



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102271673 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 07

(21) 申请号 201080003932. 1

A61K 45/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 01. 07

A61P 3/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

09150159. 3 2009. 01. 07 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/050103 2010. 01. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02010/079197 EN 2010. 07. 15

(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 克劳斯·杜吉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮

(51) Int. Cl.

A61K 31/155 (2006. 01)

A61K 31/522 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 25 页

(54) 发明名称

尽管接受包括 DPP-IV 抑制剂的二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的患者中的糖尿病的治疗

(57) 摘要

本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂, 其特别适于改善尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制。

1. DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中所述 DPP-4 抑制剂以每天 1mg 至 10mg 的量口服给药于所述患者。

2. 权利要求 1 的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中所述 DPP-4 抑制剂以每天每患者 5mg 的量口服给药。

3. 权利要求 1 或 2 的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍的药物治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中所述 DPP-4 抑制剂以每天一次 5mg 的量口服给药。

4. 权利要求 1-3 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于降低尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 HbA1c 和 / 或空腹血糖,其中所述 DPP-4 抑制剂与二甲双胍组合以每天每患者 5mg 的量口服给药。

5. 权利要求 1-4 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于降低尽管接受每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍的单一药物治疗但具有 7.5 至 10% 的基线 HbA1c,血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 HbA1c 和 / 或空腹血糖,其中所述 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍的追加药物以每天一次 5mg 的量口服给药超过 12 周。

6. 权利要求 1-5 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其特征在于所述 DPP-4 抑制剂在 $> 80\%$ 的所述患者中产生 $> 80\%$ 的 DPP-4 抑制作用。

7. 权利要求 1-6 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述 DPP-4 抑制剂为 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤。

8. 权利要求 7 的 DPP-4 抑制剂,其用于降低尽管接受每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍的单一药物治疗但具有 7.5 至 10% 的基线 HbA1c,血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 HbA1c 和 / 或空腹血糖,其中所述 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍的追加药物以每天一次 5mg 的量口服给药超过 12 周,其特征在于

从 8.3% 的平均基线 HbA1c 产生 -0.75% 的安慰剂校正的 HbA1c 平均降低,和 / 或
从 185mg/dL 的平均基线 FPG 产生 -35mg/dL 的安慰剂校正的 FPG 平均降低。

9. DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中所述 DPP-4 抑制剂以每天每患者 5mg 的量口服给药,并因此在 $> 80\%$ 的所述患者中产生 $> 80\%$ 的 DPP-4 抑制作用。

10. DPP-4 抑制剂,其用于在 $> 80\%$ 的尽管接受每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍的单一药物治疗但具有 7.5 至 10% 的基线 HbA1c,血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者中产生 $> 80\%$ 的 DPP-4 抑制作用,其中所述 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍的追加药物以每天一次 5mg 的量口服给药于所述患者超过 12 周。

11. DPP-4 抑制剂,其用于尽管接受每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍的单一药物治疗但具有 7.5 至 10% 的基线 HbA1c,血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者,

用于在所述患者中从 8.3% 的平均基线 HbA1c 产生 -0.75% 的安慰剂校正的 HbA1c 平均降低,和 / 或

用于在所述患者中从 185mg/dL 的平均基线 FPG 产生 -35mg/dL 的安慰剂校正的 FPG 平均降低,

其中所述 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍的追加药物以每天一次 5mg 的量口服给药于所述

患者超过 12 周。

12. 权利要求 1-11 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中用途为用于尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者,所述患者具有 $\geq 9\%$ 的基线 HbA1c。

13. 权利要求 1-12 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中用途还为用于所述患者中改善胰岛素敏感度和 / 或胰腺 β 细胞功能。

14. DPP-4 抑制剂,其以口服治疗使用于糖尿病患者,其特征在于 $< 10\%$,优选 $\leq 7\%$ 给药的口服剂量经肾脏排泄。

15. 权利要求 14 的 DPP-4 抑制剂,其特征在于其主要未经改变地经胆汁排泄。

16. 权利要求 14 或 15 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其特征在于 $> 80\%$,优选 $\geq 90\%$ 给药的口服剂量未经改变地以母体药物排泄。

17. 权利要求 14-16 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其特征在于其主要代谢产物在药理上无活性。

18. 权利要求 9-17 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述 DPP-4 抑制剂为 1-[(4- 甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤。

尽管接受包括 DPP-IV 抑制剂的二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的患者中的糖尿病的治疗

[0001] 本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂,其用于在尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者中改善血糖控制(例如:改善血红蛋白 A1c(HbA1c)和/或空腹血糖(FPG)),以及涉及这些 DPP-4 抑制剂在抗糖尿病治疗中的用途。本发明还涉及用于这些患者中治疗和/或预防代谢疾病(特别为糖尿病,尤其为 II 型糖尿病,及其相关疾病)的药物组合物,其包含本文所定义的 DPP-4 抑制剂,且任选还包括一种或多种其它活性物质。

[0002] II 型糖尿病为涉及胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损的双重内分泌作用的复杂病理生理学引起的常见慢性及进行性疾病。II 型糖尿病的治疗通常开始于饮食及锻炼,之后进行口服抗糖尿病药物单一疗法,尽管常规的单一疗法最初在一些患者中可以控制血糖,但是其伴随高继发性失效率。至少在一些患者中且在有限时间内,可通过组合多种口服药物以达成血糖的降低(这在使用单一药物长期疗法是不可能维持的),从而可以克服用于维持血糖控制的单一药物疗法的局限。现有数据支持以下结论:在患有 II 型糖尿病的大多数患者中,单一疗法将失效且需要多种药物进行治疗。

[0003] 但是,由于 II 型糖尿病为进行性疾病,故即使对常规组合疗法具有良好初始反应的患者最终还会需要增大剂量或用胰岛素进一步治疗,这是因为血糖浓度极难长时间维持稳定。因此,尽管现有组合疗法具有增强血糖控制的效力,但其并非没有限制(尤其关于长期功效)。另外,许多结果表明低血糖和/或体重增加的风险可随常规组合疗法增大,且对多种药物的需要还可降低患者依从性。另外,服用多种抗高血糖药物可能会增大与患者可能正服用的其它药物发生药代动力学相互作用。

[0004] 因此,对于许多患者而言,这些现有药物疗法尽管治疗但仍会造成血糖控制的渐进性损害,且不能长期充分控制血糖过多,且因此不能达成及维持例如后期或晚期 II 型糖尿病和/或继发性药物失效的糖尿病中的代谢控制。

[0005] 因此,尽管高血糖的强化治疗可降低慢性损害的发病率,但许多患有 II 型糖尿病的患者仍不能得以充分治疗,部分地是由于常规的抗高血糖疗法在长期功效、耐受性及给药不便方面的限制。

[0006] 此治疗失效的高发率为 II 型糖尿病患者的高比例长期高血糖-相关的并发症或慢性损伤(包括微血管及大血管并发症,例如,糖尿病性肾病、视网膜病变或神经病,或心血管并发症)的主要因素。

[0007] 常规用于治疗(例如,一线或二线,和/或单一或(起始(initial)或追加(add-on))组合疗法)的口服抗糖尿病药物,包括(但不限于),二甲双胍、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、格列奈类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

[0008] 二甲双胍为开始或一线抗糖尿病治疗(尤其对于体重超重患者)的可选药物,除非有肾功能损伤、禁忌症或二甲双胍不耐受的风险。

[0009] 然而,如上所述,尽管经二甲双胍治疗,一些糖尿病患者仍未能随时间达到或维持血糖控制。

[0010] 因此,根据临床指导,当单独使用二甲双胍不能使葡萄糖浓度控制至目标浓度时,

逐步需要例如双重或三重组合治疗的多重其它药物,以在至少一段时间内改善血糖控制,例如按照:当二甲双胍单一药物治疗不能使葡萄糖浓度控制至目标浓度时(例如 $\text{HbA1c} > 6.5\%$),二甲双胍的追加治疗法可首先例如使用磺酰脲(或格列奈)或噻唑烷二酮。

[0011] 另外,当血糖控制进一步恶化时,二甲双胍与磺酰脲的组合治疗也不能控制葡萄糖浓度至目标浓度时(例如 $\text{HbA1c} > 6.5\%$),可在二甲双胍/磺酰脲组合中增加使用噻唑烷二酮。此外,当血糖控制更进一步恶化时,当二甲双胍、磺酰脲与噻唑烷二酮的三重组合还不能使葡萄糖浓度控制至目标浓度时(例如 $\text{HbA1c} > 7.5\%$),可与基础胰岛素一起每天一次使用二甲双胍/磺酰脲组合,或若进一步恶化时,可与预混合胰岛素一起每天两次使用二甲双胍,或最终可每天多次使用胰岛素。

[0012] 尽管单独使用二甲双胍治疗仍未达次佳(suboptimal)血糖控制的 II 型糖尿病患者的推荐标准药物治疗为采取磺酰脲与二甲双胍的组合治疗,特别为以磺酰脲作为二甲双胍背景治疗的追加药物。

[0013] 磺酰脲类(SU)以及格列奈类刺激胰岛素以非葡萄糖依赖性方式自胰腺 β 细胞分泌,且一般及经常用作 II 型糖尿病(尤其适于非肥胖患者和/或不适用二甲双胍疗法或二甲双胍疗法无效的患者)的一线或二线(单一或组合)治疗。然而,如上所述,一些患者并非总是对这些常规口服抗糖尿病药物反应良好(尤其在长期治疗方面),且可能显示尽管使用磺酰脲类药物治疗但血糖控制仍不足或恶化(继发性 SU 失效)。此外,进行长期磺酰脲疗法的患者会经历胰腺 β 细胞功能随时间流逝而降低或耗尽。

[0014] 随时间流逝而功效持续性损失是使用包括格列奈类及磺酰脲类(继发性 SU 失效)在内的胰岛素促泌剂的主要关注问题。此外,磺酰脲类会增大胰岛素的血浆浓度且可造成低血糖,其为除体重增加外的另一主要副作用,特别是伴随肾损伤和/或在老年患者中。因此,在 SU 药物疗法中,一方面,就功效而言,有时可需要增大磺酰脲类药物剂量,而另一方面,就安全/耐受性而言,有时可需要降低磺酰脲类药物剂量,因此在 SU 药物疗法中通常需要采取令人不满意的折衷方案。

