



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102300567 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 28

(21) 申请号 201080005761. 6

A61K 31/519 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 01. 29

A61K 31/522 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 45/06 (2006. 01)

09151662. 5 2009. 01. 29 EP

A61P 3/10 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 07. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/051093 2010. 01. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02010/086411 EN 2010. 08. 05

(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 E. U. 格雷弗-莫迪 D. 纽巴彻

T. 劳克 H-J. 沃尔勒

(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 31/5025 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 26 页

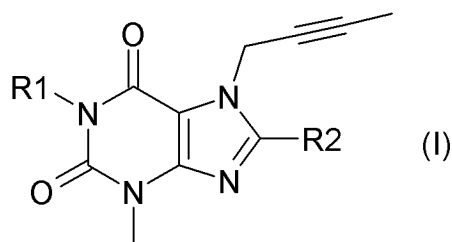
(54) 发明名称

用于治疗儿科患者的糖尿病的 DPP-IV 抑制剂

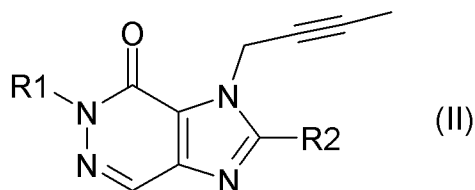
(57) 摘要

本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂,其尤其适于治疗和 / 或预防儿科患者中的代谢疾病,尤其为糖尿病。

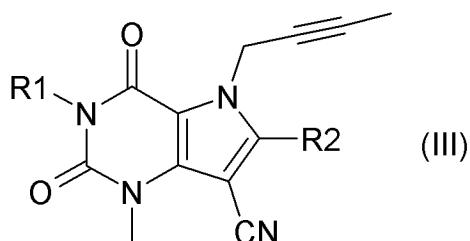
1. DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and / 或预防儿科患者的代谢疾病,其为式 (I)



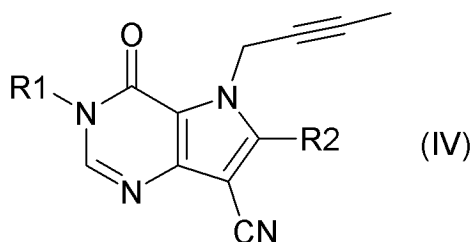
或式 (II)



或式 (III)



或式 (IV)



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;

或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 的 DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and / 或预防儿科 II 型糖尿病。

3. 如权利要求 1 或 2 的 DPP-4 抑制剂,其用于改善患有 II 型糖尿病的儿科患者的血糖控制 (例如, HbA1c 和 / 或 FPG 浓度)。

4. 如权利要求 1、2 或 3 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其还与二甲双胍和 / 或胰岛素组合使用。

5. 如权利要求 1、2、3 或 4 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍单独治疗但血糖控制仍不足的儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制。

6. 如权利要求 1-5 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍单独治疗

但血糖控制仍不足的儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中该 DPP-4 抑制剂与二甲双胍(例如以 500-2000mg 总每日剂量的盐酸二甲双胍,例如 500mg、850mg 或 1000mg,每日一次或两次)组合使用。

7. 如权利要求 1-6 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍单独治疗但血糖控制仍不足的儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中所述 DPP-4 抑制剂用作二甲双胍的追加药物。

8. 如权利要求 1-5 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于改善尽管接受二甲双胍单独治疗但血糖控制仍不足的儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制,其中所述 DPP-4 抑制剂用于替代二甲双胍。

9. 如权利要求 1-8 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其用于儿科 II 型糖尿病患者,其中所述儿科患者为青少年患者,优选 10 至 17 岁或 10 岁至小于 18 岁的患者。

10. 如权利要求 1-9 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述 DPP-4 抑制剂以每天 1mg 的剂量口服给予所述患者。

11. 如权利要求 1-9 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述 DPP-4 抑制剂以每天 5mg 的剂量口服给予所述患者。

12. 如权利要求 1-11 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述 DPP-4 抑制剂每日一次口服给予所述患者。

13. 如权利要求 1-12 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述患者由于对二甲双胍不耐受或禁忌,因此不适合二甲双胍治疗或需要减少剂量的二甲双胍治疗,例如:肾功能不全的患者。

14. 如权利要求 1-13 中任一项的 DPP-4 抑制剂,其中所述患者为下列的儿科 II 型糖尿病患者,所述患者与肥胖有关,和/或与胰岛素抵抗的代谢综合征有关,任选伴有高血压、黑棘皮病、血脂异常、多囊性卵巢病或雄激素过多症和/或非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)。

15. 用于糖尿病患者口服治疗的 DPP-4 抑制剂,其特征在于 $< 10\%$,优选 $\leq 7\%$ 的口服给药剂量通过肾脏排泄。

16. 如权利要求 15 的 DPP-4 抑制剂,其特征在于其主要通过胆汁未经变化地排泄。

17. 如权利要求 15 或 16 的 DPP-4 抑制剂,其特征在于 $> 80\%$,优选 $\geq 90\%$ 的口服给药剂量以母药未经变化地排泄。

18. 如权利要求 15-17 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。

19. 如权利要求 1-18 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。

用于治疗儿科患者的糖尿病的 DPP-IV 抑制剂

[0001] 本发明涉及具体 DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and / 或预防儿科 II 型糖尿病患者的代谢疾病,特别是糖尿病(尤其为 II 型糖尿病及其相关疾病),以及所述 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治疗的药物组合物,其包含如本文定义的 DPP-4 抑制剂,任选地共用一种或多种其它活性物质。

[0002] II 型糖尿病 (T2DM) 为一种多基因障碍,其中胰岛素分泌不能满足将血糖浓度维持在正常范围内的需求。这导致慢性高血糖及其相关的微血管及大血管并发症或慢性损伤,如糖尿病性肾病、视网膜病变或神经病变、或大血管并发症(例如心血管并发症或脑血管并发症)。血管疾病成分扮演重要角色,但不是糖尿病有关病症范围内的唯一因素。高频率的并发症显著缩短了预期寿命。糖尿病是目前工业化世界中造成成人视力丧失、肾衰竭,以及截肢最常见的原因,因为糖尿病会引起并发症且与心血管疾病风险提高二至五倍有关。

