[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610169919.9

[43] 公开日 2007 年 6 月 13 日

[11] 公开号 CN 1977842A

[22] 申请日 2001.1.19
[21] 申请号 200610169919.9
分案原申请号 01803953.7
[30] 优先权
[32] 2000. 1.21 [33] US [31] 09/489,234
[32] 2000. 7.19 [33] US [31] 09/619,262
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 B·巴尔康 T·E·休斯
D·G·霍姆斯 E·B·维拉豪尔
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 刘金辉 李小梅
权利要求书 1 页 说明书 34 页

[54] 发明名称

含有二肽基肽酶 - IV 抑制剂和抗糖尿病药物的联合形式

[57] 摘要

本发明涉及一种联合形式，其含有二肽基肽酶 - IV(DPP - IV)抑制剂和甲福明或甲福明的可药用盐，所述二肽基肽酶 - IV 抑制剂是游离形式或酸加成盐形式的(S) - 1 - [(3 - 羟基 - 1 - 金刚烷基)氨基]乙酰基 - 2 - 氰基 - 吡咯烷。 本发明还涉及一种包含前述联合形式的药物组合物，以及涉及前述联合形式在制备用于预防、延缓其进展或治疗选自糖尿病、2 型糖尿病、糖耐量减低(IGT)、空腹血糖异常、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖和骨质疏松中的病症的药物中的用途。

1.联合形式，其含有二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂和甲福明或甲福明的可药用盐，所述二肽基肽酶-IV 抑制剂是游离形式或酸加成盐形式的(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷。

2. 根据权利要求 1 的联合形式，其是联合制剂或药物组合物。

3. 根据权利要求 2 的联合形式，其是在预防、延缓其进展或治疗由 DPP-IV 介导的病症中同时、分别或顺序使用的联合制剂。

4. 根据权利要求 3 的联合形式，用于预防、延缓其进展或治疗选自糖尿病、2 型糖尿病、糖耐量减低(IGT)、空腹血糖异常、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖和骨质疏松中的病症。

5. 根据权利要求 3 的联合形式，其包含在商品包装中，并且与之一起包装的还有在预防、延缓其进展或治疗由 DPP-IV 介导的病症中同时、分别或顺序使用的说明书。

6. 根据权利要求 2 的联合形式，其为固定的联合形式。

7. 一种药物组合物，其含有对由 DPP-IV 介导的病症联合治疗有效量的根据权利要求 1-6 中任一项的联合形式和至少一种可药用载体。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的联合形式在制备用于预防、延缓其进展或治疗选自糖尿病、2 型糖尿病、糖耐量减低(IGT)、空腹血糖异常、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖和骨质疏松中的病症的药物中的用途。

含有二肽基肽酶-IV 抑制剂和抗糖尿病药物的联合形式

本申请是 2001 年 1 月 19 日提交的、发明名称为“含有二肽基肽酶-IV 抑制剂的联合形式”的中国发明专利申请的分案申请。

本发明涉及联合形式，例如联合的制剂或药物组合物，其含有二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂和至少一种另外的抗糖尿病化合物，优选选自胰岛素信号传导途径调节剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPases)抑制剂、非小分子模拟化合物和谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂、影响失调的肝脏葡萄糖产生的化合物，例如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制剂、果糖-1，6-二磷酸酶(F-1，6-BPase)抑制剂、糖原磷酸化酶(GP)抑制剂、高血糖素受体拮抗剂和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDHK)抑制剂、胰岛素敏感度增强剂、胰岛素分泌促进剂、α-葡糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、胰岛素和α_2-肾上腺素能拮抗剂，用于在预防、延缓其进展或治疗由二肽基肽酶-IV(DPP-IV)介导的病症、特别是糖尿病、尤其是 2 型糖尿病、糖耐量减低(IGT)、空腹血糖异常、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖和骨质疏松中同时、分别或顺序使用；本发明还涉及该联合形式在制备用于预防、延缓其进展或治疗所述病症的药物制剂中的用途；该联合形式用于哺乳动物的美容疗法以产生有美容益处的体重减轻的用途；预防、延缓其进展或治疗由 DPP-IV 介导的病症的方法；改善温血动物体型（bodily appearance）的方法。

DPP-IV 负责灭活 GLP-1。更具体地讲，DPP-IV 产生 GLP-1 受体拮抗剂并由此缩短对 GLP-1 的生理学响应。GLP-1 是胰腺胰岛素分泌的主要刺激物，对葡萄糖的消耗具有直接的益处。

非胰岛素依赖型糖尿病(2 型糖尿病)的特征是外周胰岛素抗性的增加以及胰岛素分泌的异常。至少已经确认了三种胰岛素分泌的异常：在第一阶段，胰岛素的分泌丧失，在第二阶段，在面临升高的循环葡萄糖水平时，胰岛素迟滞并且不足。已知有多种代谢的、激素的和药理学的物质可以刺

激胰岛素分泌，包括葡萄糖、氨基酸和胃肠肽。糖尿病控制和并发症试验(DCCT)证实血液葡萄糖的降低与糖尿病性微血管并发症的发病减少和进展减慢有关(糖尿病控制和并发症试验研究小组；N. Engl. J. Med. 1993，329，977-986)。IGT 是葡萄糖体内平衡的破坏，与 2 型糖尿病密切相关。这两种病症均会产生很大的大血管疾病的危险性。因此，治疗的焦点之一是在患有 2 型糖尿病、存在空腹血糖异常或 IGT 的个体中优化和潜在地正常化血糖的控制。现有的药物需要进行改进以更好地适应这些治疗挑战。

本发明涉及用于同时、分别或顺序使用的联合形式，其含有游离的或可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的抗糖尿病化合物或所述化合物的可药用盐以及选择性的至少一种可药用载体。

优选抗糖尿病化合物选自胰岛素信号传导途径调节剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPases)抑制剂、非小分子模拟化合物和谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂、影响失调的肝脏葡萄糖产生的化合物，例如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制剂、果糖-1，6-二磷酸酶(F-1，6-BPase)抑制剂、糖原磷酸化酶(GP)抑制剂、高血糖素受体拮抗剂和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDHK)抑制剂、胰岛素敏感度增强剂、胰岛素分泌促进剂、α-葡糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、胰岛素和α_2-肾上腺素能拮抗剂或所述化合物的可药用盐；以及选择性的至少一种可药用载体；用于同时、分别或顺序使用，特别是用于预防、延缓其进展或治疗由 DPP-IV 介导的疾病，特别是糖耐量减低(IGT)、空腹血糖异常、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖和骨质疏松，优选糖尿病、特别是 2 型糖尿病。该联合形式优选是联合的制剂或药物组合物。

DPP-IV 抑制剂可以是肽类的或非肽类的。优选 DPP-IV 抑制剂是非肽类的。

若无另外说明，在本申请中指定为“低级”的有机基团可以含有不超过 7 个、优选不超过 4 个碳原子，如下措辞具有以下给出含义：

卤素优选表示氟、氯或溴。

若无另外说明，低级烷基优选乙基或首选甲基。(C_{1-8})烷基是支链或优选直链的烷基，优选低级烷基，例如甲基或乙基。

低级亚烷基优选亚甲基、亚乙基或亚丙基。它可以是未取代的或被例如羟基取代。

低级烷氧基优选甲氧基或乙氧基。(C_{2-4})烷氧基是例如乙氧基或丙氧基。

环烷基是例如 C_3-C_{12} 环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环癸基；或二环烷基例如二环庚基。环烯基优选 1-环己烯基、2-环己烯基、3-环己烯基、1-环戊烯基或 1-环戊烯基。

(C_{1-3})羟基烷基是例如 3-羟基丙基、1-羟基乙基或羟基甲基。

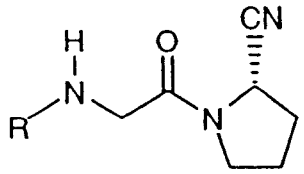
未取代的或被一个或两个低级烷基取代的 C_4-C_6-亚烷基亚氨基是例如吡咯烷基、甲基吡咯烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、2-甲基-1-哌啶基或六亚甲基亚氨基。优选 C_4-C_6-亚烷基亚氨基是 1-哌啶基。

选择性地按照以上定义被取代的[3.1.1]二环碳环部分优选是选择性地在 6 位被甲基二取代的二环[3.1.1]庚-2-基或选择性地被一个在 2 位的甲基和两个在 6 位的甲基三取代的二环[3.1.1]庚-3-基。选择性地按照以上定义被取代的[2.2.1]二环碳环部分优选是二环[2.2.1]庚-2-基。

芳基包括优选 6 至 12 个碳原子，可以是例如苯基、甲苯基或萘基，所有这些基团均可以被例如低级烷基或卤素取代。

术语“杂芳基”是指芳香族杂环基团，选自例如吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、吖庚因基、4-哌啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砜、硫代吗啉基砜、1，3-二氧戊环基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢苯并异噻唑基、二氢异氮茚基、二氢喹唑啉基和四氢喹唑啉基。

优选的DPP-IV抑制剂是式(I)所示的N-(N'-取代的甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷



(I)

