

公告本

發明專利說明書

78年8月(4)修正頁
補充

中文說明書替換頁(98年8月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095134082

※ 申請日期：95.9.14

※IPC 分類：A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/131 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

二肽基肽酶抑制劑之投予

ADMINISTRATION OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商武田藥品工業有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文)

奧村 洋一

OKUMURA, YOICHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本大阪府中央區道修町四丁目1番1號

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

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

16年7月7日修正替換頁
p. 2-866

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅納德 J 克里斯多福
CHRISTOPHER, RONALD J.
2. 保羅 克比頓
COVINGTON, PAUL

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年09月14日；60/717,558

2. 美國；2006年05月15日；60/747,273

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供包含 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苜脞及其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，以及包含該等醫藥組合物之套組及製品，以及使用該等醫藥組合物之方法。

六、英文發明摘要：

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：

(無)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於投予用於抑制二肽基肽酶IV之化合物的方法以及基於此投予之治療方法。竹

【先前技術】

二肽基肽酶IV(IUBMB酵素名稱EC.3.4.14.5)係在業內已由多種名稱指代之II型膜蛋白，該等名稱包括DPP4、DP4、DAP-IV、FAP β 、腺苷脫胺酶複合蛋白2、腺苷脫胺酶結合蛋白(ADAbp)、二肽基胺肽酶IV；Xaa-Pro-二肽基胺肽酶；甘胺酸脯胺酸茶醯胺酶；脯醯肽(postproline)二肽基胺肽酶IV；淋巴細胞抗原CD26；糖蛋白GP110；二肽基肽酶IV；甘胺醯脯胺酸胺肽酶；甘胺醯脯胺酸胺肽酶；X-脯胺醯基二肽基胺肽酶；pep X；白細胞抗原CD26；甘胺醯脯胺醯基二肽基胺肽酶；二肽基肽水解酶；甘胺醯脯胺醯基胺肽酶；二肽基-胺肽酶IV；DPP IV/CD26；胺基醯基-脯胺醯基二肽基胺肽酶；T細胞觸發分子Tp103；X-PDAP。二肽基肽酶IV在本文中稱作"DPP-IV"。

DPP-IV係非經典之絲胺酸胺基二肽酶，其可將Xaa-Pro二肽自多肽及蛋白質之胺基端(N端)移除。已對某些天然存在之肽報導了X-Gly或X-Ser類型之二肽的DPP-IV依賴性緩慢釋放。

DPP-IV以組成型方式表達於多種不同組織(腸、肝、肺、腎及胎盤)之上皮及內皮細胞上，且亦發現於體液中。DPP-IV亦可表現在循環T淋巴細胞上且已顯示與細胞

表面抗原CD-26同義。

DPP-IV在活體內負責某些內源肽(GLP-1(7-36)，胰高血糖素)之代謝裂解並已在活體外顯示出針對多種其他肽(GHRH、NPY、GLP-2、VIP)之蛋白水解活性。

GLP-1(7-36)係藉由在小腸中進行胰高血糖素原之轉譯後加工得到的29個胺基酸肽。GLP-1(7-36)在活體內具有多種作用，包括刺激胰島素分泌、抑制胰高血糖素分泌、促進過飽及減緩胃排空。基於其生理學特性，據認為GLP-1(7-36)之作用有益於II型糖尿病以及潛在肥胖之預防與治療。舉例而言，已發現GLP-1(7-36)在糖尿病患者中之外源投予(連續輸注)在此患者群體中有效。遺憾的是，GLP-1(7-36)在活體內會迅速降解且已顯示在活體內具有短半衰期($t_{1/2}=1.5$ 分鐘)。

基於遺傳培育之DPP-IV基因剔除小鼠的研究及用選擇性DPP-IV抑制劑進行之活體內/活體外研究，已顯示DPP-IV在活體內係GLP-1(7-36)之主要降解酵素。GLP-1(7-36)可由DPP-IV有效降解成GLP-1(9-36)，已推測其係作為GLP-1(7-36)之生理拮抗劑發揮作用。因此認為抑制DPP-IV活體內可用於加強GLP-1(7-36)內源水平並減弱其拮抗劑GLP-1(9-36)之形成。故認為DPP-IV抑制劑係用於預防、延緩加劇及/或治療由DPP-IV調介之病症的有用作用劑，該等病症尤其為糖尿病更特定為II型糖尿病、糖尿病血脂症、葡萄糖耐受不良(IGT)病症、饑餓性血漿葡萄糖異常(IFG)病症、代謝性酸中毒、酮病、食慾調節以及肥胖。

若干化合物已顯示可抑制DPP-IV。然而，仍存在對可治療疾病之新穎DPP-IV抑制劑及投予此等抑制劑之方法的需求。

【發明內容】

本發明提供一種方法，該方法包括：向患者投予日劑量為5毫克/日至250毫克/日之化合物I、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I。在一變體中，投予日劑量為10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克或100毫克之化合物I。