[0015] 因此,常规抗糖尿病组合治疗(例如:组合二甲双胍/磺酰脲的治疗)用于治疗尽管接受二甲双胍单独治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的用途具有其局限性,例如因那些无法防止进行性 β -细胞功能异常和/或进行性丧失血糖控制、因继发性失败的风险和/或与药物治疗有关的副作用(例如低血糖发作和/或体重增加)的风险或发生率。

[0016] 因此,本领域仍有需要为尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者提供有效、安全和可耐受的抗糖尿病治疗。

[0017] 而且,本领域仍有需要为尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不充分的糖尿病患者提供充足的血糖控制(例如,提供明显和相应的 HbA1c 和/或 FPG 的改善)。

[0018] 另外,由于 II 型糖尿病是一种频繁需要长期治疗的进行性慢性病,治疗 II 型糖尿病患者的医生需要具有广泛的治疗和组合方案,以便将治疗适应于个别的需要。

[0019] 而且,重要的是治疗不仅预防糖尿病晚期常见的长期并发症,还证明可在已经罹患并发症(例如肾损伤)的患者中成为治疗选择。

[0020] HbA1c 和 FPG 浓度为有效管理 II 型糖尿病的重要诊断措施。

[0021] 在糖尿病治疗的监测中, HbA1c 值(血红蛋白 B 链非酶促糖基化作用的产物)异

常重要。由于它的形成基本上依赖于血糖浓度和红细胞的寿命,故 HbA1c 在“血糖记忆”意义上反映前 4-12 周的平均血糖浓度。其 HbA1c 浓度通过更加强化的糖尿病治疗长期得以良好控制的糖尿病患者(即,在样品中< 6.5%的总血红蛋白)明显较好地防止糖尿病性微血管病。糖尿病的现有治疗可在糖尿病患者中产生大约 1.0-1.5% HbA1C 浓度的平均改善。该 HbA1C 浓度降低并不足以在所有糖尿病患者中使其达成< 7.0%、优选< 6.5%且更优选< 6% HbA1c 的期望目标范围。

[0022] 在血糖控制内,除改善 HbA1c 浓度外,对 II 型糖尿病患者的其它建议治疗目标为改善空腹血糖(FPG)及餐后血糖(PPG)浓度至正常或尽可能接近正常。餐前(空腹)血糖的建议期望目标范围为 70-130mg/dL(或 90-130mg/dL)或< 110mg/dL,且餐后 2 小时血糖的建议期望目标范围为< 180mg/dL 或< 140mg/dL。

[0023] 在本发明含义中,尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足或不充分的患者包括但不限于尽管接受二甲双胍(特别为每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍药物)治疗但 HbA1c 基线值仍为 7.5%至 10%(或在另一实施方式中,7.5%至 11%)的患者。

[0024] 在本发明含义中,控制不足患者的一个具体的子实施方式是指后期或晚期 II 型糖尿病的患者和/或(包括但不限于 HbA1c 值 $\geq 9\%$)的血糖控制不良的患者。

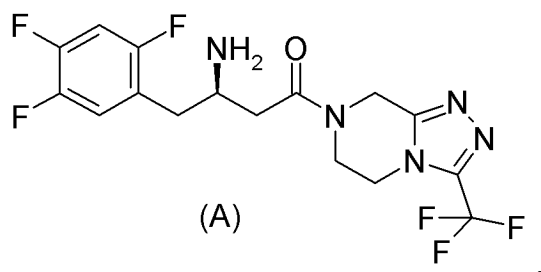
[0025] 酶 DPP-4(二肽基肽酶 IV,还称为 CD26)为丝氨酸蛋白酶,已知其可导致二肽自 N 末端具有脯氨酸或丙氨酸残基的许多蛋白的 N-末端解离。由于此特性,DPP-4 抑制剂干扰包括肽 GLP-1 在内的生物活性肽的血浆浓度,且将其视为治疗糖尿病的颇具前景的药物。

[0026] 例如,DPP-4 抑制剂及其用途、特别是其在代谢疾病(尤其糖尿病)中的用途公开于 WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO2006/029769 或 WO 2007/014886 中;或公开在 WO 2004/050658、WO2004/111051、WO 2005/058901 或 WO 2005/097798 中;或公开在 WO2006/068163、WO 2007/071738 或 WO 2008/017670 中;或公开在 WO2007/128721 或 WO 2007/128761 中。

[0027] 作为其它 DPP-4 抑制剂,可提及以下化合物:

[0028] -西他列汀(Sitagliptin, MK-0431),其具有以下结构式 A,其为 (3R)-3-氨基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-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,还称为 (2R)-4-氧代-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[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,

[0029]



[0030] 在一个实施方式中,西他列汀呈其磷酸二氢盐的形式,即磷酸西他列汀。在另一个实施方式中,磷酸西他列汀呈结晶无水合物或单水合物的形式。此类实施方式指磷酸西他列汀单水合物。西他列汀游离碱及其可药用盐公开在美国专利 6,699,871 中及公开在

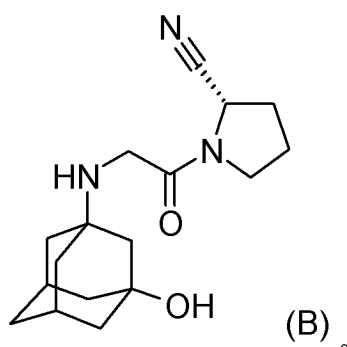
WO 03/004498 的实施例 7 中。结晶磷酸西他列汀单水合物公开在 WO 2005/003135 及 WO 2007/050485 中。

[0031] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0032] 西他列汀的片剂制剂可以商品名 Januvia[®] 购得。西他列汀 / 二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名 Janumet[®] 购得。

[0033] - 维格列汀 (Vildagliptin, LAF-237), 其具有以下结构式 B, 其为 (2S)-{[(3-羟基金刚烷-1-基)氨基]乙酰基}吡咯烷-2-甲腈, 还称为 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷,

[0034]



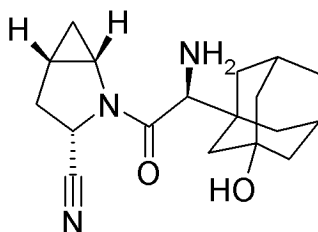
[0035] 维格列汀具体公开在美国专利 6,166,063 中及公开在 WO 00/34241 的实施例 1 中。维格列汀的具体盐公开在 WO 2007/019255 中。维格列汀的结晶形式以及维格列汀片剂制剂公开在 WO 2006/078593 中。维格列汀可如 WO00/34241 或 WO 2005/067976 中所述配制。改良释放的维格列汀制剂阐述于 WO 2006/135723 中。

[0036] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0037] 维格列汀的片剂制剂可以商品名 Galvus[®] 购得。维格列汀 / 二甲双胍组合的片剂制剂可以商品名 Eucreas[®] 购得。

[0038] - 沙格列汀 (Saxagliptin, BMS-477118), 其具有以下结构式 C, 其为 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基金刚烷-1-基)乙酰基]-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲腈, 还称为 (S)-3-羟基金刚烷基甘氨酸-L-顺式-4,5-亚甲基吡咯烷-2-甲腈 (methanoproline nitrile),

[0039]



(C)。

[0040] 沙格列汀具体公开在美国专利 6,395,767 及 WO 01/68603 的实施例 60 中。

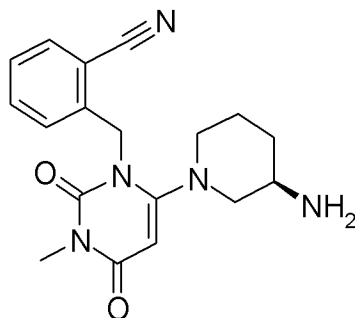
[0041] 在一个实施方式中,沙格列汀呈其 HCl 盐或其单苯甲酸盐形式,如 WO2004/052850

中所公开。在另一个实施方式中,沙格列汀呈游离碱形式。在另一个实施方式中,沙格列汀呈游离碱的单水合物形式,如 WO 2004/052850 中所公开。沙格列汀的 HCl 盐及游离碱的结晶形式公开在 WO 2008/131149 中。制备沙格列汀的方法还公开在 WO 2005/106011 及 WO 2005/115982 中。沙格列汀可以片剂形式配方,如 WO 2005/117841 中所述。

[0042] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0043] -阿格列汀 (Alogliptin, SYR-322), 其具有以下结构式 E, 其为 2-({6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧化-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基}甲基)苄腈

[0044]



(E)

[0045] 阿格列汀具体公开在 US 2005/261271、EP 1586571 及 WO 2005/095381 中。

[0046] 在一个实施方式中,阿格列汀呈其苯甲酸盐、其盐酸盐或其甲磺酸盐的形式,各如 WO 2007/035629 中所公开。此类实施方式指苯甲酸阿格列汀。苯甲酸阿格列汀的多晶型公开在 WO 2007/035372 中。制备阿格列汀的方法公开在 WO 2007/112368 中且特别公开在 WO 2007/035629 中。阿格列汀(即其苯甲酸盐)可以片剂形式配制并给予,如 WO 2007/033266 中所述。阿格列汀与吡格列酮或二甲双胍的制剂分别阐述于 WO 2008/093882 或 WO2009/011451 中。

[0047] 因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0048] -(2S)-1-{{2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基}-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈或其可药用盐,优选为甲磺酸盐,或

[0049] (2S)-1-{{1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基}-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈或其可药用盐;

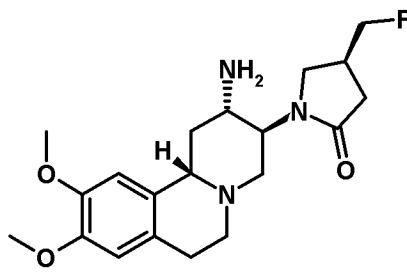
[0050] 这些化合物及其制备方法公开在 WO 03/037327 中。

[0051] 前一化合物的甲磺酸盐以及其结晶多晶型公开在 WO 2006/100181 中。后一化合物的富马酸盐以及其结晶多晶型公开在 WO 2007/071576 中。这些化合物可以药物组合物形式配制,如 WO 2007/017423 中所述。

