 / 天和 400 毫克 / 天的剂量水平下 14 天后,给予化合物 I 对患者血浆 DPPIV 活性的观察效果。

[0097] 从图 4 中所显示的数据中可见,通过以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I,针对所述疾病状态可以有效地使用化合物 I,其中希望降低患者的血浆 DPPIV 活性大于 60%,任选大于 70%,以及任选大于 80%。特别地,当给予至少 25 毫克的化合物 I 时,患者的血浆 DPPIV 活性在相对于基线可降低大于 60%,持续给药后至少 6 小时、12 小时、18 小时和甚至 24 小时的期间。

[0098] 给予化合物 I 的特定应用的例子包括,但不限于预防由 DPP-IV 介导的病症、延缓该病症进展和 / 或治疗该病症,该病症如糖尿病,更特别是 2 型糖尿病;糖尿病血脂异常;葡萄糖耐量降低 (IGT);空腹血浆葡萄糖降低 (IFG);代谢性酸中毒;酮病;食欲调节;肥胖和糖尿病相关的并发症包括糖尿病神经病、糖尿病视网膜病、炎性肠病、局限性回肠炎、化疗诱发的肠炎、口腔黏膜炎、短肠综合征和肾病。由 DPP-IV 介导的病症进一步包括高脂血症例如高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 血症和饭后高脂血症;动脉硬化;高血压;心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、脑卒中和代谢综合征。

[0099] 认为化合物 I 对 I 型或 II 型糖尿病患者给药至少 30 天的最小治疗后,将改善一

种或多种心血管测量值。可改善的心脏测量值的例子包括,但不限于降低平均收缩压、增加 HDL 胆固醇、改善 LDL/HDL 比和减少甘油三酸酯。

[0100] 还认为与一种或多种抗糖尿病化合物联合对 I 型或 II 型糖尿病患者给予化合物 I,在至少 30 天的最小治疗后,将改善一种或多种心血管测量值。可改善的心脏测量值的例子包括,但不限于降低平均收缩压、增加 HDL 胆固醇、改善 LDL/HDL 比和减少甘油三酸酯。

[0101] 在一种变化方案中,将化合物 I 给予患有 2 型糖尿病的患者。接受化合物 I 的患者也可以具有胰岛分泌胰岛素的机能障碍,而不是在外周胰岛素敏感性组织或器官中产生了胰岛素抵抗的患者。

[0102] 有利地的是,以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I 也可用于治疗前驱糖尿病患者。认为在前驱糖尿病患者中给予化合物 I 在该患者中起延缓发生 II 型糖尿病的作用。血糖的持续增加使胰岛功能脱敏并损害胰岛素分泌。通过提高  $\beta$  细胞内的环 AMP 水平和钙动力学,细胞激活修复受损细胞成分的基因,从而较不易损于葡萄糖毒性。

[0103] 预期以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I 具有一系列的体内生物效应。例如,当与安慰剂对照相比时,以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I 降低了患者的血糖水平。该饭后血糖水平的降低有助于糖尿病患者维持更低的葡萄糖水平。

[0104] 还预期以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I 具有增加患者的胰岛素水平或胰岛素敏感性的效果。胰岛素促进葡萄糖进入肌肉、脂肪组织和几个其它组织。细胞能够摄取葡萄糖的机制是通过刺激胰岛素受体的易化扩散。C-肽和胰岛素是通过胰岛素原(胰岛素的无活性前体)活化和分解生成的蛋白质链。C-肽和胰岛素产生于并贮存在胰腺的  $\beta$  细胞中。当胰岛素被释放入血流时,也释放出相等数量的 C-肽。这使得 C-肽可用作胰岛素产生的标记。预期根据本发明给予化合物 I 将增加患者的 C-肽水平。

[0105] 还预期在用化合物 I 延长治疗后,与安慰剂对照相比时,以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I 将具有降低患者血红蛋白 A1c 水平大于 0.5% 的效果。已知在红细胞生命周期内 Hb-A1c 值与血液中的葡萄糖浓度成正比。因此 Hb-A1c 指示了在此之前最后 90 天,倾向于最近 30 天期间患者的血糖水平。因此,所观察到的患者血红蛋白 A1c 水平的降低证实了患者血糖水平的持续下降,这是以本文说明的剂量水平每天一次给予化合物 I 的结果。

[0106] 3. 包含化合物 I 的组合疗法

[0107] 本发明也涉及联合一种或多种其它抗糖尿病化合物应用化合物 I。这些其它抗糖尿病化合物的例子包括,但不限于胰岛素信号传导途径调节剂,如蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)抑制剂和谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶(GFAT)抑制剂;影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物,如葡萄糖-6-磷酸酶(G6P 酶)抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶(F-1,6-BP 酶)抑制剂、糖原磷酸化酶(GP)抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂和烯醇丙酮酸磷酸羧激酶(PEPCK)抑制剂;丙酮酸脱氢酶激酶(PDHK)抑制剂;胰岛素敏感性增强剂(胰岛素增敏剂);胰岛素分泌促进剂(胰岛素促泌素); $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂;胃排空抑制剂;葡萄糖激酶活化剂、GLP-1 受体激动剂、GLP-2 受体激动剂、UCP 调节剂、RXR 调节剂、GSK-3 抑制剂、PPAR 调节剂、二甲双胍、胰岛素;以及  $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂。化合物 I 可与该至少一种其它抗糖尿病化合物以单个剂量同时、以单独的剂量同时、或按顺序(即,在给予一种药之前或之后,给予另一种)给药。

[0108] 可以与化合物 I 联用的 PTP 酶抑制剂的例子包括,但不限于在美国专利号 6,057,316,6,001,867 和 PCT 公开号 WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236 和 WO 99/15529 中公开的那些。

[0109] 可以与化合物 I 联用的 GFAT 抑制剂的例子包括,但不限于 *Mol. Cell. Endocrinol.* 1997, 135(1), 67-77 中公开的那些。

[0110] 可以与化合物 I 联用的 G6Pase 酶抑制剂的例子包括,但不限于在 PCT 公开号 WO 00/14090, WO 99/40062 和 WO 98/40385, 欧洲专利公开号 EP682024 和 *Diabetes* 1998, 47, 1630-1636 中公开的那些。

[0111] 可以与化合物 I 联用的 F-1,6-BP 酶抑制剂的例子包括,但不限于在 PCT 公开号 WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 和 WO 98/39342 中公开的那些。

[0112] 可以与化合物 I 联用的 GP 抑制剂的例子包括,但不限于美国专利号 5,998,463, PCT 公开号 WO 99/26659, WO 97/31901, WO 96/39384 和 W09639385, 以及欧洲专利公开号 EP 978279 和 EP 846464 中公开的那些。

[0113] 可以与化合物 I 联用的胰高血糖素受体拮抗剂的例子包括,但不限于美国专利号 5,880,139 和 5,776,954, PCT 公开号 WO 99/01423, WO 98/22109, W098/22108, WO 98/21957, WO 97/16442 和 WO 98/04528 中公开的那些, 以及 *Bioorg Med. Chem. Lett* 1992, 2, 915-918, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5150-5157 和 *J. Biol Chem.* 1999, 274 ;8694-8697 中描述的那些。

[0114] 可以与化合物 I 联用的 PEPCK 抑制剂的例子包括,但不限于美国专利号 6,030,837 和 *Mol. Biol. Diabetes* 1994, 2, 283-99 中公开的那些。

[0115] 可以与化合物 I 联用的 PDHK 抑制剂的例子包括,但不限于 *J. Med. Chem.* 42(1999)2741-2746 中公开的那些。

[0116] 可以与化合物 I 联合的胰岛素敏感性增强剂的例子包括,但不限于 GSK-3 抑制剂、类视黄醇 X 受体 (RXR) 激动剂、 $\beta$ -3AR 激动剂、UCP 调节剂、抗糖尿病的噻唑烷二酮类(格列酮类)、非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激动剂、PPAR  $\gamma$  /PPAR  $\alpha$  双重激动剂、含钒的抗糖尿病化合物和双胍类例如二甲双胍。

[0117] GSK-3 抑制剂的例子包括,但不限于 PCT 公开号 WO 00/21927 和 WO 97/41854 中公开的那些。

[0118] RXR 调节剂的例子包括,但不限于美国专利号 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429 和 5,506,102 以及 PCT 公开号 W089/05355, W091/06677, W092/05447, W093/11235, W095/18380, W094/23068 和 W093/23431 中公开的那些。