在一變體中，投予係每日實施一次且可視情況以單劑量形式每日實施一次。視情況，投予係每日實施一次，持續至少30天之時間且視情況持續至少60天之時間。

在一變體中，投予係每日早晨實施一次且視情況每日在早晨於患者當天的第一餐之前實施一次。

投予可藉由廣泛投予途徑實施，該等途徑包括(但不限於)選自由下列組成之群的途徑：口服、非經腸、腹膜腔內、靜脈內、動脈內、經皮、經舌下、肌內、經直腸、經口、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、經眼內、經由局部遞送、經皮下、脂肪內、關節內、腹膜腔內及鞘內。在一特定變體中，投予係口服實施。

化合物I可用來治療多種疾病。在一變體中，實施投予化合物I以治療該患者之I型或II型糖尿病疾病狀態。在另一變體中，實施投予化合物I以治療前驅糖尿病患者。在

又一變體中，實施投予化合物I以治療炎症性腸病、克隆氏病(Crohn's疾病)、化療誘發之腸炎、口腔黏膜炎或短腸道症候群。

在另一變體中，實施投予化合物I以治療患有由DPP-IV調介之病症的患者，該等病症為(例如)糖尿病且更特定而言係II型糖尿病；糖尿病血脂症；葡萄糖耐受不良(IGT)；饑餓性血漿葡萄糖異常(IFG)；代謝性酸中毒；酮病；食慾調節；肥胖；與糖尿病有關之併發症，包括糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病及腎臟疾病；高血脂症，包括高甘油三酸酯血症、高膽固醇血症、高密度脂蛋白(HDL)缺乏症及食後高血脂症；動脈硬化；高血壓；心肌梗塞、心絞痛、腦梗塞、大腦卒中及代謝症候群。

本發明亦提供一種投予化合物I連同化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物之方法。在一變體中，實施此組合治療方法，其中向患者投予日劑量為5毫克/日至250毫克/日之化合物I、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I。在一變體中，向患者投予日劑量為10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克或100毫克之化合物I連同化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物。

應注意，本文提供若干不同的用於特定抗糖尿病化合物之劑量範圍。就本發明範圍而言欲包括覆蓋所揭示之化合物I的任何範圍以及本文所述之其他抗糖尿病化合物之任何劑量範圍的藥物組合。

化合物I與化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物之組合可提供極佳作用，例如1) 增強化合物I及/或該等抗糖尿病化合物之療效；2) 減弱化合物I及/或該等抗糖尿病化合物之副作用；以及3) 降低化合物I及/或該等抗糖尿病化合物之劑量。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物可視情況選自由下列組成之群：胰島素傳訊途徑調節劑、影響失調之肝葡萄糖產生的化合物、胰島素敏感性增強劑及胰島素分泌增強劑。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況選自由下列組成之群：蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、麩胺醯胺-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑、磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶抑制劑、 α -葡糖苷酶抑制劑、胃排空抑制劑、葡萄糖激酶激活劑、GLP-1受體激動劑、GLP-2受體激動劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素及 α_2 -腎上腺素能拮抗劑。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況選自由下列組成之群：GSK-3抑制劑、類視色素X受體激動劑、 β -3 AR激動劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮類、非格列酮型PPAR γ 激動劑、雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑、抗糖尿病含鈎化合物及雙胍類。

與化合物I組合投予之該(等)一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為選自由下列組成之群的噻唑啉二酮類：(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基)-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮、雙{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑啉基)-甲基]苄基}甲烷、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羧基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基}-5-萘基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基)-噻唑啉-2,4-二酮、5-[6-(2-氯-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮及5-(2,4-二氧代噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺，包括任何其醫藥上可接受之鹽。

在一變體中，與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物包括二甲雙胍。在一特定變體中，此組合中之二甲雙胍包括一或多種其醫藥上可接受之鹽。在另一特定變體中，此組合中之二甲雙胍包括二甲雙胍氫氯酸鹽。在又一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以125至2550毫克之日劑量投予。在再一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以250至2550毫克之日劑量投予。

在另一變體中，與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物包括一或多種磺醯脲衍生物。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況選自由下列組成之群：格列帕特(glisoxepid)、優降糖(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、佑爾康特泌胰(chloropropamide)、格列波脲(glibornuride)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、格列吡嗪(glipizide)、胺磺丁脲(carbutamide)、格列喹酮(gliquidone)、格列己脲(glyhexamide)、苯磺丁脲(phenbutamide)、甲磺環己脲(tolcyclamide)、格列美脲(glimepiride)及甲磺吡脲(gliclazide)，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物包括格列美脲。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況選自由下列組成之群：腸促胰島素激素或其模擬物、 β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促分泌素。