[0052] 因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0053] -(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮或其可药用盐;

[0054]



[0055] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/000848 中。制备此化合物（尤其是其二盐酸盐）的方法还公开在 WO 2008/031749、WO 2008/031750 及 WO2008/055814 中。此化合物可以药物组合物形式配制，如 WO 2007/017423 中所述。

[0056] 因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文件。

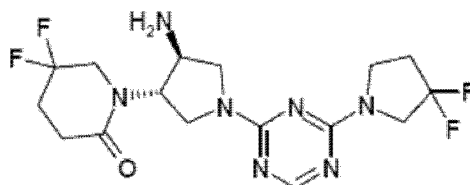
[0057] -(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮（还称为戈塞列汀 (gosogliptin)）或其可药用盐：

[0058] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/116014 及 US 7291618 中。

[0059] 因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文件。

[0060] -(1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮或其可药用盐：

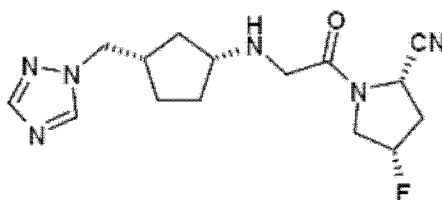
[0061]



[0062] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2007/148185 及 US 20070299076 中。因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文件。

[0063] -(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲腈（也称为美格列汀 (melogliptin)）或其可药用盐：

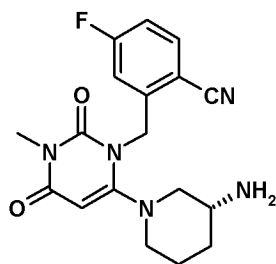
[0064]



[0065] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2006/040625 及 WO 2008/001195 中。明确要求保护的盐包括甲磺酸盐及对甲苯磺酸盐。因此，例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节，可参考这些文件。

[0066] -(R)-2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-吡啶或其可药用盐：

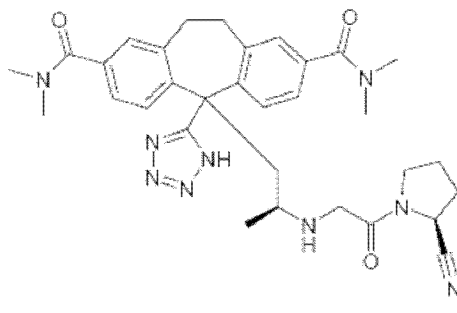
[0067]



[0068] 该化合物及其制备方法及用途公开在 WO 2005/095381、US2007060530、WO 2007/033350、WO 2007/035629、WO 2007/074884、WO2007/112368、WO 2008/033851、WO 2008/114800 及 WO 2008/114807 中。具体要求保护的盐包括琥珀酸盐 (WO 2008/067465)、苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、(R)-扁桃酸盐及盐酸盐。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0069] -5-[(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基]-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲基酰胺或其可药用盐:

[0070]



[0071] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2006/116157 及 US 2006/270701 中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0072] -3-[(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基]噻唑烷(还称为特列汀(teneligliptin))或其可药用盐:

[0073] 该化合物及其制备方法公开在 WO 02/14271 中。具体盐公开在 WO2006/088129 及 WO 2006/118127 中(尤其包括盐酸盐、氢溴酸盐)。使用此化合物的组合疗法阐述于 WO 2006/129785 中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0074] -[(2R)-1-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]硼酸(还称为度特列汀(dutogliptin))或其可药用盐:

[0075] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/047297、WO 2008/109681 及 WO 2009/009751 中。具体盐公开在 WO 2008/027273 中(包括柠檬酸盐、酒石酸盐)。此化合物的制剂阐述于 WO 2008/144730 中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0076] -(2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈或其可药用盐:

[0077] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/075421、US 2008/146818 及 WO

2008/114857 中。因此,例如关于有关该化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0078] -2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈或其可药用盐,或6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮或其可药用盐:

[0079] 这些化合物及其制备方法分别公开在 WO 2009/084497 及 WO2006/068163 中。因此,例如关于有关这些化合物或其盐的制备、配制或使用方法的细节,可参考这些文件。

[0080] 为避免任何疑问,上文所引用各上述文件的公开内容的全文以引用方式明确地在此引入作为参考。

[0081] 在本发明范围内,已惊人发现本文所定义的具体 DPP-4 抑制剂具有意外且特别有利的性质,这使得它们特别适用于改善尽管接受二甲双胍单独治疗仍控制不足的 II 型糖尿病患者中的血糖控制。

[0082] 在本发明内容中进一步惊人发现,DPP-4 的具体剂量(例如每天一次口服给药 5mg 的 BI 1356)可达到 HbA1c 和 / 或 FPG 的最大降低,由此提供治疗剂量。

[0083] 在血糖控制不足的 II 型糖尿病患者中使用 1.5 和 10mg 每天一次口服剂量的 BI 1356(追加至正在进行的二甲双胍疗法中)的剂量-响应研究中,使用 BI 1356 的 12 周治疗产生 HbA1c 和 FPG 的临床相关降低(与所有 BI 1356 剂量(1.5 和 10mg)的基线相比),以及降低的 HbA1c 和 FPG 浓度(与安慰剂相比)。表现出在 8 周后达到最大降糖效果,然后平稳。每天 5mg 的 BI 1356 在患者中提供了最大的血糖(glycemic)效果,最大比例的患者达到 HbA1c 自基线降低至少 0.5%($\geq 0.5\%$: 53.2%, $\geq 1.0\%$: 27.4%) 和 HbA1c 值 $\leq 0.7\%$ (14.5%) 的目标。

[0084] 此外,惊人地发现,使 $> 80\%$ 波谷期患者达到 $> 80\%$ 的 DPP-4 抑制作用的 DPP-4 抑制剂的剂量(例如每天一次口服给药 5mg 的 BI 1356)为治疗剂量。

[0085] 而且,已经发现,证明了临床上有意义的 HbA1c 变化($\geq 0.5\%$)的最大比例的本发明患者为具有较高基线 HbA1c 浓度($\geq 9\%$)的患者。

[0086] 因此,本发明提供本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍治疗,特别接受二甲双胍单一药物治疗(例如尽管接受二甲双胍最大耐受剂量的口服治疗)但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制。

[0087] 本发明的一个具体实施方式涉及本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中该 DPP-4 抑制剂显著降低糖化血红蛋白 HbA1c 和 / 或空腹血糖。

[0088] 本发明的另一个具体实施方式涉及本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中该 DPP-4 抑制剂可用作二甲双胍的追加或起始组合治疗,特别为用作二甲双胍的追加组合治疗。

[0089] 本发明的另一个具体实施方式涉及本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其用于显著降低尽管接受二甲双胍单独治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者的糖化血红蛋白 HbA1c 和 / 或空腹血糖,其中该 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍背景治疗的追加药物以每天一次 1mg 至 10mg,特别是每天一次 5mg 的量给药于患者超过 12 周。

[0090] 本发明还提供本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其用于在 > 80% 的尽管接受每天 $\geq 1\text{g}$ 二甲双胍的单一药物治疗但具有 7.5 至 10% 的基线 HbA1c,血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者中产生 > 80% 的 DPP-4 抑制作用,其中该 DPP-4 抑制剂作为二甲双胍背景治疗的追加药物以每天一次 5mg 的量口服给药超过 12 周。

[0091] 本发明还提供本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其用于治疗和 / 或预防 (包括预防或减缓其进展) 尽管接受二甲双胍治疗,特别为接受二甲双胍单一治疗但血糖控制仍不足患者的代谢疾病,特别为糖尿病 (尤其 II 型糖尿病) 及其相关疾病 (例如糖尿病并发症)。

[0092] 本发明还提供药物组合物,其在尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不充分的患者中用于本文所述的治疗,该药物组合物包含本文所定义的 DPP-4 抑制剂和任选的一种或多种药学可接受的载体和 / 或稀释剂。

[0093] 本发明还提供的固定或非固定组合 (包括试剂盒),其在尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不充分的患者中用于本文所述的治疗,该组合包括本文所定义的 DPP-4 抑制剂和一种或多种其它活性物质,例如本文提及的任何那些物质。

[0094] 本发明还提供本文所定义的 DPP-4 抑制剂任选地与一种或多种其它活性物质 (如本文提及的任何那些物质) 组合在制备用于治疗本文所述的尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不充分的患者的药物组合物中的用途。

[0095] 本发明还提供药物组合物,其在尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不充分的患者中用于本文所述的治疗,该药物组合包含本文所定义的 DPP-4 抑制剂和任选的一种或多种其它活性物质,例如本文提及的任何那些物质。

[0096] 本发明还提供一种治疗和 / 或预防尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不充分的患者中代谢疾病 (特别为 II 型糖尿病) 的方法,该方法包括对此需求的患者 (特别为人类患者) 给药有效量的本文所定义的 DPP-4 抑制剂,任选以单独 (separate)、依次 (sequential)、同时 (simultaneous)、并行 (concurrent) 或按时间顺序交叉 (chronologically staggered) 地与有效量的一种或多种其它活性物质 (例如本文提及的任何那些物质) 一起给药。

[0097] 此外,本文所定义的 DPP-4 抑制剂可用于在下述糖尿病患者中一种或多种以下方法:

[0098] - 预防代谢疾病、减缓代谢疾病的进展、延迟或治疗代谢疾病;

[0099] - 改善血糖控制和 / 或减少空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖化血红蛋白 HbA1c;

[0100] - 预防选自糖尿病并发症的病况或病症、减缓该病况或病症的进展、延迟或治疗该病况或病症;

[0101] - 减轻体重或防止体重增加或促进体重减轻;

[0102] - 预防或治疗胰腺 β 细胞变性和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或刺激和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能;和 / 或

[0103] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗;

[0104] 所述糖尿病患者尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足。

[0105] 在尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的患者中,可通过本发明疗法改善这些代谢疾病或病症的实例,包括 (但不限于), I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受不良、