[0003] 常规用于治疗(如,一线或二线,和 / 或单一或(起始或追加(add-on))组合治疗)的口服或非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、 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、GLP-1 或 GLP-1 类似物,及胰岛素或胰岛素类似物或其(双重或三重)组合。

[0004] 如同成年人,儿童及青少年的 II 型糖尿病似乎归因于胰岛素抵抗与有关 β -细胞分泌不足的组合。似乎有许多遗传及环境风险因素造成胰岛素抵抗和有限的 β -细胞存留:II 型糖尿病的家族史、种族、青春期生长激素 / IGF 分泌动力学、在子宫内暴露于母体糖尿病、低出生重量、久坐的生活方式及患有雄激素过多症的女性。

[0005] 然而,儿童及青少年中发展出 II 型糖尿病的最重要的风险因素似乎为肥胖,且儿童肥胖流行率的升高似乎是儿童及青少年中 II 型糖尿病病例增加的主要原因。

[0006] 儿童发展出 II 型糖尿病的另一重要风险因素为种族。例如,在北美,II 型糖尿病病例主要发生在少数民族中,其包括非裔美国人、墨西哥裔美国人、土著美国人及亚裔美国人的儿童及青少年。

[0007] 在发展为明显糖尿病之前,儿童经历一段糖尿病前期(pre-diabetes),其可定义为空腹血糖升高或葡萄糖耐量降低。

[0008] 儿童及青少年的大多数 II 型糖尿病病例发生在 12 至 17 岁组。在低于 10 岁的儿童中,II 型糖尿病患病率极低。

[0009] 儿童及青少年糖尿病的诊断与针对成人建立的美国糖尿病协会(American Diabetes Association)的诊断标准完全一致。当患者出现症状且血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 时,或在口服葡萄糖耐量试验中筛查无症状儿童及青少年时发现空腹血糖 $> 126\text{mg/dl}$ 时或 2 小时血糖 $> 200\text{mg/dl}$ 时即可作诊断。

[0010] 患有儿科 II 型糖尿病的高风险人群包括以下儿童及青少年:具有超重风险(例如,体重指数 $> 85\%$ 的同年龄和同性别群体;体重 $> 85\%$ 的同年龄、同性别及同身高群体;体重 $> 120\%$ 的该身高的理想体重)、或超重(BMI $> 85\%$)、或尤其具体肥胖症(包括轻度、中度及尤其是重度肥胖)、和 / 或 II 型糖尿病家族史阳性(第一级至第二级)、和 / 或属于

特定人种 / 种族者,如美国印第安人 / 土著美国人、非洲黑人 / 非裔美国人、西班牙裔 (如墨西哥裔) 美国人、亚洲人、东亚人、南亚人 (印度半岛) 或太平洋岛国人、和 / 或患有胰岛素抵抗或代谢综合征,那些人尤其伴有高血压、黑棘皮病、血脂异常、多囊性卵巢病、雄激素过多症和 / 或非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)。

[0011] 对于儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制,治疗目标可按照成人的 II 型糖尿病定义: 1. HbA1c < 6-7%, 及 2. 空腹血糖浓度 < 126mg/dl。

[0012] 如果儿科 II 型糖尿病患者需要药物治疗,虽然有多种市售药物可以改善 II 型糖尿病患者出现的代谢异常,但是有关其在儿科中的用途资料却很少。二甲双胍为儿科中唯一批准的口服药物。

[0013] 然而,二甲双胍治疗仍有一些缺点,如:

[0014] - 目前可使用的标准抗糖尿病药物 (包括二甲双胍) 可能与血糖控制随时间丧失有关,

[0015] - 二甲双胍的剂量为每天两至三次,其可能引起并发症问题,

[0016] - 对于一些儿童,大尺寸的二甲双胍片剂可能难以吞咽,

[0017] - 二甲双胍疗法与 20-30% 的肠胃综合征发生率有关,其在儿童中可能无法良好耐受且可能引起并发症问题,

[0018] - 必须小心与二甲双胍有关的乳酸酸中毒的风险,

[0019] - 二甲双胍不可用于肾功能不全患者,以及

[0020] - 二甲双胍单一治疗可能无法在所有儿童 / 青少年中达到血糖目标。

[0021] 除口服抗高血糖药物以外,还可使用胰岛素降低血糖浓度并恢复 HbA1c 浓度至正常。然而,由于其为采用皮下注射的递送途径,胰岛素的使用严格且在儿科人群中常不受欢迎。胰岛素还与高比例的低血糖及体重升高有关。

[0022] 因此,本领域仍需要提供一种对儿科 II 型糖尿病患者有效、安全且可耐受的抗糖尿病治疗。

[0023] 此外,本领域仍需要提供一种方便儿科 II 型糖尿病患者的抗糖尿病治疗。

[0024] 此外,本领域仍需要改良用于儿科 II 型糖尿病患者的现有抗糖尿病治疗的有效性、安全性、耐受性和 / 或便利性。

[0025] 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。

[0026] 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。

[0027] 在本发明含义内,儿科糖尿病患者的一项实施方式是指不适合二甲双胍治疗的患

者,其包括:

[0028] - 二甲双胍治疗禁忌的患者,例如患有的一种或多种标签标示的对二甲双胍有治疗禁忌症的患者,例如,患有至少一种选自以下禁忌症的患者:

[0029] 肾病、肾功能受损或肾功能不全(例如,如当地批准的二甲双胍的产品信息所示),

[0030] 脱水,

[0031] 不稳定性或急性充血性心力衰竭,

[0032] 急性或慢性代谢性酸中毒,及

[0033] 遗传性半乳糖不耐症;

[0034] 及

[0035] - 遭受一种或多种因二甲双胍引起的不可耐受的副作用的患者,尤其为与二甲双胍有关的肠胃副作用,例如,遭受至少一种选自以下肠胃副作用的患者:

[0036] 恶心,

[0037] 呕吐,

[0038] 腹泻,

[0039] 肠积气,及

[0040] 严重的腹部不适。

[0041] 在本发明含义内,儿科糖尿病患者的另一项实施方式是指患有肾病、肾功能障碍(renal dysfunction)、或肾功能不全(insufficiency of renal function)或受损(包括轻度、中度及重度肾受损),例如建议为升高的血清肌酸酐浓度(例如,血清肌酸酐浓度超出其年龄正常上限)或肌酸酐清除异常的患者。