在另一變體中，與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物包括胰島素。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種GLP-1激動劑，包括(例如)伸展肽。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種GLP-2激動劑，包括(例如)人類重組GLP-2。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況選自由下列組成之群：瑞格列奈(repaglinide)、米格列奈(mitiglinide)及那格列奈(nateglinide)，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物包括米格列奈水合鈣鹽。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為一或多種 α -葡糖苷酶抑制劑。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況選自由下列組成之群：阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物包括伏格列波糖。在另一變體中，此組合中之伏格列波糖以0.1至1毫克之日劑量投予。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為羅西格列酮(rosiglitazone)，包括任何其醫藥上可接

受之鹽。在一變體中，此組合中之羅西格列酮包括羅西格列酮馬來酸鹽。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為特撒格列查(tesaglitazar)、穆格列查或奈格列查，包括任何其醫藥上可接受之鹽。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為吡格列酮(pioglitazone)，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，此組合中之吡格列酮包括吡格列酮氫氯酸鹽。在另一變體中，此組合中之吡格列酮以7.5至60毫克之日劑量投予。在又一變體中，此組合中之吡格列酮以15至45毫克之日劑量投予。

與化合物I組合投予之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況包括二甲雙胍及吡格列酮。在一變體中，此組合中之吡格列酮包括一或多種其醫藥上可接受之鹽。在另一變體中，此組合中之吡格列酮包括吡格列酮氫氯酸鹽。在又一變體中，此組合中之吡格列酮係以7.5至60毫克之日劑量投予。在再一變體中，此組合中之吡格列酮係以15至45毫克之日劑量投予。在每一上述變體之另一變體中，此組合中之二甲雙胍包括一或多種其醫藥上可接受之鹽。在一特定變體中，此組合中之二甲雙胍包括二甲雙胍氫氯酸鹽。在另一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以125至2550毫克之日劑量投予。在又一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以250至2550毫克之日劑量投予。

對於每一上述實施例及其變體，化合物I可以游離鹼或

其醫藥上可接受之鹽形式投予。在特定變體中，化合物I以化合物I之苯甲酸鹽或甲苯磺酸鹽或氫氯酸鹽形式投予。

亦提供醫藥組合物。

在一實施例中，提供以單劑型形式調配之醫藥組合物，其中此單劑型包含5毫克/日至250毫克/日之化合物I、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I。在特定變體中，該醫藥組合物包含10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克或100毫克之化合物I。

在另一實施例中，提供包含化合物I及化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物呈單劑型形式之醫藥組合物。視情況，化合物I以下列之劑量存在於單劑型中：5毫克/日至250毫克/日之化合物I、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I。在特定變體中，該醫藥組合物包含10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克或100毫克之化合物I。

化合物I與化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物之組合可提供極佳作用，例如1) 增強化合物I及/或該等抗糖尿病化合物之療效；2) 減弱化合物I及/或該等抗糖尿病化合物之副作用；以及3) 降低化合物I及/或該等抗糖尿病化合物之劑量。

根據上述實施例，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿

病化合物可視情況選自由下列組成之群：胰島素傳訊途徑調節劑、影響失調之肝葡萄糖產生的化合物、胰島素敏感性增強劑及胰島素分泌增強劑。

亦根據上述實施例，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物可視情況選自由下列組成之群：蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、麩胺醯胺-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑、磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶抑制劑、 α -葡糖苷酶抑制劑、胃排空抑制劑、葡萄糖激酶激活劑、GLP-1受體激動劑、GLP-2受體激動劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素及 α_2 -腎上腺素能拮抗劑。

亦根據上述實施例，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物可視情況選自由下列組成之群：GSK-3抑制劑、類視色素X受體激動劑、B-3 AR激動劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮類、非格列酮型PPAR γ 激動劑、雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑、抗糖尿病含鈳化合物及雙胍類。

亦根據上述實施例，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物可視情況選自由下列組成之群的噻唑啉二酮類：(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(1-甲

基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基)-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮、5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮、雙{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羧基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-{{4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基}甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基}-5-苯基磺醯基噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{{4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基}甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{{4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{{4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[6-(2-氯-苄氧基)-萘-2-基}甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮及5-(2,4-二氧代噻唑啉-5-基}甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺，包括任何其醫藥上可接受之鹽。

在一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括二甲雙胍。在一特定變體中，此組合中之二甲雙胍包括一或多種其醫藥上可接受之鹽。在另一特定變體中，此組合中之二甲雙胍包括二甲雙胍氫氯酸鹽。在又一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以125至2550毫克之日

劑量投予。在再一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以250至2550毫克之日劑量投予。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括一或多種磺醯脲衍生物。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括選自由下列組成之群的抗糖尿病化合物：格列帕特、優降糖、格列本脲、乙醯苯磺醯環己脲、佑爾康特泌胰、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、胺磺丁脲、格列喹酮、格列已脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及甲磺吡脲，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括格列美脲。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括選自由下列組成之群的抗糖尿病化合物：腸促胰島素激素或其模擬物、 β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促分泌素。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括胰島素。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括一或多種GLP-1激動劑。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括一或多種GLP-2激動劑，包括人類重組形式之GLP-2。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病