其中 R 是:

a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$-，其中

R_1 是选择性地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、氰基或硝基单取代或彼此独立地二取代的吡啶基或嘧啶基部分；或选择性地被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代或彼此独立地二取代的苯基；

R_{1a} 是氢或(C_{1-8})烷基；和

m 是 2 或 3;

b) 选择性地在 1 位被(C_{1-3})羟基烷基单取代的(C_{3-12})环烷基;

c) $R_2(CH_2)_n$-，其中

R_2 是选择性地被低级烷基、低级烷氧基、卤素或选择性地在苯环上被羟基甲基单取代的苯硫基单取代或彼此独立地二取代或彼此独立地三取代的苯基；或是(C_{1-8})烷基；选择性地被(C_{1-8})烷基单取代或多取代的[3.1.1]二环碳环部分；选择性地被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代或彼此独立地二取代的吡啶基或萘基部分；环己烯或金刚烷基；和

n 是 1 至 3；或者

R_2 是选择性地被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代或彼此独立地二取代的苯氧基;

n 是 2 或 3;

d) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$-，其中各 R_3 彼此独立地是选择性地被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代或彼此独立地二取代的苯基;

e) $R_4(CH_2)_p$-，其中 R_4 是 2-氧代吡咯烷基或(C_{2-4})烷氧基，p 是 2 至 4;

f) 选择性地在 1 位被(C_{1-3})羟基烷基单取代的异丙基;

g) R^5，其中 R^5 是：二氢化茚基；选择性地被苄基取代的吡咯烷基或哌啶基部分；选择性地被(C_{1-8})烷基单取代或多取代的[2.2.1]-或[3.1.1]二环碳环部分；金刚烷基；或选择性地被羟基、羟基甲基或选择性地被低级烷

基、低级烷氧基或卤素单取代或彼此独立地二取代的苯基单取代或彼此独立地多取代的(C_{1-8})烷基;

h) 取代的金刚烷基;

其游离的形式或酸加成盐的形式。

在本发明的一个优选的实施方案中，N-(N'-取代的甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷由式(I)所表示，其中

R 是 $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$-，其中

R_1 是选择性地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、氰基或硝基单取代或彼此独立地二取代的吡啶基或嘧啶基部分；或选择性地被低级烷基、低级烷氧基或卤素单取代或彼此独立地二取代的苯基;

R_{1a} 是氢或(C_{1-8})烷基；和

m 是 2 或 3;

其游离的形式或酸加成盐的形式。

更优选 N-(N'-取代的甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷由式(I)所表示，其中

R 是 $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$-，其中

R_1 是选择性地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、三氟甲基、氰基或硝基单取代或彼此独立地二取代的吡啶基部分;

R_{1a} 是氢或(C_{1-8})烷基；和

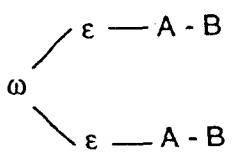
m 是 2 或 3;

其游离的形式或酸加成盐的形式。

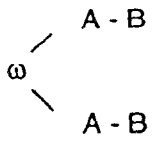
首选式 I 的 N-(N'-取代的甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷是(S)-1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基-氨基乙酰基}-2-氰基-吡咯烷(DPP728)或(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷(LAF237)。

在另一个优选的实施方案中，DPP-IV 抑制剂选自式 II、III、IV 和 V 的化合物:

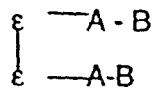
A-B (式 II，G1 和 G2 组)



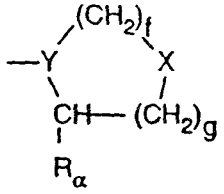
(式 III，G3 组)



(式 IV，G3 组)和



(式 V，G3 组)

其中 B 是 

f 是 1 或 2;

g 是 0、1 或 2;

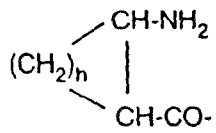
X 是 CH_2、O、S、SO、SO_2、NH 或 $NR\alpha_1$，其中 $R\alpha_1$ 是低级烷基(C_1-C_6);

-Y 是-N、-CH 或-C= (当 A 的-CO 基团被-CH=或-CF=代替时);

Rα是 H、CN、CHO、$B(OH)_2$、PO_3H 或其酯、CC-$R\alpha_7$ 或 CH=N-$R\alpha_8$，其中 $R\alpha_7$ 是 H、F、低级烷基(C_1-C_6)、CN、NO_2、$OR\alpha_9$、$CO_2R\alpha_9$ 或 $COR\alpha_9$; $R\alpha_9$ 是低级烷基(C_1-C_6); $R\alpha_8$ 是 Ph、OH、$OR\alpha_9$、$OCOR\alpha_9$ 或 OBn; A 与 Y 相连;

其中，对于 G1 组的化合物

(a) 当 Rα是 H 时，A 是从带有环脂族侧链的α-氨基酸衍生的α-氨基-酰基或是如下通式的β-氨基-酰基

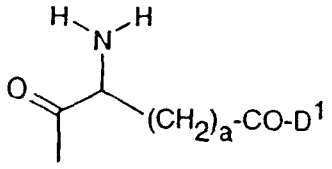
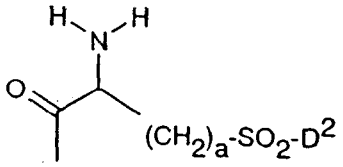


其中 h 是 1 至 6，上述两种情况中的环可以选择性地带有不饱和键和/或杂原子取代;

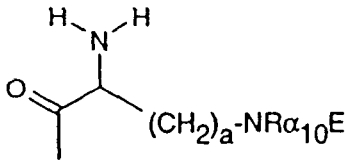
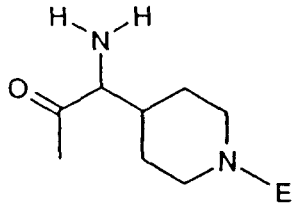
(b) 当 Rα是 CN、CC-$R\alpha_7$ 或 CH=N-$R\alpha_8$ 时，A 如(a)中所定义，并且还可以从任何带有亲脂性侧链的 L-α-氨基酸衍生得到;

(c) 当 Rα是 CHO 或 $B(OH)_2$ 时，A 是(a)中所定义的β-氨基-酰基;

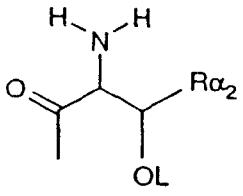
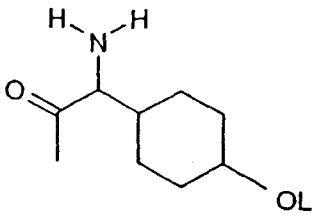
对于 G2 组的化合物，Rα是 H、CN、C=C-Rα$_7$或-CH=N-Rα$_8$并且 A 是

(i)  或 

其中 a 是 1-5; D^{1}是-G-(CH$_2$)$_b$-(Rα$_4$)$_q$-Rα$_3$; G 是 O、NH 或 NMe; b 是 0-12; q 是 0-5; D^{2}是 D^{1}但 G≠O; Rα$_4$是 Z-NH-(CH$_2$)$_c$-或 NH-Z-(CH$_2$)$_c$-，其中 c 是 1-12 并且 Z 是 CO、CH$_2$或 SO$_2$; Rα$_3$是 CO$_2$H 或其酯、CONH$_2$、CONHNH$_2$、CONRα$_5$Rα$_6$、CONHNRα$_5$Rα$_6$、PO$_3$H 或其酯、SO$_3$H、SO$_2$NH$_2$、SO$_2$NRα$_5$Rα$_6$、OH、ORα$_5$、取代或未取代的芳基或杂芳基、NH$_2$、NRα$_5$Rα$_6$、NHCO$_2$Rα$_5$、NHSO$_2$NRα$_5$Rα$_6$、NHCORα$_5$、NH-SO$_2$Rα$_5$、NH-CH(: NRα$_5$)NRα$_5$Rα$_6$、NHCONHRα$_5$Rα$_6$、糖、CO-氨基糖、NHCO-氨基糖或-NHCS-氨基糖; Rα$_5$和 Rα$_6$彼此独立地选自 H 和最多 8 个原子的低级烷基、氟烷基和环烷基和最多 11 个原子的芳基、杂芳基和烷基杂芳基，或者 Rα$_5$和 Rα$_6$可以合在一起形成链(C$_3$-C$_8$); 或是

(ii)  或 

其中 Rα$_{10}$是 H 或 Me，环中可以含有多个杂原子，E 是 J-(CH$_2$)$_b$-(Rα$_4$)$_q$-Rα$_3$，J =CO、CH$_2$或 SO$_2$，并且 a、b、q、Rα$_3$和 Rα$_4$如(i)中所定义; 或是

(iii)  或 

其中 Rα$_2$是 H 或 Me，环中可以含有一个或多个杂原子，L 是(CH$_2$)$_d$-(CO)$_r$-(CH$_2$)$_b$-(Rα$_4$)$_q$-Rα$_3$或(CH$_2$)$_e$-NRα$_{10}$-(CH$_2$)$_b$-(Rα$_4$)$_q$-Rα$_3$，其中 r 是 0 或 1，d 是 0-4，e 是 2-4，并且 b、q、Rα$_3$和 Rα$_4$如(i)中所定义;