胰岛素抵抗、高血糖、高血脂、高胆固醇血症、血脂异常、代谢综合征 X、肥胖、高血压、慢性全身性炎症、视网膜病变、神经病、肾病、动脉粥样硬化、内皮功能障碍及骨质疏松症。

[0106] 本发明还提供本文所定义的 DPP-4 抑制剂,其任选地与其一种或多种其它活性物质(例如,本文提及的任何那些物质)组合用于一种或多种以下方法:

[0107] - 预防、减缓代谢疾病或疾病的进展、延迟或治疗该代谢疾病或疾病,例如, I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐受不良 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、高血糖、餐后高血糖、超重、肥胖、血脂异常、高血脂、高胆固醇血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能障碍、骨质疏松症、慢性全身性炎症、视网膜病变、神经病、肾病和 / 或代谢综合征;

[0108] - 改善血糖控制和 / 或减少空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖化血红蛋白 HbA1c;

[0109] - 预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐受不良 (IGT)、空腹血糖异常 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的进展;

[0110] - 预防糖尿病并发症、降低其风险、减缓其进展、延迟或治疗该糖尿病并发症,例如微血管及大血管疾病,例如肾病、微量或大量蛋白尿 (macroalbuminuria)、蛋白尿 (proteinuria)、视网膜病变、白内障、神经病、学习或记忆损伤、神经变性或认知障碍、心血管或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能障碍、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心脏病、心力衰竭、心率失调、血管狭窄、和 / 或中风;

[0111] - 减轻体重或防止体重增加或促进体重减轻;

[0112] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞变性和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或刺激和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能;

[0113] - 预防、减缓、延迟或治疗非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD),包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪肝 (NASH) 和 / 或肝纤维化;

[0114] - 预防常规抗糖尿病单一或组合疗法无效的 II 型糖尿病、减缓其进展、延迟或治疗所述疾病;

[0115] - 达成充足治疗效果所需的常规的抗糖尿病药物的剂量减少;

[0116] - 降低与常规抗糖尿病药物相关的副作用的风险;和 / 或

[0117] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗;

[0118] 特别是在尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的患者中。

[0119] 本领域技术人员根据上下文说明将容易理解本发明的其它方面。

[0120] 在本发明范围内, DPP-4 抑制剂包括(但不限于)上下文所提及的那些 DPP-4 抑制剂中的任一种、优选口服活性的 DPP-4 抑制剂。

[0121] 例如,根据本发明的 DPP-4 抑制剂可为以下的口服 DPP-4 抑制剂:它和它的活性代谢产物具有相对较宽(例如约 > 100 倍)的治疗窗口,和 / 或特别指主要经肝脏代谢或胆汁排除排泄的口服 DPP-4 抑制剂。

[0122] 在更详细的实施例中,本发明的 DPP-4 抑制剂可为口服给药的 DPP-4 抑制剂,其具有相对较宽(例如, > 100 倍)的治疗窗和 / 或其满足一种或多种以下药代动力学特性(优选在其治疗口服剂量水平):

[0123] - 该 DPP-4 抑制剂基本上或主要经肝排泄(例如, $> 80\%$ 或甚至 $> 90\%$ 所给予

的口服剂量),和/或其中肾排泄基本上不代表消除途径或仅代表次要消除途径(例如,<10%、优选<7%所给予的口服剂量,例如根据放射性标记碳(^{14}C)物质口服剂量的消除测量);

[0124] -该DPP-4抑制剂主要以母体药物无变化方式排泄(例如,在口服服用放射性标记碳(^{14}C)物质后,尿及粪便中所排泄放射性平均为>70%、或>80%、或优选90%),和/或其非实质或仅有一小部分(例如,<30%、或<20%、或优选10%)经新陈代谢消除;

[0125] -该DPP-4抑制剂的(主要)代谢产物在药理上无活性。例如,主要代谢产物不结合至目标酶DPP-4或不抑制其活性,且任选地与母体化合物相比,其快速消除(例如,代谢产物的终末半衰期 $\leq 20\text{h}$ 、或优选 $\leq$ 约16h,例如15.9h)。

[0126] 在一个实施方式中,具有3-氨基-哌啶-1-基取代基的DPP-4抑制剂在血浆中的(主要)代谢产物(其可为无药理学活性的)为以下衍生物:其中3-氨基-哌啶-1-基部分的氨基被羟基置换,形成3-羟基-哌啶-1-基(例如,3-(S)-羟基-哌啶-1-基部分,其通过手性中心的构型翻转形成)。

[0127] 本发明的DPP-4抑制剂的其它特性可为以下的一种或多种:快速达到稳态(例如,在用治疗口服剂量治疗的第二天与第五天间达到稳态血浆浓度(>90%的稳态血浆浓度))、很少累积(例如,在治疗口服剂量下平均累积比 $R_{A, AUC} \leq 1.4$),和/或保持DPP-4抑制的长效作用(优选在每天使用一次时),(例如,在治疗口服剂量水平具有几乎完全(>90%)DPP-4抑制、在每天一次摄取治疗口服药物剂量后经24h时间间隔有>80%抑制)、在治疗剂量水平餐后2小时血糖波动显著降低达 $\geq 80\%$ (在治疗的第一天时即已达到此降低),且在第一天尿中所排泄无变化母体化合物的累积量低于所给予剂量的1%且在稳态下增加至不超过约3-6%。

[0128] 因此,例如,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于该DPP-4抑制剂非实质或仅有一小部分(例如,<10%、优选<7%的所给予的口服剂量)经肾排泄(例如根据放射性标记碳(^{14}C)物质口服剂量的消除测量)。

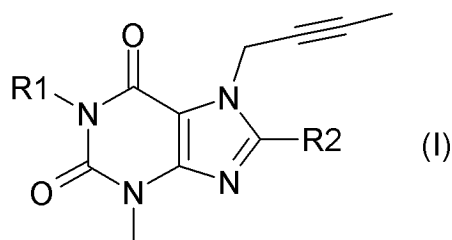
[0129] 此外,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于该DPP-4抑制剂基本上或主要经肝排泄(例如根据放射性标记碳(^{14}C)物质口服剂量的消除测量)。

[0130] 此外,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于该DPP-4抑制剂主要以母体药物无变化方式排泄(例如,在口服给予放射性标记碳(^{14}C)物质后,尿及粪便中所排泄的放射性平均为>70%、或>80%、或优选90%),该DPP-4抑制剂非实质或仅有一小部分经新陈代谢消除,和/或该DPP-4抑制剂的主要代谢产物在药理上无活性或具有相对较宽治疗窗。

[0131] 在第一个实施方式(实施方式A)中,在本发明上下文中DPP-4抑制剂为以下DPP-4抑制剂中的任一种:

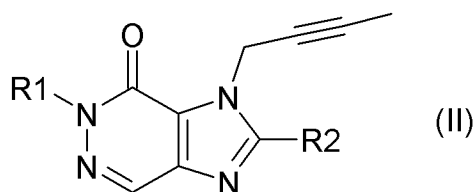
[0132] 式(I)

[0133]



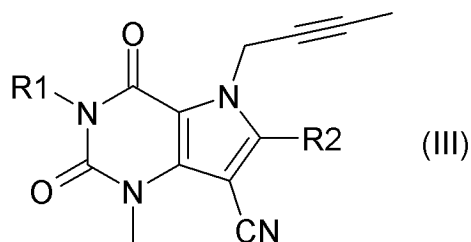
[0134] 或式 (II)

[0135]



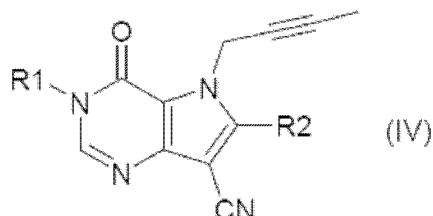
[0136] 或式 (III)

[0137]



[0138] 或式 (IV)

[0139]



[0140] 其中 R1 表示 ([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基、(喹唑啉-2-基) 甲基、(喹喔啉-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)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或 (2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基, 或其可药用盐。

[0141] 在第二实施方式 (实施方式 B) 中, 在本发明上下文中 DPP-4 抑制剂选自以下的 DPP-4 抑制剂: 西他列汀、维格列汀、萨格列汀、阿格列汀, (2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈,

[0142] (2S)-1-{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲腈,

[0143] (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮,

[0144] (3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮,

[0145] (1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮,

[0146] (2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)环戊基氨基]-乙酰基}-4-氟吡咯烷-2-甲腈,

[0147] (R)-2-[6-(3-氨基-哌啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧

啉-1-基甲基]-4-氟-苄腈,

[0148] 5-{(S)-2-[2-((S)-2-氰基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙基氨基]-丙基}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚三烯-2,8-二甲酸双-二甲基酰胺,

[0149] 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯烷-2-基羰基}噻唑烷,

[0150] [(2R)-1-{[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基}吡咯烷-2-基]硼酸,

[0151] (2S,4S)-1-[2-[4-乙氧基羰基二环[2.2.2]辛-1-基)氨基]乙酰基]-4-氟吡咯烷-2-甲腈,

[0152] 2-({6-[(3R)-3-氨基-3-甲基哌啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈,及

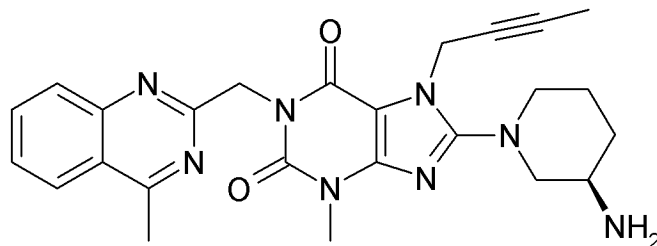
[0153] 6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮,

[0154] 或其可药用盐。

[0155] 关于第一个实施方式(实施方式A),优选的DPP-4抑制剂为以下化合物中的任一种或全部及其可药用盐:

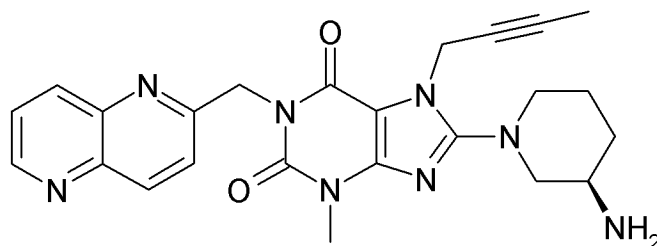
[0156] •1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(142)):