化合物包括一或多種抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括選自由下列組成之群的抗糖尿病化合物：瑞格列奈、米格列奈及那格列奈，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括米格列奈水合鈣鹽。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括一或多種 α -葡糖苷酶抑制劑。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括選自由下列組成之群的抗糖尿病化合物：阿卡波糖、伏格列波糖及米格列醇，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括伏格列波糖。在另一變體中，此組合中之伏格列波糖以0.1至1毫克之日劑量投予。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括羅西格列酮，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在一變體中，此組合中之羅西格列酮包括羅西格列酮馬來酸鹽。

醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物亦可視情況為特撒格列查、穆格列查或奈格列查，包括任何其醫藥上可接受之鹽。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括吡格列酮，包括任何其醫藥上可接受之鹽。在另一特定變體中，此組合中之吡格列酮包括二吡格列酮氫

氯酸鹽。在另一特定變體中，此組合中之吡格列酮以7.5至60毫克之日劑量投予。在又一特定變體中，此組合中之吡格列酮以15至45毫克之日劑量投予。

在另一變體中，醫藥組合物中包含之一或多種抗糖尿病化合物包括二甲雙胍及吡格列酮。在一特定變體中，此組合中之吡格列酮包括一或多種其醫藥上可接受之鹽。在另一特定變體中，此組合中之吡格列酮包括吡格列酮氫氯酸鹽。在又一特定變體中，此組合中之吡格列酮以7.5至60毫克之日劑量投予。在再一特定變體中，此組合中之吡格列酮以15至45毫克之日劑量投予。在每一上述變體之進一步變體中，此組合中之二甲雙胍包括一或多種其醫藥上可接受之鹽。在另一特定變體中，此組合中之二甲雙胍包括二甲雙胍氫氯酸鹽。在又一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以125至2550毫克之日劑量投予。在再一特定變體中，此組合中之二甲雙胍以250至2550毫克之日劑量投予。

對於有關醫藥組合物之每一上述實施例及其變體，化合物I可以游離鹼或其醫藥上可接受之鹽形式投予在特定變體中，化合物I以化合物I之苯甲酸鹽或甲苯磺酸鹽或氫氯酸鹽形式投予。

亦對於有關醫藥組合物之每一上述實施例及其變體，該醫藥組合物視情況可為適於口服投予之單劑型，視情況為適於口服投予之固體調配物，且視情況為適於口服投予之錠劑或膠囊。該醫藥調配物亦可為適於口服投予之延長釋

放型調配物。

亦對於有關醫藥組合物之每一上述實施例及其變體，可視情況採用該醫藥組合物預防或治療由DPP-IV調介之病症，例如糖尿病且更特定而言係，II型糖尿病；糖尿病血脂症；葡萄糖耐受不良(IGT)；饑餓性血漿葡萄糖異常(IFG)；代謝性酸中毒；酮病；食慾調節；肥胖；與糖尿病有關之併發症，包括糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病及腎臟疾病；高血脂症，包括高甘油三酸酯血症、高膽固醇血症、高密度脂蛋白(HDL)缺乏症及食後高血脂症；動脈硬化；高血壓；心肌梗塞、心絞痛、腦梗塞、大腦卒中及代謝症候群。

亦提供含有多劑量本發明醫藥組合物之套組。

在一變體中，該等套組進一步包含包括一或多種選自由下列組成之群之資訊形式的使用說明：指示欲對其投予該醫藥組合物之疾病狀態、該醫藥組合物之儲存資訊、投藥資訊及有關如何投予該醫藥組合物之使用說明。

亦提供包含多劑量本發明醫藥組合物之製品。在一變體中，該等製品進一步包含封裝材料，例如容納該多劑量之醫藥組合物的容器及/或指示一或多種由下列組成之群之成員的標籤：欲對其投予該化合物之疾病狀態、儲存資訊、投藥資訊及/或有關如何投予該組合物之使用說明。

對於所有上述實施例應注意，就該等方法可進一步包括彼等經規定者以外之作用(包括向患者投予其他醫藥活性材料)的意義而言，應將該等實施例解釋為係可擴展的。

類似地，除非另有說明，否則該等醫藥組合物、套組及製品可進一步包括其他材料，包括其他醫藥活性材料。

【實施方式】

定義

除非另有說明，否則本說明書及申請專利範圍中所有下列術語會具有為達成本申請案目的之以下含義。

"疾病"具體而言包括動物或其一部分的任何非健康狀況且包括可由施加給該動物之醫療或獸醫治療引起或伴隨發生之非健康狀況，即，此治療之"副作用"。

"醫藥上可接受"意指其可用於製備通常安全、無毒且在生物方面或其它方面均合意之醫藥組合物，且包括可被接受用於獸藥及人類醫藥用途者。

"醫藥上可接受之鹽"意指如上定義醫藥上可接受且具有期望藥理學活性之鹽。此等鹽包括(但不限於)與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸包括：氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；或與以下有機酸形成之鹽：例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、庚酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、鄰-(4-羥基苄氧基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、對-氯苯磺酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖

