

公告本

發明專利說明書

修正
102年11月29日
稱充

中文說明書替換頁(102年11月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：096134051

COND 401/04;

※ 申請日期：96.9.12

※IPC 分類：A61K 31/506, 31/444;

A61P 3/00, 35/00, 37/00, 31/18

一、發明名稱：(中文/英文)

2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲
基]-4-氟-苯甲腈之用途

USE OF 2-[6-(3-AMINO-PIPERIDIN-1-YL)-3-METHYL-2,4-DIOXO-
3,4-DIHYDRO-2H-PYRIMIDIN-1-YLMETHYL]-4-FLUORO-
BENZONITRILE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商武田藥品工業有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文)

奧村 洋一

OKUMURA, YOICHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪市中心區道修町四丁目1番1號

1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅納德 J 克里斯多夫
CHRISTOPHER, RONALD J.
2. 小川 厚司
OGAWA, ATSUSHI
3. 保羅 科文頓
COVINGTON, PAUL

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 日本 JAPAN
3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 專利合作條約；2006年09月13日；PCT/US2006/035958

2. 美國；2007年03月13日；60/894,628

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供包含 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈之醫藥組合物及其藥學上可接受之鹽，以及包含該等醫藥組合物之套組及製品，以及使用該等醫藥組合物之方法。

六、英文發明摘要：

Pharmaceutical compositions comprising 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl]-4-fluorobenzonitrile and pharmaceutically acceptable salts thereof are provided as well as kits and articles of manufacture comprising the pharmaceutical compositions as well as methods of using the pharmaceutical compositions.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於投與用以抑制二肽基肽酶IV之化合物之方法，以及基於該投藥之治療方法。

【先前技術】

二肽基肽酶IV(IUBMB酶命名法EC.3.4.14.5)係II型膜蛋白，其於文獻中已藉由多種包括以下名稱之名稱提及：DPP4、DP4、DAP-IV、FAP β 、腺苷脫胺酶複合蛋白2、腺苷脫胺酶結合蛋白(ADAbp)、二肽基胺基肽酶IV；Xaa-Pro-二肽基-胺基肽酶；Gly-Pro羧基胺酶；後脯胺酸二肽基胺基肽酶IV；淋巴細胞抗原CD26；糖蛋白GP110；二肽基肽酶IV；甘胺鹽脯胺酸胺基肽酶；X-脯胺鹽基二肽基胺基肽酶；pep X；白血球抗原CD26；甘胺鹽脯胺鹽基二肽基胺基肽酶；二肽基-肽水解酶；甘胺鹽脯胺鹽基胺基肽酶；二肽基-胺基肽酶IV；DPP IV/CD26；胺基鹽基-脯胺鹽基二肽基胺基肽酶；T細胞觸發分子Tp103；X-PDAP。本文中將二肽基肽酶IV稱為"DPP-IV"。

DPP-IV係一種非典型絲胺酸胺基二肽酶，其自多肽及蛋白之胺基末端(N末端)移除Xaa-Pro二肽。亦已報導某些天然存在之肽之DPP-IV依賴性緩釋X-Gly或X-Ser類二肽。

DPP-IV原構性表現於各種不同組織(腸、肝臟、肺、腎臟及胎盤)之上皮及內皮細胞上，且亦發現於體液中。DPP-IV亦表現於循環T-淋巴細胞上，且已展示與細胞表面抗原CD-26同義。

DPP-IV引起某些內源肽(GLP-1(7-36)，升糖素)之活體內代謝裂解，且已證明對抗各種其他肽(GHRH、NPY、GLP-2、VIP)之活體外蛋白水解活性。

GLP-1(7-36)為藉由小腸內之升糖素原轉譯後加工而衍生之29胺基酸肽。GLP-1(7-36)在活體內具有多重作用，包括刺激胰島素分泌、抑制升糖素分泌、促進飽腹感及減緩胃排空。基於其生理學概況，咸信GLP-1(7-36)之作用有利於預防及治療II型糖尿病及潛在肥胖症。舉例而言，已發現向糖尿病患者外源性投與GLP-1(7-36)(連續輸注)在此患者群體中係有效的。令人遺憾地，GLP-1(7-36)在活體內迅速降解，且已展示具有短活體內半衰期($t_{1/2}=1.5$ 分鐘)。

基於對遺傳育種之DPP-IV基因剔除小鼠之研究，且基於選擇性DPP-IV抑制劑之活體內/活體外研究，已展示DPP-IV係活體內GLP-1(7-36)之主要降解酶。GLP-1(7-36)由DPP-IV有效地降解為經推測充當GLP-1(7-36)之生理學拮抗劑之GLP-1(9-36)。因此，咸信活體內抑制DPP-IV適用於增強內源性GLP-1(7-36)含量及削減其拮抗劑GLP-1(9-36)之形成。因此，咸信DPP-IV抑制劑為有用之藥劑，其用於預防、延緩進程及/或治療由DPP-IV介導之病狀，尤其為糖尿病，且更特定言之為2型糖尿病、糖尿病血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)病狀、空腹血漿葡萄糖不良(IFG)病狀、代謝性酸毒症、酮病、食慾調節及肥胖症。

已展示若干化合物抑制DPP-IV。儘管如此，仍需要新穎

DPP-IV抑制劑及投與該等抑制劑以供治療疾病之方法。

【發明內容】

提供一種方法，其包含：每日向患者投與介於1 mg與250 mg之間之日劑量的化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I。在一變化中，投與2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg之日劑量之化合物I。在另一變化中，投與2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg之每週一次劑量之化合物I。

在一變化中，每日執行1次投藥且可視情況以單一劑量每日執行1次。視情況，每日執行1次投藥歷時至少30日之時期，且視情況歷時至少60日之時期。

在一變化中，每日清晨執行1次投藥且視情況每日清晨在患者當日第一次用餐之前執行1次。

在一變化中，每週執行1次投藥且可視情況以單一劑量每週執行1次。視情況，每週執行1次投藥歷時至少30日之時期，且視情況歷時至少60日之時期。

在一變化中，每週在清晨執行1次投藥且視情況每週在清晨在患者當日第一次用餐之前執行1次。

可藉由多種投藥途徑執行投藥，其包括(但不限於)選自由以下途徑組成之群之途徑：經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳

透、皮下、脂肪內、關節內、腹膜內及鞘內。在一特定變化中，經口執行投藥。

化合物I可用以治療多種疾病。在一變化中，執行投與化合物I以治療患者之I型或II型糖尿病疾病病況。在另一變化中，執行投與化合物I以治療前糖尿病患者。在又一變化中，執行投與化合物I以治療發炎性腸道疾病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、化療誘發之腸炎、口黏膜炎或短腸症候群(Shortened Bowel syndrome)。在又一變化中，執行投與化合物I或包含化合物I之醫藥組合物以增加骨髓移植後之植入效能。

在另一變化中，執行投與化合物I以治療患有由DPP-IV介導之諸如以下病狀之患者：糖尿病，且更特定言之，2型糖尿病；糖尿病血脂異常；葡萄糖耐受性異常(IGT)；空腹血漿葡萄糖不良(IFG)；代謝性酸毒症；酮病；食慾調節；肥胖症；與包括糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病變及腎病之糖尿病相關聯之併發症；包括高甘油三酯血症、高膽固醇血症、高密度脂蛋白過低症(hypoHDLemia)及餐後高脂質血症之高脂質血症；動脈硬化；高血壓；心肌梗塞、心絞痛、腦梗塞、腦中風及代謝症候群。

亦提供一種與一或多種不同於化合物I之抗糖尿病或腸促胰島素化合物組合投與化合物I之方法。在一變化中，執行該組合治療方法，其中每日向患者投與介於1 mg與250 mg之間之日劑量的化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化

合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I。在一變化中，與一或多種不同於化合物I之抗糖尿病化合物組合向患者投與2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg之日劑量之化合物I。

在一變化中，執行該組合治療方法，其中向患者投與介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I之每週一次劑量。在一變化中，與一或多種非化合物I之抗糖尿病化合物組合向患者投與2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg、150 mg或200 mg化合物I之每週一次劑量。

應注意，本文提供特定抗糖尿病與腸促胰島素化合物之若干不同劑量範圍。希望本發明之範疇包括覆蓋任何所揭示範圍之化合物I與任何本文所述劑量範圍之其他抗糖尿病或腸促胰島素化合物組合之藥物組合。

化合物I與一或多種不同於化合物I之抗糖尿病化合物的組合提供優良作用，諸如1)增強化合物I及/或抗糖尿病化合物之治療作用；2)減少化合物I及/或抗糖尿病化合物之副作用；及3)減少化合物I及/或抗糖尿病化合物之劑量。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病或腸促胰島素化合物可視情況選自由以下各物組成之群：胰島素信號轉導路徑調節劑、影響失調肝葡萄糖產生之化合物、胰島素敏感性增強劑及胰島素分泌增強劑。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病或腸促胰島素化合物亦可視情況選自由以下各物組成之群：蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、麩醯胺酸-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑、升糖素受體拮抗劑、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶抑制劑、 α -葡糖苷酶抑制劑、胃排空抑制劑、葡糖激酶活化劑、GLP-1受體促效劑、GLP-2受體促效劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素、 α_2 -腎上腺素拮抗劑、脫乙酰基酶(例如白藜蘆醇(reservatrol)、長壽蛋白質(sirtuin)促效劑、多酚)及鈉依賴性葡萄糖輸送(SGLT2)抑制劑。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病或腸促胰島素化合物亦可視情況選自由以下各物組成之群：GSK-3抑制劑、類視色素X受體促效劑、 β -3 AR促效劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮、非格列酮(glitazone)類PPAR γ 促效劑、雙重PPAR γ /PPAR α 促效劑、抗糖尿病含釩化合物及雙胍。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病或腸促胰島素化合物亦可視情況為選自由以下各物組成之群之噻唑啉二酮：(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并呋喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-側氧基-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基)-苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-

(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-乙氧基)]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-(2-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮、雙{4-[(2,4-二側氧基-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羧基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基))-2-丙炔基]-5-萘磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基))-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并呋喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[6-(2-氯-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-([2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮及5-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄磺胺，包括任何其藥學上可接受之鹽。

在一變化中，與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物包括二甲雙胍。在一特定變化中，該組合中之二甲雙胍包含一或多種其藥學上可接受之鹽。在另一特定變化中，該組合中之二甲雙胍包含二甲雙胍HCl鹽。在又一特定變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於125 mg與2550 mg之間之日劑量投與。在又一變化中，該組合中之二甲雙

胍係以介於250 mg與2550 mg之間之日劑量投與。在其他變化中，該組合中之二甲雙胍係以速釋或緩釋調配物之形式投與。

在另一變化中，與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物包括一或多種磺醯基脲衍生物。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況選自由以下各物組成之群：格列索匹(glisoxepid)、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、醋酸己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chloropropamide)、格列波脲(glibornuride)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、格列吡嗪(glipizide)、胺磺丁脲(carbutamide)、格列喹酮(gliquidone)、格列己脲(glyhexamide)、苯磺丁脲(phenbutamide)、甲磺環己脲(tolcyclamide)、格列美脲(glimepiride)及格列齊特(gliclazide)，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物包括格列美脲。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況選自由以下各物組成之群：腸促胰島素激素或其模擬物、 β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促泌素。