[0119]  $\beta$ -3AR 激动剂的例子包括,但不限于在 CL-316,243 (Lederle 实验室) 和美国专利号 5,705,515 和 PCT 公开号 WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556 和 WO 97/37646 中公开的那些。

[0120] UCP 调节剂的例子包括 UCP-1、UCP-2 和 UCP-3 的激动剂。UCP 调节剂的例子包括,但不限于在 Vidal-Puig 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 235(1) pp. 79-82(1997) 中公开的那些。

[0121] 抗糖尿病的 PPAR 调节性噻唑烷二酮类(格列酮类)的实例包括,但不限于 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮(恩

格列酮)、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(达格列酮)、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基)-苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(环格列酮)、5-[[4-(2-(1-吡啶基)-乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(DRF2189)、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮(AY-31637)、双{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑烷基)-甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(DN-108)、5-[[4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯磺酰基噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)、5-[[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮,以ACTOS™为商标上市销售)、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(MCC555)、5-[[2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基]噻唑烷-2,4-二酮(T-174)、依格列酮(BM-13-1258)、利格列酮(CS-011)和5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺(KRP297)。

[0122] 非格列酮型PPAR $\gamma$ 激动剂的例子包括,但不限于N-(2-苯甲酰基苯基)-L-酪氨酸类似物,例如GI-262570、reglixane(JTT501)和FK-614和美他格列森(MBX-102)。

[0123] PPAR $\gamma$ /PPAR $\alpha$ 双重激动剂的例子包括,但不限于 $\omega$ -[(氧代噻唑啉基烷氧基)苯基]链烷酸酯类及其类似物,包括在PCT公开号WO 99/08501和Diabetes 2000, 49(5), 759-767中描述的那些;替格列扎、莫格列扎和那格列扎。

[0124] 抗糖尿病的含钒化合物的例子包括,但不限于在美国专利号5,866,563中公开的那些。

[0125] 二甲双胍(二甲基双胍)及其盐酸盐以商标GLUCOPHAGE™上市销售。

[0126] 胰岛素分泌促进剂的例子包括,但不限于胰高血糖素受体拮抗剂(如上所述)、磺酰脲衍生物、肠降血糖素激素或其模拟物,特别是胰高血糖素样肽-1(GLP-1)或GLP-1激动剂、 $\beta$ -细胞咪唑啉受体拮抗剂和短效胰岛素促分泌素,如抗糖尿病的苯乙酸衍生物、抗糖尿病的D-苯丙氨酸衍生物,以及米格列奈及其药学上可接受的盐。

[0127] 磺酰脲衍生物的例子包括,但不限于格列派特、格列本脲、格列本脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特。甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列波脲、格列喹酮、格列派特和格列美脲可以分别以商标RASTINON HOECHST™、AZUGLUCON™、DIAMICRON™、GLUBORID™、GLURENORM™、PRO-DIABAN™和AMARYL™上市销售的形式给药。

[0128] GLP-1激动剂的例子包括,但不限于美国专利号5,120,712、5,118,666和5,512,549,以及PCT公开号WO 91/11457中公开的那些。特别是,GLP-1激动剂包括那些化合物例如GLP-1(7-37),在该化合物中Arg<sup>36</sup>的羧基-末端酰胺官能度被GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>分子第37位的Gly置换,及其变体和类似物,包括GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37)、D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37)、乙酰基LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37)、LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37),并且特别是,GLP-1(7-37)OH、VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)、GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)、THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37)、GLP-1(7-37)和4-咪唑并丙酰

基 -GLP-1。

[0129] GLP-1 激动剂的一个特殊例子是艾塞那肽, 39 个氨基酸的肽酰胺, 其以商标 BYETTA™ 上市销售。艾塞那肽的经验式为  $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$ , 分子量为 4186.6 道尔顿。艾塞那肽的氨基酸序列如下: H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>。

[0130] 胰高血糖素样肽 -2 (GLP-2) 或 GLP-2 激动剂的例子包括, 但不限于在美国专利号 7, 056, 886 和 PCT 公开号 WO 00/53208、WO 01/49314 和 WO 03/099854 中公开的那些。GLP-2 激动剂的一个特定例子是 TEDUGLUTIDE™, 39 个氨基酸的肽酰胺 (NPS 制药公司)。

[0131]  $\beta$  细胞咪唑啉受体拮抗剂的例子包括, 但不限于在 PCT 公开号 WO 00/78726 和 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ;278 ;82-89 中描述的那些。

[0132] 抗糖尿病的苯乙酸衍生物的例子是瑞格列奈及其药学上可接受的盐。

[0133] 抗糖尿病的 D- 苯丙氨酸衍生物的例子包括, 但不限于那格列奈 (N-[(反 -4- 异丙基环己基)- 羰基]-D- 苯丙氨酸, EP 196222 和 EP 526171) 和瑞格列奈 ((S)-2- 乙氧基 -4- {2- [[3- 甲基 -1-1-[2-(1- 哌啶基) 苯基] 丁基]- 氨基]-2- 氧代乙基} 苯甲酸, EP 0 147 850 A2 和 EP 0 207 331 A1)。打算那格列奈还包括在美国专利号 5, 488, 510 和欧洲专利公开号 EP 0526171 B1 中公开的特殊晶形 (多晶形物)。瑞格列奈和那格列奈可分别如它们以商标 NOVONORM™ 和 STARLIX™ 上市销售的形式给药。

[0134]  $\alpha$ - 葡萄糖苷酶抑制剂的例子包括, 但不限于阿卡波糖、N-(1, 3- 二羟基 -2- 丙基) 维列胺 (valiolamine) (伏格列波糖) 和 1- 脱氧野尻霉素衍生物米格列醇。阿卡波糖是 4", 6"- 双脱氧 -4' - [(1S)-(1, 4, 6/5)-4, 5, 6- 三羟基 -3- 羟甲基 -2- 环 - 己烯氨基] 麦芽三糖。阿卡波糖结构也可被描述为 0-4, 6- 双脱氧 -4- {[1S, 4R, 5S, 6S]-4, 5, 6- 三羟基 -3- (羟甲基) -2- 环己烯 -1- 基} - 氨基) -  $\alpha$ -D- 吡喃葡萄糖基 -(1-4)-0-  $\alpha$ -D- 吡喃葡萄糖基 -(1-4)-D- 吡喃葡萄糖。(美国专利号 4, 062, 950 和欧洲专利公开号 EP 0 226 121)。阿卡波糖和米格列醇可分别以它们以商标 GLUCOBAY™ 和 DIASTABOL 50™ 上市销售的形式给药。

[0135] 除 GLP-1 以外的胃排空抑制剂的例子包括, 但不限于在 J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, 和 Diabetes Care 1998 ;21 ;897-893 中公开的那些, 特别是胰岛淀粉样多肽及其类似物例如普兰林肽。胰岛淀粉样多肽被描述在 Diabetologia 39, 1996, 492-499 中。

[0136]  $\alpha_2$ - 肾上腺素能拮抗剂的例子包括, 但不限于在 Diabetes 36, 1987, 216-220 中所描述的咪格列唑。可与化合物 I 组合使用的胰岛素包括, 但不限于从牛和猪的胰腺提取的动物胰岛素制备物; 使用大肠杆菌 (Escherichia coli) 或酵母基因合成的人胰岛素制备物; 胰岛素锌; 精蛋白锌胰岛素; 胰岛素的片段或衍生物 (例如, INS-1) 和口服胰岛素制剂。

[0137] 在一个特定的实施方案中, 与化合物 I 联合给药的抗糖尿病化合物选自那格列奈、米格列奈、瑞格列奈、二甲双胍、艾塞那肽、罗格列酮、替格列扎、吡格列酮、格列派特、格列本脲、格列本脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特, 包括它们的任何

药上可接受的盐。

[0138] 本文提供的专利、申请和参考文献中公开了 PTP 酶抑制剂、GSK-3 抑制剂、非小分子模拟化合物、GFAT 抑制剂、G6P 酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、PEPCK 抑制剂、F-1, 6-BP 酶抑制剂、GP 抑制剂、RXR 调节剂、 $\beta$ -3AR 激动剂、PDHK 抑制剂、胃排空抑制剂和 UCP 调节剂的制备和制剂的实例。