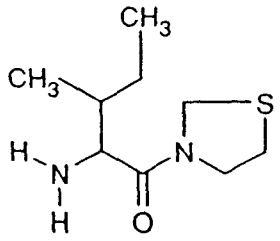
对于 G3 组化合物，各 B 可以具有以上关于它所定义的任何含义，各 A 可

以选自以上 G2 组的结构式(i)、(ii)或(iii)中的任意一个，但 A 残基中的末端基团 $R\alpha_3$ 被共享的基团-ε-ω-ε-或-ε-ε-或-ω-代替，并且ε和ω彼此独立地选自 CH_2、O、NH、CO、S、SO_2、Ph 和 NHMe;

其中，在 G2 和 G3 组中，至少有一个在链中的 CH_2 基团可以被其生物电子等排体（bioisostere）所代替，或者在 G1、G2 或 G3 组化合物中将 A 和 B 相连的酰胺基团或是 G2 或 G3 组化合物中的 A 的侧链中的任何酰胺基团均可以被酰胺生物电子等排体代替，

其游离的形式或酸加成盐的形式。

在另一个优选的实施方案中，DPP-IV 抑制剂是式 VI 的化合物



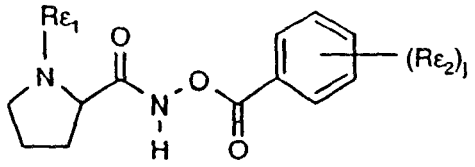
(VI)

其游离的形式或酸加成盐的形式。

在每种情况下，DPP-IV 抑制剂概括性地和具体地公开于 WO 98/19998、DE 19616486 A1、WO 00/34241 和 WO 95/15309，特别是化合物权利要求和实施例的最终产物中，最终产物的主题、药物制剂以及权利要求均引入本申请作为对这些专利公开的参考。DPP728 和 LAF237 分别具体公开于 WO 98/19998 的实施例 3 和 WO 00/34241 的实施例 1。式 VI 的 DPP-IV 抑制剂(见上)具体记载于《糖尿病》（Diabetes），1998，47，1253-1258。DPP728 可以按照 WO 98/19998 第 20 页中的描述配制。

在另一个优选的实施方案中，DPP-IV 抑制剂是 N-肽基-O-芳酰基羟基胺或其可药用盐。芳酰基是例如萘基羰基或未取代的或被例如低级烷氧基、低级烷基、卤素或优选硝基单取代或二取代的苯甲酰基。肽基部分含有优选两个α-氨基酸，例如甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸或脯氨酸，其中直接与羟基胺氮原子相连的氨基酸优选是脯氨酸。

优选 N-肽基-O-芳酰基羟基胺是式 VII 的化合物或其可药用盐



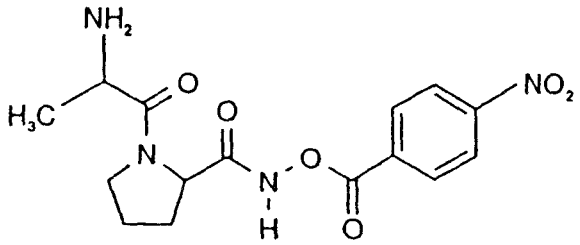
(VII)

其中 j 是 0、1 或 2;

$R\varepsilon_1$ 表示天然氨基酸的侧链; 和

$R\varepsilon_2$ 表示低级烷氧基、低级烷基、卤素或硝基。

在本发明的一个非常优选的实施方案中,N-肽基-O-芳酰基羟基胺是式 VIIa 化合物



(VIIa)

或其可药用盐。

例如式 VII 或 VIIa 的 N-肽基-O-芳酰基羟基胺及其制备方法记载于 H. U. Demuth 等,《酶抑制杂志》(J. Enzyme Inhibition)1988, Vol.2, 129-142 页, 特别是 130-132 页。

"PTPase 抑制剂" 的例子包括但不仅限于美国专利号 6, 057, 316、美国专利号 6, 001, 867、WO99/58518、WO99/58522、WO99/46268、WO99/46267、WO99/46244、WO99/46237、WO99/46236、WO99/15529 以及 Poucheret 等人在《分子细胞生物化学》(Mol. Cell Biochem.)1998, 188, 73-80 中所记载的那些。

"非小分子模拟化合物" 的例子包括但不仅限于《科学》(Science) 1999, 284; 974-97 中所记载的那些, 特别是 L-783、281, 以及 WO 99/58127 中所记载的那些, 特别是 CLX-901。

"GFAT 抑制剂" 的例子包括但不仅限于《分子细胞内分泌学》(Mol. Cell. Endocrinol.) 1997, 135 (1), 67-77 中所公开的那些。

本文中所用的术语"G6Pase 抑制剂" 是指可以通过降低或抑制 G6Pase

的活性而减少或抑制肝脏葡糖异生的化合物或组合物。该化合物的例子公开于 WO00/14090、WO99/40062、WO98/40385、EP682024 和 Diabetes，1998，47，1630-1636。

本文中所用的术语“F-1，6-BPase 抑制剂”是指可以通过降低或抑制 F-1，6-BPase 的活性而减少或抑制肝脏葡糖异生的化合物或组合物。该化合物的例子公开于 WO00/14095、WO99/47549、WO98/39344、WO98/39343 和 WO98/39342。

本文中所用的术语“GP 抑制剂”是指可以通过降低或抑制 GP 的活性而减少或抑制肝脏葡糖异生的化合物或组合物。该化合物的例子公开于 EP978279、美国专利号 5998463、WO99/26659、EP846464、WO97/31901、WO96/39384、WO9639385，特别是 Proc. Natl. Acad Sci USA 1998，95，1776-1781 中记载的 CP-91149。

本文中所用的术语“高血糖素受体拮抗剂”尤其涉及 WO98/04528 中记载的化合物、特别是 BAY27-9955，《生物有机医药化学快报》（Bioorg Med. Chem. Lett）1992，2，915-918 中记载的化合物、特别是 CP-99，711，《医药化学杂志》（J. Med. Chem.）1998，41，5150-5157 中记载的化合物、特别是 NNC 92-1687 和《生物化学杂志》（J. Biol Chem.）1999，274；8694-8697 中记载的化合物、特别是 L-168，049，以及 US5，880，139、WO99/01423、US5，776，954、WO98/22109、WO98/22108、WO98/21957 和 WO97/16442 中所公开的化合物。

本文中所用的术语“PEPCK 抑制剂”是指可以通过降低或抑制 PEPCK 的活性而减少或抑制肝脏葡糖异生的化合物或组合物。该化合物的例子公开于美国专利号 6，030，837 和《分子生物糖尿病学》（Mol. Biol. Diabetes），1994，2，283-99。

本文中所用的术语“PDHK 抑制剂”是指丙酮酸脱氢酶激酶的抑制剂，包括但不仅限于 Aicher 等人记载于 J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746 中的化合物。

本文中所用的术语“胰岛素敏感度增强剂”是指可以增强组织对胰岛素的敏感度的各种药理学活性化合物。胰岛素敏感度增强剂包括例如

GSK-3 的抑制剂、视网膜样 X 受体(RXR)激动剂、β-3 AR 激动剂、UCP 激动剂、抗糖尿病的噻唑烷二酮类(格列酮类（glitazone）)、非格列酮类型 PPARγ激动剂、双重 PPARγ/PPARα激动剂、抗糖尿病的含钒化合物和双胍，例如甲福明。

胰岛素敏感度增强剂优选选自抗糖尿病的噻唑烷二酮类、抗糖尿病的含钒化合物和甲福明。

在一个优选的实施方案中，胰岛素敏感度增强剂是甲福明。

“GSK-3 抑制剂”的例子包括但不仅限于 WO00/21927 和 WO97/41854 中所公开的那些。

“RXR 激动剂”是指当与 RXR 同源二聚体或异源二聚体混合时，用本领域技术人员已知的检测法测定，可以增强 RXR 的转录调节活性的化合物或组合物，所述检测方法包括但不仅限于美国专利号 4，981，784、5，071，773、5，298，429、5，506，102、WO89/05355、WO91/06677、WO92/05447、WO93/11235、WO95/18380、PCT/US93/04399、PCT/US94/03795 和 CA2，034，220 中描述或公开的“共转染”或“顺-反”分析法，这些专利和专利申请引入本文作为参考。其包括但不仅限于相对于 RAR 可以优先激活 RXR 的化合物(即 RXR 特异性激动剂)以及可以同时激活 RXR 和 RAR 的化合物(即全激动剂)。它还包括可以在某些细胞中激活 RXR 但在其它细胞中则不能的化合物(即部分激动剂)。以下文章、专利和专利申请中所公开或记载的具有 RXR 激动剂活性的化合物引入本文作为参考：美国专利号 5，399，586 和 5，466，861、WO96/05165、PCT/US95/16842、PCT/US95/16695、PCT/US93/10094、WO94/15901、PCT/US92/11214、WO93/11755、PCT/US93/10166、PCT/US93/10204、WO94/15902、PCT/US93/03944、WO93/21146、临时申请 60，004，897 和 60，009，884、Boehm 等，J. Med. Chem. 38(16): 3146-3155，1994、Boehm 等，J. Med. Chem. 37(18): 2930-2941，1994、Antras 等，J. Biol. Chem. 266: 1157-1161 (1991)、Salazar-Olivo 等，《生物化学和生物物理学研究公报》（Biochem. Biophys. Res. Commun.）204: 157-263(1994)和 Safanova，Mol. Cell. Endocrin. 104: 201-211(1994)。RXR 特异性激动剂包括但不仅限于 LG