[0042] 在本发明含义内,儿科糖尿病患者的另一项实施方式是指患有肾病、肾功能障碍、或肾功能不全或受损(包括轻度、中度及重度肾受损),例如建议为升高的血清肌酸酐浓度(例如,血清肌酸酐浓度超出其年龄正常上限,例如,男性 $\geq 130-150 \mu\text{mol/l}$,或 $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ($\geq 136 \mu\text{mol/l}$)及女性 $\geq 1.4\text{mg/dl}$ ($\geq 124 \mu\text{mol/l}$))或肌酸酐清除率异常(例如,肾小球滤过率(GFR) $\leq 30-60\text{ml/min}$)的患者。

[0043] 在本文中,例如,儿科患者(例如, $< 40\text{kg}$)轻度肾功能受损可能例如建议为肌酸酐清除率为 $> 30\text{ml/min}$;中度肾功能受损可能例如建议为肌酸酐清除率为 $10-30\text{ml/min}$;及重度肾功能受损可能例如建议为肌酸酐清除率为 $< 10\text{ml/min}$ 。患有末期肾病的患者需要透析。

[0044] 在本发明定义内,儿科 II 型糖尿病患者的具体组是指青少年患者,尤其为 10-17 岁年龄组(即 10 至小于 18 岁)。

[0045] 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。

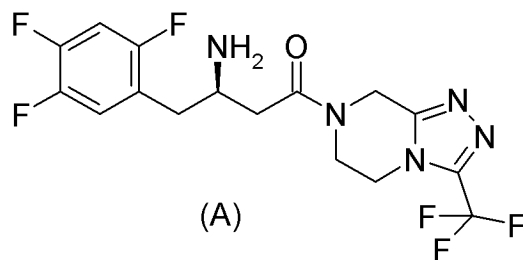
[0046] 例如,DPP-4 抑制剂及其用途、特别是其在代谢疾病(尤其糖尿病)中的用途公开于 WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO2006/029769 或 WO 2007/014886 中;或公开在 WO 2004/050658、

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。

[0047] 作为其它 DPP-4 抑制剂,可提及以下化合物:

[0048] - 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,

[0049]



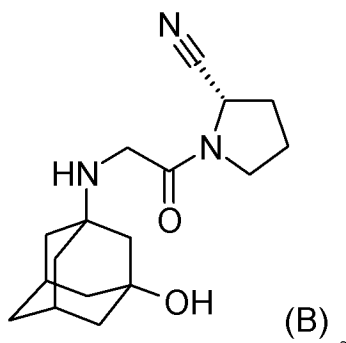
[0050] 在一个实施方式中,西他列汀呈其磷酸二氢盐的形式,即磷酸西他列汀。在另一个实施方式中,磷酸西他列汀呈结晶无水合物或单水合物的形式。此类实施方式指磷酸西他列汀单水合物。西他列汀游离碱及其可药用盐公开在美国专利 6,699,871 中及公开在 WO 03/004498 的实施例 7 中。结晶磷酸西他列汀单水合物公开在 WO 2005/003135 及 WO 2007/050485 中。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] - 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,

[0054]



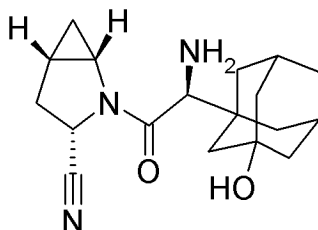
[0055] 维格列汀具体公开在美国专利 6,166,063 中及公开在 WO 00/34241 的实施例 1 中。维格列汀的具体盐公开在 WO 2007/019255 中。维格列汀的结晶形式以及维格列汀片剂制剂公开在 WO 2006/078593 中。维格列汀可如 WO00/34241 或 WO 2005/067976 中所述配制。改良释放的维格列汀制剂阐述于 WO 2006/135723 中。

[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] 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Eugreas[®]购得。

[0058] -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),

[0059]



(C)

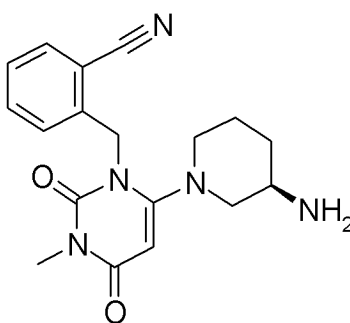
[0060] 沙格列汀具体公开在美国专利 6,395,767 及 WO 01/68603 的实施例 60 中。

[0061] 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。

[0062] 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] -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-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基}甲基)苄腈

[0064]



(E)

[0065] 阿格列汀具体公开在 US 2005/261271、EP 1586571 及 WO 2005/095381 中。

[0066] 在一个实施方式中,阿格列汀呈其苯甲酸盐、其盐酸盐或其甲苯磺酸盐的形式,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。

[0067] 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。

[0068] $-(2S)-1-\{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基\}-吡咯烷-2-甲腈$ 或其可药用盐，优选为甲磺酸盐，或

[0069] $(2S)-1-\{[1,1-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙基氨基]-乙酰基\}-吡咯烷-2-甲腈$ 或其可药用盐；

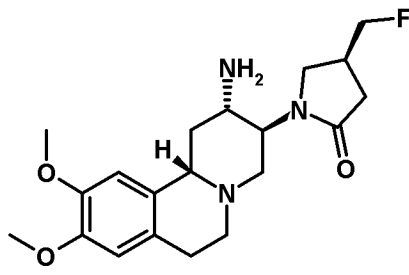
[0070] 这些化合物及其制备方法公开在 WO 03/037327 中。

[0071] 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。

[0072] 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。

[0073] $-(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-氨基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯烷-2-酮$ 或其可药用盐；

[0074]



[0075] 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。

[0076] 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。

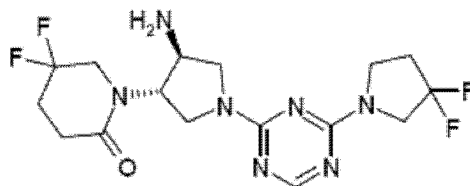
[0077] $-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(噻啶-2-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-2-基)甲酮$ （还称为戈塞列汀（gosogliptin））或其可药用盐；