酸、麩胺酸、羥基苯酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及諸如此類。

醫藥上可接受之鹽亦包括(但不限於)在所存在之酸性質子能夠與無機或有機鹼反應時可形成之鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括(但不限於)氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括(但不限於)乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、*N*-甲基葡糖胺及諸如此類。

"治療有效量"意指當向動物投予化合物以治療疾病時，足以對該疾病實現此治療之化合物量。

"治療(treatment或treating)"意指治療有效量化合物之任何投予且包括：

(1)防止疾病出現在可能易受該疾病影響但尚未經歷之動物中或延緩疾病病狀或症狀，

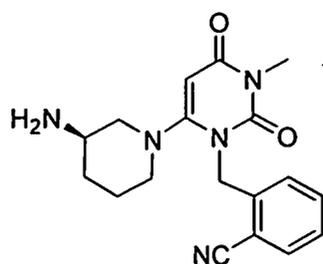
(2)在正經歷之動物中抑制疾病或延緩疾病病狀或症狀(即，阻止病狀或症狀進一步發展)，或

(3)在正經歷之動物中改善疾病或延緩疾病病狀或症狀(即，逆轉病狀或症狀)。

發明詳細說明

1.2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈及其組合物

本發明概言之係關於2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈(本文中稱作"化合物I")之投予，化合物I之結構提供如下：



實例 1 闡述一種用於合成化合物 I 之方法。應注意，業內普通技術者會瞭解可使用合成化合物 I 之其他方法。

化合物 I 可以其游離鹼形式投予且亦可以可在活體內轉化成化合物 I 之游離鹼形式的鹽、水合物及前藥形式投予。舉例而言，本發明範圍涵蓋，投予呈醫藥上可接受之鹽形式的化合物 I，該鹽係根據業內熟知程序由各種有機及無機酸及鹼獲得。除非另有說明，否則本文所用化合物 I 欲涵蓋化合物 I 之鹽、水合物及前藥。

與化合物 I 之游離鹼形式相比，化合物 I 的醫藥上可接受之鹽較佳可賦予改良之藥物代謝動力學性質。醫藥上可接受之鹽最初亦可賦予化合物 I 以其先前不具備之合意的藥物代謝動力學性質，且甚至會對該化合物之與其體內治療活性有關的藥效動力學產生積極影響。

化合物 I 之鹽、水合物及前藥的特定實例包括(但不限於)由無機或有機酸形式之鹽形式，例如，氫鹵酸鹽，如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽；其他無機酸及其相應的鹽，例如硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等等；烷基及單芳基磺酸鹽，例如乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽；及其他有機酸及其相應的鹽，例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽及抗壞血酸鹽。其他酸加成鹽包括(但不限於)：己二酸鹽、

藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、富馬酸鹽、半乳糖二酸鹽(來自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、苯乙醇酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸氫鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯乙酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽及鄰苯二甲酸鹽。

在一變體中，化合物I以化合物I之苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽或氫氯酸鹽之形式投予。實例1闡述化合物I之苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽及氫氯酸鹽形式之製備。

2. 化合物I之投予及用途

本發明概言之係關於一種向患者投予化合物I之方法，其中向患者投予日劑量為5毫克/日至250毫克/日之化合物I、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I的化合物I(在每一情形中均以化合物I之游離鹼形式之分子量計)。可使用之具體劑量包括(但不限於)每日10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克及100毫克

之化合物I。應注意，除非另有明確說明，否則化合物I可以其游離鹼或醫藥上可接受之鹽形式投予。然而，本文提供之劑量及範圍總是以化合物I之游離鹼形式之分子量計。

化合物I可藉由任何投予途徑投予。然而，在特定實施例中，本發明方法藉由口服投予化合物I實施。此類型之投予有利之原因在於其簡單且可由患者自己投予。

化合物I可每日投予一或多次。然而，本發明之優勢在於化合物I可以本文規定之劑量水平有效地每日投予一次且亦可以單劑型形式每日投予一次。由於能夠以本文所規定之劑量水平僅每日一次且口服投予化合物I，故患者可更容易地自身投予化合物I，從而改良在需要DPP-IV活性之活體內抑制的患者中使用之順應性。