在另一變化中，與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物包括胰島素。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種包括例如艾塞那肽(extendatide)之GLP-1促

效劑。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種包括例如人類重組GLP-2之GLP-2促效劑。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況選自由以下各物組成之群：瑞格列奈(repaglinide)、米格列奈(mitiglinide)及那格列奈(nateglinide)，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物包括米格列奈鈣鹽水合物。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種 α -葡糖苷酶抑制劑。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況選自由以下各物組成之群：阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物包括伏格列波糖。在另一變化中，該組合中之伏格列波糖係以介於0.1 mg與1 mg之間之日劑量投與。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為羅格列酮(rosiglitazone)，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，該組合中之羅格列酮包含羅格列酮順丁烯二酸鹽。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為泰格列紫(tesaglitazar)、莫格列紫(muraglitazar)或那格列紫(naveglitazar)，包括任何其藥學上可接受之鹽。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為吡格列酮(pioglitazone)，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，該組合中之吡格列酮包含吡格列酮HCl鹽。在另一變化中，該組合中之吡格列酮係以介於7.5 mg與60 mg之間之日劑量投與。在又一變化中，該組合中之吡格列酮係以介於15 mg與45 mg之間之日劑量投與。

與化合物I組合投與之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況包含二甲雙胍及吡格列酮。在一變化中，該組合中之吡格列酮包含一或多種其藥學上可接受之鹽。在另一變化中，該組合中之吡格列酮包含吡格列酮HCl鹽。在又一變化中，該組合中之吡格列酮係以介於7.5 mg與60 mg之間之日劑量投與。在又一變化中，該組合中之吡格列酮係以介於15 mg與45 mg之間之日劑量投與。在上述各變化之另一變化中，該組合中之二甲雙胍包含一或多種其藥學上可接受之鹽。在一特定變化中，該組合中之二甲雙胍包含二甲雙胍HCl鹽。在另一特定變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於125 mg與2550 mg之間之日劑量投與。在又一變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於250 mg與2550 mg之間之日劑量投與。

對於上述各實施例及其變化，化合物I可以游離鹼形式或以其藥學上可接受之鹽形式投與。在特定變化中，化合

物I以化合物I之HCl鹽、甲烷磺酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽、R-(-)扁桃酸鹽或苯磺酸鹽之形式投與。

亦提供醫藥組合物。

在一實施例中，提供以單一劑型調配之醫藥組合物，其中該單一劑型包含每日介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I。在特定變化中，醫藥組合物包含2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg化合物I。

在一實施例中，提供以單一劑型調配之醫藥組合物，其中該單一劑型包含每週介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I。在特定變化中，醫藥組合物基於每週一次計包含2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg化合物I。

在另一實施例中，提供包含化合物I及一或多種不同於化合物I之抗糖尿病或腸促胰島素化合物之呈單一劑型之醫藥組合物。視情況，化合物I係以每日介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I之劑量以單一劑型存在。在特定變化中，醫藥組合物包含2.5 mg、5 mg、

6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg
化合物I。

化合物I與一或多種不同於化合物I之抗糖尿病化合物的組合提供優良作用，諸如1)增強化合物I及/或抗糖尿病化合物之治療作用；2)減少化合物I及/或抗糖尿病化合物之副作用；及3)減少化合物I及/或抗糖尿病化合物之劑量。

根據上述實施例，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物可視情況選自由以下各物組成之群：胰島素信號轉導路徑調節劑、影響失調肝葡萄糖產生之化合物、胰島素敏感性增強劑、腸促胰島素及胰島素分泌增強劑。

亦根據上述實施例，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物可視情況選自由以下各物組成之群：蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、麩醯胺酸-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑、升糖素受體拮抗劑、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶抑制劑、 α -葡糖苷酶抑制劑、胃排空抑制劑、葡糖激酶活化劑、GLP-1受體促效劑、GLP-2受體促效劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素及 α_2 -腎上腺素拮抗劑。

亦根據上述實施例，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物可視情況選自由以下各物組成之群：GSK-3抑制劑、類視色素X受體促效劑、 β -3 AR促效劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮、非格列酮類PPAR γ 促效劑、

雙重 PPAR γ /PPAR α 促效劑、抗糖尿病含鈳化合物及雙胍。

亦根據上述實施例，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物可視情況為選自由以下各物組成之群之噻唑啉二酮：(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并呋喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-側氧基-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基)-苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基)]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-(2-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮、雙{4-[(2,4-二側氧基-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-萘磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并呋喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萸-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-([2-(2-萸基)-苯并噁唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮及5-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-基

甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺，包括任何其藥學上可接受之鹽。

在一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括二甲雙胍。在一特定變化中，該組合中之二甲雙胍包含一或多種其藥學上可接受之鹽。在另一特定變化中，該組合中之二甲雙胍包含二甲雙胍HCl鹽。在又一特定變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於125 mg與2550 mg之間之日劑量投與。在又一變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於250 mg與2550 mg之間之日劑量投與。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括一或多種磺醯基脲衍生物。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括選自由以下各物組成之群之抗糖尿病化合物：格列索匹、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、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、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及格列齊特，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括格列美脲。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括選自由以下各物組成之群之抗糖尿病化合物：腸促胰島素激素或其模擬物、 β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促泌素。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿

病化合物包括胰島素。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括一或多種GLP-1促效劑。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括一或多種包括人類重組形式之GLP-2的GLP-2促效劑。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括一或多種抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括選自由以下各物組成之群之抗糖尿病化合物：瑞格列奈及那格列奈，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括米格列奈鈣鹽水合物。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括一或多種 α -葡糖苷酶抑制劑。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括選自由以下各物組成之群之抗糖尿病化合物：阿卡波糖、伏格列波糖及米格列醇，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括伏格列波糖。在另一變化中，該組合中之伏格列波糖係以介於0.1 mg與1 mg之間之日劑量投與。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括羅格列酮，包括任何其藥學上可接受之鹽。

在一變化中，該組合中之羅格列酮包含羅格列酮順丁烯二酸鹽。

包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物亦可視情況為泰格列紫、莫格列紫或那格列紫，包括任何其藥學上可接受之鹽。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括吡格列酮，包括任何其藥學上可接受之鹽。在一特定變化中，該組合中之吡格列酮包含吡格列酮HCl鹽。在另一特定變化中，該組合中之吡格列酮係以介於7.5 mg與60 mg之間之日劑量投與。在又一特定變化中，該組合中之吡格列酮係以介於15 mg與45 mg之間之日劑量投與。

在另一變化中，包含於醫藥組合物中之該或該等抗糖尿病化合物包括二甲雙胍及吡格列酮。在一特定變化中，該組合中之吡格列酮包含一或多種其藥學上可接受之鹽。在另一特定變化中，該組合中之吡格列酮包含吡格列酮HCl鹽。在又一特定變化中，該組合中之吡格列酮係以介於7.5 mg與60 mg之間之日劑量投與。在又一特定變化中，該組合中之吡格列酮係以介於15 mg與45 mg之間之日劑量投與。在上述各變化之另一變化中，該組合中之二甲雙胍包含一或多種其藥學上可接受之鹽。在又一變化中，該組合中之二甲雙胍包含二甲雙胍HCl鹽。在又一變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於125 mg與2550 mg之間之日劑量投與。在又一變化中，該組合中之二甲雙胍係以介於

250 mg與2550 mg之間之日劑量投與。

對於關於醫藥組合物之上述各實施例及其變化，化合物I可以游離鹼形式或以其藥學上可接受之鹽形式投與。在特定變化中，化合物I以化合物I之HCl鹽、甲烷磺酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽、R-(-)扁桃酸鹽或苯磺酸鹽之形式投與。

亦對於關於醫藥組合物之上述各實施例及其變化，醫藥組合物可視情況為適合於經口投藥之單一劑型，視情況為適合於經口投藥之固體調配物，且視情況為適合於經口投藥之錠劑或膠囊。醫藥調配物亦可為適合於經口投藥之緩釋調配物。

亦對於關於醫藥組合物之上述各實施例及其變化，醫藥組合物可用以預防或治療由DPP-IV介導之病狀，諸如糖尿病，且更特定言之2型糖尿病；糖尿病血脂異常；葡萄糖耐受性異常(IGT)；空腹血漿葡萄糖不良(IFG)；代謝性酸毒症；酮病；食慾調節；肥胖症；與包括糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病變及腎病之糖尿病相關聯之併發症；包括高甘油三酯血症、高膽固醇血症、高密度脂蛋白過低症(hypoHDLemia)及餐後高脂質血症之高脂質血症；動脈硬化；高血壓；心肌梗塞、心絞痛、腦梗塞、腦中風及代謝症候群。

亦對於關於醫藥組合物之上述各實施例及其變化，醫藥組合物可視情況為適合於非經腸(皮下、靜脈內、真皮下或肌肉內)投藥之單一劑型，視情況為適合於非經腸投藥

之溶液調配物，且視情況為適合於非經腸投藥之懸浮液調配物。醫藥調配物亦可為適合於經口投藥之緩釋調配物。

亦提供包含多劑量之本發明醫藥組合物之套組。

在一變化中，套組另外包含具有一或多種形式之選自由以下資訊組成之群之資訊的說明：指示待投與醫藥組合物之疾病病況，醫藥組合物之儲存資訊，給藥資訊及關於如何投與醫藥組合物之說明。

亦提供包含多劑量之本發明醫藥組合物之製品。在一變化中，製品另外包含諸如用於存放多劑量之醫藥組合物之容器的包裝材料，及/或指示由以下資訊組成之群中之一或多員的標記：待投與化合物之疾病病況，儲存資訊，給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明。

應注意對於上述所有實施例，應認為該等實施例為可擴充的，在某種意義上而言該等方法可包含除彼等規定以外之其他作用，包括向患者投與其他醫藥活性材料。類似地，除非另有說明，否則該等醫藥組合物、套組及製品可另外包括其他包括有其他醫藥活性材料之材料。

定義

除非另有說明，否則以下用於說明書及申請專利範圍中之術語具有用於該申請案目的之以下含義。

"疾病"尤其包括動物或其部分之任何不健康病狀，且包括可由應用於動物之醫學療法或獸醫療法所引起或易於由此而發生之不健康病狀，亦即該療法之"副作用"。

"藥學上可接受"意謂適用於製備通常安全、無毒且在生

物學或其他方面均適合之醫藥組合物者且包括可為獸醫用途以及人類醫藥用途所接受者。

"藥學上可接受之鹽"意謂如上所定義之藥學上可接受且具有所需藥理學活性之鹽。該等鹽包括(但不限於): 與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之無機酸形成之酸加成鹽; 或與諸如以下各酸之有機酸形成之酸加成鹽: 乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、庚酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、鄰-(4-羥基苄醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、對氯苯磺酸、2-萘磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物。

藥學上可接受之鹽亦包括(但不限於)當所存在之酸性質子能夠與無機或有機鹼反應時可形成之鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括(但不限於)氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括(但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基葡糖胺及其類似物。