[0078] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2005/116014 及 US 7291618 中。

[0079] 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。

[0080] $-(1((3S,4S)-4-氨基-1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯烷-3-基)-5,5-二氟哌啶-2-酮$ 或其可药用盐；

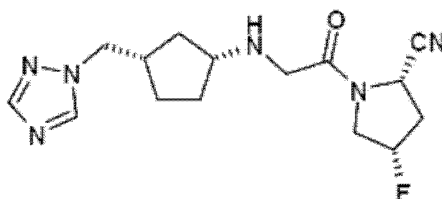
[0081]



[0082] 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。

[0083] $-(2S, 4S)-1-\{2-[(3S, 1R)-3-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基甲基) 环戊基氨基]-乙酰基\}-4-氟吡咯烷-2-甲腈$ (也称为美格列汀 (melogliptin)) 或其可药用盐:

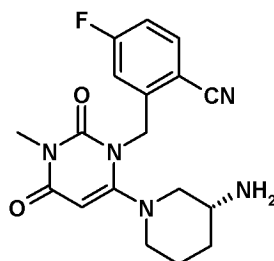
[0084]



[0085] 该化合物及其制备方法公开在 WO 2006/040625 及 WO 2008/001195 中。具体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。

[0086] -(R)-2-[6-(3-氨基-嘧啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈或其可药用盐；

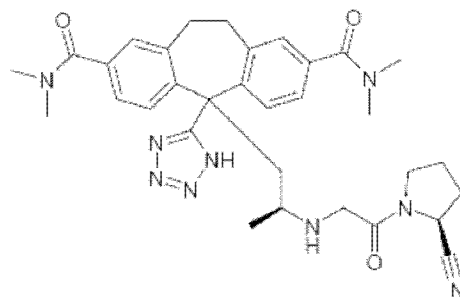
[0087]



[0088] 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。

[0089] -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；

[0090]



[0091] 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。

[0092] -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(还称为特列列汀(teneligliptin))或其可药用盐:

[0093] 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。

[0094] -[(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:

[0095] 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。

[0096] -(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:

[0097] 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。

[0098] -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:

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 在本发明范围内,已经惊人地发现如本文定义的 DPP-4 抑制剂具有出人意料的和有利的特性,使得其特别适于治疗和/或预防(包括预防或减缓进程或延迟发病)儿科 II 型糖尿病患者的代谢疾病,特别是糖尿病(尤其为 II 型糖尿病及其相关病症,其包括糖尿病并发症)。

[0102] 因此,本发明提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and/或预防儿科患者

(尤其为 10 至小于 18 岁) 的代谢疾病,特别是 II 型糖尿病。

[0103] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and / 或预防儿科 II 型糖尿病。

[0104] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂在制备用于治疗 and / 或预防儿科患者(其包括例如具有高风险的如本文定义的儿科 II 型糖尿病的患者群体)的代谢疾病(特别是 II 型糖尿病)的药物组合物中的用途。

[0105] 本发明还提供用于治疗 and / 或预防儿科患者的代谢疾病(特别是 II 型糖尿病)的药物组合物,所述药物组合物包含如本文定义的 DPP-4 抑制剂及任选的一种或多种药学上可接受的载体和 / 或稀释剂。

[0106] 本发明还提供用于治疗 and / 或预防儿科患者的代谢疾病(特别是 II 型糖尿病)的固定或不固定的组合,其包括试剂盒,所述组合包含如本文定义的 DPP-4 抑制剂及一种或多种其它活性物质,例如任一本文所述那些,尤其为二甲双胍。

[0107] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂与一种或多种其它活性物质(例如:任一本文所述那些,尤其为二甲双胍)组合在制备用于治疗 and / 或预防儿科患者的代谢疾病(特别是 II 型糖尿病)的药物组合物中的用途。

[0108] 本发明还提供用于治疗 and / 或预防儿科患者的代谢疾病(特别是 II 型糖尿病)的药物组合物,所述药物组合物包含如本文定义的 DPP-4 抑制剂,及任选的一种或多种其它活性物质,如任一本文所述那些,尤其为二甲双胍。

[0109] 本发明还提供一种治疗和 / 或预防儿科患者的代谢疾病(特别是 II 型糖尿病)的方法,所述方法包括对此需要的患者(尤其为人类儿科患者)给予有效量的如本文定义的 DPP-4 抑制剂,任选独自(alone)或分别(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(如任一本文所述那些,尤其为二甲双胍)组合给予。

[0110] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂任选与一种或多种其它活性物质(如选自本文所述那些)(追加或起始)组合的用途,其用于本文所述的治疗。

[0111] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂与一种或多种标准药物(例如:选自本文所述那些)组合(如,作为起始组合或作为追加药物)的用途,其用于本文所述的治疗。

[0112] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂,其用于单一治疗或(追加或起始)组合治疗。

[0113] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂,其用于与二甲双胍(例如总每日剂量为 500 至 2000mg 的盐酸二甲双胍,例如 500mg、850mg 或 1000mg,每日一次或两次)的(追加或起始)组合治疗。

[0114] 除非另外说明,否则本发明含义内的组合可包括固定或自由组合。

[0115] 此外,在本发明含义内,本文定义的 DPP-4 抑制剂可用于一种或多种以下方法中:

[0116] - 用于预防、减缓进程、延迟、或治疗代谢病症;

[0117] - 用于改善血糖控制和 / 或用于降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c;

[0118] - 用于预防、减缓、延迟或逆转葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗和 / 或 II 型糖尿病引起的代谢综合征的进程;

[0119] - 用于预防、降低风险、减缓进程、延迟或治疗由糖尿病并发症组成的病症或障碍；

[0120] - 用于降低体重或预防体重增加或促进体重降低；

[0121] - 用于降低与常用（口服）抗高血糖药物有关的不良影响的风险；

[0122] - 用于预防或治疗胰腺 β 细胞的退化和 / 或用于改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或刺激和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌的功能；和 / 或

[0123] - 用于维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或用于治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗；

[0124] 特别是用于儿科糖尿病（尤其为 II 型糖尿病）患者。

[0125] 特别在儿科患者中可通过本发明疗法治病的代谢疾病或障碍的实例可包括（但不限于）：I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高胆固醇血症、血脂异常、代谢综合征、肥胖、高血压、慢性全身炎症、视网膜病变、神经病变、肾病、动脉粥样硬化、内皮功能紊乱及骨质疏松症。