[0139] 在与化合物 I 组合治疗的情况下,其它抗糖尿病化合物可以该化合物本身已知的方式给药(例如,途径和剂型)。化合物 I 和其它抗糖尿病化合物可以依次(即,在分开的时间)或同时、一个接着另一个分开在二种不同的剂型中或在一个组合的单个剂型中给药。在一特定的实施方案中,其它抗糖尿病化合物与化合物 I 作为单个组合的剂型进行给药。抗糖尿病化合物的剂量可从已知该化合物临床使用的范围中选择。糖尿病并发症的任何治疗性化合物、抗高脂血症的化合物、抗肥胖的化合物或者抗高血压的化合物可以用与上述抗糖尿病化合物相同的方式与化合物 I 组合使用。糖尿病并发症的治疗性化合物的实例包括,但不限于,醛糖还原酶抑制剂如托瑞司他、依帕司他、折那司他、唑泊司他、米那司他、法地司他、CT-112 和雷尼司他;神经营养因子和其增加性化合物如 NGF、NT-3、BDNF 和在 W001/14372 中描述的神经营养蛋白产生-分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑);神经再生刺激剂如 Y-128;PKC 抑制剂如甲磺酸芦波妥林;AGE 抑制剂如 ALT946、匹马吉定、溴化 N-苯甲酰甲基噁唑(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡哆醇(pyridorin)和吡哆胺;反应性氧清除剂如硫辛酸;脑血管舒张剂如泰必利和美西律;促生长素抑制素受体激动剂如 BIM23190;以及细胞凋亡信号调控激酶 1(ASK-1)抑制剂。抗高脂血症的化合物的实例包括,但不限于,HMG-CoA 还原酶抑制剂如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀和匹伐他汀;角鲨烯合酶抑制剂如在 W097/10224 中描述的化合物(例如,N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧吡啶(benzoxazepin)-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸);贝特类化合物如苯扎贝特、氯贝特、双贝特和克利贝特;ACAT 抑制剂如阿伐麦布和依鲁麦布;阴离子交换树脂如考来烯胺;普罗布考;烟酸药物如尼可莫尔和戊四烟酯;二十碳五烯酸(icosapentate)乙酯;以及植物甾醇如豆甾醇和  $\gamma$ -谷维素。抗肥胖的化合物的例子包括,但不限于右芬氟拉明、芬氟拉明、芬特明、西布曲明、安非拉酮、右旋苯丙胺、马吲唑、苯丙醇胺、氯苄雷司;MCH 受体拮抗剂如 SB-568849 和 SNAP-7941;神经肽 Y 拮抗剂如 CP-422935;大麻素受体拮抗剂如 SR-141716 和 SR-147778;脑肠肽拮抗剂;11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂如 BVT-3498;胰脂肪酶抑制剂如奥利司他和 ATL-962; $\beta$ -3AR 激动剂如 AJ-9677;肽类食欲抑制剂类如瘦蛋白和 CNTF(睫状神经营养因子);缩胆囊肽激动剂如林替曲特和 FPL-15849;以及阻食因子如 P-57。抗高血压化合物的实例包括血管紧张素转化酶抑制剂如卡托普利、依拉普利和地拉普利;血管紧张素 II 拮抗剂如坎地沙坦酯、氯沙坦、依普罗沙坦、缬沙坦、替米沙坦、伊贝沙坦、奥美沙坦酯、他索沙坦和 1-[[[2'-(2,5-二氢-5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸];钙通道阻滞剂如马尼地平、硝苯地平、尼卡地平、氨氯地平和依福地平;钾通道开放剂如左旋克罗卡琳、L-27152、AL0671 和 NIP-121;以及可乐定。

[0140] 本文通过代码、通用名或商标名鉴定的活性剂的结构可取自现行版本的标准纲要

“默克索引(Merck Index)”或数据库,如专利国际(Patents International)(如,IMS世界出版公司)。由此通过参考将它们对应的内容并入。使得本领域的任何技术人员完全能够鉴别所述活性剂,并且基于这些参考文献,同样能够制备它们并在体外和体内的标准试验模型中测试药物适应症和特性。

#### [0141] 4. 含有化合物 I 的组合物

[0142] 化合物 I 可包含在适于各种给药途径的药物组合物中。例如,化合物 I 可以包含在适于通过选自如下的途径给药的药物组合物中:口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、脂质体、经吸入、阴道、眼内、经局部给药(例如通过导管或支架)、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。照这样,可将化合物 I 配制在各种药学上可接受的组合物中,包括可注射形式(例如皮下、静脉内、肌内和腹膜内注射剂)、滴注、外用形式(例如喷鼻制剂、透皮制剂、软膏等等)和栓剂(例如直肠栓剂和阴道栓剂)。这些不同的药学上可接受的组合物可用制药工业上常规使用的已知技术,用制药工业上常规使用的药学上可接受的载体进行制造。

[0143] 除非另有说明,这里使用的包含化合物 I 的组合物旨在包含化合物 I 的游离碱形式、化合物 I 的盐、水合物和前药,以及为了预想目的可包含在该组合物中的其它物质,包括其它活性成分。可用的化合物 I 的特定盐形式包括,但不限于苯甲酸盐、甲苯磺酸盐和盐酸盐形式。

[0144] 如上所述,当以日剂量为 5 毫克/天至 250 毫克/天的化合物 I 给予患者,任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I,任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I,以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I 时,可以有利地使用化合物 I。(在每种情况中,基于化合物 I 游离碱形式的分子量)。可以使用的具体剂量包括,但不限于每天 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克和 100 毫克的化合物 I。同样如上所述,理想的是化合物 I 每天给药 1 次。因此,本发明的药物组合物可以是给予患者的单剂量形式,其包含 5 毫克/天至 250 毫克/天的化合物 I,任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I,任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I,以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I。在具体的实施方案中,药物组合物包含 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克或 100 毫克的化合物 I。

[0145] 同样如上所述,当口服给药时,可以有利地使用化合物 I。因此,本发明的组合物可以任选地适于口服给药。在一种变化方案中,该药物组合物是适于口服的固体制剂。在这一方面,该组合物例如可以是片剂或胶囊的形式。实施例 2 提供了适于口服的含有化合物 I 的固体制剂的实例。在另一种变化方案中,该药物组合物是适于口服的液体制剂。

[0146] 如上所述,可以有利地与一种或多种其它抗糖尿病化合物联合使用化合物 I。因此,本发明的组合物可以任选地在一种组合的单剂量形式中包含与一种或多种其它抗糖尿病化合物组合的化合物 I。

[0147] 任选地,该含有与一种或多种其它抗糖尿病化合物组合的化合物 I 的组合的单剂量形式适于口服并且任选是固体口服剂型。

[0148] 在一种变化方案中,该包含与一种或多种其它抗糖尿病化合物组合的化合物 I 的组合的单剂量形式,含有给予患者的 5 毫克/天至 250 毫克/天的化合物 I,任选 10 毫克至 200 毫克的化合物 I,任选 10 毫克至 150 毫克的化合物 I,以及任选 10 毫克至 100 毫克的化合物 I。(在每种情况中,基于化合物 I 游离碱形式的分子量)。在特定的实施方案中,

该包含与一种或多种其它抗糖尿病化合物组合的化合物 I 的组合的单剂量形式包含 10 毫克、12.5 毫克、20 毫克、25 毫克、50 毫克、75 毫克和 100 毫克的化合物 I。

[0149] 可以将任何抗糖尿病化合物或抗糖尿病化合物的组与化合物 I 组合形成该组合的单剂量形式。在特定的实施方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 与下组中的一个或多个成员:胰岛素信号传导途径调节剂,如蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)抑制剂和谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转酰胺酶(GFAT)抑制剂;影响肝葡萄糖产生调节异常的化合物,如葡萄糖-6-磷酸酶(G6P 酶)抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶(F-1,6-BP 酶)抑制剂、糖原磷酸化酶(GP)抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂和烯醇丙酮酸磷酸羧激酶(PEPCK)抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDHK)抑制剂、胰岛素敏感性增强剂(胰岛素增敏剂)、胰岛素分泌促进剂(胰岛素促泌素)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、葡萄糖激酶活化剂、GLP-1 受体激动剂、GLP-2 受体激动剂、UCP 调节剂、RXR 调节剂、GSK-3 抑制剂、PPAR 调节剂、二甲双胍、胰岛素和  $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗剂。可以将化合物 I 与该至少一种其它抗糖尿病化合物作为单个剂量同时给药,作为单独的剂量同时给药,或按顺序给药(即,在给予一种药之前或之后,给予另一种)。