"受檢者"及"患者"包括人類、非人類哺乳動物(例如狗、貓、兔、牛、馬、綿羊、山羊、豬、鹿及其類似物)及非

哺乳動物(例如鳥及其類似物)。

"治療有效量"意謂當向動物投與以治療疾病時足以實現該疾病治療之化合物的量。

"治療"意謂治療有效量之化合物之任何投藥且包括：

(1)預防疾病在可能易受疾病感染但尚未經歷或呈現疾病之病變或症狀之動物體內發生，

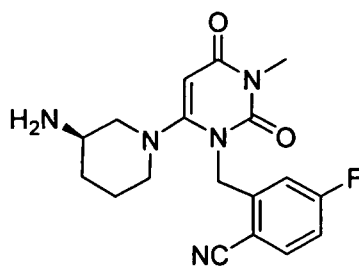
(2)抑制經歷或呈現疾病之病變或症狀之動物體內的疾病(亦即阻止病變及/或症狀進一步發展)，或

(3)改善經歷或呈現疾病之病變或症狀之動物體內的疾病(亦即逆轉病變及/或症狀)。

【實施方式】

1. 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈及其組合物

本發明通常係關於2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈(本文中稱為"化合物I")之投與，其結構如下提供。



實例1描述一種合成化合物I之方法。應注意，如一般熟習此項技術者所瞭解，可使用其他合成化合物I之方法。如下所述，化合物I具有長效DPP-IV抑制作用。

化合物I可以其游離鹼形式投與，且亦可以在活體內轉

化為化合物I之游離鹼形式之鹽、水合物及前藥形式投與。舉例而言，根據此項技術中熟知之步驟以衍生自各種有機及無機酸及鹼之藥學上可接受之鹽形式投與化合物I係在本發明之範疇內。除非另有說明，否則如本文中所用，化合物I意欲涵蓋化合物I之鹽、水合物及前藥。

化合物I之藥學上可接受之鹽較佳賦予與游離鹼形式化合物I相比改良之藥物動力學特性。藥學上可接受之鹽最初亦可對化合物I賦予所需之其先前並不具備之藥物動力學特性，且在其體內治療活性方面甚至可積極影響化合物之藥效。

化合物I之鹽、水合物及前藥之特定實例包括(但不限於)由無機或有機酸所形成之鹽形式，例如：諸如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽之氫鹵化物；其他無機酸及諸如硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等之其相應鹽；諸如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽之烷基磺酸鹽及單芳基磺酸鹽；及其他有機酸及諸如乙酸鹽、三氟乙酸酯、酒石酸鹽、順丁烯二酸酯、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽及抗壞血酸鹽之其相應鹽。其他酸加成鹽包括(但不限於)：己二酸鹽、海藻酸鹽、精胺酸鹽(arginate)、天冬胺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(來自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡萄糖庚酸鹽(glucoheptaate)、葡萄糖酸鹽、麩胺酸

鹽、甘油磷酸鹽、半丁二酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、苯基乙酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、胂酸鹽及鄰苯二甲酸鹽。

在特定變化中，化合物I以化合物I之HCl鹽、甲烷磺酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽、R-(-)扁桃酸鹽或苯磺酸鹽之形式投與。實例1描述化合物I之丁二酸鹽形式之製備。

2. 化合物I之投與及用途

本發明通常係關於一種包含以每日投與患者介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I(每種情況均係基於化合物I之游離鹼形式之分子量計)之日劑量向患者投與化合物I之方法。可使用之特定劑量包括(但不限於)每日2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg化合物I。應注意除非另外明確規定，否則化合物I可以其游離鹼形式或以藥學上可接受之鹽形式投與。然而，本文中所提供之劑量及範圍始終係基於化合物I之游離鹼形式之分子量。

本發明亦係關於一種包含以每日介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於10 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於10 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於10 mg與100 mg之間之化合物I(每種情況均基於化合物I之游離鹼形式之分子量計)之每週一次劑量向患者投與化合物I之方法。可使用之特定劑量包括(但不限於)以每週一次療法計每週2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg化合物I。應注意除非另外明確規定，否則化合物I可以其游離鹼形式或以藥學上可接受之鹽形式投與。然而，本文中所提供之劑量及範圍始終係基於化合物I之游離鹼形式之分子量。

化合物I可藉由任何投藥途徑投與。然而，在特定實施例中，本發明之方法藉由經口投與化合物I來實踐。該投藥類型之有利之處在於其簡單且可由患者自行投藥。

每日可投與一或多次化合物I。然而，本發明之優勢在於化合物I可有效地以本文中所規定之劑量水平每日一次投與，且亦可以單一劑型形式每日一次投與。由於能夠以本文中所規定之劑量水平每日僅一次且經口投與化合物I，患者較易於自行投與化合物I，因此改良在需要活體內抑制DPP-IV活性之患者中之使用順應性。

有利的是，化合物I適合於長期連續使用且可長期投與至患者。因此，可執行該方法，其中每日(視情況每日一次)向患者投與化合物I歷時至少1個月時期，視情況歷時至少3個月，且若必要，視情況歷時患者疾病概況之持續期

間。由於化合物I之長效DPP-IV抑制作用，因此預期可採用比每日一次較不頻繁之給藥方案。

有利的是，可在日間任何時候投與化合物I。視情況，以每日一次每日投與化合物I，其中在清晨餐前進行投藥。由於化合物I在血糖含量達到高於100 mg/dl之含量時可刺激胰島素分泌，因此使化合物I在餐後出現血糖含量升高之前位於全身循環中可為有益的。

可向任何受益於引起活體內DPP-IV活性降低之療程的患者投與化合物I。圖1說明且實例3描述所觀測之投與化合物I在單一經口投藥後對猴血漿DPPIV活性所具有之作用。如自圖1中所示之數據可見，藉由每日一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I，可有效地針對需要降低血漿DPPIV活性之疾病病況使用化合物I。鑒於所提出之數據，咸信當向患者投與至少2.5 mg化合物I時，患者之血漿DPPIV活性在投藥後至少6小時、12小時、18小時且甚至24小時之時期內可相對於基線降低60%以上。

此外，如下文中所詳述，圖2及圖3說明所觀測之投與化合物I在單一經口投藥後對人類血漿DPP-IV活性所具有之作用。如自圖2中所示之數據可見，藉由以本文中所規定之劑量水平投與化合物I，可有效地針對需要降低血漿DPP-IV活性之疾病病況使用化合物I。鑒於所提出之數據，咸信當向患者投與至少12.5 mg化合物I時，患者之血漿DPP-IV活性在投藥後至少168小時之時期內可相對於基線降低10%以上；當向患者投與至少50 mg化合物I時，患

者之血漿DPP-IV活性在投藥後至少168小時之時期內可相對於基線降低35%以上；且當向患者投與200 mg或400 mg化合物I時，患者之血漿DPP-IV活性在投藥後至少168小時之時期內可相對於基線降低70%以上。投與化合物I之特定應用之實例包括(但不限於)預防、延緩進程及/或治療由DPP-IV介導之病狀，尤其為糖尿病，且更特定言之為2型糖尿病、糖尿病血脂異常、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血漿葡萄糖不良(IFG)、代謝性酸毒症、酮病、食慾調節、肥胖症及與包括糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病變、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病、化療誘發之腸炎、口黏膜炎、短腸症候群及腎病之糖尿病相關聯之併發症。由DPP-IV介導之病狀另外包括高脂質血症，諸如高甘油三酯血症、高膽固醇血症、高密度脂蛋白過低症(hypoHDLemia)及餐後高脂質血症；動脈硬化；高血壓；心肌梗塞、心絞痛、腦梗塞、腦中風及代謝症候群。

咸信按照至少30日之最短治療向I型或II型糖尿病患者投與化合物I將改良一或多種心血管量測值。可經改良之心臟量測值之實例包括(但不限於)平均收縮壓下降、HDL膽固醇增加、LDL/HDL比率改良及甘油三酯減少。

亦咸信按照至少30日之最短治療向I型或II型糖尿病患者與一或多種抗糖尿病化合物組合投與化合物I將改良一或多種心血管量測值。可經改良之心臟量測值之實例包括(但不限於)平均收縮壓下降、HDL膽固醇增加、LDL/HDL比率改良及甘油三酯減少。

亦咸信按照至少30日之最短治療向患有胃腸發炎病症(包括(但不限於)發炎性腸道疾病、克羅恩氏病、化療誘發之腸炎、口黏膜炎及短腸症候群)之患者與一或多種抗糖尿病或腸促胰島素化合物組合投與化合物I將改良胃腸道黏膜內襯之健康狀況。胃腸道黏膜內襯健康狀況之改良可藉由(但不限於)腸表面面積增加、減少之發炎及/或營養素吸收增加而得以證明。

在一變化中，向患有2型糖尿病之患者投與化合物I。接受化合物I之患者亦可具有自胰島分泌胰島素之功能障礙，而非在周邊胰島素敏感性組織/器官中產生抗胰島素症之患者。

有利的是，每日一次或每週一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I亦可用以治療前糖尿病患者。咸信向前糖尿病患者投與化合物I用以延緩該患者之II型糖尿病的發展。血糖之持續增加使胰島功能脫敏且削弱胰島素分泌。藉由改良 β 細胞中之環狀AMP含量及鈣動力學，細胞活化修復損傷細胞組份之基因且較不易受葡萄糖毒性損害。

預期每日一次或每週一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I在活體內具有多種期望之生物學作用。舉例而言，每日一次或每週一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I在與安慰劑對照組相比時降低患者之血糖含量。該餐後血糖含量之下降有助於糖尿病患者維持較低之葡萄糖含量。

亦預期每日一次或每週一次以本文中所規定之劑量水平

投與化合物I具有增加患者胰島素含量或胰島素敏感性之作用。胰島素促進葡萄糖進入肌肉、脂肪及若干其他組織中。細胞藉此可吸收葡萄糖之機制係藉由經由刺激胰島素受體之促進擴散。C-肽及胰島素係藉由活化及分裂胰島素原(胰島素之非活性前驅體)而產生之蛋白質鏈。C-肽及胰島素係產生且儲存於胰腺之 β 細胞中。當將胰島素釋放至血流中時，亦釋放等量之C-肽。此使得C-肽適用作胰島素產生之標記。期望投與本發明之化合物I增加患者之C-肽含量。

亦預期每日一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I在以化合物I延長治療後與安慰劑對照組相比時具有使患者之血色素A1c含量降低0.5%以上之作用。另外，亦預期每週一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I在以化合物I延長治療後與安慰劑對照組相比時具有使患者之血色素A1c含量降低0.2%以上之作用。已知Hb-A1c值在紅血球壽命期間與血液中之葡萄糖濃度成正比。因此，Hb-A1c表示患者先前最後90日偏至最近30日期間之血糖含量。因此，所觀測之患者血色素A1c含量之降低證實由於每日一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I所致之患者血糖含量之持續降低。

