200914030

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97131324

※ 申請日期：97 8 15

※IPC 分類：~~A61K,A61P~~ A61K 31/7048 (2006.01) A61K 31/7004 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/505 A61P 3/10

一、發明名稱：（中文/英文）

包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：（中文/英文）

1. 漢茲 哈蒙

   HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

   KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：（中文/英文）

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：（中文/英文）

德國 GERMANY

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 克勞斯　都基
   DUGI, KLAUS
2. 法蘭克　欣梅爾斯巴齊
   HIMMELSBACH, FRANK
3. 麥可　馬克
   MARK, MICHAEL
4. 里歐　湯瑪斯
   THOMAS, LEO

國　籍：（中文/英文）

1. 德國　GERMANY
2. 德國　GERMANY
3. 德國　GERMANY
4. 德國　GERMANY

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.歐洲專利機構；2007年08月16日；07114459.6

2.

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含如下文所述之式(I)的經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如下文所指定之DPP IV抑制劑之組合，其適於治療或預防一或多種選自1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常及高血糖症之病狀。

此外，本發明係關於供有需要之患者使用之以下方法：

- 預防、減緩發展、延遲或治療代謝障礙；
- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c；
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病；
- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由糖尿病之併發症組成之群的病狀或病症；
- 降低體重或預防體重增加或促進體重降低；
- 預防或治療胰腺β細胞變性及/或改善及/或恢復胰腺β細胞之功能及/或恢復胰腺胰島素分泌之功能；
- 預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀；
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

其特徵在於將如下文所定義之式(I)的經葡萄糖哌喃基取代

之苯衍生物與如下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

另外，本發明係關於如下文所定義之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供如上文及下文所述之方法使用之藥物的用途。

另外，本發明係關於如下文所定義之DPP IV抑制劑用於製造供如上文及下文所述之方法使用之藥物的用途。

本發明亦係關於根據本發明之醫藥組合物用於製造供如上文及下文所述之方法使用之藥物的用途。

【先前技術】

經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物描述於先前技術中，例如描述於WO 01/27128、WO 03/099836、WO 2005/092877、WO 2006/034489、WO 2006/064033、WO 2006/117359、WO 2006/117360、WO 2007/025943、WO 2007/028814、WO 2007/031548、WO 2007/093610、WO 2007/128749、WO 2008/049923、WO 2008/055870、WO 2008/055940中。經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物經提議作為尿糖排出之誘導劑及治療糖尿病之藥物。

葡萄糖之腎過濾及再吸收連同其他機制一起促成穩態的血漿葡萄糖濃度且因此可用作抗糖尿病標靶。經過濾之葡萄糖越過腎上皮細胞的再吸收經由位於腎小管中之刷狀緣膜中之鈉依賴性葡萄糖共轉運體(SGLT)沿鈉梯度進行[1]。存在至少3種在其表現模式以及其物理化學性質方面不同的SGLT同功異形物[2]。SGLT2唯獨表現於腎中[3]，而

SGLT1另外表現於其他組織如腸、結腸、骨骼及心肌中[4;5]。已發現SGLT3為腸之間質細胞中無任何轉運功能的葡萄糖感應物[6]。潛在地，其他相關但仍非特徵化的基因可進一步促成腎葡萄糖再吸收[7,8,9]。在血糖量正常之情況下，葡萄糖藉由SGLT完全再吸收於腎中，而腎之再吸收容量在高於10 mM的葡萄糖濃度下飽和，產生糖尿("糖尿病")。此臨限濃度可藉由SGLT2抑制作用來降低。在用SGLT抑制劑根皮苷(phlorizin)之實驗中已展示，SGLT抑制作用將部分地抑制葡萄糖自腎小球濾液再吸收於血液中，導致血糖濃度降低且導致糖尿[10,11]。

(1) Wright, E.M. (2001) Am. J. Renal Physiol. 280, F10-F18；

(2) Wright, E.M.等人(2004) Pflugers Arch. 447(5):510-8；

(3) You, G.等人(1995) J. Biol. Chem. 270 (49) 29365-29371；

(4) Pajor AM, Wright EM (1992) J Biol. Chem. 267(6):3557-3560；

(5) Zhou, L.等人(2003) J. Cell. Biochem. 90:339-346；

(6) Diez-Sampedro, A.等人(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(20), 11753-11758；

(7) Tabatabai, N.M. (2003) Kidney Int. 64, 1320-1330；

(8) Curtis, R.A.J. (2003)美國專利申請案2003/0054453；

(9) Bruss, M.及Bonisch,H. (2001) Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney

(基因庫寄存第AJ305237號)；

(10) Rossetti, L.等人(987) J. Clin. Invest. 79, 1510-1515；

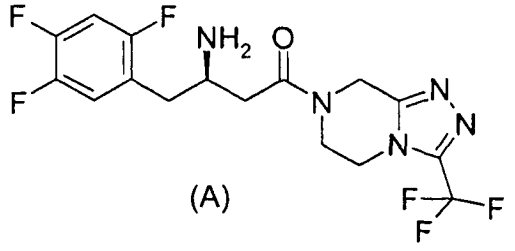
(11) Gouvea, W.L. (1989) Kidney Int. 35(4):1041-1048。

DPP IV抑制劑代表一類正開發用於治療或改善2型糖尿病患者之血糖控制的新穎藥劑。

舉例而言，DPP IV抑制劑及其用途揭示於以下專利中：WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769、WO 2007/014886、WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901、WO 2005/097798、WO 2006/068163、WO 2007/071738、WO 2008/017670、WO 2007/054201或WO 2007/128761。

作為其他DPP IV抑制劑，可提及以下化合物：

-具有下文結構式A之西他列汀(Sitagliptin)(MK-0431)為(3R)-3-胺基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮，亦稱為(2R)-4-側氧基-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-1-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-胺，

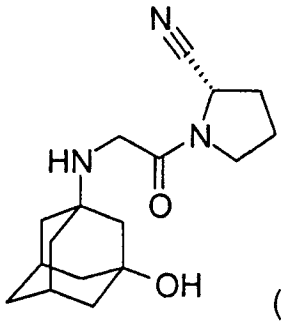


(A)

。

在一實施例中，西他列汀係呈其二氫磷酸鹽形式，亦即磷酸西他列汀。在另一實施例中，磷酸西他列汀係呈結晶無水物或一水合物形式。一類該實施例係指磷酸西他列汀一水合物。西他列汀游離鹼及其醫藥學上可接受之鹽揭示於美國專利第6,699,871號及WO 03/004498之實例7中。結晶磷酸西他列汀一水合物揭示於WO 2005/003135及WO 2007/050485中。對於(例如)關於製造或調配該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。西他列汀之錠劑調配物係以商標名Januvia®市售。

-具有下文結構式B之維格列汀(Vildagliptin)(LAF-237)為(2S)-{[(3-羥基金剛烷-1-基)胺基]乙醯基}吡咯啶-2-甲腈，亦稱為(S)-1-[(3-羥基-1-金剛烷基)-胺基]乙醯基-2-氰基-吡咯啶，

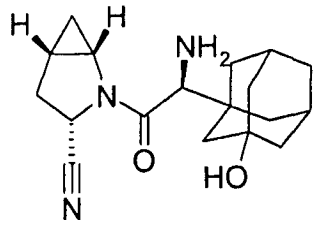


(B)。

維格列汀明確揭示於美國專利第6,166,063號及WO 00/34241之實例1中。維格列汀之特定鹽揭示於WO 2007/019255中。維格列汀之結晶型以及維格列汀錠劑調配物揭示於WO 2006/078593中。維格列汀可如WO 00/34241或WO 2005/067976中所述來調配。經改質釋放之維格列汀調配物描述於WO 2006/135723中。對於(例如)關

於製造或調配該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。維格列汀之錠劑調配物預期以商標名Galvus®市售。

-具有下文結構式C之薩沙列汀(Saxagliptin)(BMS-477118)為(1S,3S,5S)-2-{(2S)-2-胺基-2-(3-羥基金剛烷-1-基)乙醯基}-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲腈，亦稱為(S)-3-羥基金剛烷基甘胺酸-L-順-4,5-甲橋脯胺酸腈，

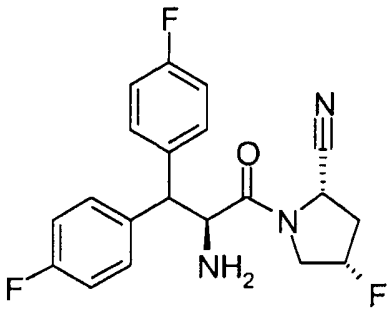


(C)　　。

薩沙列汀明確揭示於美國專利第6,395,767號及WO 01/68603之實例60中。在一實施例中，薩沙列汀係呈其HCl鹽或如WO 2004/052850中所揭示之其單苯甲酸鹽形式。在另一實施例中，薩沙列汀係呈游離鹼形式。在另一實施例中，薩沙列汀係呈如WO 2004/052850中所揭示之游離鹼之一水合物形式。製備薩沙列汀之方法亦揭示於WO 2005/106011及WO 2005/115982中。薩沙列汀可如WO 2005/117841中所述調配成錠劑。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

-具有下文結構式D之得納列汀(Denagliptin)(GSK-823093)為(2S,4S)-1-[(2S)-2-胺基-3,3-雙(4-氟苯基)丙醯

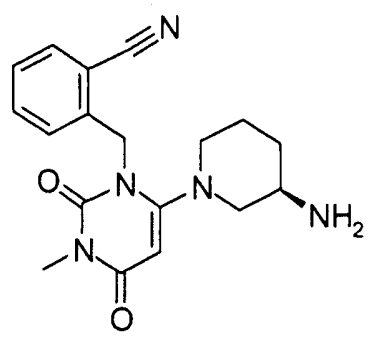
基]-4-氟吡咯啶-2-甲腈，亦稱為(2S,4S)-4-氟-1-[4-氟-β-(4-氟苯基)-L-苯基丙胺醯基]-2-吡咯啶腈



(D)。

得納列汀明確揭示於美國專利第7,132,443號及WO 03/002531中。在一實施例中，得納列汀係呈如WO 03/002531之實例2中所揭示之其鹽酸鹽形式或如WO 2005/009956中所揭示之其甲苯磺酸鹽形式。一類該實施例係指得納列汀甲苯磺酸鹽。結晶無水得納列汀甲苯磺酸鹽揭示於WO 2005/009956中。對於關於製造該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

-具有下文結構式E之阿格列汀(Alogliptin)(SYR-322)為2-({6-[(3R)-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)苯甲腈



(E)。

阿格列汀明確揭示於US 2005/261271、EP 1586571及WO 2005/095381中。在一實施例中，阿格列汀係呈其苯甲酸鹽、其鹽酸鹽或其甲苯磺酸鹽形式，各自如WO 2007/035629中所揭示。一類該實施例係指阿格列汀苯甲酸鹽。阿格列汀苯甲酸鹽之多晶型物揭示於WO 2007/035372中。製備阿格列汀之方法揭示於WO 2007/112368中且明確地揭示於WO 2007/035629中。阿格列汀(即其苯甲酸鹽)可如WO 2007/033266中所述調配成錠劑且投與。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

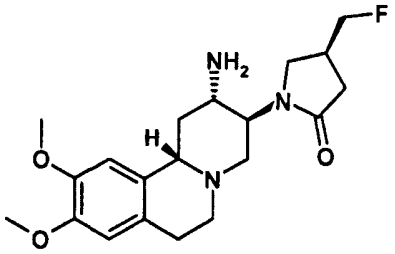
- (2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基胺基]-乙醯基}-吡咯啶-2-甲腈或其醫藥學上可接受之鹽，較佳甲磺酸鹽或

(2S)-1-{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基胺基]-乙醯基}-吡咯啶-2-甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。

該等化合物及其製備方法揭示於WO 03/037327中。前一化合物之甲磺酸鹽以及其結晶多晶型物揭示於WO 2006/100181中。後一化合物之反丁烯二酸鹽以及其結晶多晶型物揭示於WO 2007/071576中。該等化合物可如WO 2007/017423中所述調配成醫藥組合物。對於(例如)關於製造、調配或使用該等化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啶-2-酮

或其醫藥學上可接受之鹽。

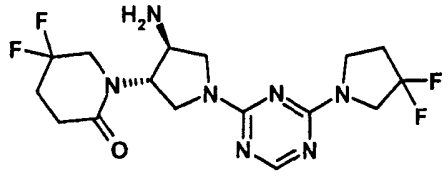


該化合物及其製備方法揭示於WO 2005/000848中。製備該化合物(特定為其二鹽酸鹽)之方法亦揭示於WO 2008/031749、WO 2008/031750及WO 2008/055814中。該化合物可如WO 2007/017423中所述調配成醫藥組合物。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

- (3,3-二氟吡咯啶-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啶-2-基)甲酮或其醫藥學上可接受之鹽。

該化合物及其製備方法揭示於WO 2005/116014及US 7291618中。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

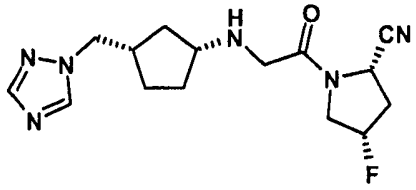
- (1((3S,4S)-4-胺基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。



該化合物及其製備方法揭示於WO 2007/148185及US 20070299076中。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合

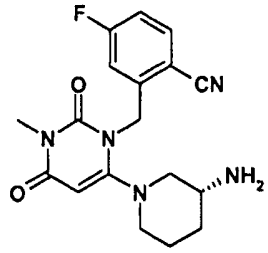
物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

- (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)環戊基胺基]-乙醯基}-4-氟吡咯啶-2-甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。



該化合物及其製備方法揭示於WO 2006/040625及WO 2008/001195中。特定主張之鹽包括甲烷磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

- 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-苯甲腈或其醫藥學上可接受之鹽。



該化合物及其製備方法及用途揭示於WO 2005/095381、US 2007060530、WO 2007/035629、WO 2007/074884、WO 2007/112368及WO 2008/033851中。特定主張之鹽包括琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、(R)-杏仁酸鹽及鹽酸鹽。對於(例如)關於製造、調配或使用該化合物或其鹽之方法之細節，因此參考該等文獻。

為避免任何疑問，上文對於所指定DPP IV抑制劑引用之前述文獻之各者的揭示內容特定地以引用之方式全部併入本文中。

2型糖尿病為一種日益普遍的疾病，其因高出現率之併發症而導致壽命預期顯著降低。由於糖尿病伴發之微血管併發症，因此2型糖尿病目前在工業化世界中為成年發作型視力喪失、腎衰竭及切除術之最常見病因。另外，2型糖尿病之存在與心血管疾病風險增大二至五倍相關聯。

疾病持續長時間之後，大部分2型糖尿病患者最終會放棄口服療法且變得依賴胰島素而必需每日注射且每日多次葡萄糖量測。

UKPDS(英國前瞻性糖尿病研究；United Kingdom Prospective Diabetes Study)證明，用二甲雙胍(metformin)、磺醯脲類或胰島素強化治療僅使得血糖控制有限改善(HbA1c相差約0.9%)。另外，即使在強化治療組內之患者中，血糖控制亦隨時間顯著惡化且此歸因於β-細胞功能之惡化。重要的是，強化治療與大血管併發症(亦即心血管事件)顯著減少無關聯。

因此，對於關於血糖控制、關於疾病改變特性及關於降低心血管發病率及死亡率具有良好功效同時展示經改善之安全概況的方法、藥物及醫藥組合物存在未滿足的醫學需求。

本發明之目的

本發明之目的係提供用於預防、減緩發展、延遲或治療

代謝障礙，特定言之2型糖尿病的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的係提供用於改善有需要之患者之血糖控制的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的係提供用於預防、減緩或延遲葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的係提供用於預防、減緩發展、延遲或治療由糖尿病併發症組成之群之病狀或病症的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的係提供用於降低有需要之患者之體重或預防其體重增加的醫藥組合物及方法。

本發明之另一目的係提供一種對於治療代謝障礙，特定言之糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)及/或高血糖症具有高功效的新穎醫藥組合物，其具有良好到極佳的藥理學特性及/或藥物動力學特性及/或物理化學特性。