[0126] 本发明还提供如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其可任选与一种或多种其它活性物质（如任一本文所述那些）组合用于一种或多种以下方法：

[0127] - 预防、减缓进程、延迟或治疗代谢障碍或疾病，如 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低（IGT）、空腹血糖异常（IFG）、高血糖症、餐后高血糖症、超重、肥胖、血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、动脉粥样硬化、内皮功能紊乱、骨质疏松症、慢性全身炎症、非酒精性脂肪肝病（NAFLD）、视网膜病变、神经病变、肾病、多囊性卵巢综合征、和 / 或代谢综合征；

[0128] - 改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c；

[0129] - 预防、减缓、延迟或逆转糖尿病前期、葡萄糖耐量降低（IGT）、空腹血糖异常（IFG）、胰岛素抵抗和 / 或 II 型糖尿病引起的代谢综合征的进程；

[0130] - 预防、降低风险、减缓进程、延迟或治疗糖尿病的并发症，如：微血管及大血管疾病，如肾病、微量或大量蛋白尿（micro-or macroalbuminuria）、蛋白尿、视网膜病变、白内障、神经病变、学习或记忆受损、神经退化性或认知疾病、心或脑血管疾病、组织缺血、糖尿病足或溃疡、动脉粥样硬化、高血压、内皮功能异常、心肌梗塞、急性冠心病、不稳定性心绞痛、稳定性心绞痛、外周动脉闭塞性疾病、心肌病、心力衰竭、心律失常、血管再狭窄和 / 或中风；

[0131] - 降低体重和 / 或体脂肪或预防体重和 / 或体脂肪增加或促进体重和 / 或体脂肪降低；

[0132] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞的退化和 / 或胰腺 β 细胞功能的减退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或刺激和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌的功能；

[0133] - 预防、减缓、延迟或治疗非酒精性脂肪肝病（NAFLD），其包括肝脂肪变性（hepatic steatosis）、非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）和 / 或肝纤维化（例如预防、减缓进程、延迟、减弱、治疗或逆转肝脂肪变性、肝炎和 / 或肝脏脂肪异常累积）；

[0134] - 预防、减缓进程、延迟或治疗对常用抗糖尿病单一或组合治疗无效的 II 型糖尿病；

- [0135] - 达到为了充足治疗效果所需的常用抗糖尿病药物的剂量降低；
- [0136] - 降低与常用抗糖尿病药物有关的不良反应的风险；和 / 或
- [0137] - 保持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或用于治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗；
- [0138] 特别是用于儿科糖尿病（尤其为 II 型糖尿病）患者，尤其为 10 至小于 18 岁。
- [0139] 在一个实施方式中，本文所述的治疗可用于未曾接受过治疗的患者。在另一个实施方式中，本文所述的治疗可用于已经历过治疗，如：曾使用常规（口服）抗糖尿病药物（例如胰岛素和 / 或尤其为二甲双胍）的患者。
- [0140] 在另一实施方式中，本文所述的治疗可用于与胰岛细胞自身免疫性无关的儿科 II 型糖尿病患者，例如，胰岛细胞抗原自身抗体和 / 或谷氨酸脱羧酶自身抗体和 / 或胰岛素自身抗体呈阴性，且任选具有持续升高的 C-肽浓度，例如，刺激后的血清 C-肽浓度 $\geq 1.5\text{ng/ml}$ （在追加刺激（boost challenge）后 90min）。
- [0141] 在另一实施方式中，本文所述的治疗可用于儿科 II 型糖尿病患者（尤其 10 至小于 18 岁），其为肥胖者，且任选伴有高空腹 C-肽浓度和 / 或残留的胰岛素生成。
- [0142] 在另一实施方式中，本文所述的治疗可用于儿科 II 型糖尿病患者（尤其 10 至小于 18 岁），其不为肥胖者，且与胰岛细胞自身免疫无关，且伴有高空腹 C-肽浓度和 / 或残留的胰岛素生成。
- [0143] 在另一个实施方式中，本文所述的治疗可用于有儿科 II 型糖尿病风险的患者群体，例如，用于与肥胖和 / 或 II 型糖尿病家族史阳性（第一级至第二级）有关的那些儿科 II 型糖尿病患者，和 / 或属于特定人种 / 种族（如，美国印第安人 / 土著美国人血统、非洲黑人血统、西班牙裔（如墨西哥裔）美国人、亚洲人、东亚人、南亚人（印度半岛）或太平洋岛国人）的那些患者、和 / 或患有胰岛素抵抗或代谢综合征的那些患者，其尤其伴有高血压、黑棘皮病、血脂异常、多囊性卵巢病、雄激素过多症和 / 或非酒精性脂肪肝病（NAFLD）。
- [0144] 本发明的具体实施方式涉及如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其用于改善患有 II 型糖尿病的儿科患者的血糖控制，尤其用于青少年患者，特别是 10-17 岁（或 10 至小于 18 岁）的群体。
- [0145] 本发明的另一具体实施方式涉及如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其用于治疗儿科 II 型糖尿病，尤其为有风险的患者群体，如本文所公开者。
- [0146] 本发明的另一具体实施方式涉及如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其用于改善尽管接受二甲双胍单一治疗（例如，用二甲双胍最大可耐受口服剂量治疗）但血糖控制仍不足（例如， $\text{HbA1c} > 7\%$ ）的 10-17 岁儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制。
- [0147] 本发明的另一具体实施方式涉及如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其用于改善尽管经例如饮食、运动和 / 或二甲双胍单一治疗但血糖控制仍不足（例如， $\text{HbA1c} > 7\%$ ）的 10-17 岁儿科 II 型糖尿病患者的血糖控制，其中所述 DPP-4 抑制剂可用作二甲双胍的替代药物或作为二甲双胍的追加或起始组合治疗，尤其作为二甲双胍的追加组合治疗。
- [0148] 本发明的另一具体实施方式涉及如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其用于肥胖的青少年 II 型糖尿病患者，尤其为 10-17 岁（或 10 至小于 18 岁）的患者。
- [0149] 本发明的另一具体实施方式涉及如本文定义的 DPP-4 抑制剂，其用于降低儿科 II 型糖尿病的糖尿病并发症的风险。