[0157]



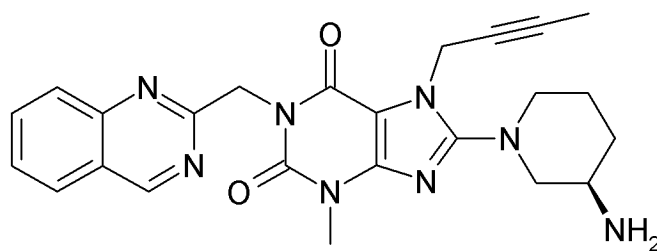
[0158] •1-([(1,5]二氮杂萘-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(252)):

[0159]



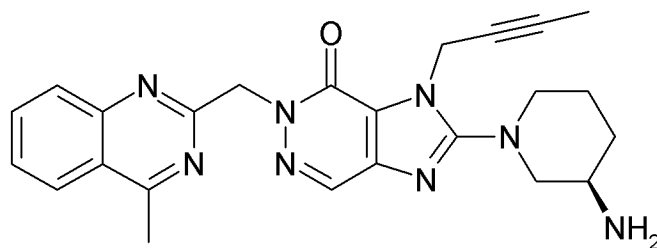
[0160] •1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(80)):

[0161]



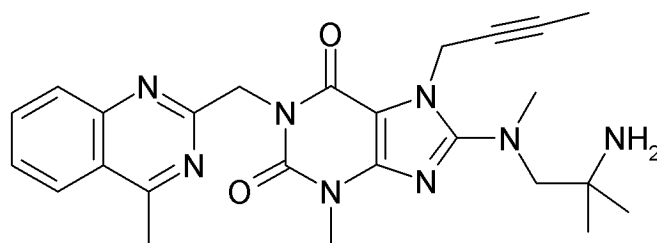
[0162] • 2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮 (参照 WO 2004/050658, 实施例 136) :

[0163]



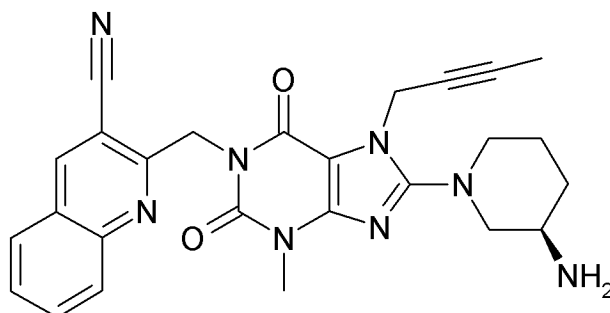
[0164] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤 (参照 WO 2006/029769, 实施例 2(1)) :

[0165]



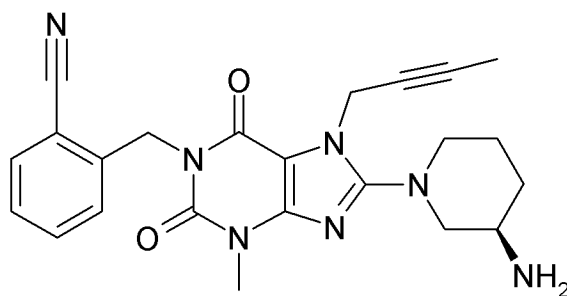
[0166] • 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参照 WO 2005/085246, 实施例 1(30)) :

[0167]



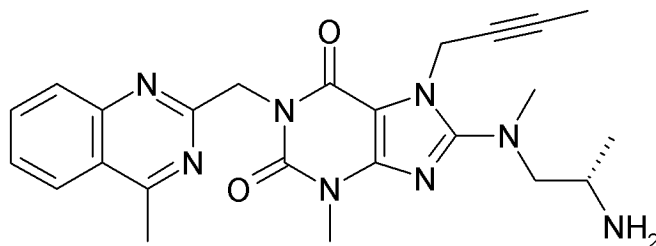
[0168] • 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参照 WO 2005/085246, 实施例 1(39)) :

[0169]



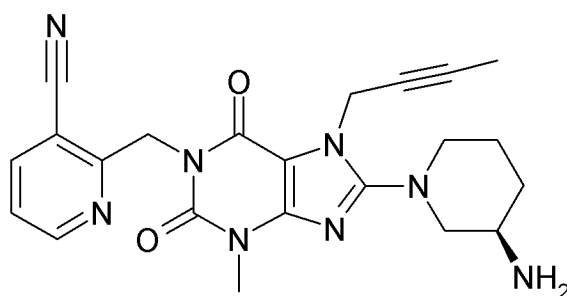
[0170] • 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤 (参照 WO 2006/029769, 实施例 2(4)):

[0171]



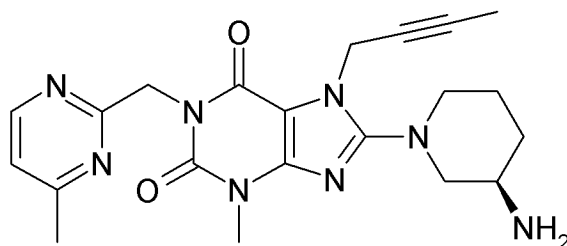
[0172] • 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-氨基-1-基]-黄嘌呤 (参照 WO 2005/085246, 实施例 1(52)):

[0173]



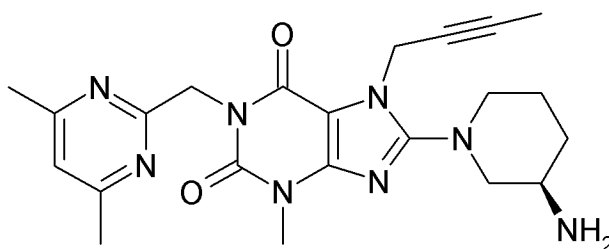
[0174] • 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-氨基-1-基]-黄嘌呤 (参照 WO 2005/085246, 实施例 1(81)):

[0175]



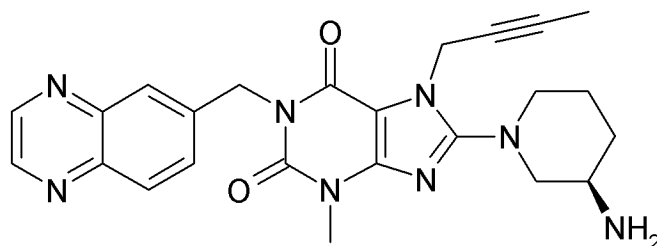
[0176] • 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(R)-3-氨基-1-基]-黄嘌呤 (参照 WO 2005/085246, 实施例 1(82)):

[0177]



[0178] •1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(83)):

[0179]



[0180] 这些 DPP-4 抑制剂不同于结构上相当的 DPP-4 抑制剂,因为当与其它医药活性物质组合时,其将优越效能及长效作用与有利的药理学特性、受体选择性及有利的副作用性质组合或带来意想不到的治疗优点或改善。其制备公开在所提及的公开文件中。

[0181] 在本发明实施方式 A 的上述 DPP-4 抑制剂中,更优选的 DPP-4 抑制剂为 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤,特别是其游离碱(其还称为 BI 1356)。

[0182] 除非另有说明,否则根据本发明,应当理解上下文所提及活性化合物(包括 DPP-4 抑制剂)的定义还包含其可药用盐以及其水合物、溶合物及多晶型形式。关于其盐、水合物及多晶型形式,特别提及的为那些在本文中所提及的。

[0183] 关于实施方式 A,用于合成本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的方法已为技术人员所已知。有利地,本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂可使用如文献中所述的合成方法来制备。因此,例如,式(I)的嘌呤衍生物可如 WO2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769 或 WO2006/048427 中所述来获得,其公开内容在此引入作为参考。式(II)的嘌呤衍生物可如(例如)WO 2004/050658 或 WO 2005/110999 中所述获得,其公开内容在此引入作为参考。式(III)及(IV)的嘌呤衍生物可如(例如)WO2006/068163、WO 2007/071738 或 WO 2008/017670 中所述获得,其公开内容在此引入作为参考。上文特别提及的那些 DPP-4 抑制剂的制备公开在与本发明相关的所提及的公开文件中。具体 DPP-4 抑制剂的多晶形晶体改善及制剂分别公开在 WO 2007/128721 及 WO 2007/128724 中,其公开内容在此引入作为参考。具体 DPP-4 抑制剂与二甲双胍或其它组合药物的制剂阐述于 WO 2009/121945 中,其公开内容在此引入作为参考。BI 1356/二甲双胍双重固定组合的典型剂量规格(dosage strengths)为 2.5/500mg、2.5/850mg 及 2.5/1000mg,其可每天给药 1-3 次,特别是每天两次。

[0184] 关于实施方式 B,用于合成实施方式 B 的 DPP-4 抑制剂的方法阐述于科学文献中和/或公开专利文件、特别是那些本文所引用的文件。

[0185] 对于在温血脊椎动物(特别是人类)中的医药应用而言,本发明化合物通常以 0.001-100mg/kg 体重、优选地以 0.1-15mg/kg 的剂量使用,在每一情形下每天使用 1-4 次。

出于此目的,任选与其它活性物质组合的化合物可与一种或多种惰性常规的载体和 / 或稀释剂一起掺入,例如与玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、酒石酸、水、水 / 乙醇、水 / 甘油、水 / 山梨糖醇、水 / 聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纤维素或脂肪物质(例如,硬脂肪)或其适宜混合物一起掺入到常规的盖仑制剂(例如,素片或包衣片、胶囊、粉剂、悬浮液或栓剂)中。

[0186] 因此,包含如本文所定义 DPP-4 抑制剂的本发明药物组合物由技术人员使用如本领域所述可药用的制剂赋形剂制备。这些赋形剂的实例包括但不限于稀释剂、粘合剂、载体、填充剂、润滑剂、流动促进剂、结晶延缓剂、崩解剂、增溶剂、着色剂、pH 调节剂、表面活性剂及乳化剂。