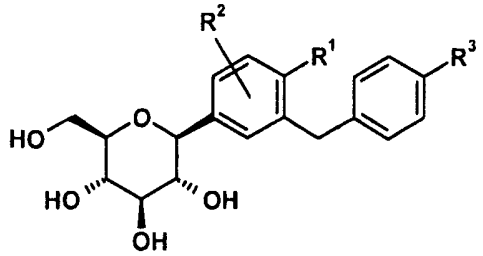
本發明之其他目的藉由上文及下文中之說明及實例而對於熟習此項技術者顯而易見。

【發明內容】

在本發明之範疇內，現已驚人發現，包含如下文所定義之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的醫藥組合物可有利地與如下文所指定之DPP IV抑制劑組合用於預防、減緩發展、延遲或治療患者之代謝障礙，尤其改善血糖控制。此在2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病併發症及相

近病況之治療及預防中開闢新的治療可能性。

因此，在第一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物

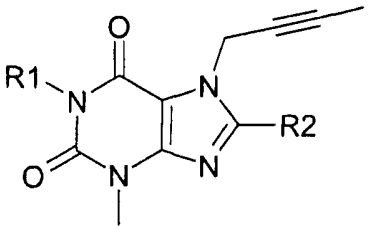


I

其中R^1表示Cl、甲基或氰基；R^2表示H、甲基、甲氧基或羥基且R^3表示乙基、環丙基、乙炔基、乙氧基、*(R)*-四氫呋喃-3-基氧基或*(S)*-四氫呋喃-3-基氧基，

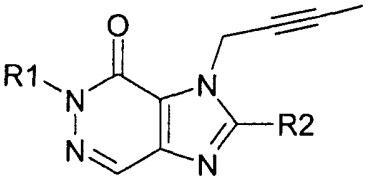
在第一實施例(實施例A)中，與以下式之DPP IV抑制劑：

式(I)



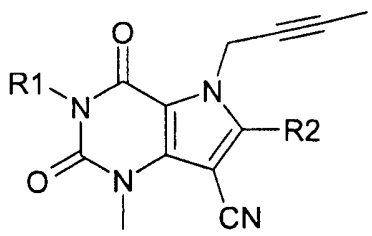
(I)

或式(II)



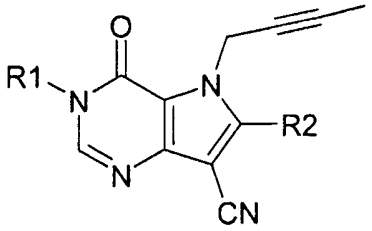
(II)

或式(III)



(III)

或式(IV)



(IV)

其中**R1**表示([1,5]萘啶-2-基)甲基、(喹唑啉-2-基)甲基、(喹喏啉-6-基)甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基)甲基、(3-氰基-吡啶-2-基)甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基或(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基且**R2**表示3-(R)-胺基-哌啶-1-基、(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲基胺基或(2-(S)-胺基-丙基)-甲基胺基，

或其醫藥學上可接受之鹽之組合；

或，在第二實施例(實施例**B**)中，與選自由以下物質組成之群之DPP IV抑制劑：

西他列汀、維格列汀、薩沙列汀、阿格列汀、得納列汀、(2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基胺基]-乙醯基}-吡咯啶-2-甲腈、

(2S)-1-{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基胺基]-乙醯基}-吡咯啶-2-甲腈、

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,7,11b-六氫-2H-吡啶幷[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啶-2-酮、

(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啶-2-基)甲酮、

(1((3S,4S)-4-胺基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-1,3,5-三嗪-

2-基)吡咯啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮、

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)環戊基胺基]-乙醯基}-4-氟吡咯啶-2-甲腈及

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，

或其醫藥學上可接受之鹽之組合。

根據本發明之另一態樣，提供一種用於預防、減緩發展、延遲或治療有需要之患者之選自由以下各病症組成之群之代謝障礙的方法：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

根據本發明之另一態樣，提供一種用於改善有需要之患者之血糖控制及/或降低其空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c的方法，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

對於與葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群有關的疾病或病狀，本發明之醫藥組合物亦可具有有價值的疾病改變特性。

根據本發明之另一態樣，提供一種預防、減緩、延遲或逆轉有需要之患者之葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病

的方法，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

藉由使用本發明之醫藥組合物可達成有需要之患者之血糖控制的改善，亦可治療與血糖含量升高有關或因其所致的彼等病狀及/或疾病。

根據本發明之另一態樣，提供一種預防、減緩發展、延遲或治療有需要之患者之選自由以下各病症組成之群之病狀或病症的方法：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。術語"組織局部缺血"特定包含糖尿病性大血管病變、糖尿病性微血管病變、傷口癒合不良及糖尿病性潰瘍。

藉由投與本發明之醫藥組合物且因經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的SGLT2抑制活性，過量的血糖無法轉化為不溶性儲存形式，如脂肪，但經由患者尿液排出。因此，不會導致體重增加或甚至體重降低。

根據本發明之另一態樣，提供一種降低有需要之患者之體重或預防其體重增加或促進其體重降低的方法，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或

交替投與。

本發明之醫藥組合物中之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的藥理作用與胰島素無關。因此，可在對胰腺β細胞無額外應變的情況下改善血糖控制。藉由投與本發明之醫藥組合物，可延遲或預防β-細胞變性及β-細胞功能下降，諸如胰腺β細胞之細胞凋亡或壞死。此外，可改善或恢復胰腺細胞之功能，且增加胰腺β細胞之數量及大小。可展示，受高血糖症干擾之胰腺β-細胞之分化狀況及增殖可藉由用本發明之醫藥組合物治療而正常化。

根據本發明之另一態樣，提供一種用於預防、減緩、延遲或治療有需要之患者之胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或用於改善及/或恢復其胰腺β細胞功能及/或恢復其胰腺胰島素分泌功能的方法，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

藉由投與本發明之組合或醫藥組合物，可減少或抑制脂肪在肝中之異常積累。因此，根據本發明之另一態樣，提供一種用於預防、減緩、延遲或治療有需要之患者之因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀的方法，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。因肝脂肪異常積累所致的疾病或病狀特定選自由以下各者組成之群：普通脂肪肝、非酒精脂肪肝(NAFL)、非酒精脂肪變性肝炎(NASH)、營養過度誘發之脂肪肝、糖尿

病性脂肪肝、酒精誘發之脂肪肝或中毒性脂肪肝。

因此，本發明之另一態樣提供一種維持及/或改善有需要之患者之胰島素敏感性及/或治療或預防其高胰島素血症及/或胰島素抗性的方法，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

根據本發明之另一態樣，提供如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物之用途，該藥物用於：

- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的代謝障礙：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群；或
- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病；或
- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由糖尿病併發症(諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病)組成之群的病狀或病症；或
- 降低體重或預防體重增加或促進體重降低；或

- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀；或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

其特徵在於將該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替投與。

根據本發明之另一態樣，提供如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑用於製造供有需要之患者使用之藥物之用途，該藥物用於：

- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的代謝障礙：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群；或
- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病；或
- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由糖尿病併發症(諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗

塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病)組成之群的病狀或病症；或

- 降低體重或預防體重增加或促進體重降低；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀；或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

其特徵在於將該DPP IV抑制劑與如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物組合或交替投與。

根據本發明之另一態樣，提供本發明之醫藥組合物用於製造供如上文及下文所述之治療性及預防性方法使用之藥物的用途。

定義

術語本發明之醫藥組合物之"**活性成分**"意謂本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及/或DPP IV抑制劑。

術語人類患者之"**體重指數**"或"**BMI**"定義為以公斤計之體重除以以米計之身高的平方，因此BMI具有kg/m^2單位。

術語"**超重**"定義為其中個體具有大於25 kg/m^2且小於30 kg/m^2之BMI的病狀。術語"超重"與"肥胖前期"可互換使用。

術語"**肥胖症**"定義為其中個體具有等於或大於30 kg/m^2

之BMI的病狀。根據WHO定義，術語肥胖症可分類如下：術語"I類肥胖症"為其中BMI等於或大於30 kg/m^2但低於35 kg/m^2的病狀；術語"II類肥胖症"為其中BMI等於或大於35 kg/m^2但低於40 kg/m^2的病狀；術語"III類肥胖症"為其中BMI等於或大於40 kg/m^2的病狀。

術語"**內臟性肥胖症**"定義為其中測得男性腰臀比大於或等於1.0及女性腰臀比大於或等於0.8的病狀。其界定胰島素抗性及形成糖尿病前期的風險。

術語"**腹部肥胖症**"一般定義為其中男性腰圍>40吋或102 cm及女性腰圍>35吋或94 cm的病狀。對於日本人種或日本患者，腹部肥胖症可定義男性腰圍≥85 cm及女性腰圍≥90 cm(參見例如日本代謝症候群診斷調查委員會(investigating committee for the diagnosis of metabolic syndrome in Japan))。

術語"**血糖常態**"定義為受檢者具有大於70 mg/dL(3.89 mmol/L)且小於110 mg/dL(6.11 mmol/L)之正常範圍內之空腹血糖濃度的病狀。詞"空腹"具有作為醫學術語的一般含義。

術語"**高血糖症**"定義為受檢者具有大於110 mg/dL(6.11 mmol/L)之超出正常範圍之空腹血糖濃度的病狀。詞"空腹"具有作為醫學術語的一般含義。

術語"**低血糖症**"定義為受檢者具有低於60 mg/dL至115 mg/dL(3.3 mmol/L至6.3 mmol/L)之正常範圍之血糖濃度的病狀。

術語"**餐後高血糖症**"定義為受檢者具有大於200 mg/dL(11.11 mmol/L)之餐後2小時血糖或血清葡萄糖濃度的病狀。

術語"**空腹血糖異常**"或"**IFG**"定義為受檢者具有100 mg/dL至125 mg/dL(亦即5.6 mmol/L至6.9 mmol/L)範圍內，特定言之大於110 mg/dL且小於126 mg/dL(7.00 mmol/L)之空腹血糖濃度或空腹血清葡萄糖濃度的病狀。具有"正常空腹葡萄糖"的受檢者具有小於100 mg/dL(亦即小於5.6 mmol/L)的空腹葡萄糖濃度。

術語"**葡萄糖耐受性異常**"或"**IGT**"定義為受檢者具有大於140 mg/dL(7.78 mmol/L)且小於200 mg/dL(11.11 mmol/L)之餐後2小時血糖或血清葡萄糖濃度的病狀。異常葡萄糖耐受性(亦即餐後2小時血糖或血清葡萄糖濃度)可以血糖含量(以空腹服用75 g葡萄糖之後2小時每dL血漿之葡萄糖mg表示)度量。具有"正常葡萄糖耐受性"的受檢者具有小於140 mg/dL(7.78 mmol/L)的餐後2小時血糖或血清葡萄糖濃度。

術語"**高胰島素血症**"定義為患有胰島素抗性、具有或不具有血糖常態的受檢者之空腹或餐後血清或血漿胰島素濃度高於未患胰島素抗性、腰臀比為<1.0(男性)或<0.8(女性)之正常瘦個體時的病狀。

術語"胰島素增敏"、"胰島素抗性改善"或"胰島素抗性降低"為同義術語且可互換使用。

術語"**胰島素抗性**"定義為如下狀態，其中需要循環胰島

素含量超過對葡萄糖負荷的正常反應以維持血糖常態(Ford ES等人，*JAMA.* (2002) **287**:356-9)。一種測定胰島素抗性的方法為血糖常態-高胰島素症鉗夾測試法。胰島素與葡萄糖之比率係在胰島素-葡萄糖組合輸注技術之範疇內測定。經發現，若葡萄糖吸收低於所調查背景群體之25%，則存在胰島素抗性(WHO定義)。比鉗夾測試法省力的方法為所謂的最小模型法，其中在靜脈內葡萄糖耐受性測試期間，以固定時間間隔量測血液中胰島素濃度及葡萄糖濃度且由此計算胰島素抗性。用此方法無法在肝胰島素抗性與周圍胰島素抗性之間作出區別。

此外，藉由評估"胰島素抗性之穩衡模型評估(HOMA-IR)"分數(胰島素抗性之可靠指標)可量化胰島素抗性、患有胰島素抗性之患者對治療之反應、胰島素敏感性及高胰島素血症(Katsuki A等人，Diabetes Care 2001; 24: 362-5)。此外，參考以下方法：針對胰島素敏感性測定HOMA-指數(*Matthews等人，Diabetologia 1985, 28: 412-19*)、測定完整前胰島素與胰島素之比率(*Forst等人，Diabetes 2003, 52(增刊1): A459*)且參考血糖常態鉗夾研究。另外，血漿脂聯素(adiponectin)含量可作為胰島素敏感性之潛在替代指標加以監測。使用下式藉由穩衡評估模型(HOMA)-IR分數估算胰島素抗性(Galvin P等人，Diabet Med 1992; 9:921-8)：

HOMA-IR = [空腹血清胰島素(μU/mL)] x [空腹血漿葡萄糖(mmol/L)/22.5]

一般而言，日常臨床實務中使用其他參數評估胰島素抗性。由於升高之三酸甘油酯含量與胰島素抗性之存在顯著相關性，因此較佳使用例如患者的三酸甘油酯濃度。

易患IGT或IFG或2型糖尿病的患者為伴有高胰島素血症之血糖常態患者，且依據定義，其患有胰島素抗性。患有胰島素抗性的典型患者通常超重或肥胖。若可偵測到胰島素抗性，則此為糖尿病前期存在的極強指示。因此，為維持葡萄糖穩衡，胰島素抗性者可需要比健康者多2-3倍的胰島素，如此才不導致任何臨床症狀。

研究**胰腺β-細胞功能**的方法類似於以上對於胰島素敏感性、高胰島素血症或胰島素抗性的研究方法：β-細胞功能之改善可例如藉由如下量測：測定針對β-細胞功能之HOMA-指數(*Matthews*等人，*Diabetologia 1985, 28: 412-19*)、測定完整前胰島素與胰島素之比率(*Forst*等人，*Diabetes 2003, 52(增刊1): A459*)、口服葡萄糖耐受性測試或膳食耐受性測試之後的胰島素/C-肽分泌；或使用高血糖鉗夾研究，及/或頻繁取樣之靜脈內葡萄糖耐受性測試之後的最小模型法(*Stumvoll*等人，*Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81*)。

術語"**糖尿病前期**"為其中個體傾向於形成2型糖尿病的病狀。糖尿病前期擴展葡萄糖耐受性異常之定義以包括空腹血糖在≥100 mg/dL之高正常範圍內的個體(J. B. Meigs等人，Diabetes 2003; 52:1475-1484)及空腹高胰島素血症(高血漿胰島素濃度)個體。鑑定糖尿病前期為嚴重健康威脅

的科學及醫學基礎陳述於美國糖尿病學會(American Diabetes Association)與國家糖尿病及消化性疾病及腎病學會(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)共同發布之題為"The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes"的形式公報(Position Statement)(Diabetes Care 2002; 25:742-749)中。

可能患有胰島素抗性的個體為具有以下兩種或兩種以上起因的個體：1)超重或肥胖；2)高血壓；3)高脂質血症；4)一或多位一級親屬經診斷患有IGT或IFG或2型糖尿病。藉由計算HOMA-IR分數可證明該等個體之胰島素抗性。對於本發明之目的，胰島素抗性定義為個體具有大於4.0之HOMA-IR分數或超過如實驗室進行葡萄糖及胰島素檢定所定義之正常值上限之HOMA-IR分數的臨床病狀。

術語"**2型糖尿病**"定義為受檢者具有大於125 mg/dL(6.94 mmol/L)之空腹血糖或血清葡萄糖濃度的病狀。血糖值之量測為常規醫學分析中的標準程序。若進行葡萄糖耐受性測試，則糖尿病患者之血糖含量在空腹服用75 g葡萄糖之後2小時超過200 mg葡萄糖/dL(11.1 mmol/L)血漿。在葡萄糖耐受性測試中，空腹10-12小時之後，將75 g葡萄糖經口投與所測試的患者，並在即將服用葡萄糖之前先記錄血糖含量，及在服用葡萄糖之後1小時及2小時記錄血糖含量。在健康受檢者中，服用葡萄糖之前的血糖含量介於60 mg/dL血漿與110 mg/dL血漿之間，服用葡萄糖之後1小時小於200 mg/dL，且在2小時之後小於140 mg/dL。若2小時