3. 包括化合物I之組合療法

本發明亦係關於與一或多種其他抗糖尿病及/或腸促胰島素化合物組合之化合物I之用途。該等其他抗糖尿病化合物之實例包括(但不限於)胰島素信號轉導路徑調節劑，

如蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPase)抑制劑及麩醯胺酸-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶(GFAT)抑制劑；影響失調肝葡萄糖產生之化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶(F-1,6-BPase)抑制劑、糖原磷酸化酶(GP)抑制劑、升糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制劑；丙酮酸脫氫酶激酶(PDHK)抑制劑；胰島素敏感性增強劑(胰島素增敏劑)；胰島素分泌增強劑(胰島素促泌素)； α -葡糖苷酶抑制劑；胃排空抑制劑；葡糖激酶活化劑、GLP-1受體促效劑、GLP-2受體促效劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素；及 α_2 -腎上腺素拮抗劑。化合物I可與該至少一種其他抗糖尿病化合物同時以單一劑量，同時以獨立劑量，或依次(亦即其中一者在投與另一者之前或之後投與)投與。

可與化合物I組合使用之PTPase抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第6,057,316號、第6,001,867號及PCT公開案第WO 99/58518號、第WO 99/58522號、第WO 99/46268號、第WO 99/46267號、第WO 99/46244號、第WO 99/46237號、第WO 99/46236號及第WO 99/15529號中之彼等PTPase抑制劑。

可與化合物I組合使用之GFAT抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77中之彼等GFAT抑制劑。

可與化合物I組合使用之G6Pase抑制劑之實例包括(但不

限於)揭示於PCT公開案第WO 00/14090號、第WO 99/40062號及第WO 98/40385號，歐洲專利公開案第EP682024號及Diabetes 1998, 47, 1630-1636中之彼等G6Pase抑制劑。

可與化合物I組合使用之F-1,6-BPase抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於PCT公開案第WO 00/14095號、第WO 99/47549號、第WO 98/39344號、第WO 98/39343號及第WO 98/39342號中之彼等F-1,6-BPase抑制劑。

可與化合物I組合使用之GP抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第5,998,463號，PCT公開案第WO 99/26659號、第WO 97/31901號、第WO 96/39384號及第WO9639385號及歐洲專利公開案第EP 978279號及第EP 846464號中之彼等GP抑制劑。

可與化合物I組合使用之升糖素受體拮抗劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第5,880,139號及第5,776,954號，PCT公開案第WO 99/01423號、第WO 98/22109號、第WO 98/22108號、第WO 98/21957號、第WO 97/16442號及第WO 98/04528號中之彼等升糖素受體拮抗劑及描述於Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157及J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697中之彼等升糖素受體拮抗劑。

可與化合物I組合使用之PEPCK抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第6,030,837號及Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99中之彼等PEPCK抑制劑。

可與化合物I組合使用之PDHK抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746中之彼等PDHK抑制劑。

可與化合物I組合使用之胰島素敏感性增強劑之實例包括(但不限於)GSK-3抑制劑、類視色素X受體(RXR)促效劑、 β -3 AR促效劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮(格列酮類)、非格列酮類PPAR γ 促效劑、雙重PPAR γ /PPAR α 促效劑、抗糖尿病含鈳化合物及諸如二甲雙胍之雙胍。

GSK-3抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於PCT公開案第WO 00/21927號及第WO 97/41854號中之彼等GSK-3抑制劑。

RXR調節劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第4,981,784號、第5,071,773號、第5,298,429號及第5,506,102號及PCT公開案第WO 89/05355號、第WO 91/06677號、第WO 92/05447號、第WO 93/11235號、第WO 95/18380號、第WO 94/23068號及第WO 93/23431號中之彼等RXR調節劑。

β -3 AR促效劑之實例包括(但不限於)CL-316,243(裏德爾實驗室, Lederle Laboratories)及揭示於美國專利第5,705,515號及PCT公開案第WO 99/29672號、第WO 98/32753號、第WO 98/20005號、第WO 98/09625號、第WO 97/46556號及第WO 97/37646號中之彼等 β -3 AR促效劑。

UCP調節劑之實例包括UCP-1促效劑、UCP-2促效劑及

UCP-3 促效劑。UCP 調節劑之實例包括(但不限於)揭示於 Vidal-Puig 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 第 235 卷(1)第 79-82 頁(1997)中之彼等 UCP 調節劑。

抗糖尿病 PPAR 調節噻唑啉二酮(格列酮類)之實例包括(但不限於)(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并噻喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(恩格列酮)、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-側氧基-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(達格列酮)、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(環格列酮)、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF2189)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基)]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637)、雙{4-[(2,4-二側氧基-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-萘磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅格列酮)、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮; 以商標 ACTOS™ 銷售)、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555)、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-

5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(T-174)、依格列宗(edaglitazone, BM-13-1258)、利格列酮(rivoglitazone, CS-011)及5-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺(KRP297)。

非格列酮類PPAR γ 促效劑之實例包括(但不限於)N-(2-苄醯基苄基)-L-酪胺酸類似物, 諸如GI-262570、瑞格列希(reglixane, JTT501)及FK-614及美格列達(metaglidasen, MBX-102)。

雙重PPAR γ /PPAR α 促效劑之實例包括(但不限於) ω -[(側氧基噻唑啉基烷氧基)苄基]烷酸鹽及其類似物, 包括描述於PCT公開案第WO99/08501號及Diabetes 2000, 49(5), 759-767中之彼等類似物; 泰格列紫、莫格列紫及那格列紫。

抗糖尿病含鈣化合物之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第5,866,563號中之彼等抗糖尿病含鈣化合物。

二甲雙胍(Metformin, dimethyldiguanide)及其氫氯酸鹽以商標GLUCOPHAGE™銷售。

胰島素分泌增強劑之實例包括(但不限於)升糖素受體拮抗劑(如上所述)、磺醯基脲衍生物、腸促胰島素激素或其模擬物(尤其為升糖素樣肽-1(GLP-1)或GLP-1促效劑)、 β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促泌素(如抗糖尿病苄基乙酸衍生物、抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物及米格列奈)及其藥學上可接受之鹽。

磺醯基脲衍生物之實例包括(但不限於)格列索匹、格列

本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、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、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲；格列美脲及格列齊特。甲苯磺丁脲、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特、格列波脲、格列喹酮、格列索匹及格列美脲可分別以其以商標 RASTINONTM、AZUGLUCONTM、DIAMICRONTM、GLUBORIDTM、GLURENORMTM、PRO-DIABANTM及AMARYLTM銷售之形式投與。

GLP-1促效劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第5,120,712號、第5,118,666號及第5,512,549號，及PCT公開案第WO 91/11457號中之彼等GLP-1促效劑。特定言之，GLP-1促效劑包括彼等如GLP-1(7-37)(在該化合物中，Arg³⁶之羧基末端醯胺官能基經GLP-1(7-36)NH₂分子第37位之Gly置換)之化合物及其變異體及類似物，包括GLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、乙醯基LYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)，且尤其為GLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、GLP-1(7-37)及4-咪唑并丙醯基-GLP-1。

GLP-1促效劑之一特定實例為艾塞那肽，一種39胺基酸肽醯胺，其以商標BYETTATM銷售。艾塞那肽具有實驗式C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S及4186.6道耳頓(Dalton)之分子量。艾塞那肽之胺基酸序列如下：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-Pro-Ser-NH₂。

升糖素樣肽-2(GLP-2)或GLP-2促效劑之實例包括(但不限於)揭示於美國專利第7,056,886號及PCT公開案第WO 00/53208號、第WO 01/49314號及第WO 03/099854號中之彼等GLP-2或GLP-2促效劑。GLP-2促效劑之一特定實例為TEDUGLUTIDE™，一種39胺基酸肽醯胺(NPS Pharmaceuticals, Inc.)。

β-細胞咪唑啉受體拮抗劑之實例包括(但不限於)描述於PCT公開案第WO 00/78726號及J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89中之彼等β-細胞咪唑啉受體拮抗劑。

抗糖尿病苯基乙酸衍生物之實例為瑞格列奈及其藥學上可接受之鹽。

抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物之實例包括(但不限於)那格列奈(N-[(反4-異丙基環己基)-羰基]-D-苯丙胺酸，EP 196222及EP 526171)及瑞格列奈((S)-2-乙氧基-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]-胺基]-2-側氧基乙基}苯甲酸，EP 0 147 850 A2及EP 0 207 331 A1)。那格列奈意欲包括揭示於美國專利第5,488,510號及歐洲專利公開案第EP 0526171 B1號中之特定晶形(多晶型物)。瑞格列奈及那格列奈可分別以其以商標NOVONORM™及STARLIX™銷售之形式投與。

α-葡糖苷酶抑制劑之實例包括(但不限於)阿卡波糖、N-(1,3-二羥基-2-丙基)井岡黴醇胺(valiolamine)(伏格列波糖)

及1-去氧野尻黴素(deoxynojirimycin)衍生物米格列醇。阿卡波糖為4",6"-二去氧-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-三羥基-3-羥甲基-2-環-己烯基胺基)麥芽三糖。阿卡波糖之結構亦可描述為O-4,6-二去氧-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-三羥基-3-(羥甲基)-2-環己烯-1-基]-胺基)- α -D-葡萄糖哌喃糖基-(1-4)-O- α -D-葡萄糖哌喃糖基-(1-4)-D-葡萄糖哌喃糖。(美國專利第4,062,950號及歐洲專利公開案第EP 0 226 121號)。阿卡波糖及米格列醇可分別以其以商標GLUCOBAY™及DIASTABOL 50™銷售之形式投與。

不同於GLP-1之胃排空抑制劑之實例包括(但不限於)揭示於J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048及Diabetes Care 1998; 21; 897-893中之彼等胃排空抑制劑，尤其為支鏈澱粉(Amylin)及其類似物，諸如普蘭林肽(pramlintide)。支鏈澱粉係描述於Diabetologia 39, 1996, 492-499中。

α_2 -腎上腺素拮抗劑之實例包括(但不限於)描述於Diabetes 36, 1987, 216-220中之咪格列唑(midaglizole)。可與化合物I組合使用之胰島素包括(但不限於)自牛及豬之胰腺提取之動物胰島素製劑；使用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母(yeast)基因合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素之片段或衍生物(例如INS-1)及口服胰島素製劑。

在一特定實施例中，與化合物I組合投與之抗糖尿病化合物係選自由以下各物組成之群：那格列奈、米格列奈、

瑞格列奈、二甲雙胍、艾塞那肽、羅格列酮、泰格列紫、吡格列酮、格列索匹、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、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、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及格列齊特，包括任何其藥學上可接受之鹽。

PTPase抑制劑、GSK-3抑制劑、非小分子模擬化合物、GFAT抑制劑、G6Pase抑制劑、升糖素受體拮抗劑、PEPCK抑制劑、F-1,6-BPase抑制劑、GP抑制劑、RXR調節劑、 β -3 AR促效劑、PDHK抑制劑、胃排空抑制劑及UCP調節劑之製劑及調配物的實例係揭示於本文中所提供之專利、申請案及參考文獻中。