100268(即 2-[1-(3，5，5，8，8-五甲基-5，6，7，8-四氢-2-萘基)-环丙基]吡啶-5-甲酸)和 LGD 1069(即 4-[(3，5，5，8，8-五甲基-5，6，7，8-四氢-2-萘基)-2-羰基]-苯甲酸)及其类似物、衍生物和可药用盐。LG 100268 和 LGD 1069 的结构和合成方法公开于 Boehm 等，J. Med. Chem. 38(16): 3146-3155，1994，该文献引入本文作为参考。全激动剂包括但不仅限于 ALRT 1057(即 9-顺视黄酸)及其类似物、衍生物和可药用盐。

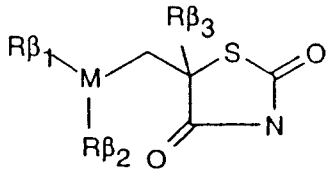
“β-3 AR 激动剂”的例子包括但不仅限于 CL-316，243 (Lederle Laboratories)和 WO99/29672、WO98/32753、WO98/20005、WO98/09625、WO97/46556、WO97/37646 和美国专利号 5，705，515 中所公开的那些。

本文中所用的术语“UCP 激动剂”是指 UCP-1、优选 UCP-2、更优选 UCP-3 的激动剂。UCP 公开于 Vidal-Puig 等，Biochem. Biophys. Res. Commun.，Vol. 235 (1) 79-82 页(1997)。所述激动剂是可以增加 UCP 活性的化合物或组合物。

抗糖尿病的噻唑烷二酮(格列酮)是例如(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-吲哚基)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-萘基磺酰基)-噻唑烷-2，4-二酮(AY-31637)、二{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-(2，3-二氢吲哚-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-苯基磺酰基)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（rosiglitazone）)、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)、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(曲格列酮)、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)-苯并噁唑-5-基]-甲基}噻唑烷-2，4-二酮(T-174)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)。

优选抗糖尿病的噻唑烷二酮是式 VIII 化合物或其可药用盐



(VIII)

其中

M 表示萘基、苯并噁唑基、二氢苯并吡喃基、吲哚、苯基(选择性地被卤素取代)或苯乙炔基(选择性地被卤素取代);

$R\beta_1$ 表示卤素或基团-$QR\beta_4$，其中

Q 可以是氧、低级亚烷基、羰基或-NH-，

$R\beta_4$ 是

萘基;

未取代的或被 2，4-二氧代-5-噻唑烷基取代的苯基；或

未取代的或被如下基团取代的低级烷基或羟基低级烷基:

a) 吲哚或 2，3-二氢吲哚，

b) 吡啶基、低级烷基-吡啶基、N-低级烷基-N-吡啶基氨基或卤代苯基，

c) 未取代的或被羟基和低级烷基取代的二氢苯并吡喃基，

d) 被低级烷基和苯基取代的噁唑基，

e) 未取代的或被低级烷基取代的环烷基，或

f) 芳基环烷基羰基;

$R\beta_2$ 表示氢或三氟甲基苯基-低级烷基氨基甲酰基；和

$R\beta_3$ 表示氢或芳基磺酰基。

优选式 VIII 的化合物选自(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(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-吲哚基)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-萘基磺酰基)-噻唑烷-2，4-二酮(AY-31637)、二{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-(2，3-二氢吲哚-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-苯基磺酰基)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-[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)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)或其可药用盐。

更优选式 VIII 的化合物选自 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)和 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(曲格列酮)、MCC555、T-174 和 KRP297，特别是罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮或其可药用盐。

格列酮化合物 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，EP 0193256A1)、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，EP 0306228A1)、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(曲格列酮,EP 0139421)、(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，EP 0207605B1)、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，JP 10087641-A)、5-[6-(2-氟-苄氧基)萘-2-基甲基]噻唑烷-2，4-二酮(MCC555，EP 0604983B1)、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，EP 0332332)、5-(2-萘基磺酰基)-噻唑烷-2，4-二酮(AY31637、US 4，997，948)、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、US 4，287，200)分别概括性地和具体地公开于各物质后的括号内所引用的文献中，特别是化合物权利要求和实施例的最终产物中，最终产物的主题、药物制剂以及权利要求均引入本申请作为对这些专利公开的参考。DRF2189 和 5-{[4-(2-(2，3-二氢吲哚-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑烷-2，4-二酮的制备记载于 B.B.Lohray 等，J. Med. Chem. 1998，41，1619-1630；1627 和 1628 页的实施例 2d 和 3g。5-[3-(4-氯苯基])-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)-噻唑烷-2，4-二酮和本文中所提到的其中 A 是苯乙炔基的其它化合物可以按照 J.Wrobel 等，J. Med. Chem. 1998，41，1084-1091 中公开的方法制备。

具体地讲，MCC555 可以按照 EP 0604983 B1 第 49 页第 30-45 行的描述配制；恩格列酮可以按照 EP 0207605 B1 第 6 页第 52 行至第 7 页第 6 行的描述或按照与第 24 页的实施例 27 或 28 类似的方法配制；达格列酮和 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)可以按照 EP 0332332 B1 的第 8 页第 42-54 行的描述配制。AY-31637 可以按照 US 4，997，948 第 4 栏 32-51 行的描述给药，罗格列酮可以按照 EP 0306228 A1 第 9 页第 32-40 行的描述给药，后者优选其马来酸盐的形式。罗格列酮可以其用例如商标 AVANDIA™ 销售的形式给药。曲格列酮可以其用例如商标 ReZulin™、PRELAY™、ROMOZIN™(在英国)或 NOSCAL™(在日本)销售的形式给药。吡格列酮可以按照 EP 0193256 A1 的实施例 2 中的描述给药，优选以单盐酸盐的形式给药。根据具体患者的需要，可将吡格列酮以其用商标 ACTOS™ 销售的形式给药。环格列酮可以按照 US 4，287，200 的实施例 13 的描述进行配制。

非格列酮类的 PPARγ激动剂是 N-(2-苯甲酰基苯基)-L-酪氨酸类似物，例如 GI-262570 和 JTT501。

本文中所用的术语“双重 PPARγ/PPARα激动剂”是指同时是 PPARγ和 PPARα激动剂的化合物。优选的双重 PPARγ/PPARα激动剂是ω-[(氧代喹唑啉基烷氧基)苯基]链烷酸酯及其类似物，特别是记载于 WO 99/08501 的化合物 DRF-554158 和 Fukui 记载于 Diabetes，2000，49(5)，759-767 的化合物 NC2100。

优选含钒的抗糖尿病化合物是二齿单质子螯合剂的生理可接受的钒配合物，其中所述的螯合剂是α-羟基吡喃酮或α-羟基吡啶酮，特别是 US 5，866，563 的实施例中所公开的那些(其实施例引入本文作为参考)或其可药用盐。

甲福明(二甲双胍)及其盐酸盐的制备是本领域已知的，首先由 Emil A. Werner 和 James Bell 公开于《化学会志》（J. Chem. Soc.）121，1922，1790-1794。甲福明可以其用例如商标 GLUCOPHAGE™ 销售的形式给药。

胰岛素分泌促进剂是具有促进胰腺β-细胞分泌胰岛素的特性的药理学活性成分。胰岛素分泌促进剂的例子包括高血糖素受体拮抗剂(见上)、磺酰基脲衍生物、肠促胰岛素激素、特别是胰高血糖素类肽-1(GLP-1)或 GLP-1 激动剂、β细胞咪唑啉受体拮抗剂和短效胰岛素促分泌剂，例如抗糖尿病的苯乙酸衍生物、抗糖尿病的 D-苯丙氨酸衍生物和 T. Page 等在《英国药理学杂志》（Br. J. Pharmacol.）1997，122，1464-1468 中所记载的 BTS 67582。

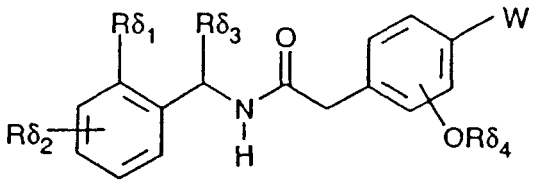
磺酰基脲衍生物是例如格列派特、格列苯脲、格列本脲、醋酸己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氨磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲或甲磺环己脲；优选格列美脲或格列齐特。甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、格列波脲、格列喹酮、格列派特和格列美脲分别可以其用商标 RASTINON HOECHST™、AZUGLUCON™、DIAMICRON™、GLUBORID™、GLURENORM™、PRO-DIABAN™ 和 AMARYL™ 销售的形式给药。