之後，該值介於140 mg與200 mg之間，則將其視為葡萄糖耐受性異常。

術語"**2型糖尿病晚期**"包括患有以下病症之患者：繼發性藥物失效、對胰島素治療之適應症及發展成微血管及大血管併發症，例如糖尿病性腎病或冠心病(CHD)。

術語"**HbA1c**"係指血紅素B鏈之非酶促糖基化產物。其測定已為熟習此項技術者熟知。在糖尿病治療監測中，HbA1c值異常重要。由於HbA1c之產生大體上視血糖含量及紅血球之壽命而定，因此HbA1c就"血糖記憶"而言，反映前4-6週之平均血糖含量。其HbA1c值藉由強化糖尿病治療不斷得到良好調節的糖尿病患者(亦即，樣本中之總血紅素<6.5%)顯著更能防止糖尿病性微血管病變。舉例而言，二甲雙胍單獨可使糖尿病患者之HbA1c值達成平均改善約1.0-1.5%之。HbA1C值之此降低程度不足以使所有糖尿病患者達成<6.5%且較佳<6% HbA1c之所要目標範圍。

"**代謝症候群**"(當在代謝障礙之背景下使用時，亦稱"X症候群")(亦稱"代謝失調症候群")為一種主要特徵為胰島素抗性的症候群複合症(Laaksonen DE等人，*Am J Epidemiol* 2002;**156**:1070-7)。根據ATP III/NCEP準則(美國國家膽固醇教育計劃(NCEP)專家組對偵測、評估及治療成人高血液膽固醇(成人治療組III)之第三次報導之執行概要(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)) *JAMA: Journal of the American Medical Association* (2001) **285**:2486-2497)，當存在以下三種或三種以上危險因素時，確診為代謝症候群：

1. 腹部肥胖症，定義為男性腰圍>40吋或102 cm及女性腰圍>35吋或94 cm；或對於日本人種或日本患者，定義為男性腰圍≥85 cm及女性腰圍≥90 cm；

2. 三酸甘油酯≥150 mg/dL

3. 男性HDL-膽固醇<40 mg/dL

4. 血壓≥130/85 mm Hg(SBP≥130或DBP≥85)

5. 空腹血糖≥110 mg/dL

NCEP定義已經核實(Laaksonen DE等人，*Am J Epidemiol.* (2002) **156**:1070-7)。血液中之三酸甘油酯及HDL膽固醇亦可藉由醫學分析中的標準方法測定且描述於例如以下文獻中：Thomas L (編者): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000。

根據常用定義，若收縮血壓(SBP)超過140 mm Hg值及舒張血壓(DBP)超過90 mm Hg值，則診斷為**高血壓**。若患者罹患顯性糖尿病，則目前建議將收縮血壓降至低於130 mm Hg之水準且將舒張血壓降至低於80 mm Hg。

術語"治療"包含對已形成該病狀，特定言之顯性形式之患者的治療性治療。治療性治療可為症狀治療以便減輕特定適應症之症狀，或病因治療以便逆轉或部分地逆轉適應

症之病狀或中止或減慢疾病之發展。因此，本發明之組合物及方法可用於例如一個時期內之治療性治療以及長期療法。

術語"預防性治療"、"預防治療"及"預防"可互換使用且包含治療處於形成上文所提及之病狀之風險的患者，從而降低該風險。

【實施方式】

本發明之態樣，尤其醫藥組合物、方法及用途涉及如上文及下文所定義之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物。

較佳地，R^1表示氯基或氰基；尤其氯基。

較佳地，R^2表示H。

較佳地，R^3表示乙基、環丙基、乙炔基、*(R)*-四氫呋喃-3-基氧基或*(S)*-四氫呋喃-3-基氧基。甚至更佳地，R^3表示環丙基、乙炔基、*(R)*-四氫呋喃-3-基氧基或*(S)*-四氫呋喃-3-基氧基。

較佳經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物係選自化合物(1)至(10)之群：

(1) 6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈

(2) 2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈

(3) 1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲基-苯

(4) 2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-羥基-苯甲腈

(5) 2-(4-乙基-苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

(6) 2-(4-環丙基-苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

(7) 1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(4-乙炔基-苄基)-苯

(8) 1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯

(9) 1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯

(10) 1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯

(11) 1-甲基-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯。

甚至更佳之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物係選自化合物(6)、(7)、(8)、(9)及(11)。

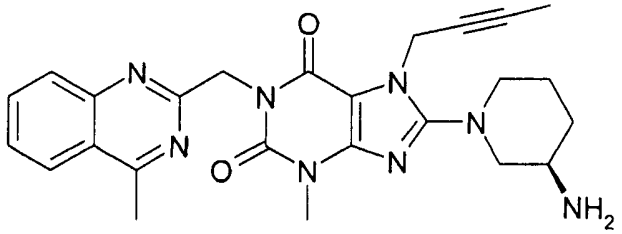
根據本發明，應瞭解，上文所列經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之定義亦包含其水合物、溶劑合物及多晶型物。對於較佳化合物(7)，有利結晶型描述於國際專利申請案WO 2007/028814中，該專利在此全部併入本文。對於較佳化合物(8)，有利結晶型描述於國際專利申請案WO 2006/117360中，該專利在此全部併入本文。對於較佳化合物(9)，有利結晶型描述於國際專利申請案WO 2006/117359中，該專利在此全部併入本文。對於較佳化合物(11)，有利結晶型描述於國際專利申請案WO

2008/049923中，該專利在此全部併入本文。該等結晶型具有良好之溶解性，其使SGLT2抑制劑具有良好生物可用性。此外，結晶型為物理化學穩定的且因此提供良好存放期穩定性。

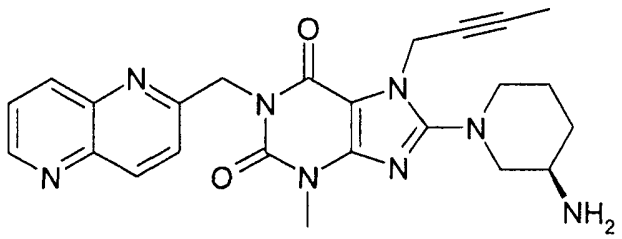
本發明之態樣，尤其醫藥組合物、方法及用途涉及如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑或其前藥或其醫藥學上可接受之鹽。

對於第一實施例(實施例A)，較佳DPP IV抑制劑為任何或所有以下化合物及其醫藥學上可接受之鹽：

(A)：1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2004/018468，實例2(142))：

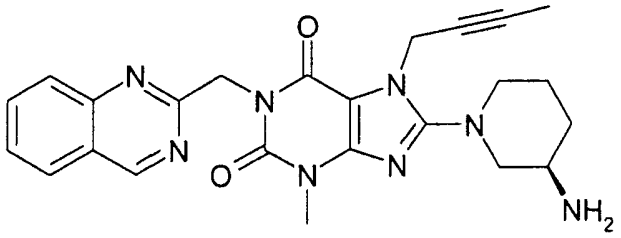


(B)：1-[([1,5]萘啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2004/018468，實例2(252))：

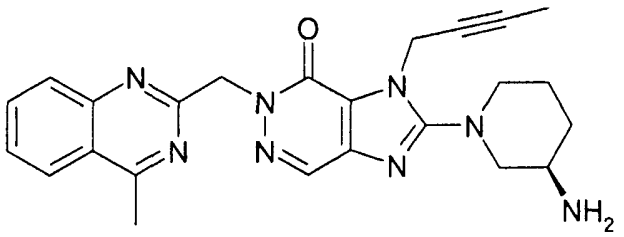


(C)：1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-

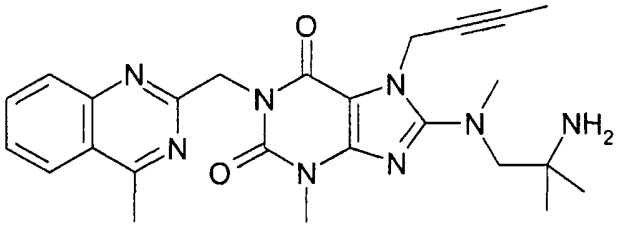
((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2004/018468，實例2(80))：



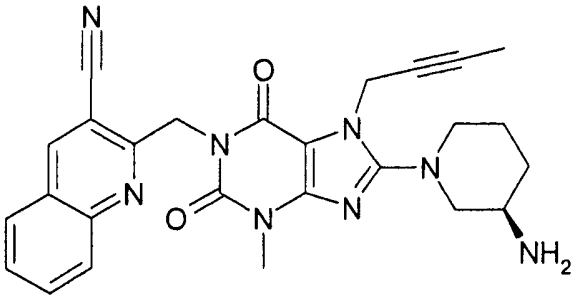
(D)：2-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3.5-二氫-咪唑并[4,5-d]噠嗪-4-酮(參考WO 2004/050658，實例136)：



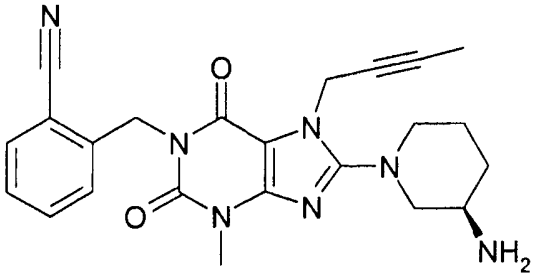
(E)：1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲基胺基]-黃嘌呤(參考WO 2006/029769，實例2(1))：



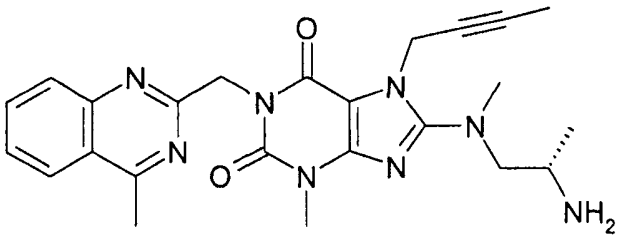
(F)：1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2005/085246，實例1(30))：



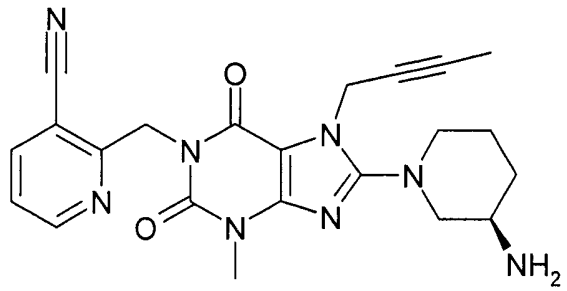
(G)：1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2005/085246，實例1(39))：



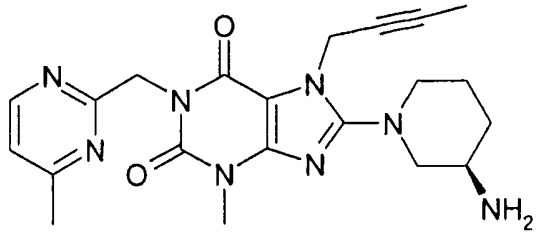
(H)：1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-胺基-丙基)-甲基胺基]-黃嘌呤(參考WO 2006/029769，實例2(4))：



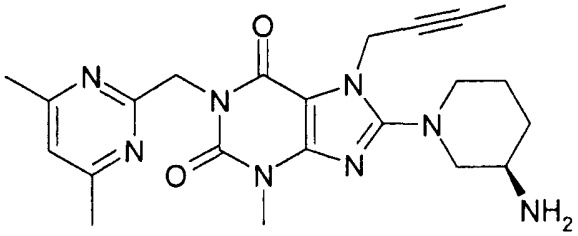
(I)：1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2005/085246，實例1(52))：



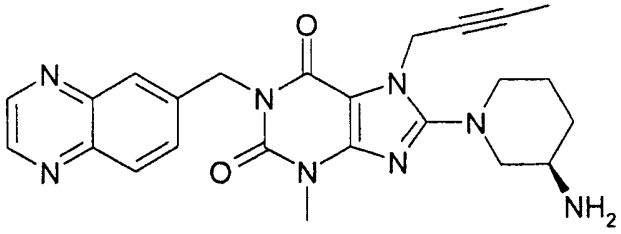
(J)： 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2005/085246，實例1(81))：



(K)： 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2005/085246，實例1(82))：



(L)： 1-[(喹喏啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤(參考WO 2005/085246，實例1(83))：



。

該等DPP IV抑制劑由於其使異常效力及持久作用與有利藥理特性、受體選擇性及有利副作用概況組合，或當與其他醫藥活性物質組合時產生意外的治療優點或改善，因此不同於在結構上類似的DPP IV抑制劑。其製備揭示於所提及之公開案中。

對於第二實施例(實施例**B**)，較佳DPP IV抑制劑係選自由西他列汀、維格列汀、薩沙列汀及阿格列汀組成之群。

根據本發明，應瞭解，上文所列之DPP IV抑制劑之定義亦包含其醫藥學上可接受之鹽以及其水合物、溶劑合物及多晶型物。對於其鹽、水合物及多晶型物，尤其參考上文及下文提及之彼等者。

本發明之醫藥組合物、方法及用途最佳涉及選自表1之組合。

表1編號	SGLT2抑制劑之化合物編號	DPP IV抑制劑
1	(1)	(A)
2	(1)	(B)
3	(1)	(C)
4	(1)	(D)
5	(1)	(E)
6	(1)	(F)
7	(1)	(G)
8	(1)	(H)
9	(1)	(I)
10	(1)	(J)
11	(1)	(K)
12	(1)	(L)
13	(2)	(A)
14	(2)	(B)

15	(2)	(C)
16	(2)	(D)
17	(2)	(E)
18	(2)	(F)
19	(2)	(G)
20	(2)	(H)
21	(2)	(I)
22	(2)	(J)
23	(2)	(K)
24	(2)	(L)
25	(3)	(A)
26	(3)	(B)
27	(3)	(C)
28	(3)	(D)
29	(3)	(E)
30	(3)	(F)
31	(3)	(G)
32	(3)	(H)
33	(3)	(I)
34	(3)	(J)
35	(3)	(K)
36	(3)	(L)
37	(4)	(A)
38	(4)	(B)
39	(4)	(C)
40	(4)	(D)
41	(4)	(E)
42	(4)	(F)
43	(4)	(G)
44	(4)	(H)
45	(4)	(I)
46	(4)	(J)
47	(4)	(K)
48	(4)	(L)

49	(5)	(A)
50	(5)	(B)
51	(5)	(C)
52	(5)	(D)
53	(5)	(E)
54	(5)	(F)
55	(5)	(G)
56	(5)	(H)
57	(5)	(I)
58	(5)	(J)
59	(5)	(K)
60	(5)	(L)
61	(6)	(A)
62	(6)	(B)
63	(6)	(C)
64	(6)	(D)
65	(6)	(E)
66	(6)	(F)
67	(6)	(G)
68	(6)	(H)
69	(6)	(I)
70	(6)	(J)
71	(6)	(K)
72	(6)	(L)
73	(7)	(A)
74	(7)	(B)
75	(7)	(C)
76	(7)	(D)
77	(7)	(E)
78	(7)	(F)
79	(7)	(G)
80	(7)	(H)
81	(7)	(I)
82	(7)	(J)

83	(7)	(K)
84	(7)	(L)
85	(8)	(A)
86	(8)	(B)
87	(8)	(C)
88	(8)	(D)
89	(8)	(E)
90	(8)	(F)
91	(8)	(G)
92	(8)	(H)
93	(8)	(I)
94	(8)	(J)
95	(8)	(K)
96	(8)	(L)
97	(9)	(A)
98	(9)	(B)
99	(9)	(C)
100	(9)	(D)
101	(9)	(E)
102	(9)	(F)
103	(9)	(G)
104	(9)	(H)
105	(9)	(I)
106	(9)	(J)
107	(9)	(K)
108	(9)	(L)
109	(10)	(A)
110	(10)	(B)
111	(10)	(C)
112	(10)	(D)
113	(10)	(E)
114	(10)	(F)
115	(10)	(G)
116	(10)	(H)