[0187] 用于实施方式 A 化合物的适宜稀释剂的实例包括纤维素粉末、磷酸氢钙、赤藻糖醇、低取代的羟丙基纤维素、甘露糖醇、预胶化淀粉或木糖醇。

[0188] 用于实施方式 A 化合物的适宜润滑剂的实例包括滑石粉、聚乙二醇、山嵛酸钙、硬脂酸钙、氢化蓖麻油或硬脂酸镁。

[0189] 用于实施方式 A 化合物的适宜粘合剂的实例包括共聚维酮(乙烯基吡咯烷酮与其它乙烯基衍生物的共聚物)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯基吡咯烷酮(聚维酮)、预胶化淀粉,或低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。

[0190] 用于实施方式 A 化合物的适宜崩解剂的实例包括玉米淀粉或交联维酮。

[0191] 制备本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的药物制剂的适宜方法为:

[0192] ● 将与适宜压片赋形剂呈粉末混合物形式的活性物质直接压片;

[0193] ● 用适宜赋形剂制粒,随后与适宜赋形剂混合,随后压片以及薄膜包衣;或

[0194] ● 将粉末混合物或颗粒包装成胶囊。

[0195] 适宜制粒方法为:

[0196] ● 在强力混合器中湿法制粒,随后通过流化床干燥;

[0197] ● 一罐式制粒(one-pot granulation);

[0198] ● 流化床制粒;或

[0199] ● 用适宜赋形剂干法制粒(例如,通过滚筒压缩)且随后压片或包装成胶囊。

[0200] 本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的示例性组合物包含第一稀释剂甘露糖醇、具有额外粘合剂特性的作为第二稀释剂的预胶化淀粉、粘合剂聚维酮、崩解剂玉米淀粉,以及作为润滑剂的硬脂酸镁,其中聚维酮和 / 或玉米淀粉为可选的。

[0201] 关于本发明 DPP-4 抑制剂的剂型、制剂及给药细节,可参考科学文献和 / 或公开的专利文件、特别是那些本文所引用的文件。

[0202] 这些药物组合物(或制剂)可以以多种方式包装。通常地,用于分配的物件(article for distribution)包括以恰当形式包含药物组合物的容器。片剂典型包装在易于处理、分配和保存的合适外包装内,且在保存期间与环境长直接接触时确保组合物的适当稳定性。片剂的外包装可为瓶或泡罩包装。

[0203] 例如用于包含本发明实施方式 A 的 DPP-4 抑制剂的药物组合物或组合的合适的瓶可由玻璃或聚合物(优选聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))制成,并用螺旋帽密封。螺旋帽可提供防儿童开启安全封口(child resistant safety closure)(例如按压封口 press-and-twist closure),用于防止或阻止儿童接触内容物。若需要(例如在高湿度地

区),提供额外使用干燥剂(例如膨润土、分子筛、或优选硅胶),可以延长包装的组合物的贮存期限。

[0204] 例如用于包含本发明实施方式A的DPP-4抑制剂的药物组合物或组合的合适的泡罩包装包括顶箔(top foil)(其可被片剂撕裂)和底部(其包括用于片剂的口袋),或由其组成。顶箔包括金属箔片,特别是铝箔或铝合金箔片(例如具有20 μ m至45 μ m,优选20 μ m至25 μ m的厚度),并在其内侧(密封侧)通过热封聚合物层包覆。底部可包括用聚偏氯乙烯(PVDC)包覆的多层聚合物箔片(例如聚氯乙烯(PVC));或用聚三氟氯乙烯(PCTFE)压层的PVC箔片或多层聚合物-金属-聚合物箔片(例如冷成形的(cold-formable)压层的PVC/铝-聚酰胺组合物)。

[0205] 物件可能还包括标签或包装说明书,其参考通常包括在治疗产品的商用包装内的说明书,其可包含适应症、用法、用量、给药、禁忌症和/或使用该治疗产品的注意事项等信息。在一个实施方式中,标签或包装说明书指出该组合物可用于本文所述的任何目的。

[0206] 关于第一个实施方式(实施方式A),当实施方式A中本文所提及的DPP-4抑制剂经静脉内给予时,其通常所需的剂量为0.1mg至10mg、优选0.25mg至5mg,且当口服给予时,为0.5mg至100mg、优选2.5mg至50mg或0.5mg至10mg、更优选2.5mg至10mg或1mg至5mg,在每一情形下每天给予1-4次。因此,例如,当口服给予时,1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的剂量为0.5mg至10mg/患者/天、优选2.5mg至10mg或1mg至5mg/患者/天。

[0207] 用包含实施方式A中本文所提及的DPP-4抑制剂的药物组合物所制备的剂型以0.1-100mg的剂量范围含有活性成份。因此,例如,1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤的具体剂量规格为0.5mg、1mg、2.5mg、5mg及10mg。

[0208] 关于第二实施方式(实施方式B),在实施方式B中欲给予哺乳动物(例如人类,例如约70千克体重)的本文所提及DPP-4抑制剂的剂量通常可为约0.5mg至约350mg、例如约10mg至约250mg、优选20-200mg、更优选20-100mg活性部分/人/天,或约0.5mg至约20mg、优选2.5-10mg/人/天,优选地分成1-4个单独剂量,这些剂量的(例如)大小可相同。单独剂量规格包含(例如)10、25、40、50、75、100、150及200mg的DPP-4抑制剂活性部分。

[0209] DPP-4抑制剂西他列汀的剂量规格通常介于25mg与200mg活性部分之间。西他列汀的推荐剂量针对活性部分(游离碱无水物)计算为100mg,每天一次。西他列汀游离碱无水物(活性部分)的单位剂量规格为25、50、75、100、150及200mg。西他列汀的具体单位剂量规格(例如每片)为25、50及100mg。药物组合物中使用与西他列汀游离碱无水物等量的磷酸西他列汀单水合物,即分别为32.13、64.25、96.38、128.5、192.75和257mg。将剂量经调节的25mg及50mg西他列汀用于肾衰竭患者。西他列汀/二甲双胍双重组合的典型剂量规格为50/500mg及50/1000mg。

[0210] DPP-4抑制剂维格列汀的剂量范围通常介于每天10mg与150mg之间、具体而言介于每天25mg与150mg、25mg与100mg或25mg与50mg或50mg与100mg之间。每天口服剂量的具体实例为25、30、35、45、50、55、60、80、100或150mg。在更具体方面中,维格列汀的日给予量可介于25mg与150mg之间或介于50mg与100mg之间。在另一更具体方面中,维格

列汀的日给予量可为 50mg 或 100mg。活性成份的施用每天可至多发生三次、优选地每天一次或两次。具体剂量规格为 50mg 或 100mg 维格列汀。维格列汀 / 二甲双胍双重组合的典型剂量规格为 50/850mg 及 50/1000mg。

[0211] 阿格列汀可以如下日剂量给予患者：介于 5mg/ 天与 250mg/ 天之间，任选介于 10mg 与 200mg 之间，任选介于 10mg 与 150mg 之间，且任选介于 10mg 与 100mg 阿格列汀之间（在每一情形下皆基于阿格列汀的游离碱形式的分子量）。因此，可使用的具体剂量包括但不限于每天 10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mg 及 100mg 阿格列汀。阿格列汀可以其游离碱形式或可药用盐形式给予。

[0212] 萨格列汀可以如下日剂量给予患者：介于 2.5mg/ 天与 100mg/ 天之间，任选介于 2.5mg 与 50mg 之间。可使用的具体剂量包括但不限于每天 2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mg 及 100mg 萨格列汀。萨格列汀 / 二甲双胍双重组合的典型剂量规格为 2.5/500mg 及 2.5/1000mg。

[0213] 本发明 DPP-4 抑制剂的具体实施方式指那些以低剂量治疗有效的口服给予的 DPP-4 抑制剂，例如以每患者每天 < 100mg 或 < 70mg、优选 < 50mg、更优选 < 30mg 或 < 20mg、甚至更优选 1mg 至 10mg，特别 1mg 至 5mg（更特别为 5mg）的口服剂量（若需要，分成 1-4 个单独剂量，尤其是 1 或 2 个单独剂量，其大小可相同，优选地每天一次或两次口服给予（更优选每天一次），有利地，在一天中任何时间在伴随或不伴随食物情况下给予。因此，例如日口服剂量为 5mg 的 BI 1356 可以每天一次给药方案（即每天一次 5mg 的 BI1356）或以每天两次给药方案（即每天两次 2.5mg 的 BI 1356），在任何时候伴随或不伴随食物给予。

[0214] 在本发明范围内欲强调的特别优选的 DPP-4 抑制剂为 1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤（还称为 BI 1356）。BI 1356 呈现高效能、24 小时持续作用及宽治疗窗。在每天一次服用 1、2.5、5 或 10mg BI 1356 的多个口服剂量达 12 天的 II 型糖尿病患者中，BI 1356 显示出有利的药效学及药代动力学性质（例如，参见下表 1）：快速达到稳态（例如，在所有剂量组中，在治疗第二天与第五天间达到稳态血浆浓度（> 90% 的在第 13 天时给药前血浆浓度））、较少累积（例如，在高于 1mg 剂量下平均累积比 $R_{A, AUC} \leq 1.4$ ）及保持 DPP-4 抑制的长效作用（例如，在 5mg 及 10mg 剂量水平具有几乎完全（> 90%）DPP-4 抑制，即在稳态下分别为 92.3 及 97.3% 抑制，及在摄取药物后经 24h 时间间隔有 > 80% 抑制）、以及以 ≥ 2.5 mg 的剂量餐后 2 小时血糖波动显著降低达 $\geq 80\%$ （在第一天时即已达到此降低），且其中在第一天尿中所排泄无变化母体化合物的累积量低于所给予剂量的 1% 且在第 12 天时增加至不超过约 3-6%（对于所给予的口服剂量，肾清除率 $C_{LR, ss}$ 为约 14-约 70mL/min，例如对于 5mg 剂量，肾清除率为约 70mL/min）。在患有 II 型糖尿病人群中，BI 1356 显示出与安慰剂相似的安全性及耐受性。使用约 ≥ 5 mg 的低剂量，BI 1356 可作为真正的每天一次的口服药物，且 DPP-4 抑制可持续整个 24 小时。在治疗口服剂量水平，BI 1356 主要经肝排泄且仅有一小部分（约 < 7% 的口服给予剂量）经肾排泄。BI 1356 主要经胆无变化排泄。经肾消除的 BI 1356 部分随时间及剂量的增加仅略有增加，因此根据患者的肾功能可能无需改变 BI 1356 的剂量。非肾消除的 BI1356 由于其低累积可能性及宽安全边际量可对肾功能不全及糖尿病性肾患者病率较高的患者人群具有明显益处。