GLP-1 是一种促胰岛素蛋白，其记载于例如 W.E.Schmidt 等，《糖尿病理学》（Diabetologia）28，1985，704-707 和 US 5，705，483。本文中所用的术语“GLP-1 激动剂”是指 GLP-1(7-36)NH_2 的变体和类似物，其具体公开于 US 5，120，712、US 5，118，666、US 5，512，549、WO 91/11457 和 C. Orskov 等，J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826。术语“GLP-1 激动剂”包括化合物例如 GLP-1(7-37)，在该化合物中，Arg^{36} 的羧基-末端酰胺功能基被 GLP-1(7-36)NH_2 分子第 37 位的 Gly 代替，其变体和类似物包括 GLN^9-GLP-1(7-37)、D-GLN^9-GLP-1(7-37)、乙酰基 LYS^9-GLP-1(7-37)、

LYS[18]-GLP-1(7-37)和尤其是 GLP-1(7-37)OH、VAL[8]-GLP-1(7-37)、GLY[8]-GLP-1(7-37)、THR[8]-GLP-1(7-37)、MET[8]-GLP-1(7-37)和 4-咪唑丙酰基-GLP-1。还特别优选 Greig 等人记载于 Diabetologia 1999，42，45-50 中的 GLP 激动剂类似物 exendin-4。

本文中所用的术语“β细胞咪唑啉受体拮抗剂”是指 WO 00/78726 以及 Wang 等，J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996；278；82-89 中所记载的化合物，例如 PMS 812。

抗糖尿病的苯乙酸衍生物优选式 IX 的化合物或其可药用盐



(IX)

其中

$R\delta_1$ 是未取代的或被 C_1-C_3 烷基单取代或二取代的直链 C_4-C_6 亚烷基亚氨基；

$R\delta_2$ 是氢、卤素、甲基或甲氧基；

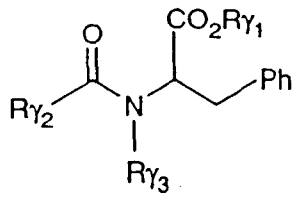
$R\delta_3$ 是氢、C_1-C_7 烷基或未取代的或被卤素、甲基或甲氧基取代的苯基；

$R\delta_4$ 是氢、烯丙基、乙酰基或丙酰基或未取代的或被苯基取代的 C_1-C_3 烷基；

W 是甲基、羟基甲基、甲酰基、羧基；或含有 2 至最多 5 个(包括 5 个)碳原子的烷氧基羰基，其中烷氧基的烷基部分是未取代的或被苯基取代。

首选式 IX 化合物是瑞格列奈或其可药用盐。

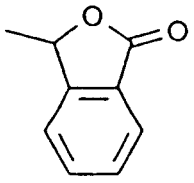
抗糖尿病的 D-苯丙氨酸衍生物优选式 X 化合物或其可药用盐或可以在人或动物体内转化成该化合物的前体



(X)

其中 Ph 表示苯基，

$R\gamma_1$ 选自氢、C_1-C_5 烷基、C_6-C_{12} 芳基、C_6-C_{12} 芳基烷基、



$-CH_2CO_2R\gamma_3$、$-CH(CH_3)-OCO-R\gamma_3$和$-CH_2-OCO-C(CH_3)_3$;

$R\gamma_2$选自C_6-C_{12}芳基、杂芳基、环烷基或环烯基，所有这些基团均可以带有一个或多个取代基；和

$R\gamma_3$选自氢和C_1-C_5烷基，条件是当$R\gamma_1$和$R\gamma_3$均是氢时，则$R\gamma_2$不是取代或未取代的苯基或萘基。

如果$R\gamma_2$表示杂芳基，$R\gamma_2$优选喹啉基、吡啶基或2-苯并呋喃基。

首选抗糖尿病的D-苯丙氨酸衍生物是那格列奈或其可药用盐。

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-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]氨基]-2-氧代乙基}苯甲酸，EP 0147850 A2，特别是61页上的实施例11，和EP 0207331 A1) 分别概括性地和具体地公开于各物质后的括号内所引用的文献中，特别是化合物权利要求和实施例的最终产物中，最终产物的主题、药物制剂以及权利要求均引入本申请作为对这些专利公开的参考。本文中所用的术语那格列奈还包括结晶变型(多晶型)，例如EP 0526171 B1或US 5，488，510中所分别公开的那些，这些专利的主题引入本申请作为参考、特别是权利要求8至10的主题以及关于B-型结晶变型的相应内容。本发明优选使用 B-或 H-型，更优选 H-型。瑞格列奈可以其用例如商标NovoNorm™销售的形式给药。那格列奈可以其用例如商标 STARLIX™销售的形式给药。

α-葡糖苷酶抑制剂是可以抑制小肠α-葡糖苷酶的药理学活性化合物，该酶可以将不能吸收的复合碳水化合物裂解成可吸收的单糖。所述化合物的例子是阿卡波糖、N-(1，3-二羟基-2-丙基)有效醇胺(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"-二脱氧-4"-[(1S)-(1，4，6/5)-4，5，6-三羟基-3-羟基甲基-2-环己烯基氨基}麦芽三糖。阿卡波糖的结构还可表述为 O-4，6-二脱氧-4-{[1S，4R，5S，6S]-4，5，6-三羟基-3-(羟

基甲基)-2-环己烯-1-基]-氨基}-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-O-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-吡喃葡萄糖。阿卡波糖(US 4，062，950 和 EP 0226121)概括性地和具体地公开于括号内所引用的文献中，特别是化合物权利要求和实施例的最终产物中，最终产物的主题、药物制剂以及权利要求均引入本申请作为对这些专利公开的参考。根据具体患者的需要，可将阿卡波糖以其用商标 GLUCOBAY™ 销售的形式给药。米格列醇可以其用商标 DIASTABOL 50™ 销售的形式给药。

α-葡糖苷酶抑制剂优选选自阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。

除 GLP-1 之外的“胃排空抑制剂”的例子包括但不仅限于 J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000，85 (3)，1043-1048 中所公开的那些、特别是 CCK-8，以及《糖尿病护理》（Diabetes Care）1998; 21; 897-893 中公开的那些、特别是糊精及其类似物，例如 Pramlintide。糊精还记载于例如 O. G. Kolterman 等，Diabetologia 39，1996，492-499。

“α_2-肾上腺素能拮抗剂”的例子包括但不仅限于 Diabetes，36，1987，216-220 中记载的咪格列唑。

还包括在所引用的专利文献中所公开的相应的立体异构体以及相应的多晶型，例如结晶变型。

在本发明的一个非常优选的实施方案中，DPP-IV 抑制剂选自(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷和(S)-1-{2-[5-氰基吡啶-2-基]氨基}乙基-氨基乙酰基}-2-氰基-吡咯烷，另外的抗糖尿病化合物选自那格列奈、瑞格列奈、甲福明、罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、格列派特、格列苯脲、格列本脲、醋酸己脲、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或所述化合物的可药用盐。

术语“预防”是指向健康的患者预防性地给药所述的联合形式以防止本文中所描述的病症暴发。此外，术语“预防”还指向处于所要治疗的病症、特别是糖尿病的发病前期的患者预防性地给药所述联合形式。

本文中所用的术语“延缓其进展”是指向处于所要治疗的病症、特别是糖尿病的发病前期并且在该患者中诊断出相应病症的前期形式的患者给

药所述的联合形式，例如联合的制剂或药物组合物。

PTPases 抑制剂、GSK-3 抑制剂、非小分子模拟化合物、GFAT 抑制剂、G6Pase 抑制剂、高血糖素受体拮抗剂、PEPCK 抑制剂、F-1，6-BPase 抑制剂、GP 抑制剂、RXR 激动剂、β-3 AR 激动剂、PDHK 抑制剂、胃排空抑制剂和 UCP 激动剂的制剂的例子公开于本文中在各物质之后所引用的专利和申请中。

用代码号、通用名或商标名确定的活性成分的结构可以从正版的标准纲要“The Merck Index”或数据库例如 Patents International (例如 IMS World Publications)得到。其相应的内容引入本文作为参考。本领域技术人员完全可以确定活性成分，并根据这些参考文献生产并在常规的试验模型中、包括体外和体内，测试药物的适应症和特性。

联合使用的化合物可以以可药用盐的形式存在。如果这些化合物含有例如至少一个碱性中心，则它们可以形成酸加成盐。还可以形成需要的话存在另一个碱性中心的相应的酸加成盐。含有酸性基团(例如 COOH)的化合物还可以与碱形成盐。例如，联合使用的化合物可以以钠盐、马来酸盐、二盐酸盐的形式存在。活性成分或其可药用盐还可以以水合物的形式使用或含有结晶用的其它溶剂。

抗糖尿病的化合物，优选选自胰岛素信号传导途径调节剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPases)抑制剂、非小分子模拟化合物和谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂、影响失调的肝脏葡萄糖产生的化合物，例如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制剂、果糖-1，6－二磷酸酶(F-1，6-BPase)抑制剂、糖原磷酸化酶(GP)抑制剂、高血糖素受体拮抗剂和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDHK)抑制剂、胰岛素敏感度增强剂、胰岛素分泌促进剂、α-葡糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、胰岛素和α_2-肾上腺素能拮抗剂或这些化合物的可药用盐，在下文中将称为本发明的联合配对物。

含有游离的或可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物和选择性的至少一种、即，一种或多种、例如两种可药用载体的同时、分别或顺序使用的联合制剂尤其是“成套的药盒”，它是指