117	(10)	(I)
118	(10)	(J)
119	(10)	(K)
120	(10)	(L)
121	(11)	(A)
122	(11)	(B)
123	(11)	(C)
124	(11)	(D)
125	(11)	(E)
126	(11)	(F)
127	(11)	(G)
128	(11)	(H)
129	(11)	(I)
130	(11)	(J)
131	(11)	(K)
132	(11)	(L)
133	(1)	西他列汀
134	(1)	維格列汀
135	(1)	薩沙列汀
136	(1)	阿格列汀
137	(2)	西他列汀
138	(2)	維格列汀
139	(2)	薩沙列汀
140	(2)	阿格列汀
141	(3)	西他列汀
142	(3)	維格列汀
143	(3)	薩沙列汀
144	(3)	阿格列汀
145	(4)	西他列汀
146	(4)	維格列汀
147	(4)	薩沙列汀
148	(4)	阿格列汀
149	(5)	西他列汀
150	(5)	維格列汀

151	(5)	薩沙列汀
152	(5)	阿格列汀
153	(6)	西他列汀
154	(6)	維格列汀
155	(6)	薩沙列汀
156	(6)	阿格列汀
157	(7)	西他列汀
158	(7)	維格列汀
159	(7)	薩沙列汀
160	(7)	阿格列汀
161	(8)	西他列汀
162	(8)	維格列汀
163	(8)	薩沙列汀
164	(8)	阿格列汀
165	(9)	西他列汀
166	(9)	維格列汀
167	(9)	薩沙列汀
168	(9)	阿格列汀
169	(10)	西他列汀
170	(10)	維格列汀
171	(10)	薩沙列汀
172	(10)	阿格列汀
173	(11)	西他列汀
174	(11)	維格列汀
175	(11)	薩沙列汀
176	(11)	阿格列汀

在表1中所列之本發明之第1-176號組合中，強調第1號、第13號、第25號、第37號、第49號、第61號、第73號、第85號、第97號、第109號、第121號及第133-176號組合，尤其第61號、第73號、第85號、第97號、第121號、第153號至第168號及第173號至第176號，甚至更佳第

97號、第165號、第166號、第167號及第168號。

與使用經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑的單療法相比，尤其在如下文所述的患者中，本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合使血糖控制顯著改善。改善之血糖控制測定為增加之血糖降低及增加之HbA1c降低。對患者(尤其如下文所述的患者)使用單療法，藉由投與某最高劑量之上述藥物通常無法進一步顯著改善血糖控制。另外，考慮到潛在副作用，使用最高劑量的長期治療可為不當的。因此，經由使用經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑的單療法無法使所有患者達成完全血糖控制。在該等患者中，糖尿病會繼續發展且會發生伴隨糖尿病的併發症，諸如大血管併發症。與相應的單療法相比，本發明之醫藥組合物以及方法使更多數量之患者之HbA1c值降低至所要目標範圍，例如<7%且較佳<6.5%。

另外，本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合使經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑或兩活性成分之劑量降低。劑量降低有益於在使用更高劑量之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑之單療法中將另外潛在地遭受副作用的患者。因此，本發明之醫藥組合物以及方法展示更小的副作用，從而使療法更可耐受且改善患者之治療順應性。

使用本發明之DPP IV抑制劑的單療法並非獨立於患者之胰島素分泌能力或胰島素敏感性。另一方面，投與本發明

之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的治療不依賴於患者之胰島素分泌能力或胰島素敏感性。因此，不依賴於優勢胰島素含量或胰島素抗性及/或高胰島素血症的任何患者均可得益於使用本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合的療法。由於組合或交替投與經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物，因此不依賴於其優勢胰島素含量或其胰島素抗性或高胰島素血症的該等患者仍可用DPP IV抑制劑治療。

本發明之DPP IV抑制劑經由增加活性GLP-1含量而能夠使患者之升糖素分泌減少。從而限制肝葡萄糖產生。此外，由DPP IV抑制劑產生的高活性GLP-1含量將對β-細胞再生及新生具有有益作用。DPP IV抑制劑之所有該等特徵使得與經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之組合非常有用且在治療上相輔相成。

當本發明提及需要治療或預防的患者時，其主要係指人類之治療及預防，但亦可在獸醫學中對哺乳動物使用該醫藥組合物。

如上文所述，藉由投與本發明之醫藥組合物，且尤其考慮到其中經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之高SGLT2抑制活性，使過量血糖經由患者之尿液排出，從而可不會導致體重增加或甚至體重降低。因此，本發明之治療或預防有利地適於需要此治療或預防、經診斷患有一或多種選自由以下各者組成之群之病狀的彼等患者：超重、I類肥胖症、II類肥胖症、III類肥胖症、內臟性肥胖症及腹部肥胖

症，或適於禁忌體重增加的彼等個體。

本發明之醫藥組合物且尤其其中之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物對於血糖控制，特定言之考慮到降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素(HbA1c)呈現優良功效。藉由投與本發明之醫藥組合物，可使HbA1c降幅等於或大於較佳0.5%、更佳等於或大於1.0%，且該降幅尤其在1.0%至1.5%範圍內。

此外，本發明之方法及/或用途有利地適用於展現以下病狀中之一種、兩種或兩種以上的彼等患者：

(a) 空腹血糖或血清葡萄糖濃度大於110 mg/dL，特定言之大於125 mg/dL；

(b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；

(c) HbA1c值等於或大於6.5%，特定言之等於或大於8.0%。

本發明亦揭示該醫藥組合物用於改善患有2型糖尿病或展現糖尿病前期之首發病徵之患者之血糖控制的用途。因此，本發明亦包括糖尿病預防。因此，若上述糖尿病前期病徵一旦存在，就使用本發明之醫藥組合物來改善血糖控制，則可延遲或預防顯性2型糖尿病之發病。

此外，本發明之醫藥組合物尤其適於治療胰島素依賴性患者，亦即已經胰島素或胰島素衍生物或胰島素之取代物或包含胰島素或其衍生物或取代物之調配物治療或將經其治療或需要經其治療的患者。該等患者包括2型糖尿病患者及1型糖尿病患者。

可發現，藉由使用本發明之醫藥組合物，甚至可使無法充份控制血糖的彼等患者達成血糖控制之改善，尤其不論是否經抗糖尿病藥物治療，例如，不論最大耐受劑量之二甲雙胍或SGLT2抑制劑(尤其本發明之SGLT2抑制劑)或DPP IV抑制劑(尤其本發明之DPP IV抑制劑)之口服單療法。對於二甲雙胍，最大耐受劑量為例如850 mg，一日三次，或其任何等效劑量。對於本發明之SGLT2抑制劑，尤其對於化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)，最大耐受劑量為例如100 mg，較佳50 mg或甚至30 mg，每日一次，或其任何等效劑量。對於本發明之DPP IV抑制劑，尤其對於化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤)，最大耐受劑量為例如10 mg，每日一次，或其任何等效劑量。對於本發明之DPP IV抑制劑，最大耐受劑量為例如100 mg西他列汀，每日一次，或其任何等效劑量。在本發明之範疇內，術語"不足血糖控制"意謂其中患者展現高於6.5%，特定言之高於8%之HbA1c值的病狀。

因此，根據本發明之一較佳實施例，提供一種改善有需要之患者之血糖控制及/或降低其空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c的方法，該患者經診斷患有葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性、代謝症候群及/或2型或1型糖尿病，該方法之特徵在於將如上文及下文所定義之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與如上文及下文所定義之DPP IV抑制劑組合或交替

投與。

藉由投與本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物來降低血糖含量具有胰島素獨立性。因此，本發明之醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有以下病狀中之一或多種的患者：

- 胰島素抗性；
- 高胰島素血症；
- 糖尿病前期；
- 2型糖尿病；尤其2型糖尿病晚期；
- 1型糖尿病。

此外，本發明之醫藥組合物尤其適於治療經診斷患有以下病狀中一或多種的患者：

(a) 肥胖症(包括I類、II類及/或III類肥胖症)、內臟性肥胖症及/或腹部肥胖症；

(b) 三酸甘油酯血液含量≥150 mg/dL；

(c) 雌性患者之HDL-膽固醇血液含量<40 mg/dL及雄性患者之HDL-膽固醇血液含量<50 mg/dL；

(d) 收縮血壓≥130 mm Hg及舒張血壓≥85 mm Hg；

(e) 空腹血液葡萄糖含量≥110 mg/dL。

假定經診斷患有葡萄糖耐受性異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及/或代謝症候群的患者遭受形成心血管疾病(諸如心肌梗塞、冠心病、心臟功能不全、血栓性事件)之增加的風險。本發明之血糖控制可使得心血管風險降低。

本發明之醫藥組合物(尤其由於其中之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物)呈現良好的安全概況。因此，本發明之治療或預防對於禁忌其他抗糖尿病藥物(諸如二甲雙胍)之單療法的彼等患者及/或在治療劑量下對該等藥物具有耐受不良的彼等患者可為有利的。特定而言，本發明之治療或預防對於展現或具有以下病症中之一或多種之增加風險的彼等患者或正懷孕或哺乳期間的女性患者可為有利的：腎功能不全或腎病、心臟病、心力衰竭、肝病、肺病、分解代謝狀態及/或乳酸酸中毒之危險。

此外，可發現投與本發明之醫藥組合物沒有產生低血糖症之風險或產生低血糖症之風險低。因此，本發明之治療或預防對於展現或具有增加之低血糖症風險的彼等患者亦可為有利的。

本發明之醫藥組合物尤其適於如上文及下文所述之疾病及/或病狀之長期治療或預防，尤其適於2型糖尿病患者之長期血糖控制。

如上文及下文所用的術語"長期"指示在超過12週、較佳超過25週、甚至更佳超過1年的期限內治療患者或投與患者。

因此，本發明之特別較佳之實施例提供一種治療(較佳為經口治療)、改善(特定言之長期改善)2型糖尿病患者(特定言之2型糖尿病晚期患者，特定言之另外診斷有超重、肥胖症(包括I類、II類及/或III類肥胖症)、內臟性肥胖症及/或腹部肥胖症之患者)之血糖控制的方法。

當將經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑組合投與(例如同時投與)時，及將其於單獨調配物中交替(例如依次)投與時，皆觀測到上述作用。

應瞭解，投與患者之本發明之醫藥組合物之量及供本發明之治療或預防使用所需之醫藥組合物之量將視以下因素而變：投藥途徑、需要治療或預防之病狀之性質及嚴重程度、患者之年齡、體重及狀況、伴投藥物，且最終將由巡診醫師判定。然而，本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及DPP IV抑制劑一般以其組合或交替投與足以改善所治療之患者之血糖控制的量包括於醫藥組合物或劑型中。

以下描述用於本發明之醫藥組合物及方法及用途中之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及DPP IV抑制劑之量的較佳範圍。該等範圍係指相對於成年患者每日所投與之量且因此可就每日投與2次、3次、4次或4次以上及就其他投藥途徑及就患者之年齡加以調適。

在本發明之範疇內，醫藥組合物較佳經口投與。其他投藥形式亦可行且描述於下文中。包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的劑型較佳經口投與。DPP IV抑制劑之投藥途徑為經口或通常熟知之途徑。

一般而言，本發明之醫藥組合物及方法中之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之量較佳在使用該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之單療法之通常推薦量之1/5至1/1範圍內。有利地，本發明之組合療法使用的劑量比單療法中或習知治療中所用之個別經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或個別

DPP IV抑制劑之劑量低，因此避免彼等藥劑以單療法使用時所導致的可能毒性及不良副作用。

對於人類，例如約70公斤體重之人類，經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之量較佳在每日0.5 mg至200 mg、甚至更佳每日1 mg至100 mg、最佳每日5 mg至50 mg範圍內。經口投與較佳。因此，醫藥組合物可包含上文所提及之量用於每日一次投藥，且包含0.25 mg至100 mg、甚至更佳0.5 mg至50 mg、最佳2.5 mg至25 mg用於每日2次投藥。特定劑量強度(例如，每錠劑或膠囊)為例如5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg或50 mg之化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)，尤其化合物(9)。

一般而言，本發明之醫藥組合物及方法中之DPP IV抑制劑之量較佳在使用該DPP IV抑制劑之單療法之通常推薦量的1/5至1/1範圍內。

對於第一實施例(實施例A)，本文中實施例A中提及之DPP IV抑制劑通常所需之劑量在靜脈內投與時為0.1 mg至10 mg，較佳0.25 mg至5 mg，且在經口投與時為0.5 mg至100 mg，較佳2.5 mg至50 mg或0.5 mg至10 mg，更佳2.5 mg至10 mg或1 mg至5 mg，在各狀況下一日投與1至4次。因此，化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤)所需之劑量在經口投與時為每日每位患者0.5 mg至10 mg，較佳每日每位患者2.5 mg至10 mg，更佳每日每位患者5 mg至10 mg(更佳每日每位患者5 mg至10 mg)或每日每位患者1 mg

至5 mg。

用包含本文中實施例A中提及之DPP IV抑制劑之醫藥組合物製備的劑型含有在0.1-100 mg，特定言之0.5 mg至10 mg之劑量範圍內之活性成分。因此，化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤)之特定劑量強度為0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg及10 mg，其更特定劑量強度為1 mg、2.5 mg及5 mg。

對於第二實施例(實施例B)，本文中實施例B中提及之欲投與哺乳動物(例如約70公斤體重之人類)的DPP IV抑制劑之劑量通常可為每日每人約0.5 mg至約350 mg，例如約10 mg至約250 mg，較佳20-200 mg，更佳20-100 mg之活性部分，或每日每人約0.5 mg至約20 mg，較佳2.5-10 mg，較佳分成1至4個單一劑量，其可例如具有相同容量。單一劑量強度包含例如10 mg、25 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg及200 mg之DPP IV抑制劑活性部分。

DPP IV抑制劑西他列汀之劑量強度通常在25 mg與200 mg活性部分之間。西他列汀之推薦劑量為經針對活性部分(游離鹼無水物)計算100 mg，每日一次。西他列汀游離鹼無水物(活性部分)之單位劑量強度為25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg及200 mg。西他列汀之特定單位劑量強度(例如每錠劑)為25 mg、50 mg及100 mg。磷酸西他列汀一水合物與西他列汀游離鹼無水物之等效量用於醫藥組合物中，即分別為32.13 mg、64.25 mg、96.38 mg、

128.5 mg、192.75 mg及257 mg。25 mg及50 mg西他列汀之經調整劑量用於患有腎衰竭之患者。

DPP IV抑制劑維格列汀之劑量範圍通常在每日10 mg與150 mg之間，尤其在每日25 mg與150 mg、25 mg與100 mg或25 mg與50 mg或50 mg與100 mg之間。每日口服劑量之特定實例為25 mg、30 mg、35 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、80 mg、100 mg或150 mg。在一更特定態樣中，維格列汀之每日投藥在25 mg與150 mg之間或在50 mg與100 mg之間。在另一更特定態樣中，維格列汀之每日投藥為50 mg或100 mg。活性成分之應用可每日發生至多三次，較佳每日一或兩次。特定劑型(例如錠劑)包含50 mg或100 mg維格列汀。

阿格列汀可以在5毫克/日與250毫克/日之間、視需要在10 mg與200 mg之間、視需要在10 mg與150 mg之間且視需要在10 mg與100 mg之間的阿格列汀之日劑量投與患者(在各情況下，均以阿格列汀之游離鹼形式之分子量計)。因此，可使用之特定劑量包括(但不限於)每日10 mg、12.5 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg之阿格列汀。阿格列汀可以其游離鹼形式或作為醫藥學上可接受之鹽來投與。

薩沙列汀可以在2.5毫克/日與100毫克/日之間、視需要在2.5 mg與50 mg之間的日劑量投與患者。可使用之特定劑量包括(但不限於)每日2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg及100 mg之薩沙列汀。

本發明之醫藥組合物中經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及DPP IV抑制劑之量與如上文所提供之各別劑量範圍相對應。舉例而言，醫藥組合物包含5 mg至50 mg之量的化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)(尤其化合物(9))及0.5 mg至10 mg之量的化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤)。

醫藥組合物之另一實例包含5 mg至50 mg之量的化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)(尤其化合物(9))及1 mg至100 mg活性部分之量的西他列汀。

醫藥組合物之另一實例包含5 mg至50 mg之量的化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)(尤其化合物(9))及1 mg至100 mg活性部分之量的維格列汀。

醫藥組合物之另一實例包含5 mg至50 mg之量的化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)(尤其化合物(9))及1 mg至100 mg活性部分之量的阿格列汀。