[0150] 在一种变化方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 和抗糖尿病的噻唑烷二酮。可用于该变化方案中的噻唑烷二酮类的特定实例包括,但不限于(S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮(恩格列酮)、5-[[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(达格列酮)、5-[[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(环格列酮)、5-[[4-(2-(1-咪唑基)-乙氧基)苯基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(DRF2189)、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基]]苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮(AY-31637)、双{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑烷基)-甲基]苄基}甲烷(YM268)、5-[[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羟基乙氧基]-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(AD-5075)、5-[[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(DN-108)、5-[[4-(2-(2,3-二氢咪唑-1-基)乙氧基)苄基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯-苯基基)]-2-丙炔基]-5-苯磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苄基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)、5-[[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苄基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮)、5-[[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(MCC555)、5-[[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基]噻唑烷-2,4-二酮(T-174)、依格列酮(BM-13-1258)、利格列酮(CS-011)和5-(2,4-二氧噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺(KRP297)。

[0151] 在一种特定的变化方案中,在该组合的单剂量形式中的噻唑烷二酮是5-[[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苄基]-甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮)及其盐酸盐,该盐酸盐以商标 ACTOS™ 上市销售。

[0152] 在另一特定的变化方案中,噻唑烷二酮是5-[[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苄基]甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)及其马来酸盐。

[0153] 在另一种变化方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 和非格列酮型 PPAR  $\gamma$  激



动剂。

[0154] 在另一种变化方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 和双胍类药物。可用于这种变化方案中的双胍类药物的特定实例是二甲双胍(二甲基双胍)及其盐酸盐,该盐酸盐以商标 GLUCOPHAGE™ 上市销售。

[0155] 在另一种变化方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 和磺酰脲衍生物。可用于这种变化方案中的磺酰脲衍生物的特定例子包括,但不限于格列派特、格列本脲、格列本脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特。甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列波脲、格列喹酮、格列派特和格列美脲可以分别以如它们以商标 RASTINON HOECHST™、AZUGLUCON™、DIAMICRONT™、GLUBORID™、GLURENORM™、PRO-DIABAN™ 和 AMARYL™ 上市销售的形式给药。

[0156] 在另一种变化方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 和抗糖尿病的 D-苯丙氨酸衍生物。可用于这变化方案中的抗糖尿病的 D-苯丙氨酸衍生物的特定实例包括,但不限于瑞格列奈和那格列奈,它们可以分别以如它们以商标 NOVONORM™ 和 STARLIX™ 上市销售的形式给药。

[0157] 在另一种变化方案中,该组合的单剂量形式包含化合物 I 和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。可用于这变化方案中的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的特定实例包括,但不限于阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖,它们可以分别如它们以商标 GLUCOBAY™、DIASTABOL 50™ 和 BASEN™ 上市销售的形式给药。

[0158] 在一种特定的实施方案中,该组合的单剂量形式中与化合物 I 联合给药的抗糖尿病化合物选自那格列奈、米格列奈、瑞格列奈、二甲双胍、艾塞那肽、罗格列酮、吡格列酮、格列派特、格列本脲、格列本脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺环己脲、格列美脲和格列齐特,包括它们的任何药学上可接受的盐。

[0159] 关于上述关于包含化合物 I 和一种或多种其它抗糖尿病化合物的组合的单剂量形式的每一个实施方案和变化方案,该药物组合物可以任选地适于口服给药,并且在这一方面,可以任选地是固体制剂例如片剂或胶囊或者可替代地可以是适于口服给药的液体制剂。抗糖尿病化合物的剂量可从已知该化合物临床使用的范围中选择。可以与如上抗糖尿病化合物相同的方式,将糖尿病并发症的任何治疗性化合物、抗高脂血症的化合物、抗肥胖的化合物或者抗高血压的化合物与化合物 I 联合使用。糖尿病并发症的治疗性化合物的实例包括,但不限于,醛糖还原酶抑制剂如托瑞司他、依帕司他、折那司他、啞泊司他、米那司他、法地司他、CT-112 和雷尼司他;神经营养因子和其增加性化合物如 NGF、NT-3、BDNF 和在 W001/14372 中描述的神经营养蛋白产生-分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑);神经再生刺激剂如 Y-128;PKC 抑制剂如甲磺酸芦波妥林;AGE 抑制剂如 ALT946、匹马吉定、溴化 N-苯甲酰甲基噁唑(ALT766)、ALT-711、EX0-226、吡哆醇和吡哆胺;反应性氧清除剂如硫辛酸;脑血管舒张剂如泰必利和美西律;促生长素抑制素受体激动剂如 BIM23190;以及细胞凋亡信号调控激酶-1(ASK-1)抑制剂。抗高脂血症化合物的实例包括,但不限于,HMG-CoA 还原酶抑制剂如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀和匹伐他汀;角鲨烯合酶抑制

剂如在 W097/10224 中描述的化合物（即，N-[[ (3R, 5S)-1-(3-乙酰氧基-2, 2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2, 3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧吡庚因-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸）；贝特类化合物如苯扎贝特、氯贝特、双贝特和克利贝特；ACAT 抑制剂如阿伐麦布和依鲁麦布；阴离子交换树脂如考来烯胺；普罗布考；烟酸药物如尼可莫尔和戊四烟酯；二十碳五烯酸乙酯；以及植物甾醇类如豆甾醇和  $\gamma$ -谷维素。抗肥胖的化合物的例子包括，但不限于右芬氟拉明、芬氟拉明、芬特明、西布曲明、安非拉酮、右旋苯丙胺、马吲哚、苯丙醇胺、氯苄雷司；MCH 受体拮抗剂如 SB-568849 和 SNAP-7941；神经肽 Y 拮抗剂如 CP-422935；大麻素受体拮抗剂如 SR-141716 和 SR-147778；脑肠肽拮抗剂；11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶抑制剂如 BVT-3498；胰脂肪酶抑制剂如奥利司他和 ATL-962； $\beta$ -3AR 激动剂如 AJ-9677；肽类食欲抑制剂类如瘦蛋白和 CNTF（睫状神经营养因子）；缩胆囊肽激动剂如林替曲特和 FPL-15849；以及阻食因子如 P-57。抗高血压的化合物的实例包括血管紧张素转化酶抑制剂如卡托普利、依拉普利和地拉普利；血管紧张素 II 拮抗剂如坎地沙坦酯、氯沙坦、依普罗沙坦、缬沙坦、替米沙坦、伊贝沙坦、奥美沙坦酯、他索沙坦和 1-[[2'-(2, 5-二氢-5-氧代-4H-1, 2, 4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸；钙通道阻滞剂如马尼地平、硝苯地平、尼卡地平、氨氯地平和依福地平；钾通道开放剂如左旋克罗卡琳、L-27152、AL0671 和 NIP-121；以及可乐定。

#### [0160] 5. 包含化合物 I 的药剂盒和制造品

[0161] 本发明还涉及药剂盒，其包含根据本发明的药物组合物，该药物组合物包含化合物 I（任选包含一种或多种其它抗糖尿病化合物），其中该药剂盒进一步包含说明书，该说明书包括一种或多种形式的信息，该信息选自显示给予该药物组合物所针对的疾病状态、该药物组合物的贮存信息、给药信息和关于如何给予该药物组合物的用法说明。该药剂盒还可以包括包装材料。该包装材料也可能包括用于放置药物组合物的容器。该容器可以任选地包括标签，该标签显示给予该药物组合物所针对的疾病状态、贮存信息、给药信息的和/或关于如何给予该组合物的用法说明。该药剂盒也可能包括用于贮存或施用该组合物的附加组件。该药剂盒也可以包括单剂量或多剂量形式的组合物。

[0162] 在一种实施方案中，药剂盒中的药物组合物包含多个剂量的根据本发明的药物组合物，其中该药物组合物是单剂量形式，其包含本文说明的剂量范围之一中的化合物 I。

[0163] 在另一种实施方案中，药剂盒中的药物组合物包含多个剂量的根据本发明的药物组合物，其中该药物组合物是单剂量形式，其包含化合物 I 和一种或多种本文说明的其它抗糖尿病化合物。

[0164] 本发明还涉及制造品，其包含根据本发明的药物组合物，该药物组合物包含化合物 I（任选包含一种或多种其它抗糖尿病化合物），其中该制造品进一步包括包装材料。在一种变化方案中，该包装材料包括用于放置组合物的容器。在另一种变化方案中，发明提供制造品，其中所述容器包括标签，该标签显示如下内容中的一项或多项：给予该组合物所针对的疾病状态、贮存信息、给药信息和/或关于如何给予该组合物的用法说明。