可将各成分(游离的或可药用盐形式的DPP-IV抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物)彼此独立地进行给药或者通过使用不同的含有特定量成分的固定的联合形式进行给药，即在不同的时间点给药或同时给药。因此，药盒中的各部分可以同时给药，或者按照时间顺序交错给药，也就是说将药盒中的各部分在不同的时间点以相同或不同的时间间隔给药。优选对时间间隔进行选择，从而使各部分的联合使用能够在治疗疾病或病症时产生大于单独使用任何一种成分所能达到的效果。优选有至少一种有益效果，例如相互增强游离的或可药用盐形式的DPP-IV抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物的效果、附加的有利效果、较少的副作用、在一种或各成分的非有效剂量下产生联合的治疗效果，以及尤其是协同作用，例如在游离的或可药用盐形式的DPP-IV抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物之间产生大于相加的效果。

由DPP-IV介导的病症、特别是糖尿病、空腹血糖异常和IGT的性质是多因子的。在某些情况下，具有不同作用机制的药物可以联合使用。但是，仅就具有不同作用方式但在类似领域起作用的药物的任何联合形式而论，并不必然能够产生具有有益效果的联合形式。

最令人惊奇的是实验发现联合给药DPP-IV抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物不仅可以产生有益的、特别是协同的治疗效果，而且还会产生由于联合治疗所带来的额外的益处，例如出人意料地延长了效力、治疗的种类更宽以及对于和糖尿病有关的疾病和病症的出人意料的有益效果，例如体重的增加较少。

另一个益处是可以使用较低的按照本发明联合使用的各药物的剂量以降低剂量例如所需的剂量不仅更小而且使用频率也可以更少，或者可用来降低副反应的发生率。这与所治疗的患者的愿望和要求是一致的。

可以通过确定的试验模型、特别是本文中所描述的那些试验模型证实DPP-IV抑制剂、特别是(S)-1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基-氨基乙酰基}-2-氰基-吡咯烷(DPP728)或(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷(LAF237)和至少一种另外的本发明的联合配对物的联合形式可以更有效的预防或治疗由DPP-IV介导的病症、特别是糖尿病、尤其是2

型糖尿病、空腹血糖异常和 IGT。

相关领域的技术人员完全能够选择适宜的动物试验模型以证实在上文中以及下文中指出的治疗适应症和有益效果。药理学活性可以通过例如在小鼠中的体内试验方法或下文中描述的临床研究来证实。

血糖控制的小鼠体内试验

使 ICR-CDI 小鼠(雄性，5 周大，体重：约 20g)禁食 18 小时，然后用作试验对象。将本发明的联合形式以及单独的活性成分悬浮在 0.5% CMC-0.14M 氯化钠缓冲溶液(pH 7.4)中。将所得溶液以固体的体积量向试验对象口服给药。经过预定的时间后，测定相对于对照组血糖减少的百分比。

在患有单独控制饮食不能完全控制的 2 型糖尿病的个体中的临床双盲的、随机的平行组研究

该研究证实了所述的联合制剂或药物组合物的协同作用。对 DPP-IV 介导的病症、特别是 2 型糖尿病的有益效果可以直接通过该研究的结果或通过本领域技术人员已知的对研究设计的改变来测定。

该研究特别适于比较使用本发明的联合配对物的单独疗法和 DPP-IV 抑制剂+这些化合物之一对血糖控制的效果。

该试验选择患有确诊的 2 型糖尿病并且单独控制饮食不能达到接近正常血糖量(HbA_{1C}<6.8%)的个体。在该研究中，在 24 周后测定采用 DPP-IV 单独疗法、用一种本发明的联合配对物的单独疗法以及 DPP-IV+一种本发明的联合配对物的联合疗法所达到的控制血糖的效果，对照接受安慰剂，所有个体均继续与治疗前相同的饮食。血糖控制的衡量是糖尿病治疗终点的有效的替代指标。HbA_{1c}是唯一的评估血糖控制的最可信的衡量标准(D. Goldstein 等，糖尿病患者的血糖测定; Diabetes Care 1995，18 (6)，896-909)，并且是该研究中主要的响应可变参数。由于血红蛋白的糖基化是通过各红细胞在形成时的葡萄糖浓度测定的，因此 HbA_{1c}提供了对前 3 个月的平均血液葡萄糖的评估。

在开始 24 周的双盲治疗之前，在早餐、午餐和晚餐之前向受试者施用 4 周与 DPP-IV 抑制剂例如 DPP728 和 LAF237 匹配的安慰剂以及与一种或多种本发明的联合配对物匹配的安慰剂(第 I 阶段)。例如，如果选用α-葡糖苷酶抑制剂阿卡波糖进行研究，优选将与阿卡波糖匹配的安慰剂在第 I 阶段内与早餐、午餐和晚餐的第一口一起给药。如果选用抗糖尿病的苯乙酸衍生物瑞格列奈进行研究，优选将与瑞格列奈匹配的安慰剂在第 I 阶段内在早餐、午餐和晚餐稍后给药。如果选用抗糖尿病的噻唑烷二酮曲格列酮进行研究，优选将与曲格列酮匹配的安慰剂在第 I 阶段仅和早餐一起给药。如果选用抗糖尿病的 D-苯丙氨酸衍生物那格列奈进行研究，优选将匹配的安慰剂在第 I 阶段的早餐、午餐和晚餐前给药。如果选用甲福明进行研究，优选将匹配的安慰剂在早餐和晚餐前给药。

然后将受试者分成 4 个治疗组按照表 1 至 5 所示进行 24 周的双盲研究(第 II 阶段)，其中选择 DPP728 作为 DPP-IV 抑制剂，并选择包含抗糖尿病的噻唑烷二酮曲格列酮、抗糖尿病的苯乙酸衍生物瑞格列奈、α-葡糖苷酶抑制剂阿卡波糖、抗糖尿病 D-苯丙氨酸衍生物那格列奈或双胍甲福明的一种药物作为联合配对物。

准备施用的联合形式的例子

表 1: DPP728 + 曲格列酮

DPP728 50mg* + 曲格列酮安慰剂**
曲格列酮 600mg** + DPP728 安慰剂*
DPP728 50mg* + 曲格列酮 600mg**
DPP728 安慰剂* + 曲格列酮安慰剂**

* 在早餐、午餐和晚餐前给药;

** 每天一次和早餐一起给药

表 2: DPP728+瑞格列奈

DPP728 50mg* + 瑞格列奈安慰剂*
瑞格列奈 1mg* + DPP728 安慰剂*
DPP728 50mg* + 瑞格列奈 1mg*

DPP728 安慰剂* + 瑞格列奈安慰剂*

* 在早餐、午餐和晚餐前给药

表 3: DPP728 + 阿卡波糖

DPP728 50mg* + 阿卡波糖安慰剂**
阿卡波糖 50mg** + DPP728 安慰剂*
DPP728 50mg* + 阿卡波糖 50mg**
DPP728 安慰剂* + 阿卡波糖安慰剂**

* 在早餐、午餐和晚餐前给药

** 与第一口早餐、午餐和晚餐一起给药

表 4: DPP728 + 那格列奈

那格列奈 120mg* + DPP728 安慰剂*
DPP728 50mg* + 那格列奈安慰剂*
那格列奈 120mg* + DPP728 50mg*
那格列奈安慰剂* + DPP728 安慰剂*

* 在早餐、午餐和晚餐前给药

表 5: DPP728 + 甲福明

甲福明 500mg** + DPP728 安慰剂*
DPP728 50mg* + 甲福明安慰剂**
甲福明 500mg** + DPP728 50mg*
甲福明安慰剂** + DPP728 安慰剂*

* 在早餐、午餐和晚餐前给药

** 在早餐和晚餐前给药

DPP728 片剂含有 50mg 化合物或匹配的安慰剂。那格列奈片剂含有 120mg 化合物或匹配的安慰剂。曲格列酮 200mg 片剂、瑞格列奈 1mg 片剂、阿卡波糖 50mg 片剂和甲福明 500mg 片剂可以购买到并在其外部进行包封以与相应的安慰剂胶囊相匹配。

然后将受试者分成 4 个治疗组按照表 1 所示进行 24 周的双盲研究(第

II 阶段)。每个治疗组随机分配约 170 名受试者。包括对各受试者的探访期在内，总的研究持续时间为 28 周。可以按照本领域已知的方法进行统计学分析。

要求受试者在安排研究探访的当天早晨不要服用研究药物或食用早餐。早晨的服药由现场人员在收集了所有的空腹实验室样品并完成了所有研究程序后进行。在第 I 阶段，安排以 2 周的间隔进行探访，在第 II 阶段，以 4 至 8 周的间隔进行探访。在每次探访时，受试者禁食至少 7 个小时。所有用于实验室评估的血液样品在 7:00AM 和 10:00AM 之间抽取。所有试验均按照本领域已知的方法根据 Good Laboratory Practice 原则进行。

HbA_{1c} 通过高效液相色谱(HPLC)用例子交换法在 Bio-Rad Diamat 分析仪上进行。如果观察到血红蛋白变型或血红蛋白降解峰，使用辅助（back-up）亲和方法。