醫藥組合物之另一實例包含5 mg至50 mg之量的化合物(6)、(7)、(8)、(9)或(11)(尤其化合物(9))及1 mg至100 mg活性部分之量的薩沙列汀。

在本發明之方法及用途中，經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑組合或交替投與。術語"組合投與"意謂兩種活性成分同時(亦即同時或大體上同時)投與。術語"交替投與"意謂首先投與第一活性成分且一段時間之後投與第二活性成分，亦即依序投與兩種活性成分。該時間段可在30分鐘至12小時範圍內。組合投藥或交替投藥可為每

日一次、兩次、三次或四次。

對於將經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑組合投與，兩種活性成分可存在於單劑型中，例如存在於錠劑或膠囊中，或各活性成分可存在於單獨劑型中，例如存在於兩種不同或相同劑型中。

對於其交替投藥，各活性成分係存在於單獨劑型中，例如存在於兩種不同或相同的劑型中。

因此，本發明之醫藥組合物可以包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑的單劑型以及其中一種劑型包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物且另一劑型包含DPP IV抑制劑的單獨劑型存在。

可存在其中一種活性成分比另一種活性成分(例如需要每日投與一次)須更頻繁投與(例如每日兩次)的情況。因此，術語"組合或交替投藥"亦包括其中首先將兩種活性成分組合或交替投與且一段時間之後再僅投與一種活性成分或反之亦然的投藥方案。

因此，本發明亦包括以單獨劑型存在的醫藥組合物，其中一種劑型包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑且另一種劑型包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑。

以單獨劑型或多劑型、較佳以組份套組存在的醫藥組合物可用於組合療法中，以靈活地適應患者之個別治療需要。

較佳組份套組包含：

(a) 含有包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及至少一種醫藥學上可接受之載劑之劑型的第一容器；及

(b) 含有包含DPP IV抑制劑及至少一種醫藥學上可接受之載劑之劑型的第二容器。

本發明之另一態樣為一種製品，其包含：本發明之以單獨劑型存在之醫藥組合物及包含組合或交替投與單獨劑型之說明書的標記或包裝插頁。

本發明之另一態樣為一種製品，其包含：包含本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的藥物；及包含該藥物可或欲與包含本發明之DPP IV抑制劑之藥物組合或交替投與的標記或包裝插頁。

本發明之另一態樣為一種製品，其包含：包含本發明之DPP IV抑制劑的藥物；及包含該藥物可或欲與包含本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物之藥物組合或交替投與的標記或包裝插頁。

本發明之醫藥組合物之所要劑量可方便地以每日一次之形式呈現，或在適當間隔分次投與劑量(例如每日兩次、三次或三次以上劑量)。

醫藥組合物可調配成液體或固體形式或適於藉由吸入或吹入投與之形式，經口、直腸、鼻、局部(包括頰及舌下)、經皮、陰道或非經腸(包括肌肉內、皮下及靜脈內)投與。經口投與較佳。適當時，調配物可方便地以離散單位劑型呈現且可藉由製藥技術中熟知的方法中之任一者製備。所有方法包括以下步驟：將活性成分與一或多種醫藥

學上可接受之載劑(如液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者)組合，必要時，且接著將產物成形為所要調配物。

醫藥組合物可調配成以下形式：錠劑、顆粒、細顆粒、散劑、膠囊、糖衣錠、軟膠囊、藥丸、口服溶液、糖漿、無水糖漿、咀嚼錠、片劑、發泡錠、滴劑、懸浮液、速溶錠劑、口服快速分散錠劑等。

醫藥組合物及劑型較佳包含一或多種醫藥學上可接受之載劑，該等載劑必需在與調配物中其他成分相容且對其接受者無毒方面為"可接受"。

適於經口投與的醫藥組合物可方便地呈現為以下劑型：離散單位，諸如膠囊(包括軟明膠膠囊)、各含有預定量之活性成分的藥包或錠劑；散劑或顆粒；溶液、懸浮液或乳液，例如糖漿、酏劑或自行乳化傳遞系統(SEDDS)。活性成分亦可呈大丸劑、舔劑或糊劑。經口投與的錠劑及膠囊可含有習知賦形劑，諸如黏合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑或濕潤劑。錠劑可根據此項技術中熟知的方法包衣。經口液體製劑可呈以下形式：例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑，或可呈使用前經水或其他適當媒劑復水的無水產物。該等液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(可包括食用油)或防腐劑。

本發明之醫藥組合物亦可經調配以供非經腸投與(例如藉由注射，例如快速注射或連續輸注投與)且可呈現為安瓿、預填注射器、小容量輸注容器或具有添加之防腐劑之

多次劑量容器中的單位劑型。該等組合物可採用諸如油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，活性成分可呈散劑形式，其藉由將無菌固體無菌分離或藉由自溶液冷凍乾燥獲得，在使用前用適當媒劑(例如無菌無熱原質水)復水。

適於經直腸投與的醫藥組合物(其中載劑為固體)最佳呈現為單位劑量栓劑。適當載劑包括可可脂及此項技術中常用的其他物質，且該等栓劑可藉由將活性化合物與軟化或熔融載劑混合、接著冷凍並於模中成形來方便地形成。

與包含兩種活性成分中之僅一者之醫藥組合物及方法相比，本發明之醫藥組合物及方法在如上文所述之彼等疾病及病狀之治療及預防中展現有利作用。可在例如關於功效、劑量強度、給藥頻率、藥效特性、藥物動力學特性、更少不良作用等方面見到有利作用。

醫藥學上可接受之載劑之實例已為熟習此項技術者所知。

製造本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及其前藥的方法為熟習此項技術者所知。有利地，本發明之化合物可使用如文獻中，尤其如WO 01/27128、WO 03/099836、WO 2005/092877、WO 2006/034489、WO 2006/064033、WO 2007/025943及WO 2007/031548中所述之合成方法來製備。化合物(1)至(6)較佳可按照WO 2007/093610及WO 2008/055870中所述之合成方法來製備。有利地，化合物

(7)係如WO 2005/092877(參見實例12)中所述來製備。

化合物(8)及(9)之合成之有利方法描述於WO 2005/092877(參見實例2及3)、WO 2006/117360、WO 2006/117359及WO 2006/120208中。化合物(10)及(11)較佳經由WO 2006/064033中所述之合成方法來獲得。

對於實施例**A**，合成本發明之實施例**A**之DPP IV抑制劑的方法為熟習此項技術者所知。有利地，本發明之實施例**A**之DPP IV抑制劑可使用如文獻中所述之合成方法來製備。因此，舉例而言，式(I)之嘌呤衍生物可如WO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769或WO 2006/048427中所述來獲得，其揭示內容均併入本文中。式(II)之嘌呤衍生物可如(例如)WO 2004/050658或WO 2005/110999中所述來獲得，其揭示內容均併入本文中。式(III)及(IV)之嘌呤衍生物可如(例如)WO 2006/068163、WO 2007/071738或WO 2008/017670中所述來獲得，其揭示內容均併入本文中。上文明確提及之彼等DPP IV抑制劑之製備揭示於關於其所提及之公開案中。特定DPP IV抑制劑之多晶型晶體變體及調配物分別揭示於WO 2007/054201及WO 2007/128724中，該等專利之揭示內容全部併入本文中。

對於實施例**B**，合成實施例**B**之DPP IV抑制劑之方法描述於科學文獻及/或公開之專利文獻中，尤其描述於上文"發明背景"段落中引用之彼等文獻中。

DPP IV抑制劑可以醫藥學上可接受之鹽之形式存在。醫

藥學上可接受之鹽包括(而不限於)諸如無機酸之鹽，無機酸如鹽酸、硫酸及磷酸；有機羧酸之鹽，有機羧酸如草酸、乙酸、檸檬酸、蘋果酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、琥珀酸及麩胺酸；及有機磺酸之鹽，有機磺酸如甲烷磺酸及對甲苯磺酸。該等鹽可藉由將該化合物與酸以適當量及比率組合於溶劑且分解器中來形成。其亦可藉由陽離子或陰離子交換由其他鹽之形式獲得。DPP IV抑制劑可以醫藥學上可接受之鹽之形式存在。醫藥學上可接受之鹽包括諸如無機酸之鹽，無機酸如鹽酸、硫酸及磷酸；有機羧酸之鹽，有機羧酸如草酸、乙酸、檸檬酸、蘋果酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、琥珀酸及麩胺酸；及有機磺酸之鹽，有機磺酸如甲烷磺酸及對甲苯磺酸。該等鹽可藉由將該化合物與酸以適當量及比率組合於溶劑且分解器中來形成。其亦可藉由陽離子或陰離子交換由其他鹽之形式獲得。

經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及/或DPP IV抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽可以溶劑合物(諸如水合物或醇加合物)之形式存在。

本發明之範疇內之上述組合及方法中之任一者可藉由此項技術中已知的動物模型測試。以下描述適於藥理學上評估本發明之醫藥組合物及方法之相關特性的活體內實驗：

本發明之醫藥組合物及方法可用遺傳性高胰島素或糖尿病動物(如db/db小鼠、ob/ob小鼠、Zucker肥胖(fa/fa)大鼠或Zucker糖尿病肥胖(ZDF)大鼠)測試。另外，可用患有實

驗誘發糖尿病之經鏈脲佐菌素(streptozotocin)預治療之動物(諸如HanWistar或Sprague Dawley大鼠)測試。

在對上文所述之動物模型的口服葡萄糖耐受性測試中，可在將經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及DPP IV抑制劑單獨及組合單次給藥之後測試本發明之組合對血糖控制的作用。隔夜空腹動物口服葡萄糖負荷篩檢之後，跟蹤血糖時程。如藉由峰值葡萄糖濃度之降低或葡萄糖AUC之降低所量測，與各單療法相比，本發明之組合使葡萄糖漂移顯著改善。另外，將經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及DPP IV抑制劑單獨及組合多次給與上文所述的動物模型之後，可藉由量測血液中之HbA1c值來測定對血糖控制的作用。與各單療法相比，本發明之組合使HbA1c顯著降低。

經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP-IV抑制劑或兩種活性成分之可能劑量降幅可藉由更低劑量之組合及單療法對上文所述之動物模型之血糖控制的作用加以測試。與安慰劑治療相比，本發明之組合在更低劑量下使血糖控制顯著改善，而單療法在更低劑量下卻不能。

在對上文所述之動物模型的口服葡萄糖耐受性測試中，單次給藥之後，可展現本發明之治療相對於胰島素之改善的獨立性。隔夜空腹動物葡萄糖負荷篩檢之後，跟蹤血漿胰島素時程。與單獨DPP IV抑制劑相比，經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合將在更低血糖漂移下呈現更低胰島素峰值濃度或胰島素AUC。

單次或多次給藥之後本發明之治療所致之活性GLP-1含

量增幅可藉由量測處於空腹或餐後狀態之上文所述之動物模型之血漿中的彼等含量來測定。同樣，可在相同條件下量測血漿中升糖素含量之降幅。與單獨經葡萄糖脲嘧基取代之苯衍生物相比，經葡萄糖脲嘧基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合將呈現更高的活性GLP-1濃度及更低的升糖素濃度。

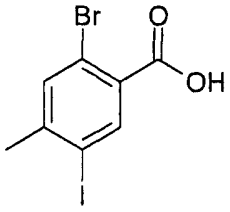
本發明之經葡萄糖脲嘧基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合比單獨經葡萄糖脲嘧基取代之苯衍生物對β-細胞再生及新生優良的作用可在對上文所述的動物模型多次給藥之後藉由量測胰腺胰島素含量之增幅或藉由對胰腺切片進行免疫組織化學染色之後經由形態量測分析法量測增加之β-細胞群或藉由量測孤立胰島中之增加之葡萄糖激發的胰島素分泌來測定。

在上文及下文中，羥基之H原子在每一狀況下未明確展示於結構式中。隨後之實例意欲說明本發明，而非限制本發明。術語"室溫"及"環境溫度"可互換使用且表示約20℃之溫度。使用以下縮寫：

tBu	第三丁基
dba	二亞苄基丙酮
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
THF	四氫呋喃

製備起始化合物：

實例I



2-溴-5-碘-4-甲基-苯甲酸

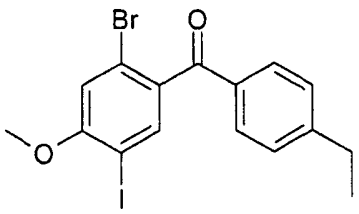
將N-碘琥珀醯亞胺(19.1 g)以部分方式添加至2-溴-4-甲基-苯甲酸(18.4 g)溶於硫酸(20 mL)中之冰冷溶液中。在5-10℃下將所得混合物攪拌3 h，之後溫至室溫隔夜。隨後，將混合物傾倒於碎冰上且用乙酸乙酯萃取所得溶液。連續用10% $Na_2S_2O_3$水溶液(2x)、水(3x)及鹽水(1x)洗滌經組合之萃取物。乾燥($MgSO_4$)後，減壓蒸發有機溶劑。將剩餘固體吸收於水中且在70℃下將所得漿液攪拌5 min。藉由過濾分離未溶解部分且乾燥以得到所要產物。

產量：27.2 g(理論值之96%)

質譜(ESI^-): m/z = 339/341 (Br) $[M-H]^-$

以下化合物可類似於實例I來獲得：

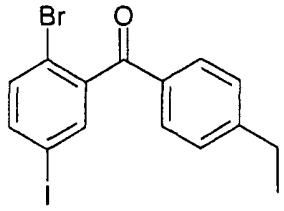
(1) (2-溴-5-碘-4-甲氧基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



質譜(ESI^+): m/z = 445/447 (Br) $[M+H]^+$

起始物質(2-溴-4-甲氧基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮如實例II及III下所述來製備。

實例II



(2-溴-5-碘-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮

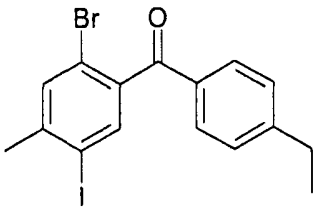
將草醯氯(9.5 mL)添加至2-溴-5-碘-苯甲酸(25.0 g)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。添加幾滴DMF且在室溫下將混合物攪拌隔夜。隨後，減壓濃縮反應溶液且將殘餘物吸收於二氯甲烷(50 mL)及乙基苯(23 mL)中。在冰浴中將所得溶液冷卻且以部分方式添加三氯化鋁(12.5 g)。隨後，移除冷卻浴且在室溫下將反應混合物攪拌4 h。中間物經取代之苄醯基氯消耗後，將反應混合物傾倒至碎冰上且分離出有機相。用乙酸乙酯萃取水相且連續用1 M鹽酸、1 M氫氧化鉀溶液及鹽水洗滌經組合之有機相。乾燥(硫酸鈉)有機相且減壓移除溶劑以得到呈油狀之產物，該產物在靜置時結晶。

產量：30.8 g(理論值之97%)

質譜(ESI^+): m/z = 415/417 (Br) $[M+H]^+$

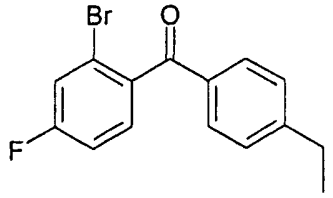
以下化合物可類似於實例II來獲得：

(1) (2-溴-5-碘-4-甲基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



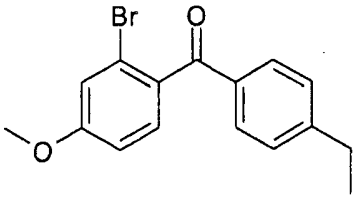
質譜(ESI^+): m/z = 429/431 (Br) $[M+H]^+$

(2) (2-溴-4-氟-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



質譜(ESI$^+$): m/z = 307/309 (Br) $[M+H]^+$

實例III



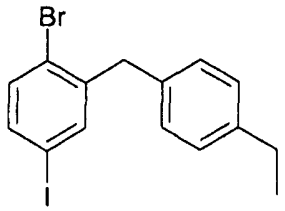
(2-溴-4-甲氧基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮

將甲醇鈉(10.5 g)逐份添加至溶於DMF(200 mL)中之(2-溴-4-氟-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮(43.0 g)中。將溶液攪拌隔夜，之後添加另一份甲醇鈉(5.5 g)。再攪拌3 h後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(硫酸鈉)有機相，移除溶劑且矽膠層析殘餘物(環己烷/乙酸乙酯20:1->9:1)。