[0150] 在本发明的另一具体实施方式中,本文所述治疗可用于肥胖的儿科 II 型糖尿病患者(尤其为 10 至小于 18 岁)。

[0151] 本领域技术人员从以上及以下论述中可了解本发明的其它方面。

[0152] 在本发明含义内的 DPP-4 抑制剂包括(但不限于):任一上文及下文所述的那些 DPP-4 抑制剂,尤其为具有口服活性的 DPP-4 抑制剂。

[0153] 本发明的一个实施方式涉及 DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and / 或预防儿科 II 型糖尿病患者的代谢疾病(尤其为 II 型糖尿病),其中所述患者还患有肾病、肾功能障碍或肾受损,特别地其特征在于所述 DPP-4 抑制剂给予该患者的剂量与给予正常肾功能的患者的剂量相同,因此例如所述 DPP-4 抑制剂并不需要为肾功能受损者下调剂量。

[0154] 本发明的另一个实施方式涉及 DPP-4 抑制剂,其用于治疗 and / 或预防患有继发性口服抗糖尿病药物无效的儿科 II 型糖尿病患者的代谢疾病(尤其为 II 型糖尿病),其中所述患者还对二甲双胍治疗无效或不适合或由于对二甲双胍不耐受或禁忌(如,任何上文或下文定义的不耐受或禁忌症)而需要减少二甲双胍的剂量。

[0155] 例如,根据本发明的 DPP-4 抑制剂(尤其适合肾功能受损患者)可为以下口服 DPP-4 抑制剂:其及其活性代谢产物优选具有相对宽(如约 > 100 倍)的治疗窗口和 / 或尤其为主要通过肝代谢或胆分泌而消除。

[0156] 在更详细的实施例中,根据本发明的 DPP-4 抑制剂(尤其为适合肾功能受损患者)可为以下的口服 DPP-4 抑制剂:其具有相对宽(如约 > 100 倍)的治疗窗口和 / 或符合一种或多种下列药代动力学特性(优选在成人和 / 或青少年的治疗口服剂量):

[0157] - 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);

[0158] - 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 / 或其非实质地或仅有一小部分(例如, < 30%、或 < 20%、或优选 10%)经新陈代谢消除;

[0159] - 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,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)。

[0160] 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)。

[0161] 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%。

[0162] 因此,例如,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述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)。

[0163] 此外,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂基本上或主要经肝或粪便排泄(例如根据放射性标记碳(^{14}C)物质口服剂量的消除测量)。

[0164] 此外,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述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%),所述DPP-4抑制剂非实质或仅有一小部分经新陈代谢消除,和/或所述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。

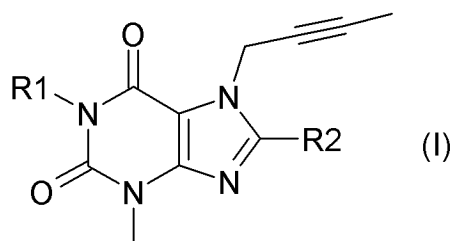
[0165] 另外,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂不显著损伤伴有慢性肾功能不全(例如轻度、中度或重度肾功能不全或末期肾病)的II型糖尿病患者的肾小球和/或肾小管功能,和/或所述DPP-4抑制剂不需要为伴有慢性肾功能受损(例如轻度、中度或重度肾功能不全或末期肾病)的II型糖尿病患者调整剂量。

[0166] 另外,本发明的DPP-4抑制剂的特征在于所述DPP-4抑制剂在以下剂量时提供最低有效剂量:在药物浓度波谷(最后给药24小时后)时,在>80%的患者中产生>50%的DPP-4活性抑制的剂量,和/或所述DPP-4抑制剂在以下剂量时提供完全有效剂量:在药物浓度波谷(最后给药24小时后)时,在>80%的患者中产生>80%的DPP-4活性抑制的剂量。

[0167] 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:

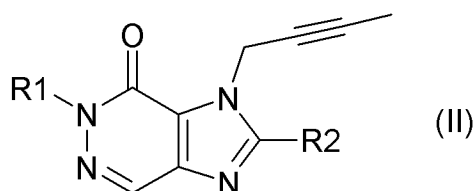
[0168] 式(I)

[0169]



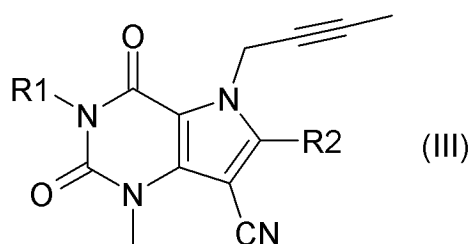
[0170] 或式(II)

[0171]



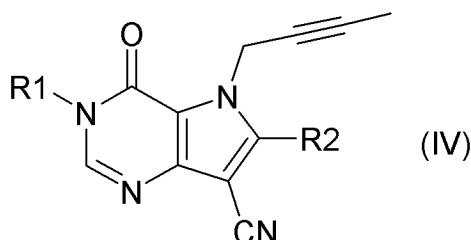
[0172] 或式(III)

[0173]



[0174] 或式 (IV)

[0175]



[0176] 其中 R1 表示 ([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基、(喹唑啉-2-基) 甲基、(喹啉-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。

[0177] 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,

[0178] (2S)-1-[[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基氨基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲腈,

[0179] (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,

[0180] (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,

[0181] (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,

[0182] (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,

[0183] (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,

[0184] (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-苄腈,

[0185] 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,

[0186] 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,

[0187] [(2R)-1-[[3-(R)-吡咯烷-3-基氨基]乙酰基]吡咯烷-2-基]硼酸,

[0188] (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,

[0189] 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

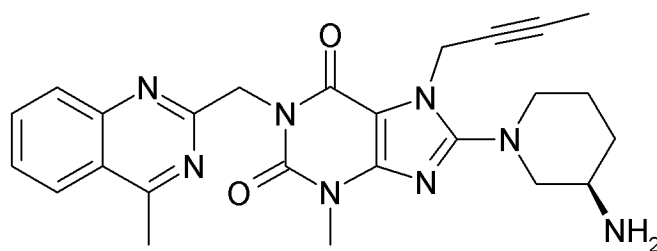
[0190] 6-[(3R)-3-氨基-哌啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮,