[0215] 表 1 :于稳态下 (第 12 天)BI 1356 的药代动力学参数的几何平均值 (gMean) 及几何变异系数 (gCV)

[0216]

参数	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
	gMean (gCV)	gMean (gCV)	gMean (gCV)	gMean (gCV)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC _{T,ss} [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C _{max} [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C _{max,ss} [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t _{max} * [h]	1.50 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-3.00]	1.75 [0.92-6.02]	2.00 [1.50-6.00]
t _{max,ss} * [h]	1.48 [1.00-3.00]	1.42 [1.00-3.00]	1.53 [1.00-3.00]	1.34 [0.50-3.00]
T _{1/2,ss} [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
累积 t _{1/2} [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R _{A,Cmax}	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R _{A,AUC}	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe _{T,ss} [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL _{R,ss} [mL/min]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

[0217] * 中值及范围 [最小值 - 最大值]

[0218] NC 由于大部分值低于定量下限而未计算

[0219] 由于不同代谢功能病症通常同时发生,因此经常需要使多种不同活性成份相互组合。因此,视所诊断的功能病症而定,若使 DPP-4 抑制剂与常规用于各个病症的活性物质组合,可获得经改善的治疗结果,这些活性物质为(例如)一种或多种选自其它抗糖尿病物质中的活性物质,尤其降低血液中血糖浓度或脂质浓度、升高血液中 HDL 浓度、降低血压或治疗动脉粥样硬化或肥胖所需的活性物质。

[0220] 上述 DPP-4 抑制剂除其用于单一治疗外还可与其它活性物质结合使用,借此可获得经改善的治疗结果。此组合治疗可作为这些物质的自由组合或以固定组合(例如以片剂或胶囊)的形式给予。为此所需组合配伍药物的药物制剂可以药物组合物购得或者可通过技术人员使用常规的方法来配方。可以药物组合物购得的活性物质在现有技术的许多地方皆有阐述,例如 federal association of the pharmaceutical industry 的;“Rote Liste®”每年出版的药物目录中,或每年更新的关于处方药的制造商信息汇编(compilation of manufacturers' information on prescription drugs)(称为“医生案头参考”(Physician's Desk Reference))中。

[0221] 抗糖尿病组合药物的实例为二甲双胍;磺酰脲类,例如格列本脲、甲苯磺丁脲、格

列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列波脲及格列齐特；那格列奈；瑞格列奈；噻唑烷二酮类，例如罗格列酮及吡格列酮；PPAR γ 调节剂，例如美塔格列生 (metaglidase)；PPAR- γ 激动剂，例如 GI 262570；PPAR- γ 拮抗剂；PPAR- γ/α 调节剂，例如替格列扎 (tesaglitazar)、莫格他唑 (muraglitazar)、阿格列扎 (aleglitazar)、及 indeglitazar、AVE0897 及 KRP297；PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ 调节剂；AMPK- 激活剂，例如 AICAR；乙酰基 -CoA 羧化酶 (ACC1 及 ACC2) 抑制剂；二酰甘油 - 乙酰基转移酶 (DGAT) 抑制剂；胰腺 β 细胞 GCRP 激动剂，例如 SMT3- 受体 - 激动剂及 GPR119；11 β -HSD- 抑制剂；FGF19 激动剂或类似物； α - 葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖、伏格列波糖及米格列醇； α 2- 拮抗剂；胰岛素及胰岛素类似物，例如人胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素 (insulin glusilin)、r-DNA- 门冬胰岛素 (insulinaspart)、NPH 胰岛素、地特胰岛素、锌胰岛素悬浮液及甘精胰岛素 (insulin glargin)；肠抑胃肽 (GIP)；白糊精及白糊精类似物（例如普兰林肽或达瓦林肽 (davalintide)）；或 GLP-1 及 GLP-1 类似物，例如 Exendin-4，例如艾塞那肽 (exenatide)、艾塞那肽 LAR、利拉鲁肽 (liraglutide)、他司鲁肽 (taspoglutide)、lixisenatide (AVE-0010)、LY-2428757 (聚乙二醇化的 GLP-1)、LY-2189265 (连接至 IgG4-Fc 重链的 GLP-1 类似物)、塞马鲁肽 (semaglutide) 或阿必鲁肽 (albiglutide)；SGLT2- 抑制剂，例如 KGT-1251；蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制剂（例如，trodesquamine）；葡萄糖 -6- 磷酸酶的抑制剂；果糖 -1,6- 双磷酸酶调节剂；糖原磷酸化酶调节剂；胰高血糖素受体拮抗剂；磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 抑制剂；丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK) 抑制剂；酪氨酸激酶抑制剂 (50mg 至 600mg)，例如 PDGF- 受体 - 激酶（参见，EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281、及 WO2006/041976）；葡糖激酶 / 调节蛋白调节剂，包括葡糖激酶激活剂；糖原合酶激酶抑制剂；含有 SH2 结构域肌醇 5- 磷酸酶 2 型 (SHIP2) 的抑制剂；IKK 抑制剂，例如高剂量水杨酸酯；JNK1 抑制剂；蛋白激酶 C- θ 抑制剂； β 3 激动剂，例如利托贝隆 (ritobegron)、YM 178、索拉贝隆 (solabegron)、他利贝隆 (talibegron)、N-5984、GRC-1087、雷法贝隆 (rafabegron)、FMP825；醛糖还原酶抑制剂，例如 AS 3201、折那司他、非达司他、依帕司他、然尼司他 (ranirestat)、NZ-314、CP-744809 及 CT-112；SGLT-1 或 SGLT-2 抑制剂，例如达格列净 (dapagliflozin)、舍格列净 (sergliflozin)、atigliflozin 或 canagliflozin 或 (1S)-1,5- 脱水 -1-[3-(1- 苯并噻吩 -2- 基甲基)-4- 氟苯基]-D- 山梨醇；KV 1.3 通道抑制剂；GPR40 调节剂；SCD-1 抑制剂；CCR-2 拮抗剂；多巴胺受体激动剂（甲磺酸溴隐亭 (bromocriptine mesylate)/Cycloset）；去乙酰化酶刺激剂及其它 DPP IV 抑制剂。

[0222] 二甲双胍通常以约 500mg 至 2000mg 高达 2500mg/ 天变化的剂量、使用约 100mg 至 500mg 或 200mg 至 850mg (每天 1-3 次)、或约 300mg 至 1000mg (每天一次或两次) 的各种给药方案给予，或以约 100mg 至 1000mg 或优选 500mg 至 1000mg (每天一次或两次) 或约 500mg 至 2000mg (每天一次) 的剂量给予缓释二甲双胍。具体剂量规格可为 250、500、625、750、850 及 1000mg 盐酸二甲双胍。

[0223] 二甲双胍的最大耐受剂量为例如每天 2000mg、每天 1500mg (例如在亚洲国家) 或 850mg 每天三次或其它相当剂量。

[0224] 吡格列酮的剂量通常为约 1-10mg、15mg、30mg 或 45mg，每天一次。

[0225] 罗格列酮通常以 4mg 至 8mg 剂量给予，每天一次 (或分成两次) (典型剂量规格为 2、4 及 8mg)。

[0226] 格列本脲通常以 2.5-5 至 20mg 的剂量给予,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为 1.25、2.5 及 5mg),或微粉化格列本脲以 0.75-3 至 12mg 的剂量给予,每天一次(或分成两次)(典型剂量规格为 1.5、3、4.5 及 6mg)。

[0227] 格列吡嗪通常以 2.5 至 10-20mg 的剂量每天给予一次(或高达 40mg,分两次)(典型剂量规格为 5mg 及 10mg),或延长释放的格列吡嗪以 5-10mg(高达 20mg)的剂量每天给予一次(典型剂量规格为 2.5、5 及 10mg)。

[0228] 格列美脲通常以 1-2 至 4mg(高达 8mg)的剂量给予,每天一次(典型剂量规格为 1、2 及 4mg)。

[0229] 格列本脲/二甲双胍双重组合通常以 1.25/250mg(每天一次)至 10/1000mg(每天两次)的剂量给予(典型剂量规格为 1.25/250、2.5/500 及 5/500mg)。

[0230] 格列吡嗪/二甲双胍双重组合通常以 2.5/250 至 10/1000mg 的剂量给予,每天两次(典型剂量规格为 2.5/250、2.5/500 及 5/500mg)。

[0231] 格列美脲/二甲双胍双重组合通常以 1/250 至 4/1000mg 的剂量给予,每天两次。

[0232] 罗格列酮/格列美脲双重组合通常以 4/1mg(每天一次或两次)至 4/2mg(每天两次)的剂量给予(典型剂量规格为 4/1、4/2、4/4、8/2 及 8/4mg)。

[0233] 吡格列酮/格列美脲双重组合通常以 30/2 至 30/4mg(每天一次)的剂量给予(典型剂量规格为 30/4 及 45/4mg)。

[0234] 罗格列酮/二甲双胍双重组合通常以 1/500 至 4/1000mg(每天两次)的剂量给予(典型剂量规格为 1/500、2/500、4/500、2/1000 及 4/1000mg)。

[0235] 吡格列酮/二甲双胍双重组合通常以 15/500mg(每天一次或两次)至 15/850mg(每天三次)的剂量给予(典型剂量规格为 15/500 及 15/850mg)。

[0236] 非磺酰脲类胰岛素促分泌那格列奈通常以 60 至 120mg 的剂量伴餐给予(高达 360mg/天,典型剂量规格为 60 及 120mg);瑞格列奈通常以 0.5 至 4mg 的剂量伴餐给予(高达 16mg/天,典型剂量规格为 0.5、1 及 2mg)。瑞格列奈/二甲双胍双重组合可以 1/500 及 2/850mg 的剂量规格使用。