需要测定的其它参数是空腹血糖(FPG)、空腹类脂(总的、HDL (高密度脂蛋白)-和 LDL (低密度脂蛋白)-胆固醇和甘油三酯)和体重。FPG 可用己糖激酶法测定，如果甘油三酯< 400mg/dL (4.5mmol/1)，LDL-胆固醇可用 Friedewald 公式计算。

可以对上述研究的各种参数进行修改，以优化对本文中提到的具体疾病或适应症的剂量，从而解决在研究过程中的耐受性问题或采用较少的努力就可达到类似或相同的结果。例如，可以在该临床试验中包含不同的受试者人群例如诊断患有 2 型糖尿病并且仅通过饮食控制就可以达到接近正常血糖(HbA_{1c}<6.8%)的个体、患有除糖尿病之外的其它疾病如其它代谢疾病的个体或通过其它标准例如年龄或性别选出的个体；受试者的数量可以减少为例如每个治疗组 70 至 150 人，特别是 100 或 120 人；治疗组(表 1 中示例性地列出的)可以被删除，以进行例如 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物的联合形式和单独使用 DPP-IV 抑制剂的比较研究；安慰剂探访期(第 I 阶段)的期限可以改变，即，可以延长、缩短或删除；探访的程序安排可以延长至例如每 10、12 或 14 周一次；探访的规程、例如用于实验室评估的血液样品必需在 7:00AM 至 10:00AM 之间抽取的规程可以改变；HbA_{1c} 可以通过其它方法测定；或者可以删除一个或多个在上

述研究过程中需要测定的参数，例如 FPG 或空腹类脂或者可以增加对其它参数的测定(见下)。

可以在研究过程中通过例如其它试验测定其它参数。所述的其它试验可以包括分析体液以测定例如以下所列参数的量或值并可用来测定对所施用的活性成分的耐受性：测定血细胞比容和血红蛋白、血小板计数、红细胞计数、总的和差别白细胞计数(嗜碱细胞、嗜酸性细胞、淋巴细胞、单核细胞、区分的嗜中性白细胞和总的嗜中性白细胞)；测定白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸酰胺转移酶(血清谷氨酸丙酮酸转氨酶)、天冬氨酸酰胺转移酶(血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶)、血尿氮或血中的尿素、碳酸氢盐、钙、氯离子、总肌酸磷酸激酶(CPK)、肌酸磷酸激酶肌-脑部分的同功酶(如果 CPK 升高的话)、直接胆红素、肌酸酐、γ-谷氨酰转移酶、乳酸脱氢酶、钾、钠、总胆红素、总蛋白和尿酸；测定受试者尿中的胆红素、葡萄糖、酮、pH、蛋白和比重；测定体重、血压(收缩期和舒张期，就坐 3 分钟后)和桡动脉脉搏(就坐 3 分钟后)。

研究结果表明，本发明的联合形式可用于预防和优选治疗 DPP-IV 介导的病症、特别是 2 型糖尿病。本发明的联合形式还可用于预防和优选治疗由 DPP-IV 介导的其它疾病。

此外，在一系列本文中所公开的联合形式中，使用单个成分时所观察到的副作用出人意料地并没有在使用联合形式时累积。

优选将联合治疗有效量的游离或其可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的药物活性化合物同时或以任何顺序依次给药、分别给药或以固定的联合形式进行给药。

由 DPP-IV 介导的病症优选选自糖尿病、空腹血糖异常、糖耐量减低、代谢性酸中毒、酮体症、关节炎、肥胖和骨质疏松。

特别优选由 DPP-IV 介导的病症是 2 型糖尿病。

本发明的目的之一是提供一种药物组合物，该药物组合物含有对 DPP-IV 介导的病症、特别是糖尿病、尤其是 2 型糖尿病、空腹血糖异常和 IGT 联合治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂(i)或其可药用盐和(ii)至少一种另外的本发明的联合配对物和至少一种可药用载体。

本发明的药物组合物可以按照本身已知的方式制备，并且适于向哺乳动物(温血动物)、包括人进行肠道给药(例如口服或直肠给药)和胃肠外给药，其含有治疗有效量的药理学活性化合物或其与一种或多种可药用载体、特别是适于肠道或胃肠外应用的载体的混合物。

新的药物制剂含有例如约 10%至约 100%、例如 80%或 90%、优选约 20%至约 60%的活性成分。用于肠道或胃肠外给药的本发明药物制剂是例如单位剂量形式的药物制剂，例如糖包衣的片剂、片剂、胶囊或栓剂，以及安瓿。这些制剂以本身已知的方式制备，例如通过常规的混合、制粒、糖包衣、溶解或冷冻干燥的方法。因此，口服使用的药物制剂可以通过将活性成分与固体载体混合，如需要，将得到的混合物制粒，然后，如果需要的话，加入适宜的赋形剂，然后将该混合物或颗粒加工成片剂或糖包衣片的片芯制得。

在该组合物中，组分(i)和(ii)可以以一个联合的单位剂量形式或以两个分别的单位剂量形式一起、相继地或分别地给药。在本发明的一个优选的实施方案中，单位剂量形式是固定的联合形式。在固定的联合形式中，组分(i)和(ii)以单个的盖伦制剂形式例如单个的片剂或单个的输注液给药。

本发明的另一方面涉及含有 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物(均为游离的形式或其可药用盐的形式)的药物组合物在制备用于预防或治疗 DPP-IV 介导的病症、特别是糖尿病、尤其是 2 型糖尿病、空腹血糖异常和 IGT 的药物制剂中的用途。

本发明联合形式中各组分的治疗有效量可以同时给药或以任何顺序依次给药，可将这些成分分别给药或以固定的联合形式给药。例如，本发明的治疗方法可以包括以联合治疗有效量、优选协同有效量、例如对应于本文中所描述的比例的每日剂量同时或以任何顺序依次给药(i)游离或其可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和(ii)至少一种另外的本发明的联合配对物。

相应的活性成分或其可药用盐还可以以水合物的形式使用，或者包含结晶所用的其它溶剂。

此外，术语给药还包括使用可以在体内转化成选择性的抗糖尿病药物的任何抗糖尿病药物的前药。因此应当理解，本发明包括所有这些同时或

交替治疗的方案，术语“给药”也应相应地进行解释。

如果联合形式含有那格列奈，则仅含那格列奈的组合物、特别是药物组合物可以通过如下方法制得，该方法包括：在水的存在下制粒以形成颗粒，将颗粒干燥，然后选择性地将颗粒过筛，例如用丝网过筛。组合物的所有成分均可以在制粒前或制粒的过程中加入。或者，一种或多种成分的全部或一部分可以在制粒步骤完成后加入。例如，所有或一部分抗粘剂(例如二氧化硅)、所有或一部分润滑剂(例如硬脂酸镁)和/或所有或一部分崩解剂(例如交联羧甲基纤维素或其任一种盐)可以在制粒后加入。根据本发明的一个方面，将除硬脂酸镁和胶态二氧化硅之外的所有成分加入制粒机中，它们在随后加入。生产该组合物、特别是药物组合物的过程可以无需粉碎步骤直接进行。本文所用的术语“粉碎”是指涉及研磨或压碎颗粒以减小粒度的任何方法。在生产该组合物、特别是药物组合物时，在制粒步骤和干燥和/或用于将颗粒制成片剂的压片步骤之间可以不进行粉碎。在本发明的一个优选的实施方案中，使用 B 型或 H 型结晶变型的那格列奈。

本发明尤其涉及商业包装，其含有联合治疗有效量的游离或可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物，以及将其用于治疗 DPP-IV 介导的病症、特别是糖尿病、尤其是 2 型糖尿病、空腹血糖异常和 IGT 的说明书。

本发明的另一方面涉及治疗由 DPP-IV 介导的病症、特别是 2 型糖尿病的方法，该方法包括向需要所述治疗的温血动物施用联合治疗有效量的游离或可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物。优选在该治疗方法中，将活性成分单独地或以固定的联合形式同时或以任何顺序依次给药。在所述方法的一个优选的实施方案中，将联合治疗有效量的游离或可药用盐形式的二肽基肽酶 IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物以联合制剂的形式提供。

此外，本发明还提供了治疗糖耐量减低和空腹血糖异常的方法，该方法包括向需要所述治疗的温血动物施用联合治疗有效量的游离或可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物。

此外，本发明还涉及改善哺乳动物体型的方法，该方法包括向所述哺

乳动物、包括人、特别是患有代谢疾病、特别是 2 型糖尿病的人口服给药影响(例如增加或减少)葡萄糖代谢或通过其它机制影响体重有效剂量的本文中所描述的联合制剂或药物组合物，然后重复所述剂量直至出现有美容益处的体重减轻。本文中所描述的所述联合形式还可用于在经历体重增加的人中基于美容的原因预防体重的进一步增加。此外，本发明还涉及本文中所描述的用于改善哺乳动物、特别是人类体型的联合形式，以及所述联合形式用于改善哺乳动物、特别是人类体型的用途。体重过重是发生代谢疾病、特别是 2 型糖尿病的危险因素之一，并且同时也经常是所述代谢疾病、特别是 2 型糖尿病的结果。此外，已知一系列抗糖尿病的药物可以引起体重的增加。因此，患有代谢疾病、特别是 2 型糖尿病的人通常会面临体重过重的问题。因此，可以在患有代谢疾病、特别是 2 型糖尿病的人中产生有美容益处的体重减轻。本文中所描述的联合形式还可用于代替或补充患有 2 型糖尿病的人类患者所服用的抗糖尿病药物，以出于美容的原因预防体重的进一步增加。