[0191] 或其可药用盐。

[0192] 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一种或全部及其可药用盐:

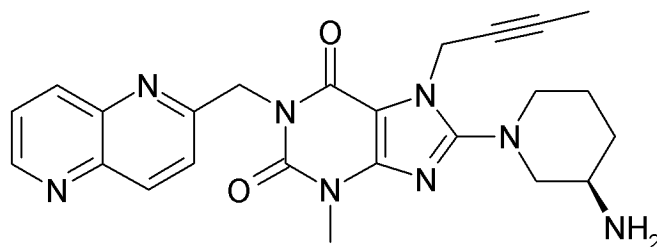
[0193] •1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(142)):

[0194]



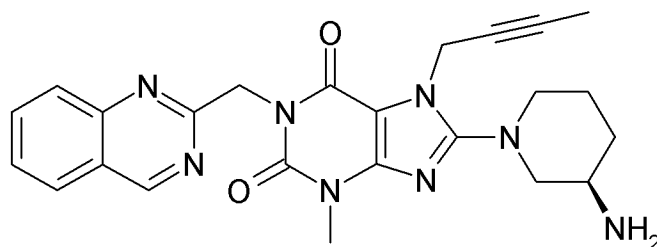
[0195] •1-([1,5]二氮杂萘-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(252)):

[0196]



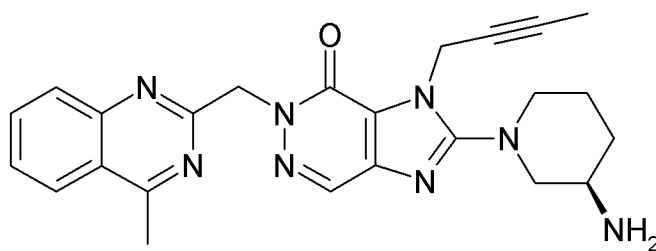
[0197] •1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照WO 2004/018468,实施例2(80)):

[0198]



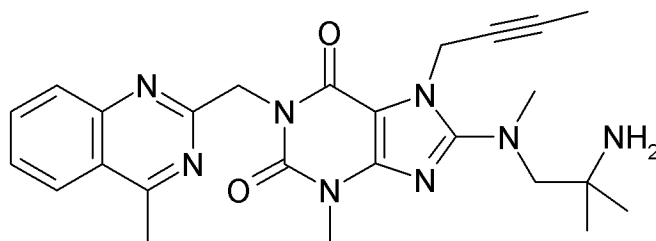
[0199] •2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮(参照WO 2004/050658,实施例136):

[0200]



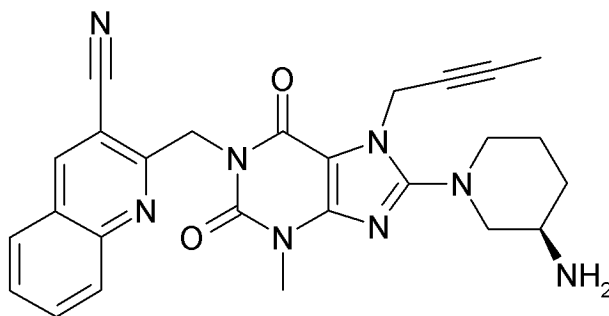
[0201] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照 WO 2006/029769, 实施例 2(1)):

[0202]



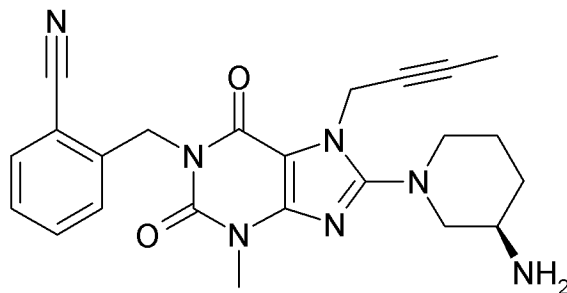
[0203] • 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(30)):

[0204]



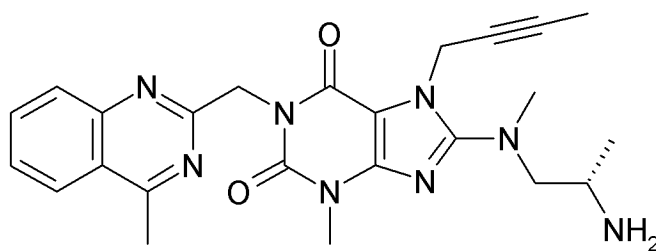
[0205] • 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(39)):

[0206]



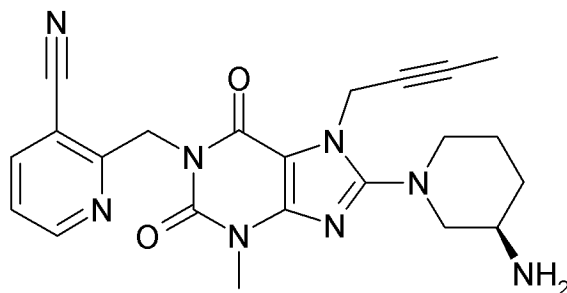
[0207] • 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤(参照 WO 2006/029769, 实施例 2(4)):

[0208]



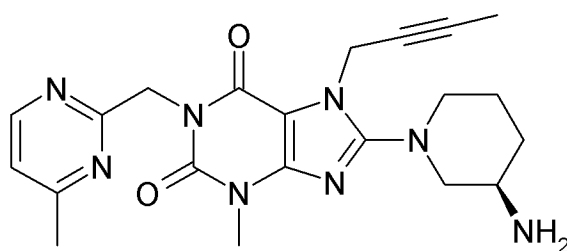
[0209] • 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(52)):

[0210]



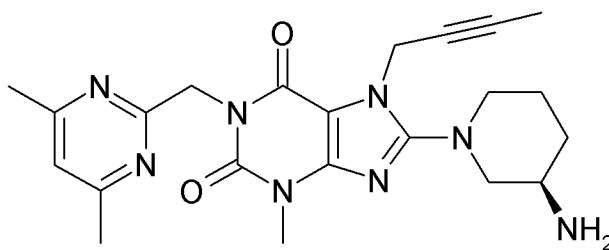
[0211] • 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(81)):