[0237] 阿卡波糖通常以 25 至 100mg 的剂量伴餐给予。米格列醇通常以 25 至 100mg 的剂量伴餐给予。

[0238] 典型用于单一或双重或三重(追加或起始)组合疗法的常规抗糖尿病和抗高血糖药物可包括但不限于,二甲双胍、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、格列奈类、 α -糖苷酶阻断剂类、GLP-1 和 GLP-1 类似物,及胰岛素和胰岛素类似物,例如此处通过实例方式指明的药物,包括其组合。

[0239] 降低血液中脂质浓度的组合药物实例为 HMG-CoA-还原酶抑制剂,例如辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀及罗苏伐他汀;贝特类,例如苯扎贝特、非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐、依托贝特及益多酯(etofyllinclofibrate);烟酸及其衍生物,例如阿昔莫司;PPAR- α 激动剂;PPAR- δ 激动剂;乙酰-辅酶 A:胆固醇酰基转移酶(ACAT;EC 2.3.1.26)的抑制剂,例如阿伐麦布;胆固醇吸收抑制剂,例如依折麦布(ezetimib);结合至胆汁酸的物质,例如考来烯胺、考来替泊及考来维仑;胆汁酸转运抑制剂;HDL 调节活性物质,例如 D4F、反向 D4F(reverse D4F)、LXR 调节活性物质及 FXR 调节活性物质;CETP 抑制剂,例如托彻普(torcetrapib)、JTT-705/达彻普(dalcetrapib)

或来自 WO 2007/005572 的化合物 12(anacetrapib);LDL 受体调节剂;MTP 抑制剂(例如 lomitapide)及 ApoB100 反义 RNA。

[0240] 阿托伐他汀的剂量通常为 1mg 至 40mg 或 10mg 至 80mg,每天一次。

[0241] 降低血压的组合药物的实例为 β -阻断剂,例如阿替洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔及卡维地洛;利尿剂,例如氢氯噻嗪、氯噻酮、希帕胺、呋塞米、吡咯他尼、托拉塞米、螺内酯、依普利酮、阿米洛利及氨苯蝶啶;钙通道阻断剂,例如氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、尼索地平、尼卡地平、非洛地平、拉西地平、乐卡地平(lercanipidine)、马尼地平、伊拉地平、尼伐地平、维拉帕米、戈洛帕米及地尔硫卓;ACE 抑制剂,例如雷米普利、赖诺普利、西拉普利、喹那普利、卡托普利、依那普利、贝那普利、培哚普利、福辛普利及群多普利;以及血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB),例如替米沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦及依普罗沙坦。

[0242] 替米沙坦的剂量通常为每天 20mg 至 320mg、或 40mg 至 160mg。

[0243] 升高血液中 HDL 浓度的组合药物实例为胆固醇酯转运蛋白(CETP)抑制剂;内皮脂酶抑制剂;ABC1 调节剂;LXR α 拮抗剂;LXR β 激动剂;PPAR- δ 激动剂;LXR α/β 调节剂及增加载脂蛋白 A-I 的表达和/或血浆浓度的物质。

[0244] 用于治疗肥胖的组合药物实例为西布曲明;四氢尼泊司他汀(tetrahydrolipstatin)(奥利司他);西替利司他(cetilistat)、阿利茨默(alizyme);右芬氟拉明;阿索开(axokine);大麻素受体 1 拮抗剂,例如 CB1 拮抗剂利莫纳班(rimonabant);MCH-1 受体拮抗剂;MC4 受体激动剂;NPY5 以及 NPY2 拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit)); β 3-AR 激动剂,例如 SB-418790 及 AD-9677;5HT_{2c} 受体激动剂,例如 APD 356/氯卡色林(lorcaserin);筒箭毒碱抑制剂;Acrp30 及脂连素;硬脂酰基 CoA 去饱和酶(SCD1)抑制剂;脂肪酸合酶(FAS)抑制剂;CCK 受体激动剂;多肽格那淋(Ghrelin)受体调节剂;Pyy 3-36;阿立新受体拮抗剂;及特索芬辛(tesofensine);以及布普品(bupropion)/纳曲酮,布普品/唑尼沙胺,托吡酯/芬特明和普兰林肽/美曲普汀的双重组合。

[0245] 治疗动脉粥样硬化的组合药物实例为磷脂酶 A2 抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂(50mg 至 600mg),例如 PDGF-受体-激酶(参见 EP-A-564409、W098/35958、US 5093330、WO 2004/005281、及 WO 2006/041976);oxLDL 抗体及 oxLDL 疫苗;apoA-1Milano;ASA;及 VCAM-1 抑制剂。

[0246] 本发明的范围并不限于本文所述的具体实施方式。除本文所述的那些以外,那些技术人员由本发明公开内容应可明了本发明的各种修改。这些修改意欲包括于随附的权利要求的范围内。

[0247] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0248] 由以下实施例可明了本发明其它实施方式、特征及优点。以下实施例用于以实施例方式示例性地说明本发明的原理,而非对其加以限制。

实施例

[0249] 强效且选择性 DPP-4 抑制剂 BI 1356 对尽管接受二甲双胍治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者是安全且有效的

[0250] 在经二甲双胍治疗 (MET, 每天 $\geq 1\text{g}$) 但控制不足的 II 型糖尿病患者 (T2DM; 基线 HbA1c 为 7.5% 至 10.0%) 中检测强效且选择性二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 抑制剂 BI 1356 (1mg、5mg、或 10mg qd) 的有效性和安全性。在 12 周的随机、双盲试验中, 比较追加安慰剂 (PBO) 或开放标记的格列美脲 (GLIM; 1 至 3mg qd) 的效果。二甲双胍以外的抗糖尿病药物需停用 6 周 (34.7% 的患者)。

[0251] 主要终点为基线 HbA1c 的变化 (已根据先前抗糖尿病药物调整)。333 名患者 (平均基线 HbA1c 为 8.3%; 空腹血糖 (FPG) 为 185mg/dL) 随机分至 BI 1356 组、PBO 组或开放标记 GLIM 组。12 周后, BI 1356 治疗产生显著的 HbA1c 经安慰剂校正的平均值降低 (BI 1356 1mg, $n = 65$, -0.39%; 5mg, $n = 66$, -0.75%; 10mg, $n = 66$, -0.73%)。接受 GLIM 的患者在第 12 周显示 HbA1c 经 PBO 校正的平均值降低稍大 ($n = 64$, -0.90%)。经 BI 1356 治疗的 FPG 在第 12 周自基线降低的程度具有统计学显著性 (1mg; -19mg/dL; 5mg, -35mg/dL; 10mg, -30mg/dL)。因此, 利用剂量 - 响应关系证明 HbA1c 与 FPG 在 BI 1356 5mg 下达到效应平台。在此剂量下, 在第 12 周时, $> 80\%$ 的波谷期患者获得 $> 80\%$ 的 DPP-4 抑制作用。

[0252] 总计 106 名患者 (43.1%) 出现不良事件 (AE), 在所有治疗组中均具有相似的发生率。最常出现的症状为鼻咽炎 (7.5%)、腹泻 (3.3%)、及恶心 (3.0%)。在 BI 1356 组或 PBO 组中没有出现与用药相关的低血糖, 但在 GLIM 组中有 3 名患者出现。10 名患者 (3.7%) 出现严重 AE 但认为这些反应与药物无关。

[0253] 在经二甲双胍单独治疗但血糖控制仍不足的 II 型糖尿病患者中, 将 BI 1356 加入二甲双胍中, 可使 HbA1c 达到具临床相关性和统计学显著性的降低。使用 1mg、5mg 及 10mg 的 BI 1356 与二甲双胍的组合治疗具有良好耐受性且未出现低血糖。AE 发生率与 BI 1356 及 PBO 相当。

[0254] 强效且选择性 DPP-4 抑制剂 BI 1356 以治疗剂量或 20 倍超治疗剂量给药时, 不会延长 QT 间期

[0255] 在健康女性及男性受试者中使用 5mg (治疗剂量) 及 100mg 进行 BI 1356 (强效且选择性二肽基肽酶 -4 抑制剂) 的全面 QT 研究。该研究为随机、单剂量、安慰剂对照、双盲的四因素交叉研究, 其以开放标记的莫西沙星 (400mg) 作为阳性对照。采用一式三份记录所有受试者给药前及各个治疗后 24 小时内各种不同时间点的 10 秒持续期的 12 导程心电图 (ECG)。主要参数为经过具体受试者心率校正的 QT 间隔 (QTc1)。

[0256] 征入 44 名受试者, 其中 26 名 (59.1%) 为男性。平均年龄为 36.4 岁 (包括 22 至 48 岁)。单次口服给予后的最大浓度的几何平均值对于 5mg BI 1356 为 7.05nM (28.5% gCV), 以及对于 100mg BI 1356 为 267nM (66.6% gCV)。

[0257] 与安慰剂相比, 自 BI 1356 基线 (1 至 4 小时) 改变的经调整的平均 QTc1 的单侧 95% 置信区间的上限分别为 0.5ms (5mg) 及 -0.9ms (100mg), 相应地平均估计值 (estimate) 为 -1.1 至 -2.5ms。经 24 小时观察期, 与安慰剂相比, 自 BI 1356 基线 (1 至 4 小时) 改变的经调整的平均 QTc1 的单侧 95% 置信区间的上限在两种剂量下均低于 2.5ms, 并因此远低于 10ms 的非劣性 (non-inferiority) 界限。通过莫西沙星与安慰剂之间 QTc1 差值的最大估计效应显示的试验的分析敏感度为 10.5ms 且双侧 90% 置信区间下限为 8.1ms。

[0258] 心率或其它 ECG 参数无明显改变, 且在所有治疗组中得到相似的总体安全性评估。

[0259] 总之,给予单剂 BI 1356 的治疗性剂量 (5mg) 及超高剂量 (100mg) 并未延长 QT 间隔。给予超高剂量产生的最大血浆浓度比给予 5mg 治疗性剂量后高约 38 倍,进一步支持 DPP-4 抑制剂类中的 BI 1356 的独特安全性质。