[0165] 在一种实施方案中，制造品中的药物组合物包含多个剂量的根据本发明的药物组合物，其中该药物组合物是单剂量形式，其包含本文说明的剂量范围之一中的化合物 I。

[0166] 在另一种实施方案中，制造品中的药物组合物包含多个剂量的根据本发明的药物组合物，其中该药物组合物是单剂量形式，其包含化合物 I 和一种或多种本文说明的其它

抗糖尿病化合物。

[0167] 应注意的是,根据本发明的制品和药剂盒中使用的包装材料可形成多个分开的容器,例如分开的瓶或分开的箔包装。该容器可以是本领域已知的任何常规形状或形式,其用药学上可接受的材料制成,例如纸箱或纸板箱、玻璃瓶或塑料瓶或罐、可再密封的袋(例如,容纳“再填充”的片剂用于置入不同的容器),或泡眼包装,其具有根据治疗方案压出该包装的单独剂量。所使用的容器将取决于所涉及的确切剂型。可行的是,可以在单个包装中一起使用多个容器,以上市销售单剂量形式。例如,可以将片剂包含在瓶中,依次将该瓶包含在盒子中。

[0168] 根据本发明的药剂盒的一个特定实例是所谓的泡眼包装。泡眼包装在包装工业中是熟知的,并且被广泛用于包装药物单位剂型(片剂、胶囊,等等)。泡眼包装通常由覆盖了一张箔的一张相对坚硬的材料板(优选坚硬透明的塑料材料)组成。在包装过程中在坚硬材料上形成凹陷。凹陷具有将被包装的单个片剂或胶囊的大小和形状,或凹陷可以具有用于容纳将被包装的多个片剂和 / 或胶囊的大小和形状。接着,将片剂或胶囊相应地置入凹陷,并且将相对坚硬的材料板与塑料箔在箔的一面密封,其与形成凹陷的方向相反。结果,按期望,将片剂或胶囊单个密封或集中密封在箔和板之间的凹陷中。所述板的强度优选能够通过对手工加压从而在凹陷位置的箔上形成一个开口,从泡眼包装中取出片剂或胶囊。然后可以经由所述的开口将片剂或胶囊取出。

[0169] 附图简要说明

[0170] 图 1 提供了总结实施例 3 中所述的双盲、安慰剂对照、重复给药、多中心研究中早餐后测定的主要功效终点的表格。

[0171] 图 2 提供了总结实施例 3 中所述的双盲、安慰剂对照、重复给药、多中心研究中根据处理和时间点的 HbA<sub>1c</sub> 结果的表格。

[0172] 图 3 提供了总结实施例 3 中所述的双盲、安慰剂对照、重复给药、多中心研究中根据治疗和时间点的空腹果糖胺结果的表格。

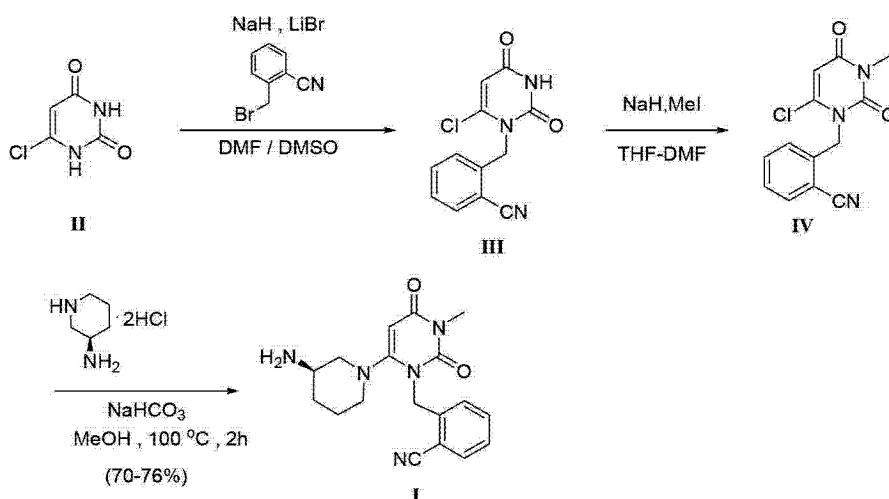
[0173] 图 4 说明了给予化合物 I 对患者的血浆 DPPIV 活性的所观察到的疗效。

## 具体实施方式

[0174] 实施例

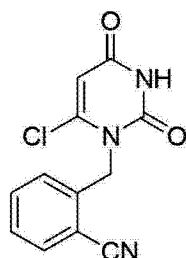
[0175] 1. 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苯腈及其药学上可接受的盐的制备

[0176]



[0177] 化合物 III

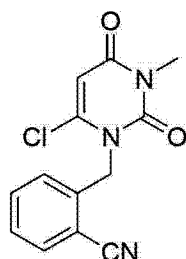
[0178]



[0179] 2-(6-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(III)。在0℃氮气下,向DMF-DMSO混合物(6:1,600mL)中的6-氯尿嘧啶(20g,122mmol)溶液中分次加入氢化钠(60%,5.5g,137mmol)。0.5小时后,向混合物中加入溴化锂(8g,96mmol)并且在0℃搅拌15分钟。逐滴加入DMF(30mL)中的 $\alpha$ -溴-o-甲苯腈(25.1g,128mmol)的溶液,并在该温度下搅拌1小时,然后室温过夜。在真空中蒸发混合物并与水共蒸发以除去大部分DMF,然后倾入冰水(1L)中。过滤收集沉淀物。将粗品悬浮于热的乙酸乙酯-氯仿并声处理5分钟,让其在0℃静置1小时,然后过滤得到白色固体的标题化合物(19g),收率为54%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO): $\delta$  11.82(s,1H),7.87(d,1H,J=7.6Hz),7.71(t,1H,J=7.6Hz),7.51(t,1H,J=7.6Hz),7.37(d,1H,J=8Hz),6.06(s,1H),5.31(s,2H)。MS(ES)[m+H] $C_{12}H_9ClN_3O_2$ 的计算值262.0;实测值262.0。

[0180] 化合物 IV

[0181]

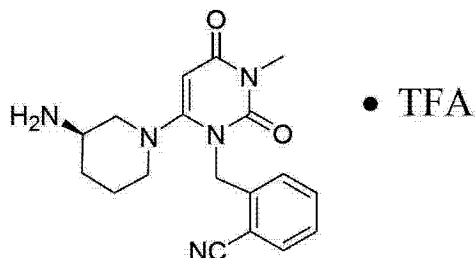


[0182] 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈(IV)。在氮气下,向DMF-THF(1:1,300mL)中的苄基化6-氯尿嘧啶III(10g,38mmol)的冷(0℃)溶液中分次加入NaH(60%,1.6g,39.9mmol),然后加入LiBr(2g)。室温下搅拌混合物20分钟。加入碘甲烷(5.4mL,76mmol)后,密封烧瓶并在该温度搅拌10分钟,室温搅拌2小时,并

在 35°C 过夜,然后在真空中浓缩。将残余物溶于  $\text{CHCl}_3$  中溶化并用水和盐水洗涤, ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥,并过滤,然后在真空中浓缩。将粗品在 THF-己烷中结晶,得到 7.6g (72%) 标题化合物 IV。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO):  $\delta$  7.87 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.70 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.40 (d, 1H, J=8Hz), 6.21 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)。MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}] \text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2$  的计算值 276.1; 实测值 276.1。

[0183] 化合物 I (TFA 盐)

[0184]



[0185] 2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈 (I)。在 100°C 将 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-苄腈 (330mg, 1.08mmol)、(R)-3-氨基-哌啶二盐酸盐 (246mg, 1.4mmol) 和碳酸氢钠 (500mg, 5.4mmol) 与 200mg 活化的分子筛 (4A) 在无水甲醇 (5mL) 中搅拌 2 小时。通过硅藻土 (Celite) 过滤反应,真空中浓缩,然后用氯仿稀释,并用水洗涤。用氯仿提取水相,合并有机相,用水洗涤, ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 干燥,并过滤。向溶液中加入 TFA (1mL) 然后在真空中浓缩。用少量甲醇溶化残余物,并加入乙醚形成沉淀。让混合物在室温下静置过夜。倾出溶剂,用乙醚洗涤固体二次,得到 270mg 化合物 I 的 TFA 盐,为米色粉末。