產量：33.7 g(理論值之75%)

質譜(ESI$^+$): m/z = 319/321 (Br) $[M+H]^+$

實例IV



4-溴-3-(4-乙基-苄基)-1-碘-苯

在冰浴中，將(2-溴-5-碘-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮(32 g)及三乙基矽烷(50 mL)於二氯甲烷(30 mL)及乙腈(100 mL)中之溶液冷卻。隨後，經5 min逐滴添加三氟化硼合二

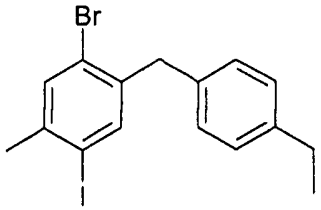
乙醚(20 mL)。移除冷卻浴且將溶液加熱至45-50℃且在該溫度下攪拌4 h。冷卻至環境溫度後，添加4 M KOH水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用2 M氫氧化鉀溶液及鹽水洗滌經組合之有機相且隨後乾燥(硫酸鈉)。蒸發溶劑後，矽膠層析殘餘物(環己烷/乙酸乙酯1:0->9:1)。

產量：21 g(理論值之68%)

質譜(ESI^+): m/z = 418/420 (Br) $[M+NH_4]^+$

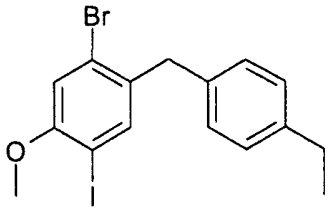
以下化合物可類似於實例IV來獲得：

(1) 4-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-2-甲基-苯



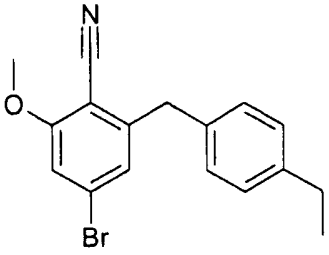
質譜(ESI^+): m/z = 432/434 (Br) $[M+NH_4]^+$

(2) 4-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-2-甲氧基-苯



質譜(ESI^+): m/z = 448/450 (Br) $[M+NH_4]^+$

實例V



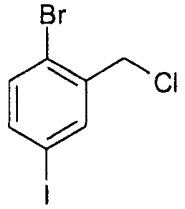
1-溴-4-氰基-3-甲氧基-5-(4-乙基-苄基)-苯

將KO*t*Bu(11.8 g)添加至經攪拌棒及無水NMP(40 mL)裝填之燒瓶中且在氬氣氛下冷卻至-10℃。以將反應溫度維持在10℃以下之速率，添加(4-乙基-苯基)-乙酸乙酯(10.1 g)及1-溴-4-氰基-3,5-二氟-苯(11.5 g)於NMP(40 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時後，添加甲醇(50 mL)及1 M氫氧化鈉水溶液(39 mL)且在100℃下將所得混合物攪拌隔夜。隨後，添加4 M鹽酸水溶液(100 mL)且在100℃下將混合物再攪拌1小時。蒸發甲醇部份，將水(200 mL)添加至殘餘物中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用水將經組合之有機萃取物洗滌2次，用鹽水洗滌2次且乾燥($MgSO_4$)。蒸發溶劑且用甲醇洗滌殘餘物。藉由過濾分離不溶性殘餘物且乾燥以得到白色產物。

產量：10.0 g(理論值之58%)

質譜(ESI^+): m/z = 330/332 (Br) $[M+H]^+$

實例VI

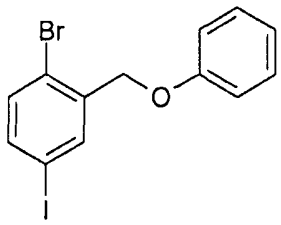


4-溴-3-氯甲基-1-碘-苯

將亞硫醯氯(13 mL)添加至4-溴-3-羥基甲基-1-碘-苯(47.0 g)於含有DMF(0.1 mL)之二氯甲烷(100 mL)中之懸浮液中。在環境溫度下，將混合物攪拌3 h。隨後，減壓移除溶劑及過量試劑。用甲醇濕磨殘餘物且乾燥。

產量：41.0 g(理論值之82%)

實例VII

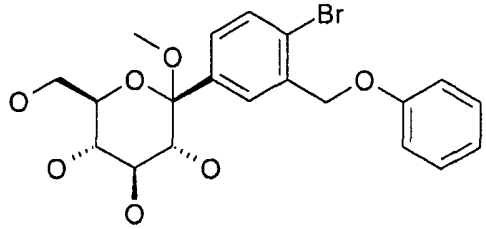


4-溴-1-碘-3-苯氧基甲基-苯

將溶於4 M KOH水溶液(60 mL)中之苯酚(13 g)添加至溶於丙酮(50 mL)中之4-溴-3-氯甲基-1-碘-苯(41.0 g)中。添加NaI(0.5 g)且在50℃下將所得混合物攪拌隔夜。隨後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(Na_2SO_4)經組合之萃取物且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析純化殘餘物(環己烷/乙酸乙酯19:1)。

產量：38.0 g(理論值之79%)

實例VIII



1-溴-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(苯氧基甲基)-苯

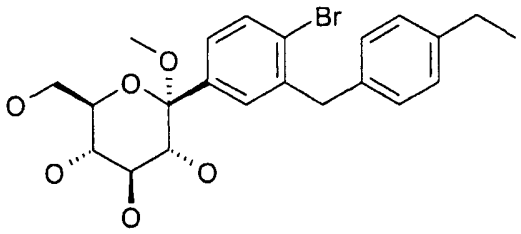
將iPrMgCl於THF(11 mL)中之2 M溶液添加至懸浮於THF(11 mL)中之無水LiCl(0.47 g)中。在室溫下將混合物攪拌直至所有LiCl溶解。將該溶液逐滴添加至4-溴-1-碘-3-苯氧基甲基-苯(8.0 g)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中，在氬氣氛下將其冷卻至-60℃。將所得溶液溫至-40℃，且隨後添加於四氫呋喃(5 mL)中之2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷

基)-D-葡萄糖哌喃酮(10.7 g，90%純)。在冷卻浴中將所得溶液溫至-5℃且在該溫度下再攪拌30 min。添加NH_4Cl水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。經硫酸鈉乾燥經組合之有機萃取物且減壓移除溶劑。將殘餘物溶於甲醇(80 mL)中且用甲烷磺酸(0.6 mL)處理。在35-40℃下將反應溶液攪拌隔夜後，用固體$NaHCO_3$中和溶液且減壓移除甲醇。用$NaHCO_3$水溶液稀釋剩餘物且用乙酸乙酯萃取所得混合物。經硫酸鈉乾燥經組合之萃取物且蒸發溶劑以產生粗產物，無需進一步純化即可將其還原。

產量：7.8 g(理論值之93%)

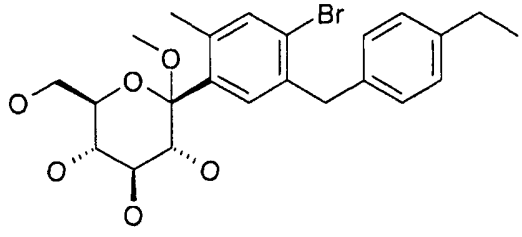
以下化合物可類似於實例VIII來獲得：

(1) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯



質譜(ESI⁻): m/z = 511/513 (Br) $[M+HCOO]^-$

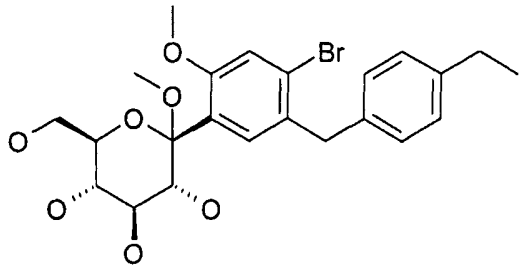
(2) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲基-苯



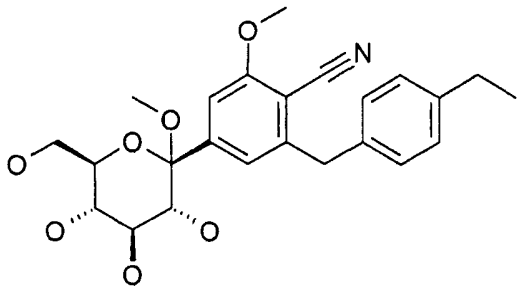
或者，反應可用2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖哌喃酮替代

2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃酮來進行以獲得該化合物之類似的四-O-苄基經保護之加成產物。苄基可在藉由使用於二氯甲烷中之BCl_3還原變旋異構中心後去掉。

(3) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯



實例IX



6-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

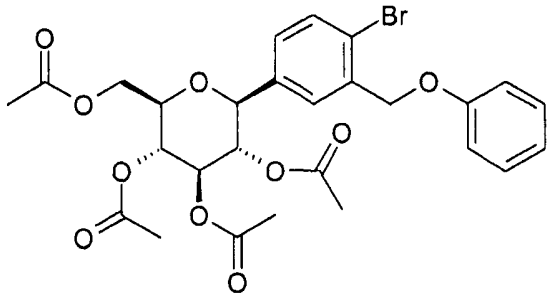
將*t*BuLi於戊烷(18.3 mL)中之冷卻至-78℃之1.7 M溶液逐滴添加至1-溴-4-氰基-5-(4-乙基-苄基)-3-甲氧基-苯(5.0 g)於己烷(40 mL)及THF(20 mL)中之冷卻至-78℃之溶液中。亦可使用nBuLi或sBuLi替代tBuLi。完成添加及再攪拌15 min後，經由轉移針添加2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃酮(90%，7.9 g)於己烷(30 mL)中之冷卻至-78℃

之溶液。在-70℃下將所得溶液攪拌2 h且隨後緩慢溫至-5℃。用於水(100 mL)中之1%乙酸中止反應且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用鹽水洗滌經組合之有機萃取物且乾燥(硫酸鈉)。移除溶劑後，將殘餘物溶於甲醇(50 mL)中且用甲烷磺酸(2.5 mL)處理以產生所要更穩定之變旋異構鍵聯。在50℃下將溶液攪拌隔夜且隨後藉由添加固體$NaHCO_3$來中和。減壓移除溶劑且將殘餘物吸收於乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌有機溶液且乾燥(硫酸鈉)。移除溶劑後，藉由矽膠層析純化粗產物(二氯甲烷/甲醇1:0->2:1)。

產量：0.5 g(理論值之7%)

或者，反應可用2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖哌喃酮替代2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃酮來進行以獲得該化合物之類似的四-O-苄基經保護之加成產物。苄基可在藉由使用於二氯甲烷中之BCl_3還原變旋異構中心後去掉。

實例X



1-溴-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(苯氧基甲基)-苯

以使溫度維持在-10℃以下之速率將三氟化硼醚合物(4.9 mL)添加至1-溴-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(苯氧

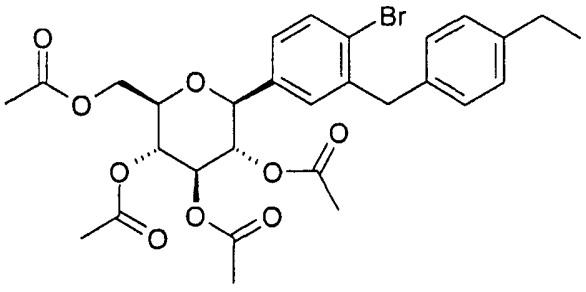
基甲基)-苯(8.7 g)及三乙基矽烷(9.1 mL)於二氯甲烷(35 mL)及乙腈(50 mL)中之冷卻至-20℃的溶液中。經1.5 h之時期將所得溶液溫至0℃且隨後用碳酸氫鈉水溶液處理。將所得混合物攪拌0.5 h，移除有機溶劑且用乙酸乙酯萃取殘餘物。經硫酸鈉乾燥經組合之有機層且移除溶劑。將殘餘物吸收於二氯甲烷(50 mL)及吡啶(9.4 mL)中，將乙酸酐(9.3 mL)及4-二甲基胺基吡啶(0.5 g)連續添加至溶液中。在環境溫度下將溶液攪拌1.5 h且隨後用二氯甲烷稀釋。用1 M鹽酸將該溶液洗滌2次且經硫酸鈉乾燥。移除溶劑後，自乙醇再結晶殘餘物以得到呈無色固體狀之產物。

產量：6.78 g(理論值之60%)

質譜(ESI^+): m/z = 610/612 (Br) $[M+NH_4]^+$

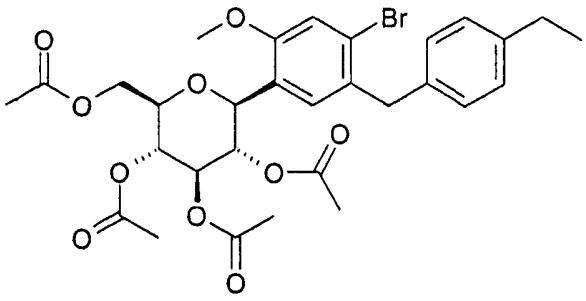
以下化合物可類似於實例X來獲得：

(1) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯



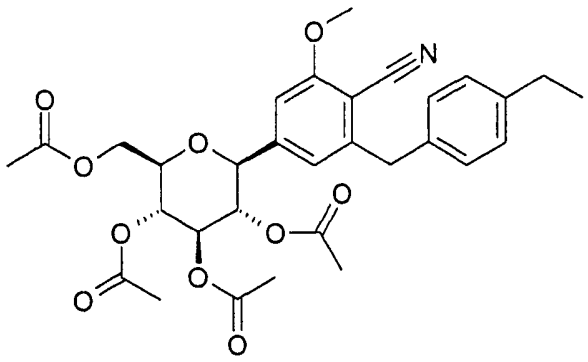
質譜(ESI^+): m/z = 622/624 $[M+NH_4]^+$

(2) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯



質譜(ESI$^+$): m/z = 652/654 (Br) $[M+NH_4]^+$

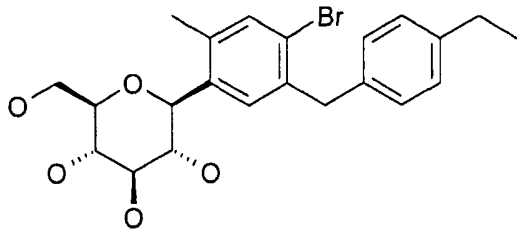
(3) 6-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈



質譜(ESI$^+$): m/z = 599 $[M+NH_4]^+$

與上文所述之程序類似，對6-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈進行還原。

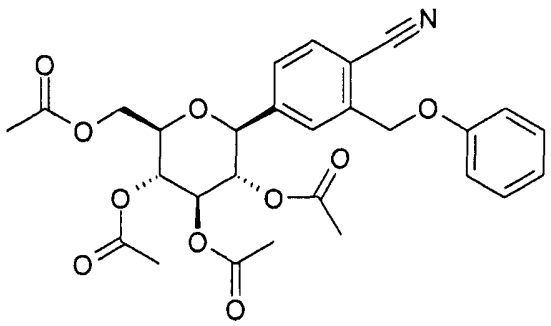
(4) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲基-苯



質譜(ESI$^+$): m/z = 468/470 (Br) $[M+NH_4]^+$

在完成根據上文所述之程序之還原後，用游離羥基分離該化合物。

實例XI



2-(苯氧基甲基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

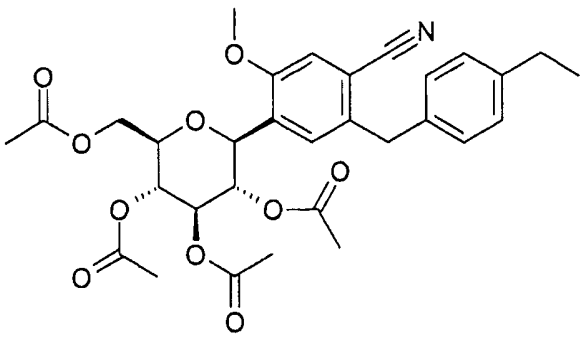
用氬沖洗經攪拌棒、1-溴-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(苯氧基甲基)-苯(5.4 g)、氰化鋅(1.0 g)、鋅(30 mg)、Pd_2(二亞苄基丙酮)$_3$*$CHCl_3$(141 mg)及四氟硼酸三第三丁基鏻(111 mg)裝填之燒瓶。隨後添加含有0.1%水之脫氣NMP(12 mL)(或者，添加溶於NMP中之糖苷)且在室溫下將所得混合物攪拌18 h。用乙酸乙酯稀釋後，過濾混合物且用碳酸氫鈉水溶液洗滌濾液。乾燥(硫酸鈉)有機相且移除溶劑。自乙醇將殘餘物再結晶。