有利的是，化合物I適於長時間連續使用且可長時間投予給患者。因此，可在向患者每日投予化合物(視情況每日一次)持續至少1個月(視情況至少3個月且(必要時)視情況達該患者疾病特徵持續之時間)之情況下實施該方法。由於化合物I之長效DPP-IV抑制作用，故本發明涵蓋採用較每日一次頻率更低之投藥方案。

有利的是，化合物I可在一天的任何時間投予。視情況，化合物I可以一天一次之方式每日投予，其中投予於早晨早餐前進行。由於在血糖水平達到100毫克/分升以上水平時化合物I會刺激胰島素分泌，故有利的是在血糖水平於餐後出現增高之前使化合物I存於體循環中。

化合物I可投予給任何會受益於使活體內DPP-IV活性降低之治療過程的患者。表1說明且實例3闡述投予劑量水平為25毫克/日、100毫克/日及400毫克/日之化合物I 14天後，對患者血漿DPPIV活性產生之觀察到之影響。

由圖4中所示數據可見，藉由以本文規定之劑量水平每日投予化合物I一次，化合物I可有效作用於疾病狀態，其中期望使患者血漿DPPIV活性降低60%以上、視情況70%以上、且視情況80%以上。具體而言，在投予至少25毫克化合物I時，在投予後至少6小時、12小時、18小時且甚至24小時之時間內，患者血漿DPPIV活性相對於基線會降低60%以上。

投予化合物I之特定應用之實例包括(但不限於)預防、延緩由DPP-IV調介之病症的加劇及/或對其進行治療，該等病症尤其為糖尿病且更特定而言係II型糖尿病、糖尿病血脂症、葡萄糖耐受不良(IGT)、饑餓性血漿葡萄糖異常(IFG)、代謝性酸中毒、酮病、食慾調節、肥胖及與糖尿病有關之併發症，包括糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病、炎症性腸病、克隆氏病、化療誘發之腸炎、口腔黏膜炎、短腸道症候群及腎臟疾病。由DPP-IV調介之病症進一步包括高血脂症，例如高甘油三酸酯血症、高膽固醇血症、高密度脂蛋白(HDL)缺乏症及食後高血脂症、動脈硬化、高血壓、心肌梗塞、心絞痛、腦梗塞、大腦卒中及代謝症候群。

表1 早餐後4小時餐後血漿葡萄糖濃度之分析
(第1天至第14天)

時間點	安慰劑 (N = 11)	25毫克 (N = 15)	100毫克 (N = 14)	400毫克 (N = 15)	所有活性成份 (N = 45)
第-1天 n	11	15	14	15	44
平均值 (SD)	230.7 (68.57)	235.7 (83.67)	210.6 (52.07)	254.3 (69.57)	234.1 (70.70)
最小值, 最大值	133.6, 357.5	137.2, 371.6	138.6, 301.5	157.5, 385.7	137.2, 385.7
第14天, 實際情況 n	11	15	14	13	42
平均值 (SD)	238.9 (81.95)	203.2 (82.61)	173.5 (44.32)	198.6 (58.30)	191.8 (64.22)
最小值, 最大值	149.7, 351.5	100.6, 368.6	115.5, 251.7	131.8, 340.7	100.6, 368.6
第14天, 相對於基 線之變化 n	11	15	14	13	42
平均值 (SD)	8.2 (49.20)	-32.5 (22.26)	-37.2 (36.55)	-65.6 (41.85)	-44.3 (36.30)
最小值, 最大值	-65.0, 83.6	-72.7, 11.2	-120.3, 19.5	-172.7, -12.3	-172.7, 19.5
與安慰劑相比之相對 於基線之變化的差異					
LS 平均值 (SE)	-	-39.9 (14.42)	-48.6 (14.71)	-68.3 (15.08)	-52.3 (12.31)
P 值 ¹	-	0.008	0.002	<0.001	<0.001
P 值 ²	-				<0.001

注意：單位為毫克/分升

LS 平均值 = 來自 ANCOVA 之最小二乘平均值，第-1天之數值作為共變量。該模型包括治療效果、基線共變量及治療與基線共變量之間的相互作用。

¹P 值來自 ANCOVA 模型，活性成份劑量對安慰劑對照，未進行多重比較調整

²P 值來自 ANCOVA 模型，所有活性成份對安慰劑對照

據信，按照至少30天之最低治療向I型或II型糖尿病患者投予化合物I會改善一或多種心血管量測值。可改善之心臟量測值之實例包括(但不限於)平均收縮壓之降低、HDL膽固醇之增加、LDL/HDL比之改善及甘油三酸酯之減少。

亦據信，按照至少30天之最低治療向I型或II型糖尿病患者投予化合物I連同一或多種抗糖尿病化合物會改善一或多種心血管量測值。可改善之心臟量測值之實例包括(但不限於)平均收縮壓之降低、HDL膽固醇之增加、LDL/HDL比之改善及甘油三酸酯之減少。