[0186] 化合物 I 的 TFA 盐的  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD} 10:1$ ):  $\delta$  7.82 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J=41.6, 15.2Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}] \text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$  计算值 340.2, 实测值 340.2。

[0187] 本领域的技术人员将理解,在含有碱如碳酸钾、碳酸氢钠等等,或它们的混合物的溶剂或溶剂的混合物中可以进行与胺或盐酸胺的缩合。该溶剂可包括质子溶剂和质子惰性溶剂,或它们的混合物。例如,溶剂可以包括异丙醇和水的混合物。同样可理解,可通过用有机溶剂或溶剂的混合物洗涤,进一步纯化产物。溶剂或溶剂混合物的非限制性实例包括乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、庚烷,等等。进一步,可以任选通过柱色谱法纯化产物。

[0188] 如果需要,可以将苄腈产物以游离碱形式分离,但优选的是,可以将产物进一步转换成对应的酸加成盐。例如,通过用苯甲酸处理所述苄腈产物以形成 2-[[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈苯甲酸盐 (I), 来形成苯甲酸盐。通过用于形成酸加成盐的常规方法,进行苯甲酸盐的制备和分离。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD} 10:1$ ):  $\delta$  7.82 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J=41.6, 15.2Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}] \text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$  计算值 340.2; 实测值 340.2。

[0189] 按照上述同样的程序, HCl 酸加成盐制备如下。粗产物用水洗涤,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并浓缩后,分离游离碱形式的 I。然后将游离碱产物溶解在 THF 中。可替代地,可以将游

离碱溶解在其它溶剂,例如二噁烷、乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷等等或其混合物中。然后搅拌溶液,并逐滴加入 1.2 当量的二噁烷中的 4M HCl。搅拌 10 分钟后,让悬浮的混合物在室温静置 1 小时,然后过滤得到 I 的固体盐酸盐形式。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 7.82(d, 1H, J=7.6Hz), 7.65(t, 1H, J=7.6Hz), 7.46(t, 1H, J=7.6Hz), 7.23(d, 1H, J=8.0Hz), 5.42(s, 1H), 5.20, 5.08(ABq, 2H, J=41.6, 15.2Hz), 3.30(m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.91(m, 1H), 2.76(m, 2H), 2.50(bs, 2H), 1.93(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.51(m, 2H)。MS(ES) [m+H]C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 计算值 340.2; 实测值 340.2。

[0190] 进一步, 甲苯磺酸盐制备如下。将 200 μL 等分试样的 0.03M 游离碱的储备溶液溶解于二氯甲烷, 并在缓慢的氮气气流下浓缩。将所得的游离碱溶于 150 μL 溶剂(例如, 乙酸、丙酮、乙醇、THF 或者二氯甲烷), 并将溶液振摇 10 分钟。然后将振摇后的溶液与 50 μL 的二噁烷中的 0.126M 甲苯磺酸(1.05 当量)的溶液混合。振摇溶液 3 小时, 接着在氮气气流下除去溶剂, 得到甲苯磺酸盐。

[0191] 通过如下方法也制备了甲苯磺酸盐: 将 2g 游离碱溶解在 10 体积的乙腈中, 并将溶液加热至 75°C 持续 10 分钟。然后加入对甲苯磺酸(1.05 当量), 并在 75°C 将溶液放置 5 分钟。使温度下降(以大约 25°C / 小时)并在室温搅拌过夜。产物(2.64g)在真空炉中 50°C 和 698.5mmHg, 氮气吹扫下干燥 18 个小时。

[0192] 如果反应混合物中的中间体是以相对纯的化合物形式获得的并且反应混合物的副产物或杂质不干扰后续反应步骤, 那么可以任选省略上述方法中的中间化合物的分离和/或纯化步骤。如果可行, 可以省略一个或多个分离步骤以提供更短的加工时间, 并且省略进一步的加工也可以提供更高的总反应收率。

[0193] 2. 含有 2-{{6-[[3(R)-氨基-哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]}-苄腈的苯甲酸盐的示范制剂

[0194] 提供片剂制剂的实例, 该制剂可被用于给予根据本发明的 2-[[6-[[3(R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸盐)(化合物 I)。应注意的是, 正如在本领域中已知的, 可以改变这里提供的制剂。

[0195] 示范的片剂制剂如下:

[0196] 每片含 12.5 毫克的化合物 I (游离碱形式的重量)

[0197] 片芯片剂配方

[0198] (1) 2-[[6-[[3(R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸盐) 17.0 毫克

[0199] (2) 乳糖一水合物, NF, Ph, Eur 224.6 毫克

[0200] (FOREMOST 316 FAST FLO)

[0201] (3) 微晶纤维素, NF, Ph, Eur 120.1 毫克

[0202] (AVICEL PH 102)

[0203] (4) 交联羧甲基纤维素钠, NF, Ph, Eur 32.0 毫克

[0204] (AC-DI-SOL)

[0205] (5) 胶态二氧化硅, NF, Ph, Eur 3.2 毫克

[0206] (CAB-O-SIL M-5P)

[0207] (6) 硬脂酸镁, NF, Ph, Eur 3.2 毫克

[0208]	(MALLINCKRODT, 非牛的 Hyqual)	
[0209]	共计	400.0 毫克
[0210]	( 每片 )	
[0211]	薄膜包衣 ( 总计 12.0 毫克 )	
[0212]	(1)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 1 部分 (COLORCON)	
[0213]	(2)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 2 部分 (COLORCON)	
[0214]	(3)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 3 部分 (COLORCON)	
[0215]	<u>每片含 25 毫克的化合物 I ( 游离碱形式的重量 )</u>	
[0216]	片芯片剂配方	
[0217]	(1)2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-	
[0218]	1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈 ( 苯甲酸盐 )	34.0 毫克
[0219]	(2) 乳糖一水合物, NF, Ph, Eur	207.6 毫克
[0220]	(FOREMOST 316FAST FLO)	
[0221]	(3) 微晶纤维素, NF, Ph, Eur	120.1 毫克
[0222]	(AVICEL PH 102)	
[0223]	(4) 交联羧甲基纤维素钠, NF, Ph, Eur	32.0 毫克
[0224]	(AC-DI-SOL)	
[0225]	(5) 胶态二氧化硅, NF, Ph, Eur	3.2 毫克
[0226]	(CAB-O-SIL M-5P)	
[0227]	(6) 硬脂酸镁, NF, Ph, Eur	3.2 毫克
[0228]	(MALLINCKRODT, 非牛的 Hyqual)	
[0229]	共计	400.0 毫克
[0230]	( 每片 )	
[0231]	薄膜包衣 ( 总计 12.0 毫克 )	
[0232]	(1)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 1 部分 (COLORCON)	
[0233]	(2)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 2 部分 (COLORCON)	
[0234]	(3)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 3 部分 (COLORCON)	
[0235]	<u>每片含 50 毫克的化合物 I ( 游离碱形式的重量 )</u>	
[0236]	片芯片剂配方	
[0237]	(1)2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-苄腈 ( 苯甲酸盐 )	68.0mg
[0238]	(2) 乳糖一水合物, NF, Ph, Eur	173.6 毫克
[0239]	(FOREMOST 316FAST FLO)	
[0240]	(3) 微晶纤维素, NF, Ph, Eur	120.1 毫克
[0241]	(AVICEL PH 102)	
[0242]	(4) 交联羧甲基纤维素钠, NF, Ph, Eur	32.0 毫克
[0243]	(AC-DI-SOL)	
[0244]	(5) 胶态二氧化硅, NF, Ph, Eur	3.2 毫克
[0245]	(CAB-O-SIL M-5P)	

[0246]	(6) 硬脂酸镁, NF, Ph, Eur	3.2 毫克
[0247]	(MALLINCKRODT, 非牛的 Hyqual)	
[0248]	共计	400.0 毫克
[0249]	( 每片 )	
[0250]	薄膜包衣 ( 总计 12.0mg)	
[0251]	(1)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 1 部分 (COLORCON)	
[0252]	(2)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 2 部分 (COLORCON)	
[0253]	(3)Opadry II 85F18422, 白色 - 第 3 部分 (COLORCON)	