在與化合物I組合療法之情況下，另一抗糖尿病化合物可以該化合物本身已知之方式投與(例如途徑及劑型)。可依次(亦即在獨立時刻)或同時，獨立地以兩種獨立劑型相繼地或以組合為一體之單一劑型投與化合物I及另一抗糖尿病化合物。在一特定實施例中，另一抗糖尿病化合物係與化合物I以單一經組合之劑型形式投與。抗糖尿病化合物之劑量可選自已知之臨床上用於該化合物之範圍。糖尿病併發症之治療性化合物、抗高血脂化合物、抗肥胖症化合物或抗高血壓化合物中之任一者均可以與上述抗糖尿病化合物相同之方式與化合物I組合使用。糖尿病併發症之治療性化合物之實例包括(但不限於)醛糖還原酶抑制劑，諸如托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他

(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112及瑞尼司他(ranirestat)；神經營養因子及其增強化合物，諸如NGF、NT-3、BDNF及描述於WO01/14372中之神經營養蛋白產生-分泌促進劑(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)；諸如Y-128之神經再生刺激劑；諸如魯伯斯塔甲磺酸鹽(ruboxistaurin mesylate)之PKC抑制劑；AGE抑制劑，諸如ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、溴化N-苄醯甲基噻唑鎘鹽(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡哆寧(pyridorin)及吡哆胺；諸如硫辛酸之反應性除氧劑；諸如硫必利(tiapride)及美西律(mexiletine)之大腦血管舒張劑；諸如BIM23190之生長抑素受體促效劑；及細胞凋亡信號調控激酶-1(ASK-1)抑制劑。抗高血脂化合物之實例包括(但不限於)HMG-CoA還原酶抑制劑，諸如普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及匹伐他汀(pitavastatin)；鯊烯合成酶抑制劑，諸如描述於WO97/10224中之化合物(例如N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并噁氮吡-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)；諸如苯紮貝特(bezafibrate)、氯貝丁酯(clofibrate)、雙貝特(simfibrate)及克利貝特(clinofibrate)之纖維酸酯類化合物；諸如阿伐麥布(avasimibe)及依魯麥

布 (eflucimibe) 之 ACAT 抑制劑；諸如考來烯胺 (colestyramine) 之陰離子交換樹脂；普羅布考 (probucol)；諸如尼可莫耳 (nicomol) 及戊四煙酯 (niceritrol) 之菸鹼酸藥物；二十碳五烯酸乙酯；及諸如豆固醇及 γ -米糠醇之植物固醇。抗肥胖症化合物之實例包括 (但不限於) 右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、芬氟拉明 (fenfluramine)、芬特明 (phentermine)、西布曲明 (sibutramine)、安非拉酮 (amfepramone)、右旋安非他明 (dexamphetamine)、馬引噪 (mazindol)、苯丙醇胺、氯苄雷司 (clobenzorex)；諸如 SB-568849 及 SNAP-7941 之 MCH 受體拮抗劑；諸如 CP-422935 之神經肽 Y 拮抗劑；諸如 SR-141716 及 SR-147778 之大麻鹼受體拮抗劑；胃內激素拮抗劑；諸如 BVT-3498 之 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑；諸如奧利司他 (orlistat) 及 ATL-962 之胰脂肪酶抑制劑；諸如 AJ-9677 之 β -3 AR 促效劑；諸如瘦素及 CNTF (睫狀神經營養因子, Ciliary Neurotrophic Factor) 之多肽減食慾藥；諸如林替曲特 (linitript) 及 FPL-15849 之膽囊收縮素促效劑；及諸如 P-57 之拒食劑。抗高血壓化合物之實例包括諸如卡托普利 (captopril)、依那普利 (enalapril) 及地拉普利 (delapril) 之血管收縮素轉化酶抑制劑；血管收縮素 II 拮抗劑，諸如坎地沙坦酯 (candesartan cilexetil)、洛沙坦 (losartan)、依普羅沙坦 (eprosartan)、鰵沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan)、厄貝沙坦 (irbesartan)、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、他索沙坦 (tasosartan) 及 1-[[2'-(2,5-二氫-5-側氧基-4H-1,2,4-噁二

唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-甲酸；鈣通道阻斷劑，諸如馬尼地平(manidipine)、硝苯吡啶(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)、胺氯地平(amlodipine)及依福地平(efonidipine)；鉀通道開啟劑，諸如左色滿卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671及NIP-121；可樂定(clonidine)；脫乙酰基酶，諸如白藜蘆醇、長壽蛋白質促效劑、多酚；MCR4促效劑；鈉依賴性葡萄糖輸送(SGLT2)抑制劑。

本文中由編號、通用名稱或商標名稱識別之活性劑結構可獲自現行版本之標準概要"The Merck Index"或獲自資料庫，例如國際專利(例如IMS全球公開案)。其相應內容係以引用的方式併入本文中。任何熟習此項技術者完全能夠識別該等活性劑且，基於該等參考文獻，同樣能夠在活體外及活體內之標準測試模型中製造及測試醫藥適應症及特性。

4. 包含化合物I之組合物

化合物I可包含於適合於各種投藥途徑之醫藥組合物中。舉例而言，化合物I可包含於適合於藉由選自由以下途徑組成之群之途徑投藥之醫藥組合物中：經口、非經腸、腹膜內、靜脈內、動脈內、經皮、舌下、肌肉內、經直腸、經頰、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、眼內、經由局部傳遞(例如藉由導管或血管支架)、皮下、脂肪內、關節內、腹膜內及鞘內。因而，化合物I可以各種藥學上可接受之包括以下各物之組合物形式調配：可注射

形式(例如皮下、靜脈內、肌肉內及腹膜內注射)、點滴、外用形式(例如經鼻噴霧製劑、經皮製劑；軟膏等)及栓劑(例如經直腸及經陰道栓劑)。可藉由習知用於製藥工業之已知技術以習知用於製藥工業之藥學上可接受之載劑製造該等不同藥學上可接受之組合物。

除非另有說明，否則如本文中所用，包含化合物I之組合物意欲涵蓋化合物I之游離鹼形式，化合物I之鹽、水合物及前藥以及可包括於該組合物中以用於其預期目的之其他材料，包括其他活性成份。可採用之化合物I之特定鹽形式包括(但不限於)化合物I之HCl鹽、甲烷磺酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽、R-(-)扁桃酸鹽或苯磺酸鹽形式。如上所述，當以每日投與患者介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I(每種情況均基於化合物I之游離鹼形式之分子量)之日劑量投與至患者時，可有利地使用化合物I。可使用之特定劑量包括(但不限於)每日2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg化合物I。亦如上所示，每日一次投與化合物I係有利的。因此，本發明之醫藥組合物可呈包含每日介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I的單一劑型形式。在特定實施例中，醫藥組合物包含2.5

mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg或100 mg化合物I。

亦如上所述，當經口投與時，可有利地使用化合物I。因此，本發明之組合物可視情況適合於經口投藥。在一變化中，該醫藥組合物係適合於經口投藥之固體調配物。就此而言，該組合物例如可呈錠劑或膠囊之形式。實例2提供適合於經口投藥之包含化合物I之固體調配物的實例。在另一變化中，該醫藥組合物係適合於經口投藥之液體調配物。

亦如上所述，當非經腸投與時，可有利地使用化合物I。因此，本發明之組合物可視情況適合於非經腸投藥。在一變化中，該醫藥組合物係適合於非經腸投藥之溶液調配物。在另一變化中，該醫藥組合物係適合於非經腸投藥之懸浮液調配物。

如上所述，化合物I可有利地與一或多種其他抗糖尿病及/或腸促胰島素化合物組合使用。因此，本發明之組合物可視情況包含與一或多種其他抗糖尿病或腸促胰島素化合物組合之呈經組合之單一劑型之化合物I。

視情況，該包含與一或多種其他抗糖尿病及/或腸促胰島素化合物組合之化合物I的經組合之單一劑型適合於經口投藥且視情況係固體口服劑型。或者，該包含與一或多種其他抗糖尿病及/或腸促胰島素化合物組合之化合物I的經組合之單一劑型可適合於非經腸投藥且視情況係溶液劑型。

在一變化中，該包含與一或多種其他抗糖尿病化合物組合之化合物I的經組合之單一劑型包含每日投與患者之介於1 mg與250 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與200 mg之間之化合物I，視情況介於2.5 mg與150 mg之間之化合物I，且視情況介於5 mg與100 mg之間之化合物I(每種情況均基於化合物I之游離鹼形式之分子量)。在特定實施例中，該包含與一或多種其他抗糖尿病化合物組合之化合物I的經組合之單一劑型包含2.5 mg、5 mg、6.25 mg、10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg化合物I。

可使任何抗糖尿病化合物或抗糖尿病化合物群集與化合物I組合以形成該經組合之單一劑型。在特定實施例中，該經組合之單一劑型包括化合物I及一或多種由以下各物組成之群之成員：如蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPase)抑制劑及麩醯胺酸-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶(GFAT)抑制劑之胰島素信號轉導路徑調節劑；影響失調肝葡萄糖產生之化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶(F-1,6-Bpase)抑制劑、糖原磷酸化酶(GP)抑制劑、升糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制劑；丙酮酸脫氫酶激酶(PDHK)抑制劑；胰島素敏感性增強劑(胰島素增敏劑)；胰島素分泌增強劑(胰島素促泌素)； α -葡糖苷酶抑制劑；胃排空抑制劑；葡糖激酶活化劑；GLP-1受體促效劑；GLP-2受體促效劑；UCP調節劑；RXR調節劑；GSK-3抑制劑；PPAR調節劑；二甲雙胍；胰島素及 α_2 -腎上腺素拮抗劑。化合物I可與該至少一種其他

抗糖尿病化合物同時以單一劑量，同時以獨立劑量，或依次(亦即其中一者在投與另一者之前或之後投與)投與。

在一變化中，該經組合之單一劑型包含化合物I及抗糖尿病噻唑啉二酮。可用於該變化中之噻唑啉二酮之特定實例包括(但不限於)(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并哌喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(恩格列酮)、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-側氧基-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(達格列酮)、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(環格列酮)、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF2189)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637)、雙{4-[(2,4-二側氧基-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羧基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-萘磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅格列酮)、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮)、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555)、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基)噻唑啉-

2,4-二酮(T-174)、依格列宗(BM-13-1258)、利格列酮(CS-011)及5-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺(KRP297)。

在一特定變化中，該經組合之單一劑型中之噻唑啉二酮為5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮)及其以商標ACTOS™銷售之氫氯酸鹽。

在另一特定變化中，噻唑啉二酮為5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅格列酮)及其順丁烯二酸鹽。

在另一變化中，該經組合之單一劑型包含化合物I及非格列酮類PPAR γ 促效劑。

在另一變化中，該經組合之單一劑型包含化合物I及雙胍。可用於該變化中之雙胍之特定實例為二甲雙胍(Metformin, dimethyldiguanide)及其以商標GLUCOPHAGE™銷售之氫氯酸鹽。

在另一變化中，該經組合之單一劑型包含化合物I及磺醯基脲衍生物。可用於該變化中之磺醯基脲衍生物之特定實例包括(但不限於)格列索匹、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、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、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲；格列美脲及格列齊特。甲苯磺丁脲、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特、格列波脲、格列喹酮、格列索匹及格列美脲可分別以其以商標 RASTINON HOECHST™、AZUGLUCON™、