所采用的 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物的联合形式的剂量范围取决于本领域技术人员已知的因素，包括温血动物的种类、体重和年龄、所治疗病症的性质和严重程度、给药方式和所采用的具体物质。若无另外说明，优选将 DPP-IV 抑制剂和至少一种另外的本发明的联合配对物每天分成 1 至 4 次给药。

DPP728 或 LAF237 或其可药用盐与至少一种另外的本发明的联合配对物的每日剂量的重量比可以在宽的范围内变化，其具体取决于所治疗的温血动物的需要。

在本发明的一个优选的实施方案中，可以施用如下重量比的 DPP728 或 LAF237 或其可药用盐和一种指定的另外的本发明的联合配对物以产生协同作用:

表 6

PTPases 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
GSK-3 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
G6Pase 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
PEPCK 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
F1，6Bpase 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
GP 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
RXR 激动剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
β-3 AR 激动剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
UCP 激动剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间

在本发明的更优选的实施方案中，可以施用如下重量比的 DPP728 或 LAF237 或其可药用盐和一种指定的另外的本发明的联合配对物以产生各成分的协同作用：

表 7

另外的药理学活性化合物	DPP728 或 LAF237/另外的药理学活性化合物
那格列奈	200：1 和 1：48 之间，优选 12：1 和 1：5 之间，例如 1：1
阿卡波糖	20：1 和 1：24 之间，优选 2：1 和 1：2 之间，例如 1：1
曲格列酮	1：1 和 1：10 之间，优选 1：2 和 1：6 之间，例如 1：4
甲福明	4：1 和 1：60 之间，优选 1：1 和 1：10 之间，例如 1：6
瑞格列奈	100：1 和 15：1 之间，优选 60：1 和 20：1 之间，例如 50：1
PTPases 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
GSK-3 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
G6Pase 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
PEPCK 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
F1，6Bpase 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
GP 抑制剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
RXR 激动剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
β-3 AR 激动剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间
UCP 激动剂	200：1 和 1：50 之间，优选 100：1 和 1：25 之间

如果温血动物是体重约为 70kg 的人，至少一种另外的药理学活性化合物的剂量优选如下：

表 8

药理学活性化合物	优选的剂量	首选的剂量
阿卡波糖	约 50 至 600mg/天	约 150 至 300mg/天
AD-5075	约 0.1 至 2500mg/天	约 1 至 1000mg/天
AY-31637	约 0.5 至 200mg/kg 患者体重/天	2.5 至 100mg/kg 患者体重/天
环格列酮	约 0.25 至 200mg/kg 患者体重/天	约 0.5 至 50mg/kg 患者体重/天
达格列酮	约 0.05 至 50mg/kg 患者体重/天	约 0.05 至 5mg/kg 患者体重/天
DN-108	约 0.25 至 200mg/kg 患者体重/天	约 5 至 100mg/kg 患者体重/天
DPP728	约 25 至 1000mg/天	约 150 至 300mg/天
恩格列酮	约 0.05 至 50mg/kg 患者体重/天	约 0.05 至 5mg/kg 患者体重/天
格列本脲	约 0.1 至 25mg/天	约 1.75 至 10.5mg/天
格列波脲	约 5 至 150mg/天	约 12.5 至 75mg/天
格列齐特	约 20 至 480mg/天	约 80 至 240mg/天
格列美脲	约 0.25 至 12mg/天	约 1 至 6mg/天
格列喹酮	约 5 至 250mg/天	约 30 至 120mg/天
格列派特	约 0.5 至 25mg/天	约 2 至 16mg/天
肠促胰岛素激素类 GLP-1	约 20 至约 100μg/天	
KRP297	约 0.1 至 2500mg/天	约 1 至 1000mg/天
MCC555	约 0.1 至 2000mg/天	约 0.5 至 100mg/天
甲福明	约 250 至 1500mg/天	约 500 至 1250，例如 1000mg/天
米格列醇	约 50 至 500mg/天	约 100 至 300mg/天
那格列奈	约 5 至 1200mg/天	约 25 至 800mg/天
吡格列酮	约 0.1 至 1000mg/天	约 10 至 150，例如 15、30、45 或 90mg/天
瑞格列奈	约 0.5 至 16mg/天	约 1 至 8mg/天
罗格列酮	约 0.1 至 500mg/天	约 1 至 20，例如 1、2、4 或 8mg/天

T-174	约 0.1 至 2500mg/天	约 1 至 1000mg/天
甲苯磺丁脲	约 250 至 3000mg/天	约 1000 至 2000mg/天
曲格列酮	约 0.1 至 2000mg/天	约 50 至 1000，例如 100、200、400、600 或 800mg/天
5-[3-(4-氯苯基])-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)-噻唑烷-2，4-二酮	约 0.1 至 2500mg/天	约 1 至 1000mg/天
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	约 0.1 至 2500mg/天	约 1 至 1000mg/天
式 I 的 N-(N'-取代的甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷	约 0.1 至 250mg/kg 患者体重/天	约 1 至 100mg/kg 患者体重/天

以下实施例举例说明以上描述的发明；但是，它们并不以任何方式限定本发明的范围。

实施例 1:那格列奈的片剂

按照如下描述制备 108，000 片每片含有 120mg 那格列奈的片剂:

组成:

那格列奈	12.960 kg
乳糖，NF	30.564 kg
微晶纤维素，NF	15.336 kg
聚维酮，USP	2.592 kg
交联羧甲基纤维素钠，NF	3.974 kg
胶态二氧化硅，NF	1.382 kg
硬脂酸镁，NF	1.231 kg
包衣: 欧巴代（opadry）黄	1.944 kg
纯净水，USP*	适量

*: 在加工过程中除去

制备方法: 将微晶纤维素、聚维酮、一部分交联羧甲基纤维素钠、那格列奈和乳糖在高剪切混合机中混合，然后用纯净水制粒。将湿的颗粒在流化床干燥器中干燥然后过筛。将胶态二氧化硅和剩余的交联羧甲基纤维素钠混合，过筛然后与干燥的颗粒在 V 型掺合机中混合。将硬脂酸镁过筛，与

V 型掺合机中的混合物混合，然后将整个混合物压制成片剂。将欧巴代黄悬浮在纯净水中并将片剂用该包衣悬浮液包衣。

实施例 2：那格列奈的盖伦制剂 No.1

颗粒内层：

那格列奈	120 mg
乳糖一水合物	283 mg
微晶纤维素	142 mg
聚维酮	24 mg
交联羧甲基纤维素钠	24 mg

颗粒外层：

硬脂酸镁	7 mg
欧巴代白	20 mg

实施例 3：那格列奈的盖伦制剂 No.2

颗粒内层：

那格列奈	120 mg
乳糖一水合物	283 mg
微晶纤维素	142 mg
聚维酮	24 mg
交联羧甲基纤维素钠	24 mg

颗粒外层：

交联羧甲基纤维素钠	12.8 mg
硬脂酸镁	11.4 mg
欧巴代黄	18.0 mg
胶态二氧化硅	12.8 mg

实施例 4：那格列奈的片剂

按照如下描述制备 108，000 片每片含有 120mg 那格列奈的片剂：

组成：	那格列奈	12.960 kg
	乳糖，NF	30.564 kg
	微晶纤维素，NF	15.336 kg

聚维酮，USP	2.592 kg
交联羧甲基纤维素钠，NF	3.974 kg
胶态二氧化硅，NF	1.382 kg
硬脂酸镁，NF	1.231 kg
包衣：欧巴代黄	1.944 kg
纯净水，USP*	适量

*：在加工过程中除去

制备方法：将微晶纤维素、聚维酮、一部分交联羧甲基纤维素钠、那格列奈和乳糖在 Collette Gral 制粒机中制粒并加入纯净水。将湿的颗粒在流化床干燥器中干燥然后过筛。将胶态二氧化硅和剩余的交联羧甲基纤维素钠混合，过筛然后与干燥的颗粒在 V 型掺合机中混合。将硬脂酸镁过筛，与 V 型掺合机中的混合物混合，然后将整个混合物压制成片剂。将欧巴代黄悬浮在纯净水中并将片剂用该包衣悬浮液包衣。该方法的另外实施方式包括将胶态二氧化硅和剩余的交联羧甲基纤维素钠在干燥后加入到第二个制粒机中，然后一起过筛；然后以每批三种制粒机/干燥器装料混合。

实施例 5：那格列奈的药物组合物(120 mg)

那格列奈	120 mg
乳糖一水合物	283 mg
微晶纤维素	142 mg
聚维酮	24 mg
交联羧甲基纤维素钠	36.8 mg
硬脂酸镁	11.4 mg
欧巴代黄	18.0 mg
胶态二氧化硅	12.8 mg

本文中所提到的所有参考文献，包括美国、世界和 EP 的专利和申请均全文引入本文作为参考。