在一變體中，將化合物I投予給患有II型糖尿病之患者。

接受化合物I之患者亦會在郎格罕氏島胰島素分泌方面出現功能失調，而已在外周胰島素敏感組織/器官中形成胰島素抗性之患者不會如此。

有利的是以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物I亦可用來治療為前驅糖尿病患者之患者。據信，在為前驅糖尿病患者之患者中投予化合物I可用來延緩II型糖尿病在該患者中的發展。血糖持續增加會使郎格罕氏島功能不敏感且損害胰島素分泌。藉由改善 β 細胞中環化AMP水平及鈣動力學，該等細胞可激活修補受損細胞組份之基因且受葡萄糖毒性損害之程度降低。

預計以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物I會在活體內產生一定範圍之期望之生物學作用。舉例而言，在與安慰劑對照比較時，以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物I可降低患者血糖水平。餐後血糖水平此種降低有助於糖尿病患者維持較低葡萄糖水平。

亦預計以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物I會產生增加患者胰島素水平或胰島素敏感性之作用。胰島素可促進葡萄糖進入肌肉、脂肪及若干其他組織。細胞藉助其吸收葡萄糖之機制係藉由刺激胰島素受體來促進擴散。C-肽及胰島素係藉由激活並分割胰島素原(胰島素之非活性前體)形成之蛋白質鏈。形成C-肽及胰島素並將其儲存在胰腺之 β 細胞中。當胰島素釋放至血流中時，亦釋放等量之C-肽。此使得C-肽可用作胰島素產生之標記物。預計根據本發明投予化合物I可增加患者C-肽水平。

亦預計，在用化合物I長時間治療後與安慰劑對照比較時以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物I可產生使患者血紅蛋白A1c水平降低0.5%以上之作用。已知在紅細胞的整個生命期中Hb-A1c值與血液中葡萄糖濃度成正比。從而Hb-A1c可指示此前最後90天且偏重於最近30天內的患者血糖水平。從而，所觀察到之患者血紅蛋白A1c水平的降低可證實患者血糖水平之持續降低係以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物I之結果。

3. 包括化合物I之組合療法

本發明亦係關於化合物I連同一或多種其他抗糖尿病化合物之用途。其他抗糖尿病化合物之實例包括(但不限於)胰島素傳訊途徑調節劑、如蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPase)抑制劑及麩胺醯胺-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶(GFAT)抑制劑；影響失調之肝葡萄糖產生的化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶(F-1,6-BPase)抑制劑、糖原磷酸化酶(GP)抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK)抑制劑；丙酮酸脫氫酶激酶(PDHK)抑制劑；胰島素敏感性增強劑(胰島素敏化劑)；胰島素分泌增強劑(胰島素促分泌素)； α -葡糖苷酶抑制劑；胃排空抑制劑；葡萄糖激酶激活劑、GLP-1受體激動劑、GLP-2受體激動劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素及 α_2 -腎上腺素能拮抗劑。化合物I可與此至少一種其他抗糖尿病化合物以單劑量形式同時投予，以分開之劑量形式同時投

予後依序授予(即，其中一個在授予另一個之前或之後授予)。

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

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

可與化合物I組合使用之G6Pase抑制劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於PCT公開案第WO 00/14090號、第WO 99/40062號及第WO 98/40385號、歐洲專利公開案第EP 682024號及Diabetes 1998, 47, 1630-1636中之G6Pase抑制劑。

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

可與化合物I組合使用之GP抑制劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於美國專利第5,998,463號、PCT公開案第WO 99/26659號、第WO 97/31901號、第WO 96/39384號及第WO 9639385號及歐洲專利公開案第EP 978279號及第EP

846464號之GP抑制劑。

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

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

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

可與化合物I組合使用之胰島素敏感性增強劑之實例包括(但不限於)GSK-3抑制劑、類視色素X受體(RXR)激動劑、B-3 AR激動劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮類(格列酮)、非格列酮型PPAR γ 激動劑、雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑、抗糖尿病含鈣化合物及雙胍類，例如二甲雙胍。

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

RXR調節劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於美國專利第4,981,784號、第5,071,773號、第5,298,429號及第

5,506,102號及PCT公開案第WO 89/05355號、第WO 91/06677號、第WO 92/05447號、第WO 93/11235號、第WO 95/18380號、第WO 94/23068號及第WO 93/23431號之RXR調節劑。

β -3 AR激動劑之實例包括(但不限於)CL-316,243(Lederle Laboratories)及彼等揭示於美國專利第5,705,515號及PCT公開案第WO 99/29672號、第WO 98/32753號、第WO 98/20005號、第WO 98/09625號、第WO 97/46556號、第WO 97/37646號之 β -3 AR激動劑。

UCP調節劑之實例包括UCP-1、UCP-2及UCP-3之激動劑。UCP調節劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於Vidal-Puig等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 第235(1)卷, 第79至82頁(1997)之UCP調節劑。