DIAMICRONT™、GLUBORID™、GLURENORM™、PRO-DIABAN™及AMARYL™銷售之形式投與。

在另一變化中，該經組合之單一劑型包含化合物I及抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物。可用於該變化中之抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物之特定實例包括(但不限於)可分別以其以商標NOVONORM™及STARLIX™銷售之形式投與之瑞格列奈及那格列奈。

在另一變化中，該經組合之單一劑型包含化合物I及 α -葡糖苷酶抑制劑。可用於該變化中之 α -葡糖苷酶抑制劑之特定實例包括(但不限於)可分別以其以商標GLUCOBAY™、DIASTABOL 50™及BASEN™銷售之形式投與之阿卡波糖、米格列醇及伏格列波糖。

在一特定實施例中，與化合物I組合以該經組合之單一劑型投與之抗糖尿病化合物係選自由以下各物組成之群：那格列奈、瑞格列奈、二甲雙胍、艾塞那肽、羅格列酮、吡格列酮、格列索匹、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、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、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及格列齊特，包括任何其藥學上可接受之鹽。

對於上述每一關於包含化合物I與一或多種其他抗糖尿病化合物之組合的經組合之單一劑型之實施例及變化，醫藥組合物可視情況適合於經口投藥，且就此而言可視情況為諸如錠劑或膠囊之固體調配物，或者可呈適合於經口投

藥之液體調配物形式。抗糖尿病化合物之劑量可選自己知之臨床上用於該化合物之範圍。糖尿病併發症之治療性化合物、抗高血脂化合物、抗肥胖症化合物或抗高血壓化合物中之任一者均可以與上述抗糖尿病化合物相同之方式與化合物I組合使用。糖尿病併發症之治療性化合物之實例包括(但不限於)醛醣還原酶抑制劑，諸如托瑞司他、依帕司他、折那司他、唑泊司他、米那司他、非達司他、CT-112及瑞尼司他；神經營養因子及其增強化合物，諸如NGF、NT-3、BDNF及描述於WO01/14372中之神經營養蛋白產生-分泌促進劑(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)；諸如Y-128之神經再生刺激劑；諸如魯伯斯塔甲磺酸鹽之PKC抑制劑；AGE抑制劑，諸如ALT946、匹馬吉定、溴化N-苄醯甲基噻唑鎧鹽(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡哆寧及吡哆胺；諸如硫辛酸之反應性除氧劑；諸如硫必利及美西律之大腦血管舒張劑；諸如BIM23190之生長抑素受體促效劑；及細胞凋亡信號調控激酶-1(ASK-1)抑制劑。抗高血脂化合物之實例包括(但不限於)HMG-CoA還原酶抑制劑，諸如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、羅素他汀及匹伐他汀；鯊烯合成酶抑制劑，諸如描述於WO 97/10224中之化合物(例如N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并噁氮吡-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)；諸如苯紫貝特、氯貝丁酯、雙貝特及克利貝特之纖維酸酯類化合物。

物；諸如阿伐麥布及依魯麥布之ACAT抑制劑；諸如考來烯胺之陰離子交換樹脂；普羅布考；諸如尼可莫耳及戊四煙酯之菸鹼酸藥物；二十碳五烯酸乙酯；及諸如豆固醇及 γ -米糠醇之植物固醇。抗肥胖症化合物之實例包括(但不限於)右芬氟拉明、芬氟拉明、芬特明、西布曲明、安非拉酮、右旋安菲他明、馬咧哌、苯丙醇胺、氯苄雷司；諸如SB-568849及SNAP-7941之MCH受體拮抗劑；諸如CP-422935之神經肽Y拮抗劑；諸如SR-141716及SR-147778之大麻鹼受體拮抗劑；胃內激素拮抗劑；諸如BVT-3498之 11β -羥類固醇脫氫酶抑制劑；諸如奧利司他及ATL-962之胰脂肪酶抑制劑；諸如AJ-9677之 β -3 AR促效劑；諸如瘦素及CNTF(睫狀神經營養因子)之多肽減食慾藥；諸如林替曲特及FPL-15849之膽囊收縮素促效劑；及諸如P-57之拒食劑。抗高血壓化合物之實例包括諸如卡托普利、依那普利及地拉普利之血管收縮素轉化酶抑制劑；血管收縮素II拮抗劑，諸如坎地沙坦酯、洛沙坦、依普羅沙坦、顯沙坦、替米沙坦、厄貝沙坦、奧美沙坦酯、他索沙坦及1-[[2'-(2,5-二氫-5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-甲酸；鈣通道阻斷劑，諸如馬尼地平、硝苯吡啶、尼卡地平、胺氯地平及依福地平；鉀通道開啟劑，諸如左色滿卡林、L-27152、AL0671及NIP-121；及可樂定。

5. 包含化合物I之套組及製品

本發明亦係關於包含本發明之包含化合物I(及視情況一

或多種其他抗糖尿病化合物)之醫藥組合物的套組，其中該套組另外包含包括一或多種形式之資訊的說明，其中資訊選自由以下資訊組成之群：指示待投與醫藥組合物之疾病病況、醫藥組合物之儲存資訊、給藥資訊及關於如何投與醫藥組合物之說明。套組亦可包含包裝材料。包裝材料亦可包含用於存放醫藥組合物之容器。容器可視情況包含指示待投與醫藥組合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明的標記。套組亦可包含用於儲存或投與組合物之其他組件。套組亦可包含呈單一劑型或多劑型之組合物。

在一實施例中，套組中之醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含本文中所規定劑量範圍中一者之化合物I的單一劑型。

在另一實施例中，套組中之醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含化合物I及一或多種本文中所規定之其他抗糖尿病化合物之單一劑型。

本發明亦係關於包含本發明之包含化合物I(及視情況一或多種其他抗糖尿病化合物)之醫藥組合物的製品，其中該製品另外包含包裝材料。在一變化種，包裝材料包含用於存放組合物之容器。在另一變化中，本發明提供一種製品，其中容器包含指示由以下資訊組成之群之一或多員的標記：待投與組合物之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與組合物之說明。

在一實施例中，製品中之醫藥組合物包含多劑量之本發

明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含本文中所規定劑量範圍中一者之化合物I的單一劑型。

在另一實施例中，製品中之醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含化合物I及一或多種本文中所規定之其他抗糖尿病化合物之單一劑型。

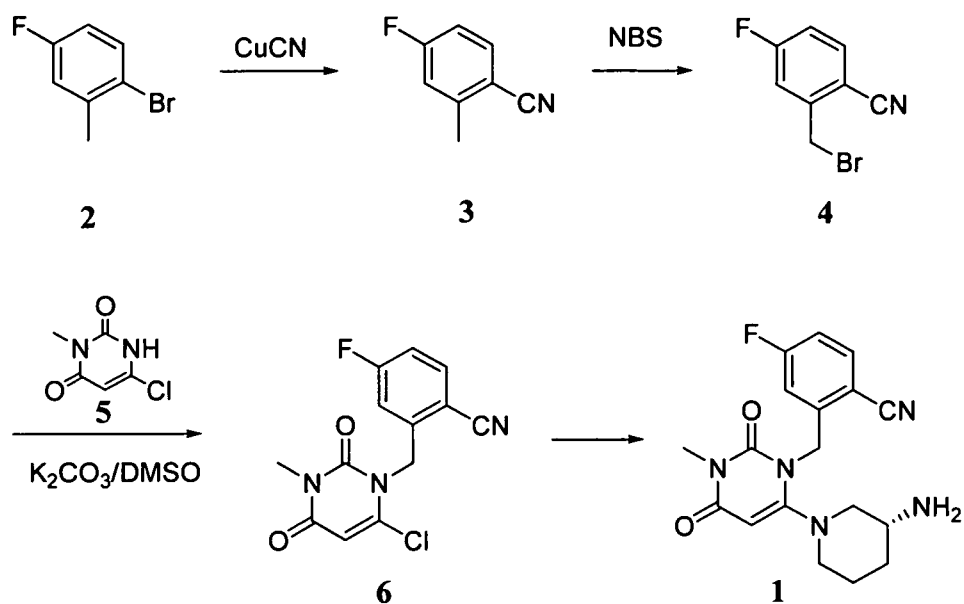
應注意，用於本發明之套組及製品中之包裝材料可形成複數個分開之容器，諸如分開之瓶或分開之箔包。容器可呈如此項技術中已知之任何習知形狀或形式，其係由藥學上可接受之材料而製成，例如紙或紙板盒、玻璃或塑料瓶或廣口瓶、可再密封袋(例如用以容納用於置入不同容器中之錠劑的"再填充物")或具有根據治療進度自包裝中壓出之單個劑量的發泡包裝。所採用之容器將取決於所涉及之精確劑型。在單一包裝中一起使用一種以上容器來銷售單一劑型係可行的。舉例而言，錠劑可含於一瓶中，其又含於一盒中。

本發明套組之一特定實例為所謂之發泡包裝。發泡包裝在包裝工業中為人所熟知且正廣泛地用於包裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似物)。發泡包裝通常由一片相對堅硬之覆蓋有箔之材料(較佳為堅硬透明塑膠材料)組成。在包裝製程期間，堅硬材料中形成凹坑。凹坑具有待包裝之單個錠劑或膠囊之尺寸及形狀，或可具有用以容納待包裝之多個錠劑及/或膠囊之尺寸及形狀。接著，將錠劑或膠囊相應地置於凹坑中，且將相對堅硬之材料片與塑膠箔相抵而於與凹坑形成方向相反之箔面處密封。因此，視需要

而定，錠劑或膠囊經單獨密封或於箔與薄片之間之凹坑處共同密封。薄片之強度較佳為使得錠劑或膠囊可藉由在凹坑處手動加壓藉此在箔之凹坑位置處形成開口而自發泡包裝中移除。錠劑或膠囊隨後可經由該開口移除。

實例

1. 製備 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈及藥學上可接受之鹽



4-氟-2-甲基苯甲腈(3)

使 2-溴-5-氟甲苯(2)(3.5 g, 18.5 mmol)及 CuCN(2 g, 22 mmol)於 DMF(100 mL)中之混合物回流 24 小時。將反應以水稀釋且以己烷萃取。將有機物經 MgSO_4 乾燥且移除溶劑以得到產物 3(產率 60%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (dd, $J=5.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H)。

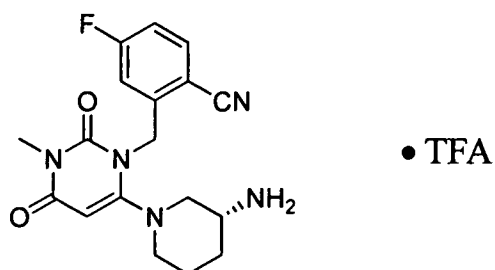
2-溴甲基-4-氟苯甲腈(4)

使4-氟-2-甲基苯甲腈(3)(2 g, 14.8 mmol)、NBS(2.64 g, 15 mmol)及AIBN(100 mg)於CCl₄中之混合物在氮中回流2小時。將反應冷卻至室溫。藉由過濾移除固體。將有機溶液濃縮以得到呈油狀之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (dd, J=5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H)。