[0212]



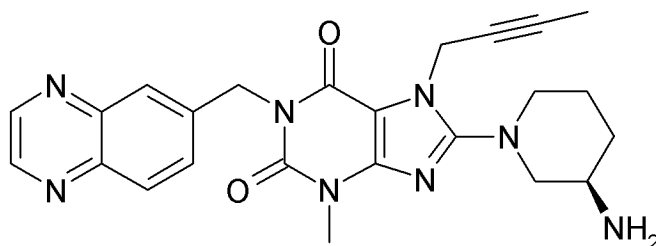
[0213] • 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参照 WO 2005/085246, 实施例 1(82)):

[0214]



[0215] • 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)):

[0216]



[0217] 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。

[0218] 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,特别是其游离碱(其还称为 BI 1356)。

[0219] 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。

[0220] 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 W02002/068420、W0 2004/018468、W0 2005/085246、W0 2006/029769 或 W02006/048427 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 W0 2004/050658 或 W0 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 W0 2006/068163、W0 2007/071738 或 W0 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有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 W0 2007/128721 及 W0 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 W0 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。

[0221] 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。

[0222] 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。

[0223] 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。

[0224] 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。

[0225] 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。

[0226] 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）。

[0227] 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聚维酮。

[0228] 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：

- [0229] • 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；
- [0230] • 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
- [0231] • 将粉末混合物或颗粒包装成胶囊。

[0232] 适宜制粒方法为：

- [0233] • 在强力混合器中湿法制粒，随后通过流化床干燥；
- [0234] • 一罐式制粒（one-pot granulation）；
- [0235] • 流化床制粒；或
- [0236] • 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。

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] 这些药物组合物（或制剂）可以以多种方式包装。通常地，用于分配的对象（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时间接触时确保组合物的适当稳定性。片剂之外包装可为瓶或泡罩包装。

[0240] 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。

[0241] 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 μm 至 45 μm ，优选 20 μm 至 25 μm 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）。

[0242] 对象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。

[0243] 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。

[0244] 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。

[0245] 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。

[0246] DPP-4 抑制剂西他列汀的剂量规格通常为 25mg 至 200mg 活性部分。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。

[0247] DPP-4 抑制剂维格列汀的剂量范围通常每天 10mg 至 150mg、具体而言每天 25mg 至 150mg、25mg 至 100mg 或 25mg 至 50mg 或 50mg 至 100mg。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 25mg 至 150mg 或 50mg 至 100mg。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。

[0248] 阿格列汀可以如下日剂量给予患者:5mg/天至 250mg/天,任选 10mg 至 200mg,任选 10mg 至 150mg,且任选 10mg 至 100mg 阿格列汀(在每一情形下均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给予。

[0249] 萨格列汀可以如下日剂量给予患者:2.5mg/天至 100mg/天,任选 2.5mg 至 50mg。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。

[0250] 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。

[0251] 儿科使用的 BI 1356 的具体每日口服剂量为 1mg 或 5mg，各优选每日一次口服给药。

[0252] 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 型糖尿病成人患者中，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 $CL_{R,ss}$ 为约 14 至约 70mL/min，例如对于 5mg 剂量，肾清除率为约 70ml/min）。在患有 II 型糖尿病患者群中，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 BI 1356 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。

[0253] 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）

[0254]

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)

[0255] * 中值及范围 [最小值 - 最大值]

[0256] (RNC 由于大部分值低于定量下限而未计算)

[0257] 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。

[0258] 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。

[0259] 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- γ / α / δ 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, 例如达格列净 (dapagliflozin)、舍格列净 (sergliflozin) (KGT-1251)、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 ; 蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制剂 (例如, trodusquemine) ; 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 WO 2006/041976) ; 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 AS3201、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 ; 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。

[0260] 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。

[0261] 对于 10 至 16 岁的儿童, 二甲双胍的推荐起始剂量为 500mg, 每日一次。如果该剂量不能得到充分的结果, 则增加剂量至 500mg, 每日两次。可进一步增加每周 500mg 的增量至最大 2000mg 的每日剂量, 分几次给予 (例如 2 或 3 次剂量)。二甲双胍可以伴随食物给药, 以减少恶心。

[0262] 吡格列酮的剂量通常为约 1-10mg、15mg、30mg 或 45mg, 每天一次。

[0263] 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)。

[0264] 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)。

[0265] 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)。

[0266] 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)。

[0267] 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)。

[0268] 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)。

[0269] 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。

[0270] 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)。

[0271] 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)。

[0272] 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)。

[0273] 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)。

[0274] 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。

[0275] 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。

[0276] 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。

[0277] 阿托伐他汀的剂量通常为 1mg 至 40mg 或 10mg 至 80mg,每天一次。

[0278] 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、培哌普利、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。

[0279] 替米沙坦的剂量通常为每天 20mg 至 320mg、或 40mg 至 160mg。

[0280] 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。

[0281] 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；多肽格那琳（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。

[0282] 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-1 Milano；ASA；及 VCAM-1 抑制剂。

[0283] 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。

[0284] 本文所引用的所有专利申请的全文均在此引入作为参考。

[0285] 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

[0286] 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

[0287] 在经二甲双胍治疗（MET，每天 $\geq$ 1g）但控制不足的 II 型糖尿病成人患者（T2DM；基线 HbA_{1c} 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）。

[0288] 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。

[0289] 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有关的低血糖，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。

[0290] 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 BI1356 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。

[0291] 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

[0292] 在成年健康女性及男性受试者中使用 5mg（治疗剂量）及 100mg 进行 BI1356（强效且选择性二肽基肽酶-4 抑制剂）的全面 QT 研究。

[0293] 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）。

[0294] 征入 44 名受试者，其中 26 名（59.1%）为男性。平均年龄为 36.4 岁（范围为 22 至 48 岁）。单次口服给予后的最大几何平均浓度对于 5mg BI 1356 为 7.05nM（28.5% gCV），以及对于 100mg BI 1356 为 267nM（66.6% gCV）。

[0295] 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，自基线改变的经调整的 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。

[0296] 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。

[0297] 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。