#### [0254] 6. 给药对血浆 DPP-IV 活性的作用

[0255] 用 56 名新诊断的 II 型糖尿病患者, 使用化合物 I 的 3 个剂量水平进行了双盲、安慰剂对照的、重复剂量、多中心研究。将患者随机分配到 4 个治疗组 (25 毫克 / 天、100 毫克 / 天或 400 毫克 / 天的化合物 I, 或安慰剂胶囊) 之一中。化合物 I 对患者给药 14 天。在第 6、16、17 和 21 天收集血样用于分析功效, 基于从第 -1 天至第 14 天平均饭后 4- 小时血浆葡萄糖 (Cavg) 的变化。次要功效终点包括平均 4- 小时膳食果糖胺和糖基化的血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)。在每次研究访问时, 收集数据。同样使用人血浆样品验证的测定法测定 DPPIV 活性的抑制。

#### [0256] (a) 化合物 I 的给药对血浆葡萄糖降低的作用

[0257] 主要功效分析基于从第 -1 天至第 14 天的平均 4- 小时膳食葡萄糖浓度 (Cavg) 的变化。图 1 提供了一张总结早餐后测量的主要功效终点的表格。用化合物 I 治疗 14 天后, 所有化合物 I 组的早餐后 4- 小时膳食葡萄糖浓度 (Cavg B) 与安慰剂相比, 从基线显著降低。对于 25 毫克、100 毫克和 400 毫克化合物 I 组, 用化合物 I 治疗 14 天产生的 Cavg B 相对于基线平均降低分别为 33 毫克 / dL、37 毫克 / dL 和 66 毫克 / dL。当以百分比计算时, 对 25 毫克、100 毫克和 400 毫克化合物 I 组观察到的平均下降分别为 15%、17% 和 24%。

#### [0258] (b) 化合物 I 的给药对糖基化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 的作用

[0259] 图 2 提供了一张按治疗和时间点总结 HbA<sub>1c</sub> 结果的表格。对于所有化合物 I 组, 治疗 14 天后 HbA<sub>1c</sub> 的平均值相对于基线均降低。每个化合物 I 组相对于基线的改变显著不同于安慰剂 (25 毫克、100 毫克和 400 毫克化合物 I 组分别为 P=0.044、P<0.001 和 P=0.018), 所有组合的化合物 I 治疗相对于基线的改变也是如此 (P=0.002)。接受 100 毫克剂量的化合物 I 组与安慰剂的区别最大。

#### [0260] (c) 化合物 I 的给药对空腹果糖胺血液浓度的作用

[0261] 图 3 提供了一张按治疗和时间点总结的空腹果糖胺结果的表格。用 100 毫克 (P=0.001) 和 400 毫克 (P=0.010) 化合物 I 治疗 14 天后, 与安慰剂相比, 空腹果糖胺相对于基线显著降低。所有组合的化合物 I 治疗相对基线的改变也显著不同于安慰剂 (P=0.008)。100 毫克化合物 I 组与安慰剂的区别最大, 这与 HbA<sub>1c</sub> 的分析一致。

#### [0262] (d) 化合物 I 对血浆 DPP-IV 活性的抑制

[0263] 图 4 说明了给予化合物 I 对患者血浆 DPPIV 活性的观察效果。可以看出, 在所有化合物 I 剂量组中, 单剂量化合物 I 后 DPPIV 活性的峰抑制超过 94%, 至峰抑制的时间中点为 1 至 2 小时。每日 1 次给药 14 天后, 峰抑制与第 1 天观察到的类似。因此, 从图 4 中显示的数据中可以看出, 通过以本文说明的剂量水平每天 1 次给予化合物 I, 针对所述疾病状



态可以有效地使用化合物 I, 在该疾病状态中期望降低患者的血浆 DPPIV 活性超过 60%, 任选超过 70%, 以及任选超过 80%。特别是, 当给予至少 25 毫克化合物 I 时, 在给药后至少 6 小时、12 小时、18 小时和甚至 24 小时期间, 患者的血浆 DPPIV 活性相对于基线可以降低超过 60%。

[0264] 7. 与吡格列酮联合给药对糖基化血红蛋白的作用

[0265] 通过测定小鼠的糖基化血红蛋白水平, 研究了化合物 I 与吡格列酮联合给药的作用。将雄性 db/db (BKS. Cg-+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>) 小鼠 (6 周龄, CLEA 日本 (东京, 日本)) 分成包括 A 组到 D 组的 4 个组 (每组 n=8)。A 组自由进食 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。B 组自由进食含有 0.03% (w/w) 化合物 I 苯甲酸盐的 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。B 组中化合物 I 的剂量经计算为  $76.4 \pm 8.0$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天。C 组自由进食含有 0.0075% (w/w) 盐酸吡格列酮的 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。组 C 中吡格列酮的剂量经计算为  $15.4 \pm 1.5$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天。D 组自由进食含有 0.03% (w/w) 化合物 I 的苯甲酸盐和 0.0075% (w/w) 盐酸吡格列酮的 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。D 组中化合物 I 的剂量经计算为  $56.5 \pm 3.1$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天, 且吡格列酮的剂量经计算为  $14.1 \pm 0.8$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天。在给予粉末食物的 21 天过程中, 在上述 4 组中粉末食物的服用量没有明显不同。在给予粉末食物 21 天后, 通过在饲养条件下用毛细移液管从小鼠的眶静脉取血样, 并通过基于 HPLC 的方法用 TOSOH 自动化 GHb 分析仪 HLC-723G7 (TOSOH, 日本) 测定糖基化的血红蛋白水平。

[0266] 结果显示在表 1 中。表中的数值意指平均数 (n=8)  $\pm$  标准偏差。

[0267] 表 1

[0268]

组	糖基化的血红蛋白 (%)
A 组 (对照)	$6.2 \pm 0.4$
B 组 (化合物 I)	$5.8 \pm 0.5$
C 组 (吡格列酮)	$5.0 \pm 0.7$
D 组 (化合物 I+ 吡格列酮)	$4.1 \pm 0.6$

[0269] 如表 1 中所示, 化合物 I 与吡格列酮的组合显示了优异的降低糖基化血红蛋白水平的效果。

[0270] 8. 与伏格列波糖联合给药对血浆葡萄糖的作用

[0271] 通过测定小鼠的血浆葡萄糖水平研究了化合物 I 与伏格列波糖联合给药的作用。将雄性 db/db (BKS. Cg-+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>) 小鼠 (6 周龄, CLEA 日本 (东京, 日本)) 分成包括 A 组到 D 组的 4 个组 (每组 n=6)。A 组自由进食 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。B 组自由进食含有 0.03% (w/w) 化合物 I 苯甲酸盐的 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。组 B 中化合物 I 的剂量经计算为  $72.8 \pm 1.8$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天。C 组自由进食含有 0.001% (w/w) 伏格列波糖的 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。组 C 中伏格列波糖的剂量经计算为  $1.8 \pm 0.1$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天。D 组自由进食含有 0.03% (w/w)

化合物 I 的苯甲酸盐和 0.001% (w/w) 伏格列波糖的 CE-2 粉末食物 (CLEA 日本) 21 天。组 D 中化合物 I 的剂量经计算为  $53.8 \pm 3.7$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天, 且伏格列波糖的剂量经计算为  $1.8 \pm 0.1$  (平均值  $\pm$  SD) 毫克 / 千克体重 / 天。在给予粉末食物的 21 天过程中, 在上述 4 组中粉末食物的服用量没有明显不同。在给予粉末食物 21 天后, 通过在饲养条件下用毛细移液管从小鼠的眶静脉取血样, 并用自动分析仪 7080 (日立, 日本) 酶促测定血浆葡萄糖水平。

[0272] 结果显示于表 2 中。表中的数值意指平均数 (n=6)  $\pm$  标准偏差。

[0273] 表 2

[0274]

组	血浆葡萄糖 (mg/dL)
A 组 (对照)	$398.7 \pm 10.5$
D 组 (化合物 I + 伏格列波糖)	$153.5 \pm 18.5$

[0275] 如表 2 中所示, 化合物 I 与伏格列波糖的组合显示了优异的降低血浆葡萄糖水平的效果。

[0276] 对本领域的技术人员明显的是, 在不偏离本发明的精神或范围下, 能够对本发明的化合物、组合物、药剂盒和方法进行各种各样的修改和变化。因此, 打算本发明覆盖了其修改和变化, 条件是它们落入所附权利要求和它们的等同方案的范围内。

早餐后饭后4-小时血浆葡萄糖浓度的分析  
(第1天至第14天)