產量：4.10 g(理論值之84%)

質譜(ESI^+): m/z = 557 $[M+NH_4]^+$

或者，該化合物亦可使用在實例XII及3下所述之程序來獲得。

實例XII



2-(4-乙基苄基)-5-甲氧基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

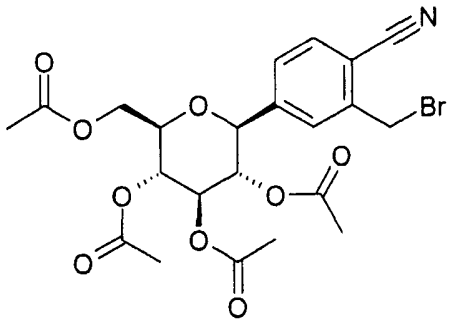
在215℃下將經攪拌棒、1-溴-2-(4-乙基苄基)-5-甲氧基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯(1.6 g)、氰化銅(I)(0.56 g)及NMP(10 mL)裝填之燒瓶攪拌3 h。隨後，添加水且藉由過濾分離沈澱物。將沈澱物溶於乙酸乙酯(50 mL)中且經矽藻土過濾。乾燥(Na_2SO_4)濾液且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物(環己烷/乙酸乙酯2:1->1:2)。

產量：1.1 g(理論值之75%)

質譜(ESI^+): m/z = 583 $[M+NH_4]^+$

該化合物亦可使用對實例XI及3所述之程序來製備。

實例XIII



2-溴甲基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

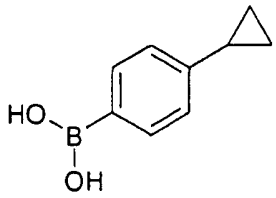
將氫溴酸於乙酸(15 mL)中之33%溶液添加至2-苯基氧基

甲基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈(0.71 g)及乙酸酐(0.12 mL)於乙酸(10 ml)中之溶液中。在55℃下將所得溶液攪拌6 h且隨後在冰浴中冷卻。用經冷卻之碳酸鉀水溶液中和反應混合物，且用乙酸乙酯萃取所得混合物。經硫酸鈉乾燥經組合之有機萃取物且減壓移除溶劑。將殘餘物吸收於乙酸乙酯/環己烷(1:5)中，且藉由過濾分離沈澱物且在50℃下乾燥以得到產物。

產量：0.52 g(理論值之75%)

質譜(ESI^+): m/z = 543/545 (Br) $[M+NH_4]^+$

實例XIV



4-環丙基-苯基酉朋酸

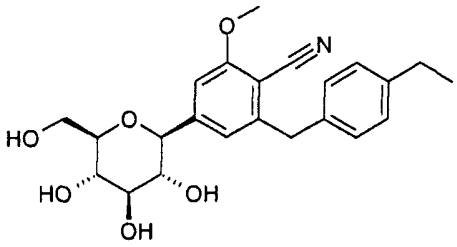
將於己烷(14.5 mL)中之2.5 M正丁基鋰逐滴添加至1-溴-4-環丙基-苯(5.92 g)於THF(14 mL)及甲苯(50 mL)中之冷卻至-70℃之溶液中。在-70℃下將所得溶液攪拌30 min，之後添加硼酸三異丙酯(8.5 mL)。將溶液溫至-20℃，且用4 M鹽酸水溶液(15.5 mL)處理。將反應混合物進一步溫至室溫且隨後分離有機相。用乙酸乙酯萃取水相且乾燥(硫酸鈉)經組合之有機相。蒸發溶劑且用乙醚及環己烷之混合物濕磨殘餘物以得到呈無色固體狀之產物。

產量：2.92 g(理論值之60%)

質譜(ESI^-): m/z = 207 (Cl) $[M+HCOO]^-$

製備目的化合物：

實例(1)：6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈



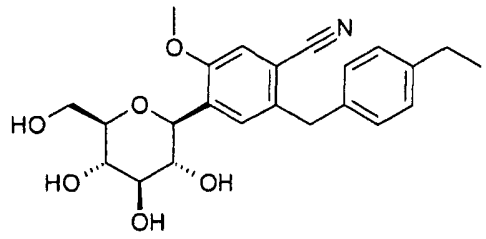
將氫氧化鈉水溶液(1.4 mL，1 mol/L)添加至溶於甲醇(1 mL)及THF(1 mL)中之6-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈(0.16 g)中。在室溫下將溶液攪拌1 h且隨後用鹽酸(1 mol/L)中和。移除有機溶劑後，用碳酸氫鈉水溶液稀釋殘餘物且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(硫酸鈉)經組合之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由矽膠層析純化剩餘物(二氯甲烷/甲醇1:0->8:1)。

產量：65 mg(理論值之57%)

質譜(ESI^+): m/z = 431 $[M+NH_4]^+$

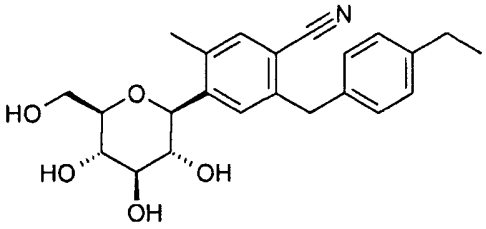
以下化合物類似於實例1來獲得：

實例(2)：2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



質譜(ESI^+): m/z = 431 $[M+NH_4]^+$

實例(3)：1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲基-苯

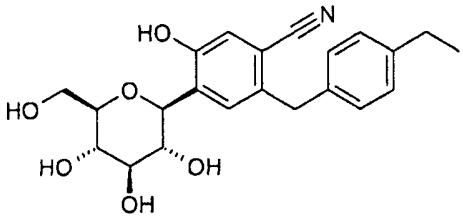


在微波爐中，在220℃下，將經攪拌棒、1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲基-苯(0.40 g)、$Ni(CN)_2$(0.10 g)及NMP(4 mL)裝填且用氬沖洗之微波爐適用容器加熱1 h。隨後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(硫酸鈉)經組合之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相HPLC(YMC C18，乙腈/水)純化剩餘物。

產量：0.30 g(理論值之85%)

質譜(ESI^+): m/z = 415 $[M+NH_4]^+$

實例(4)：2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-羥基-苯甲腈



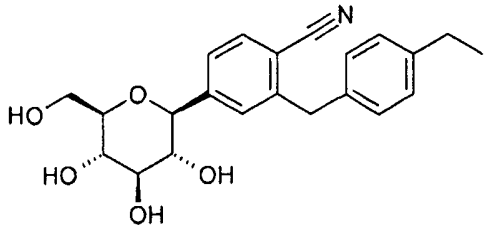
在215℃下，將2-(4-乙基苄基)-5-甲氧基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈(0.80 g)及吡錠鹽酸鹽(9.0 g)之混合物加熱1 h。冷卻至環境溫度後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得溶液。乾燥($MgSO_4$)經組合之有機萃取物且減壓移除溶劑。將殘餘物溶於甲醇(10 mL)中且

用4 M NaOH水溶液(2.2 mL)處理。在室溫下將溶液攪拌1 h且隨後使用鹽酸(4 mol/L)酸化。移除有機溶劑後，用乙酸乙酯萃取殘餘物，乾燥(硫酸鈉)經組合之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相HPLC(YMC C18，乙腈/水)純化剩餘物。

產量：0.25 g(理論值之46%)

質譜(ESI$^-$): m/z = 398 $[M-H]^-$

實例(5)：2-(4-乙基-苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

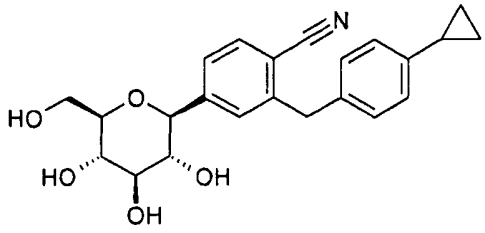


用攪拌棒、鋅(10 mg)、氰化鋅(0.12 g)、$Pd_2(dba)_3$*$CHCl_3$(42 mg)及四氟硼酸三第三丁基鏻(26 mg)裝填燒瓶且將其置於氬氣氛下。隨後，添加溶於含有0.1%水之脫氣NMP(2 mL)中之1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯(1.0 g)且在室溫下將混合物攪拌18 h。隨後，添加乙酸乙酯，過濾所得混合物且用$NaHCO_3$水溶液洗滌濾液。乾燥(硫酸鈉)有機溶液後，減壓移除溶劑且將殘餘物溶於甲醇(10 mL)中。添加4 M氫氧化鉀水溶液(2 mL)且在環境溫度下將溶液攪拌1 h。用1 M鹽酸中和溶液且蒸發甲醇。用乙酸乙酯萃取殘餘物，經硫酸鈉乾燥經組合之萃取物且減壓移除溶劑。藉由矽膠層析純化殘餘物(二氯甲烷/甲醇1:0->4:1)。

產量：0.51 g(理論值之81%)

質譜(ESI^+): m/z = 401 $[M+NH_4]^+$

實例(6)：2-(4-環丙基-苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈

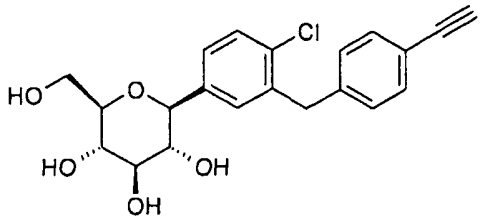


用攪拌棒、2-溴甲基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈(1.78 g)、4-環丙基-苯基硼酸(1.00 g)、碳酸鉀(1.85 g)及脫氣丙酮與水之3:1混合物(22 mL)裝填經氬填充之燒瓶。在室溫下將混合物攪拌5 min，之後將其在冰浴中冷卻。隨後，添加二氯化鈀(30 mg)且在環境溫度下將反應混合物攪拌16 h。隨後將混合物用鹽水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥經組合之萃取物且減壓移除溶劑。將殘餘物溶於甲醇(20 mL)中且用4 M氫氧化鉀水溶液(3.8 mL)處理。在環境溫度下將所得溶液攪拌1 h且隨後用1 M鹽酸中和。將甲醇蒸發，且將殘餘物用鹽水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鈉乾燥所收集之有機萃取物且移除溶劑。矽膠層析殘餘物(二氯甲烷/甲醇1:0->8:1)。

產量：0.91 g(理論值之76%)

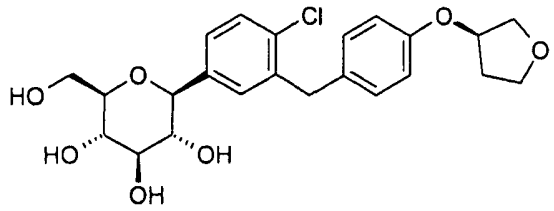
質譜(ESI^+): m/z = 413 $[M+NH_4]^+$

實例(7)：1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(4-乙炔基-苄基)-苯



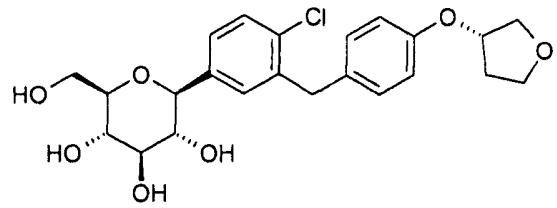
化合物(7)可有利地根據WO 2005/092877中所述之實例12來製備。

實例(8)：1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯



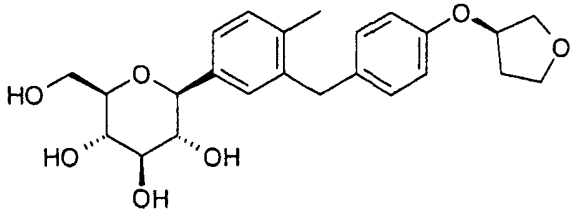
化合物(8)可有利地根據WO 2005/092877中所述之實例2來製備。

實例(9)：1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯



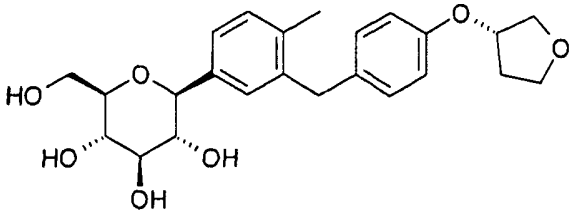
化合物(9)可有利地根據WO 2005/092877中所述之實例3來製備。

實例(10)：1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯



化合物(10)可有利地根據WO 2006/064033中所述之實例2來製備。

實例(11)：1-甲基-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯



化合物(10)可有利地根據WO 2006/064033中所述之實例3來製備。

藥理學實例

與相應單療法相比，以下實例展現本發明之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合對血糖控制之有益作用。有關使用實驗動物之所有實驗協定均由聯邦道德委員會(federal Ethics Committee)審閱且由政府機構批准。

第一實例：

根據第一實例，對隔夜空腹之9週齡雄性Zucker糖尿病性脂肪(ZDF)大鼠(ZDF/Crl-Lepr^{fa})進行口服葡萄糖耐受性測試。藉由尾部放血獲得給藥前血樣。血糖係用血糖計量測，且使動物針對血糖隨機化(每組n=5)。隨後，各組接受單次經口投與之單獨媒劑(含有3 mM HCl及0.015%

Polysorbat 80的0.5%羥乙基纖維素水溶液)或含有經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑的媒劑或經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合。投與化合物之後第30分鐘，各動物接受口服葡萄糖負荷(2 g/kg)。葡萄糖負荷篩檢之後第30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘，量測尾部血液中之血糖。葡萄糖漂移藉由計算反應性葡萄糖AUC來量化。數據以平均值±S.E.M.呈現。使用雙邊未成對學生t-測試法進行對照組與活性組之統計比較。

結果展示於圖1中。"化合物A"為DPP IV抑制劑1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，劑量為1 mg/kg。化合物B為經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物(9)，亦即1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯，劑量為3 mg/kg。組合A+B為相同劑量之該DPP IV抑制劑與該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物的組合。藉由條形圖上方的符號指示相對於對照組的P值。組合相對於單療法的P值指示於圖式下方(* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$; *** : $p<0.001$)。DPP IV抑制劑使葡萄糖漂移降低56%，經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物使葡萄糖漂移降低51%。此組合在口服葡萄糖耐受性測試中使葡萄糖漂移降低84%且相對於各單療法，此葡萄糖AUC降幅具有統計學顯著性。

第二實例：

根據第二實例，對體重約200 g的隔夜空腹雄性Sprague Dawley大鼠(Crl:CD(SD))進行口服葡萄糖耐受性測試。藉

由尾部放血獲得給藥前血樣。血糖係用血糖計量測，且使動物針對血糖隨機化(每組n=5)。隨後，各組接受單次經口投與之單獨媒劑(含有0.015% Polysorbat 80的0.5%羥乙基纖維素水溶液)或含有經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物或DPP IV抑制劑的媒劑或經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合。投與化合物之後第30分鐘，各動物接受口服葡萄糖負荷(2 g/kg)。葡萄糖負荷篩檢之後第30分鐘、60分鐘、90分鐘及120分鐘，量測尾部血液中之血糖。葡萄糖漂移藉由計算反應性葡萄糖AUC來量化。數據以平均值±S.E.M.呈現。藉由學生t測試法進行統計比較。

結果展示於圖2中。"化合物A"為經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物(9)，亦即1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯，以3 mg/kg之劑量投與。DPP IV抑制劑薩沙列汀以0.3 mg/kg之劑量投與。在組合中，經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與薩沙列汀以與相應單療法中之劑量相同之劑量一起投與。藉由條形圖上方的符號指示相對於對照組的*P*值(*：$p<0.05$)。經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及薩沙列汀分別使葡萄糖漂移降低21%及12%，雖然在這些非糖尿病性動物中該降幅並不具有統計學顯著性。此組合在口服葡萄糖耐受性測試中使葡萄糖漂移降低50%，且此葡萄糖AUC降幅具有統計學顯著性。