2-(6-氟-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基)-4-氟-苯甲腈(6)

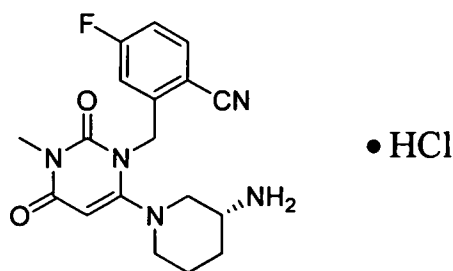
在60°C下將粗3-甲基-6-氟尿嘓啶(5)(0.6 g, 3.8 mmol)、2-溴甲基-4-氟苯甲腈(0.86 g, 4 mmol)及K₂CO₃(0.5 g, 4 mmol)於DMSO(10 mL)中之混合物攪拌2小時。將反應以水稀釋且以EtOAc萃取。將有機物經MgSO₄乾燥且移除溶劑。將殘餘物藉由管柱層析法純化。獲得0.66 g產物(產率60%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (dd, J=7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)。MS (ES) [m+H] C₁₃H₉ClFN₃O₂之計算值293.68；實驗值293.68。

2-[6-(3-胺基-嘓啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈、TFA鹽(1)(化合物I之TFA鹽)



在 100°C 下將 2-(6-氯-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啉-1-基甲基)-4-氟-苯甲腈(5)(300 mg, 1.0 mmol)、(R)-3-胺基-哌啶二氫氯化物(266 mg, 1.5 mmol)及碳酸氫鈉(500 mg, 5.4 mmol)於 EtOH(3 mL)中於密封管中攪拌 2 小時。HPLC 純化後獲得呈 TFA 鹽形式之最終化合物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ. 7.77-7.84 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17-5.34 (ABq, 2H, J=35.2, 15.6 Hz), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.67-2.92 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.51-1.79 (m, 2H)。MS (ES) [m+H] C₁₈H₂₀FN₅O₂ 之計算值 357.38；實驗值 357.38。

2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啉-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈，HCl 鹽



將化合物 I 之 TFA 鹽懸浮於 DCM 中，且隨後以飽和 Na₂CO₃ 洗滌。將有機層乾燥且於真空中移除。將殘餘物溶解於乙腈中且在 0°C 下添加於二噁烷(1.5 當量)中之 HCl。移

除溶劑後獲得HCl鹽。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.77-7.84 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21-5.32 (ABq, 2H, J=32.0, 16.0 Hz), 3.35-3.5 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.01-3.1 (m, 1H), 2.69-2.93 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 2H)。MS (ES) [m+H] C₁₈H₂₀FN₅O₂之計算值357.38；實驗值357.38。

製備化合物I之鹽之通用程序

若需要，苯甲腈產物可以游離鹼形式分離，但產物較佳可進一步轉化為相應酸加成鹽。特定而言，以各種酸(1.05當量)處理於MeOH溶液(1 mL)中之苯甲腈產物(約10 mg)。使溶液在空氣中靜置三日。若形成沈澱，則將混合物過濾且將鹽乾燥。若無固體形成，則將混合物在真空中濃縮且將殘餘物分離。以此方式自以下酸製備化合物I之鹽：苯甲酸、對甲苯磺酸、丁二酸、R-(-)-扁桃酸及苯磺酸。

若自反應混合物之中間物以相對純化合物之形式獲得且反應混合物之副產物或雜質並不干擾隨後之反應步驟，則可視情況避免上述製程之中間化合物的分離及/或純化步驟。若可行，可去除一或多個分離步驟以提供較短之處理時間，且去除進一步處理亦可提供較高之總反應產率。

2. 含2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈之丁二酸鹽之例示性調配物

提供可用以投與本發明之2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈

之丁二酸鹽(化合物I之丁二酸鹽)之錠劑調配物的實例。應注意，本文中所提供之調配物可如此項技術中已知而變化。

例示性錠劑調配物如下：

每錠劑 12.5 mg 化合物 I(游離鹼形式之重量)

核心錠劑調配物

(1) 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈(丁二酸鹽)	17.0 mg
(2) 乳糖單水合物，NF, Ph, Eur (FOREMOST 316 FAST FLO)	224.6 mg
(3) 微晶纖維素，NF, Ph, Eur (AVICEL PH 102)	120.1 mg
(4) 交聯羧甲纖維素鈉，NF, Ph, Eur (AC-DO-SOL)	32.0 mg
(5) 膠態二氧化矽，NF, Ph, Eur (CAB-O-SIL M-5P)	3.2 mg
(6) 硬脂酸鎂，NF, Ph, Eur (MALLINCKRODT，非牛Hyqual)	3.2 mg
總計	400.0 mg
(每錠劑)	

薄膜衣(總計 12.0 mg)

- (1) Opadry II 85F18422, White - Portion 1(COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, White - Portion 2(COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, White - Portion 3(COLORCON)

每錠劑 25 mg 化合物 I (游離鹼形式之重量)

核心錠劑調配物

(1) 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈(丁二酸鹽)	34.0 mg
(2) 乳糖單水合物, NF, Ph, Eur	207.6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO)	
(3) 微晶纖維素, NF, Ph, Eur	120.1 mg
(AVICEL PH 102)	
(4) 交聯羧甲纖維素鈉, NF, Ph, Eur	32.0 mg
(AC-DO-SOL)	
(5) 膠態二氧化矽, NF, Ph, Eur	3.2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)	
(6) 硬脂酸鎂, NF, Ph, Eur	3.2 mg
(MALLINCKRODT, 非牛 Hyqual)	
總計	400.0 mg
(每錠計)	

薄膜衣(總計 12.0 mg)

- (1) Opadry II 85F18422, White - Portion 1(COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, White - Portion 2(COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, White - Portion 3(COLORCON)

每錠劑 50 mg 化合物 I (游離鹼形式之重量)

核心錠劑調配物

(1) 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈(丁二酸鹽)	68.0 mg
--	---------

(2)乳糖單水合物，NF, Ph, Eur	173.6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO)	
(3)微晶纖維素，NF, Ph, Eur	120.1 mg
(AVICEL PH 102)	
(4)交聯羧甲纖維素鈉，NF, Ph, Eur	32.0 mg
(AC-DO-SOL)	
(5)膠態二氧化矽，NF, Ph, Eur	3.2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)	
(6)硬脂酸鎂，NF, Ph, Eur	3.2 mg
(MALLINCKRODT，非牛Hyqual)	
總計	400.0 mg
(每錠劑)	

薄膜衣(總計 12.0 mg)

- (1) Opadry II 85F18422, White - Portion 1(COLORCON)
- (2) Opadry II 85F18422, White - Portion 2(COLORCON)
- (3) Opadry II 85F18422, White - Portion 3(COLORCON)

6. 投藥對血漿DPP-IV活性之作用

向猴以 0.3 mg/kg之劑量經口投與單一劑量之化合物I。圖1說明所觀測之投與化合物I在給藥後對猴之血漿DPPIV活性所具有之作用。可見，化合物I在給藥12小時後使猴血漿中之DPP-IV活性相對於基線降低90%以上。因此，如自圖1中所示之數據可見，藉由每日一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物I，可有效地針對需要降低血漿DPPIV活性之疾病病況使用化合物I。鑒於所提出之數據，

成信當向患者投與至少 25 mg 化合物 I 時，患者之血漿 DPPIV 活性在投藥後至少 6 小時、12 小時、18 小時且甚至 24 小時之時期內可相對於基線降低 60% 以上。

7. 與吡格列酮共投藥對血糖之作用

藉由量測小鼠體內之血糖含量來研究與吡格列酮組合投與化合物 I 之作用。將雄性 *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) 小鼠 (年齡 6 週，CLEA Japan(Tokyo, Japan)) 分為包含組 A 至組 D 之 4 組 (每組中 $n=7$)。組 A 可自由獲取 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan) 歷時 21 日。組 B 可自由獲取含有 0.03% (w/w) 化合物 I 之丁二酸鹽的 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan) 歷時 21 日。組 B 中化合物 I 之劑量經計算為 74.8 ± 2.5 (平均值 $\pm$ SD) 毫克/公斤體重/日。組 C 可自由獲取含有 0.0075% (w/w) 吡格列酮氫氯酸鹽之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan) 歷時 21 日。組 C 中吡格列酮之劑量經計算為 17.7 ± 0.6 (平均值 $\pm$ SD) 毫克/公斤體重/日。組 D 可自由獲取含有與 0.0075% (w/w) 吡格列酮氫氯酸鹽組合之 0.03% (w/w) 化合物 I 之丁二酸鹽的 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan) 歷時 21 日。組 D 中化合物 I 及吡格列酮之劑量經計算分別為 63.1 ± 1.9 (平均值 $\pm$ SD) 毫克/公斤體重/日及 15.8 ± 0.5 (平均值 $\pm$ SD) 毫克/公斤體重/日。在 21 日投與粉末食物期間，上述 4 組中在粉末食物投與量方面無顯著差異。經 21 日投與粉末食物後，藉由毛細吸管在喂飼條件下自小鼠眼靜脈採取血樣，且藉由使用自動分析器 7080 (Autoanalyzer 7080, Hitachi, Japan) 酶法量測血糖含量。

結果展示於表 1 中。表中之值意謂平均值($n=7$) $\pm$ 標準差。

表 1

組	血糖(mg/dL)
組A(對照組)	472.9 $\pm$ 74.6
組B(化合物I)	410.3 $\pm$ 47.9
組C(吡格列酮)	394.4 $\pm$ 47.9
組D(化合物I+吡格列酮)	256.1 $\pm$ 62.5

如表 1 中所示，化合物 I 與吡格列酮之組合展示優良之降低血糖含量作用。

8. 投藥對血漿 DPP-IV 活性之作用

分別向 6 人以 12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg 及 400 mg 之劑量經口投與單一劑量之化合物 I (總計 36 人)。圖 2 說明所觀測之投與化合物 I 在給藥後對人類血漿 DPP-IV 活性所具有之作用。可見，化合物 I 在給藥 168 小時後使人類血漿中之 DPP-IV 活性相對於基線降低 10% 以上。因此，如自圖 1 中所示之數據可見，藉由每週一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物 I，可有效地針對需要降低血漿 DPP-IV 活性之疾病病況使用化合物 I。鑒於所提出之數據，咸信當向患者投與至少 50 mg 化合物 I 時，患者之血漿 DPP-IV 活性在投藥後至少 168 小時之時期內可相對於基線降低 35% 以上，當向患者投與至少 100 mg 化合物 I 時，患者之血漿 DPP-IV 活性在投藥後至少 168 小時之時期內可相對於基線降低 60% 以上，且當向患者投與 200 mg 化合物 I 時，患者之血漿 DPP-IV 活性在投藥後至少 168 小時之時期內可相對於基線降低 70% 以上。