时间点	安慰剂 (N=11)	25 mg (N=15)	100 mg (N=14)	400 mg (N=15)	所有活性剂 (N=45)
天-1					
n	11	15	14	15	44
平均值(SD)	230.7 (68.57)	235.7 (83.67)	210.6 (52.07)	254.3 (69.57)	234.1 (70.70)
Min, Max	133.6, 357.5	137.2, 371.6	138.6, 301.5	157.5, 385.7	137.2, 385.7
天14实际的					
n	11	15	14	13	42
平均值(SD)	238.9 (81.95)	203.2 (82.61)	173.5 (44.32)	198.6 (58.30)	191.8 (64.22)
Min, Max	149.7, 351.5	100.6, 368.6	115.5, 251.7	131.8, 340.7	100.6, 368.6
天14变化 相对于基线					
n	11	15	14	13	42
平均值(SD)	8.2 (49.20)	-32.5 (22.26)	-37.2 (36.55)	-65.6 (41.85)	-44.3 (36.30)
Min, Max	-65.0, 83.6	-72.7, 11.2	-120.3, 19.5	-172.7, -12.3	-172.7, 19.5
相对于基线					
相对于安慰剂的 变化的差异	-	-39.9 (14.42)	-48.6 (14.71)	-68.3 (15.08)	-52.3 (12.31)
LS平均值(SE)	-	0.008	0.002	<0.001	
P值 <sup>1</sup>					<0.001
P值 <sup>2</sup>					

注：单位是mg/dL

LS平均值=来自ANCOVA的最小二乘平均值，用第-1天值作为协方差 (covariate)。模型包括处理、基线协方差和处理与基线协方差之间的相互作用的影响。

<sup>1</sup>P值来自ANCOVA模型，活性剂量对安慰剂对照，无多重比较调节。

<sup>2</sup>P值来自ANCOVA模型，所有活性剂对安慰剂对照。

图 1

糖基化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 的分析

时间点	安慰剂 (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	所有活性剂 (N = 45)
天-7					
n	11	15	14	15	44
平均值(SD)	7.74 (0.692)	7.87 (1.750)	7.65 (1.208)	8.01 (1.398)	7.85 (1.448)
Min, Max	6.6, 8.7	6.3, 11.1	6.5, 10.0	6.7, 10.9	6.3, 11.1
天15实际的					
n	11	14	14	13	41
平均值(SD)	7.79 (0.991)	7.76 (1.728)	7.25 (1.145)	7.82 (1.438)	7.60 (1.444)
Min, Max	5.9, 9.1	6.1, 11.1	5.6, 9.8	6.5, 10.9	5.6, 11.1
天15变化 相对于基线					
n	11	14	14	13	41
平均值(SD)	0.05 (0.364)	-0.22 (0.316)	-0.40 (0.302)	-0.28 (0.292)	-0.30 (0.306)
Min, Max	-0.8, 0.4	-1.0, 0.4	-1.0, 0.0	-0.8, 0.1	-1.0, 0.4
相对于基线					
相对于安慰剂 的变化的差异	-				
LS平均值(SE)	-	-0.27 (0.129)	-0.45 (0.128)	-0.32 (0.131)	-0.35 (0.108)
P值 <sup>1</sup>		0.044	<0.001	0.018	
P值 <sup>2</sup>					0.002

注：单位是%

LS平均值=来自ANCOVA的最小二乘平均值，用第7天值作为协方差 (covariate)。模型包括处理、基线协方差和处理与基线协方差之间的相互作用的影响。

<sup>1</sup>P值来自ANCOVA模型，活性剂量对安慰剂对照，无多重比较调节。

<sup>2</sup>P值来自ANCOVA模型，所有活性剂对安慰剂对照。

图 2

## 空腹果糖胺的分析

时间点	安慰剂 (N=11)	25 mg (N=15)	100 mg (N=14)	400 mg (N=16)	所有活性剂 (N=45)
天-7					
n	11	15	14	15	44
平均值(SD)	313.8 (49.47)	300.1 (73.58)	289.6 (47.37)	324.9 (73.90)	305.2 (66.66)
Min, Max	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
天15实际的					
n	11	14	14	13	41
平均值(SD)	328.8 (68.27)	310.7 (76.04)	263.9 (42.05)	312.6 (68.13)	295.3 (66.12)
Min, Max	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
天15变化 相对于基线					
n	11	14	14	13	41
平均值(SD)	15.0 (22.78)	6.3 (39.42)	-25.6 (28.35)	-19.9 (26.38)	-12.9 (34.29)
Min, Max	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
相对于基线					
相对于安慰剂 的变化的差异 LS平均值(SE)	-	-9.6 (12.15)	-42.9 (12.24)	-33.2 (12.40)	-28.6 (10.23)
P值 <sup>1</sup>	-	0.433	0.001	0.010	
P值 <sup>2</sup>					0.008

注：单位是%

LS平均值=来自ANCOVA的最小二乘平均值，用第7天值作为协方差 (covariate)。模型包括处理、基线协方差和处理与基线协方差之间的相互作用的影响。

<sup>1</sup>P值来自ANCOVA模型，活性剂量对安慰剂对照，无多重比较调节。

<sup>2</sup>P值来自ANCOVA模型，所有活性剂对安慰剂对照。

图 3

在新诊断的II型糖尿病患者群体中每天1次口服  
给予化合物I 14天后的DPP IV抑制

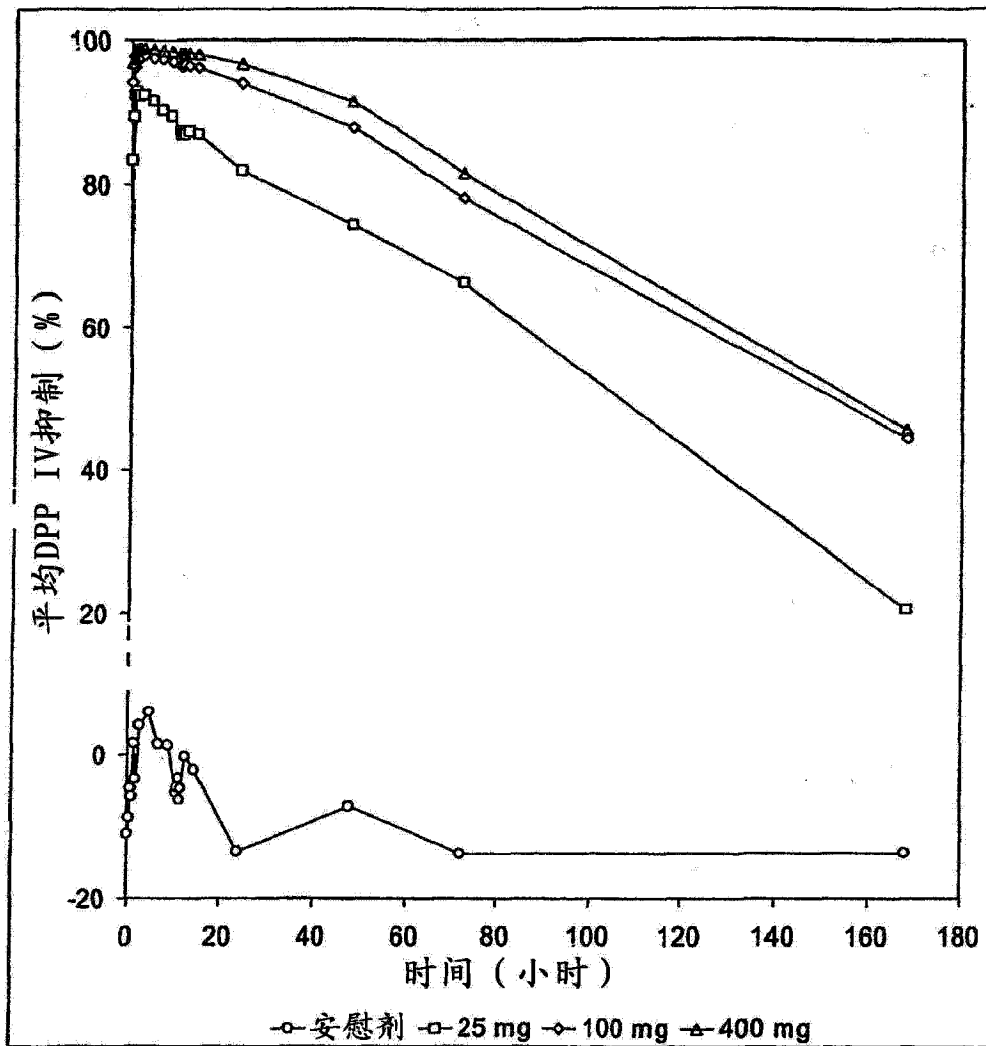


图 4