第三實例：

在第三實例中，使用如上文所述，與第二實例相同之實驗設定。經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物(9)，亦即1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯以3 mg/kg之劑量投與。DPP IV抑制劑西他列汀以10 mg/kg之劑量投與。在組合中，經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與西他列汀以與相應單療法中之劑量相同之劑量一起投與。結果展示於圖3中，其中"化合物A"為該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物(9)。藉由條形圖上方的符號指示相對於對照組的*P*值(*：$p<0.05$)。經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及西他列汀分別使葡萄糖漂移降低21%及16%，雖然在這些非糖尿病性動物中該降幅並不具有統計學顯著性。此組合在口服葡萄糖耐受性測試中使葡萄糖漂移降低51%，且此葡萄糖AUC降幅具有統計學顯著性。

【圖式簡單說明】

圖1展示口服葡萄糖耐受性測試後ZDF大鼠中之反應性葡萄糖AUC，其中動物用單獨化合物A、單獨化合物B及化合物A與化合物B之組合來治療。

圖2展示口服葡萄糖耐受性測試後ZDF大鼠中之反應性葡萄糖AUC，其中動物用單獨化合物A、單獨薩沙列汀及化合物A與薩沙列汀之組合來治療。

圖3展示口服葡萄糖耐受性測試後ZDF大鼠中之反應性葡萄糖AUC，其中動物用單獨化合物A、單獨西他列汀及化合物A與西他列汀之組合來治療。

五、中文發明摘要：

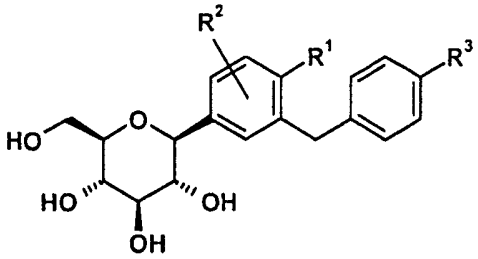
本發明係關於一種包含經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與DPP IV抑制劑之組合的如請求項1之醫藥組合物，其適於治療或預防一或多種選自1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常及高血糖症之病狀。另外，本發明係關於用於預防或治療代謝病症及相關病狀之方法。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a pharmaceutical composition according to the claim 1 comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative in combination with a DPP IV inhibitor which is suitable in the treatment or prevention of one or more conditions selected from type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and hyperglycemia. In addition the present invention relates to methods for preventing or treating of metabolic disorders and related conditions.

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物

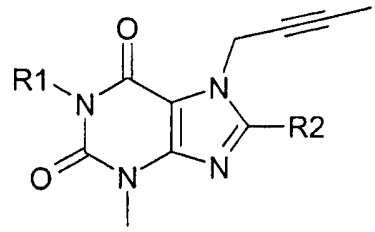


I

其中R^1表示Cl、甲基或氰基；R^2表示H、甲基、甲氧基或羥基且R^3表示乙基、環丙基、乙炔基、乙氧基、(*R*)-四氫呋喃-3-基氧基或(*S*)-四氫呋喃-3-基氧基，

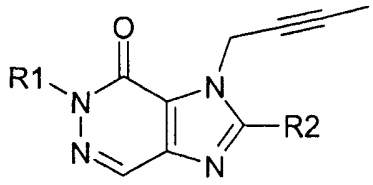
在第一實施例(實施例A)中，組合使用以下式之DPP IV抑制劑

式(I)



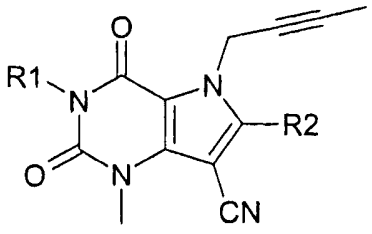
(I)

或式(II)



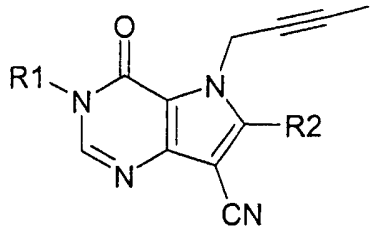
(II)

或式(III)



(III)

或式(IV)



(IV)

其中**R1**表示([1,5]萘啶-2-基)甲基、(喹唑啉-2-基)甲基、(喹喏啉-6-基)甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基)甲基、(3-氰基-吡啶-2-基)甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基或(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基且**R2**表示3-(R)-胺基-哌啶-1-基、(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲基胺基或(2-(S)-胺基-丙基)-甲基胺基，

或其醫藥學上可接受之鹽；

或，在第二實施例(實施例**B**)中，組合使用選自由以下物質組成之群之DPP IV抑制劑：西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、薩沙列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、得納列汀(denagliptin)、

(2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基胺基]-乙醯基}-吡咯啶-2-甲腈、

(2S)-1-{[1,1,-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基胺基]-乙醯基}-吡咯啶-2-甲腈、

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,7,11b-六氫-2H-吡啶幷[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啶-2-酮、

(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-

基)吡咯啶-2-基)甲酮、

(1((3S,4S)-4-胺基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯啶-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮、

(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)環戊基胺基]-乙醯基}-4-氟吡咯啶-2-甲腈及

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，

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物係選自化合物(1)至(11)之群：

(1) 6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈，

(2) 2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈，

(3) 1-氯基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲基-苯，

(4) 2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-羥基-苯甲腈，

(5) 2-(4-乙基-苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈，

(6) 2-(4-環丙基-苄基)-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈，

(7) 1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-(4-乙炔基-苄基)-苯，

(8) 1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-((R)-四氫呋喃-

3-基氧基)-苄基]-苯，

(9) 1-氯-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-2-[4-(S)-四氫呋喃-3-基氧基]-苄基]-苯，

(10) 1-甲基-2-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯及

(11) 1-甲基-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-4-(β-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯。

3. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑係選自由以下物質組成之群：

1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

1-[([1,5]萘啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

2-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氫-咪唑并[4,5-d]噠嗪-4-酮，

1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲基胺基]-黃嘌呤，

1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-

[(S)-(2-胺基-丙基)-甲基胺基]-黃嘌呤，

1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤及

1-[(喹喏啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-哌啶-1-基)-黃嘌呤，

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該DPP IV抑制劑係選自由西他列汀、維格列汀、薩沙列汀及阿格列汀或其醫藥學上可接受之鹽組成之群。

5. 如請求項1或2之醫藥組合物，其特徵在於該組合物適於組合或同時或依序使用該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物與該DPP IV抑制劑。

6. 如請求項1或2之醫藥組合物，其特徵在於該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及該DPP IV抑制劑係以單劑型存在。

7. 如請求項1或2之醫藥組合物，其特徵在於該經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物及該DPP IV抑制劑各自係以單獨劑型存在。

8. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥

物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用來預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的代謝障礙：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群。

9. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c。

10. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病。

11. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的病狀或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病。

12. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來降低體重或預防體重增加或促進體重降低。

13. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能。

14. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀。

15. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物與如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑組合或交替使用，來維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

16. 一種如請求項1或2之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物用於：

- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之

群的代謝障礙：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群；或

- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病；或
- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的病狀或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病；或
- 降低體重或預防體重增加或促進體重降低；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀；或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

17. 一種如請求項1或3之DPP IV抑制劑用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物用於：

- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的代謝障礙：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受

性異常、空腹血糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖症及代謝症候群；或

- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病；或
- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的病狀或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病；或
- 降低體重或預防體重增加或促進體重降低；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀；或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

18. 一種如請求項1至7中任一項之醫藥組合物用於製造供有需要之患者使用之藥物的用途，該藥物用於：

- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的代謝障礙：1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常、高血糖症、餐後高血糖症、

超重、肥胖症及代謝症候群；或

- 改善血糖控制及/或降低空腹血漿葡萄糖、餐後血漿葡萄糖及/或糖化血色素HbA1c；或
- 預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性異常、胰島素抗性及/或代謝症候群發展成2型糖尿病；或
- 預防、減緩發展、延遲或治療選自由以下各者組成之群的病狀或病症：糖尿病併發症，諸如白內障及微血管及大血管疾病，諸如腎病、視網膜病、神經病變、組織局部缺血、動脈硬化症、心肌梗塞、中風及周圍動脈阻塞性疾病；或
- 降低體重或預防體重增加或促進體重降低；或
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺β細胞變性及/或胰腺β細胞功能下降及/或改善及/或恢復胰腺β細胞功能及/或恢復胰腺胰島素分泌功能；或
- 預防、減緩、延遲或治療因肝脂肪異常積累所致之疾病或病狀；或
- 維持及/或改善胰島素敏感性及/或治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性。

19. 如請求項8至18中任一項之用途，其中該患者為診斷患有選自由以下各者組成之群之病狀中之一或多種的個體：超重、肥胖症、內臟性肥胖症及腹部肥胖症。

20. 如請求項8至18中任一項之用途，其中該患者為出現以下病狀中之一種、兩種或兩種以上的個體：

(a) 空腹血糖或血清葡萄糖濃度大於110 mg/dL，尤其大

於125 mg/dL；

(b) 餐後血漿葡萄糖等於或大於140 mg/dL；

(c) HbA1c值等於或大於6.5%，尤其等於或大於8.0%。

21. 如請求項8至18中任一項之用途，其中該患者為出現以下病狀中之一種、兩種、三種或三種以上的個體：

(a) 肥胖症、內臟性肥胖症及/或腹部肥胖症；

(b) 三酸甘油酯血液含量≥150 mg/dL；

(c) 雌性患者之HDL-膽固醇血液含量<40 mg/dL及雄性患者之HDL-膽固醇血液含量<50 mg/dL；

(d) 收縮血壓≥130 mm Hg及舒張血壓≥85 mm Hg；

(e) 空腹血糖含量≥110 mg/dL。

22. 如請求項8至18中任一項之用途，其中該患者為對二甲雙胍(metformin)單療法有禁忌及/或在治療劑量下對二甲雙胍耐受不良的個體。

23. 如請求項8至18中任一項之用途，其中該患者為儘管用SGLT2抑制劑，特定言之如請求項1之式(I)之經葡萄糖哌喃基取代之苯衍生物進行單方療法時，仍然無法充份控制血糖的個體。

24. 如請求項8至18中任一項之用途，其中該患者為儘管用DPP IV抑制劑，特定言之如請求項1、3或4之DPP IV抑制劑進行單方療法時，仍然無法充份控制血糖的個體。

十一、圖式：

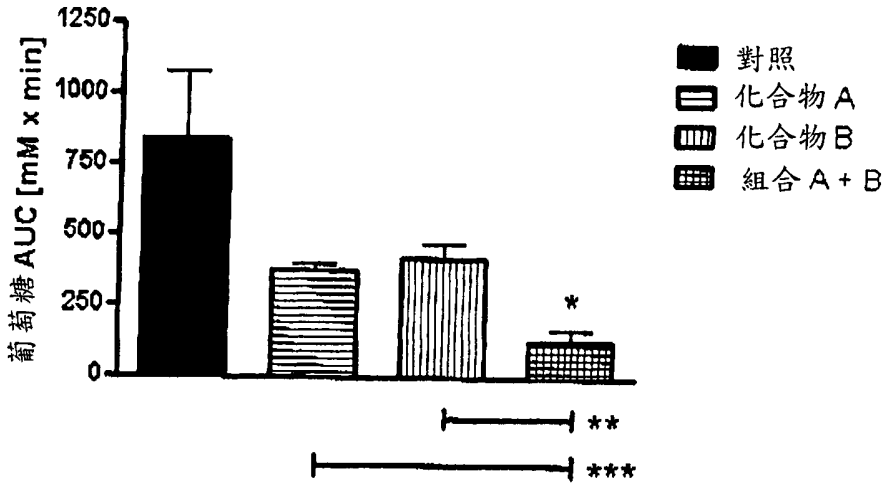

1250
1000
750
500
250
0
葡萄糖 AUC [mM x min]
*
**
***
對照
化合物 A
化合物 B
組合 A + B

圖1

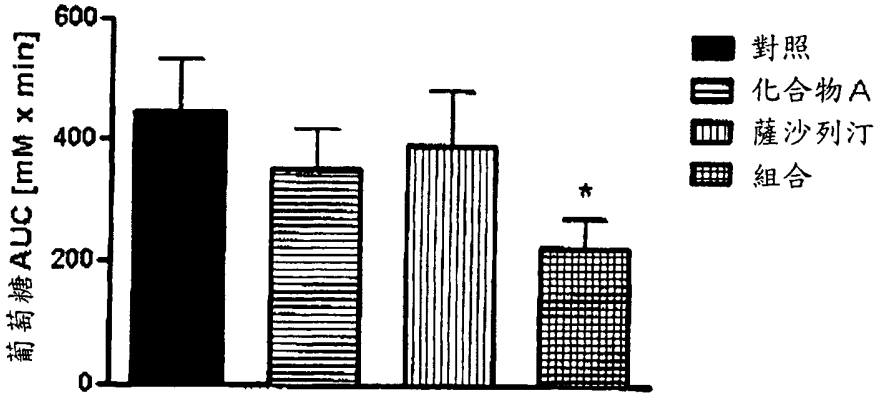

600
400
200
0
葡萄糖 AUC [mM x min]
*
對照
化合物 A
薩沙列汀
組合

圖2

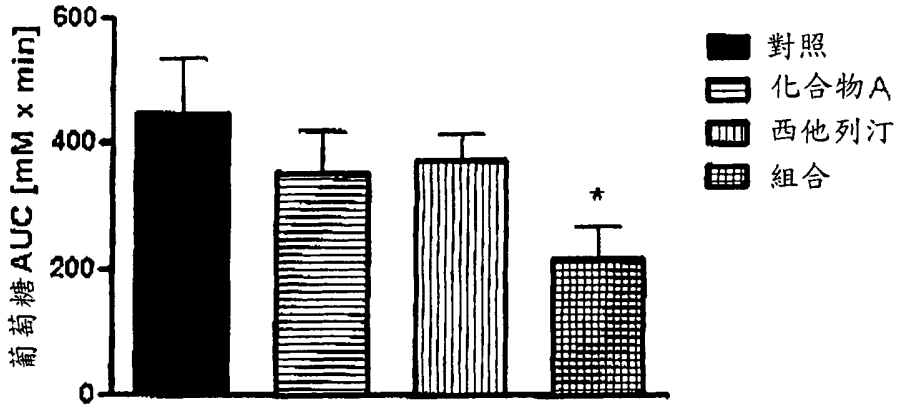


圖3

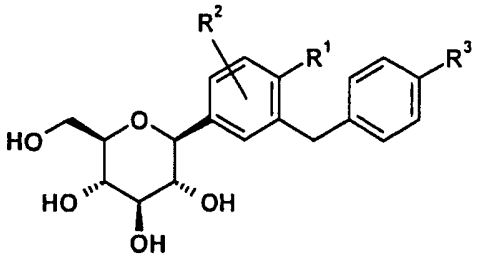
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

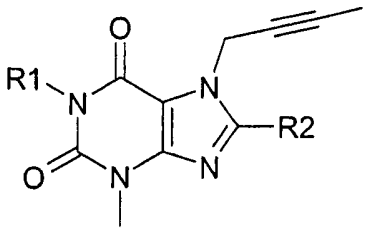
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

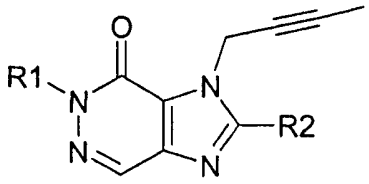
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



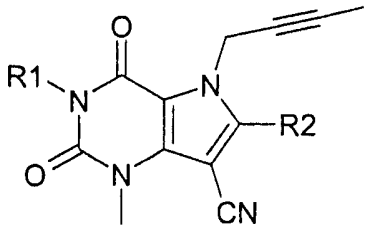
I



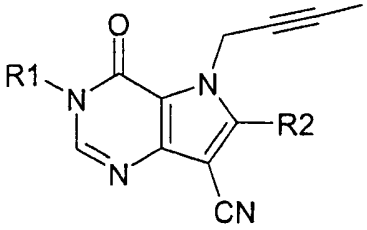
(I)



(II)



(III)



(IV)