9. 投藥對血漿 DPP-IV 活性之作用

向人類分別以 3.125 mg(向 9 人)、12.5 mg(向 8 人)、50 mg(向 7 人)及 100 mg(向 8 人)之劑量經口投與單一劑量之化合物 I。圖 3 說明所觀測之投與化合物 I 在給藥後對人類血漿 DPP-IV 活性所具有之作用。可見，化合物 I 在給藥 168 小時後使人類血漿中之 DPP-IV 活性相對於基線降低 20% 以上。因此，如自圖 2 中所示之數據可見，藉由每週一次以本文中所規定之劑量水平投與化合物 I，可有效地針對需要降低血漿 DPP-IV 活性之疾病病況使用化合物 I。鑒於所提出之數據，咸信當向患者投與至少 50 mg 化合物 I 時，患者之血漿 DPP-IV 活性在投藥後至少 168 小時之時期內可相對於基線降低 65% 以上。

對於熟習此項技術者而言顯而易見，在不偏離本發明之精神或範疇下，可對本發明之化合物、組合物、套組及方法進行各種修改及變化。因此，預期本發明涵蓋本發明之修改及變化，其限制條件為其屬於隨附申請專利範圍及其等效物之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖 1 說明向猴單一經口投與化合物 I 後血漿中之 DPP IV 抑制作用。

圖 2 說明向人類單一經口投與化合物 I 後血漿中之 DPP IV 抑制作用。

圖 3 說明向人類單一經口投與化合物 I 後血漿中之 DPP IV 抑制作用。

十、申請專利範圍：

1. 一種使用 2-[6-(3-胺基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苯甲腈(化合物 I)或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造治療選自糖尿病、癌症、自體免疫病症或 HIV 感染之疾病或病症之藥物之用途，其中該藥物之調配為化合物 I 以介於 50 mg 與 250 mg 之間之週劑量投予，其中該週劑量係經每週一次投與。
2. 如請求項 1 之用途，其中向患者投與之化合物 I 之該週劑量係介於 100 mg 與 250 mg 之間。
3. 如請求項 1 之用途，其中向該患者投與之化合物 I 之該週劑量係 50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg 或 200 mg。
4. 如請求項 1 之用途，其中向該患者投與之化合物 I 之該週劑量係 100 mg。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中化合物 I 係以游離鹼形式存在。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中化合物 I 係以藥學上可接受之鹽形式存在。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中化合物 I 係以丁二酸鹽形式存在。

十一、圖式：

向猴單一經口投與化合物I後之DPP IV抑制作用

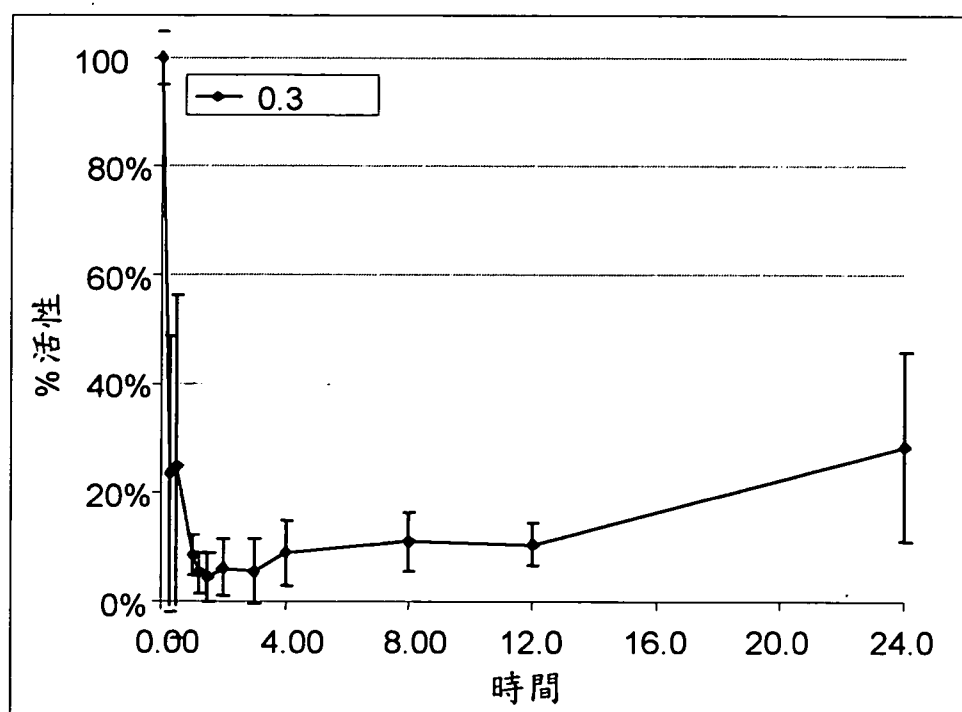


圖 1

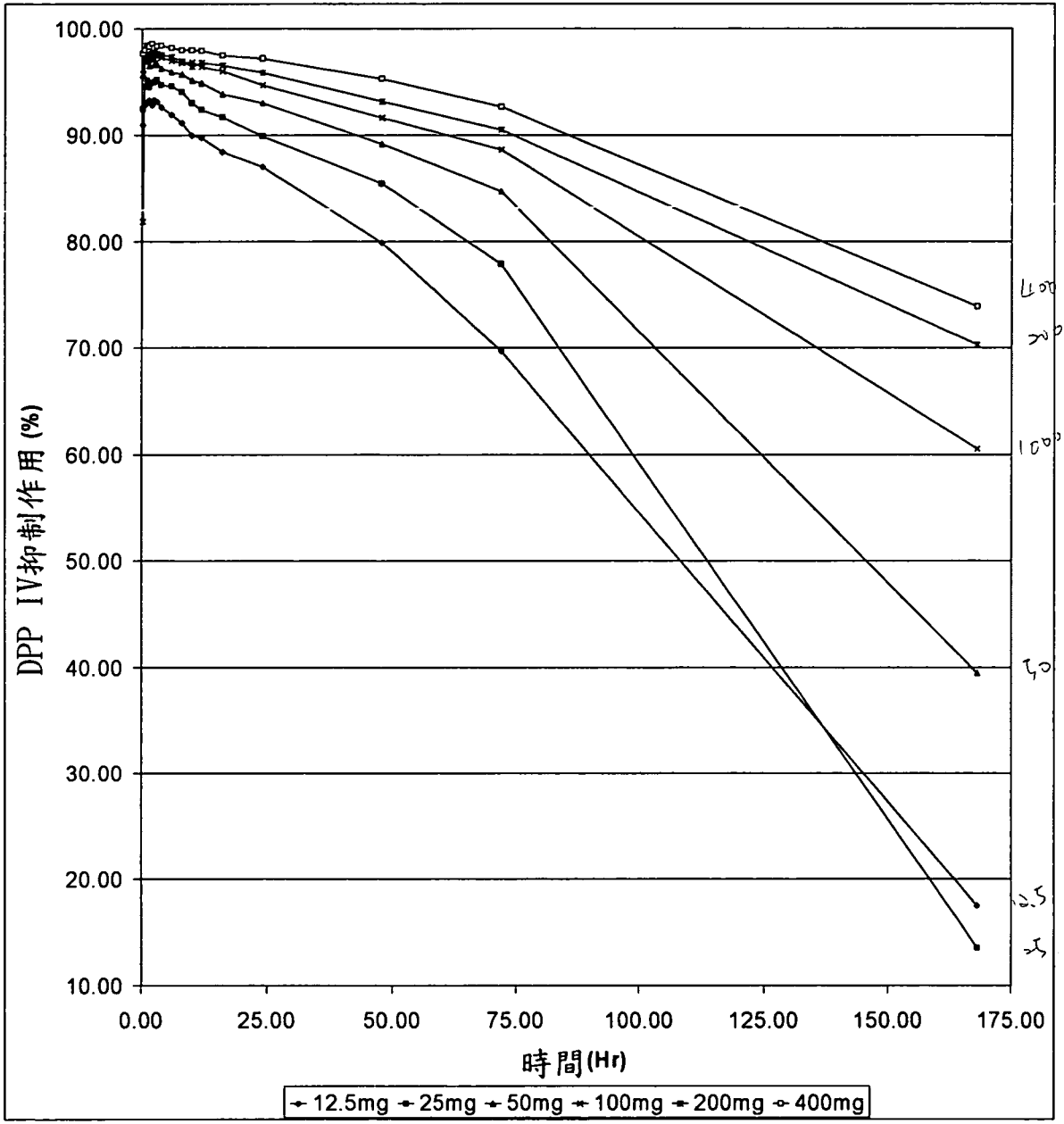


圖2

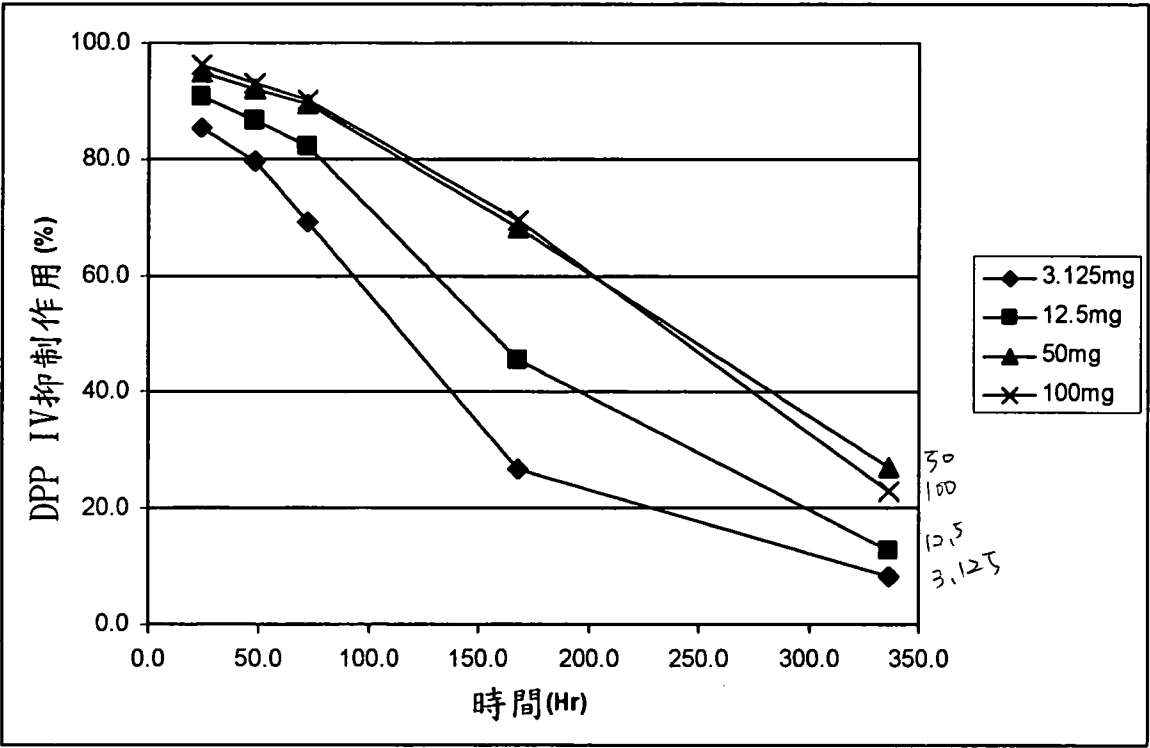


圖3