抗糖尿病、PPAR調節之噻唑啉二酮類(格列酮)之實例包括(但不限於)(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(恩格列酮)、5-{{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(達格列酮)、5-{{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(環格列酮)、5-{{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF2189)、5-{{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苯基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637)、雙{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷

(YM268)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-二氫吲哚-1-基)乙氧基)苯基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氟-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氟苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅西格列酮)、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮；以商標ACTOS™出售)、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555)、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基)噻唑啉-2,4-二酮(T-174)、依達格列酮(BM-13-1258)、瑞格列酮(CS-011)及5-(2,4-二氧代噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺(KRP297)。

非格列酮型PPAR γ 激動劑之實例包括(但不限於)N-(2-苄氧基苯基)-L-酪胺酸類似物，例如GI-262570、瑞格列散(JTT501)及FK-614以及美塔格列生(MBX-102)。

雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑之實例包括(但不限於) ω -[(氧代喹啉基烷氧基)苯基]鏈烷酸酯及其類似物，包括彼等闡述於PCT公開案第WO 99/08501號及Diabetes 2000, 49(5), 759-767中者；特撒格列查、穆格列查及奈格列查。

抗糖尿病含鈳化合物之實例包括(但不限於)彼等揭示於美國專利第5,866,563號中者。

二甲雙胍(二甲基雙胍)及其氫氯酸鹽係以商標

GLUCOPHAGE™出售。

胰島素分泌增強劑之實例包括(但不限於)胰高血糖素受體拮抗劑(如上所述)、磺醯脲衍生物、腸促胰島素激素或其模擬物，尤其為胰高血糖素樣肽-1(GLP-1)或GLP-1激動劑、β-細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促分泌素，如抗糖尿病苯基乙酸衍生物、抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物及米格列奈及其醫藥上可接受之鹽。

磺醯脲衍生物之實例包括(但不限於)格列帕特、優降糖、格列本脲、乙醯苯磺醯環己脲、佑爾康特泌胰、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及甲磺吡脲。甲苯磺丁脲、格列本脲、甲磺吡脲、格列波脲、格列喹酮、格列帕特及格列美脲可以其分別以 RASTINON HOECHST™、AZUGLUCON™、DIAMICRONT™、GLUBORID™、GLURENORM™、PRO-DIABAN™及 AMARYL™商標出售之形式投予。

GLP-1激動劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於美國專利第5,120,712號、第5,118,666號及第5,512,549號以及PCT公開案第WO 91/11457號中之激動劑。GLP-1激動劑尤其包括該等化合物，如GLP-1(7-37)，在該化合物中Arg³⁶之羧基端醯胺官能團由位於GLP-1(7-36)NH₂分子及其變體與類似物之第37位之Gly取代，其中GLP-1(7-36)NH₂之變體及類似物包括GLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、乙醯基LYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)且尤其包括

GLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、GLP-1(7-37)及4-咪唑并丙醯基-GLP-1。

GLP-1激動劑一特定實例係伸展肽，39個胺基酸之肽醯胺，其以商標 BYETTA™ 出售。伸展肽具有實驗式 C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S 且分子量為 4186.6 道爾頓。伸展肽之胺基酸序列如下：H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

胰高血糖素樣肽-2(GLP-2)或GLP-2激動劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於美國專利第7,056,886號及PCT公開案第WO 00/53208號、第WO 01/49314號及第WO 03/099854號中者。GLP-2激動劑的一特定實例係TEDUGLUTIDE™、39個胺基酸之肽醯胺(NPS Pharmaceuticals公司)。

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

抗糖尿病苯基乙酸衍生物的一實例係瑞格列奈及其醫藥上可接受之鹽。

抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物之實例包括(但不限於)那格列奈(N-[(反4-異丙基環己基)-羰基]-D-苯丙胺酸，歐洲專利第196222號及歐洲專利第526171號)及瑞格列奈((S)-2-乙

氧基-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-六氫吡啶基)苯基]丁基]-胺基]-2-氧代乙基}苯甲酸，歐洲專利第0 147 850 A2號及歐洲專利第0 207 331 A1號)。那格列奈意欲包括揭示於美國專利第5,488,510號及歐洲專利公開案第EP 0526171 B1號之特定晶型(多晶型物)。瑞格列奈及那格列奈可以其分別以商標NOVONORM™及STARLIX™出售之形式投予。

α -葡糖苷酶抑制劑之實例包括(但不限於)阿卡波糖、N-(1,3-二羥基-2-丙基)纈胺醇胺(伏格列波糖)及1-脫氧野苳黴素衍生物、米格列醇。阿卡波糖係4",6"-二脫氧-4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-三羥基-3-羥基甲基-2-環-己烯基胺基)麥芽三糖。阿卡波糖之結構亦可描述為O-4,6-二脫氧-4-{{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-三羥基-3-(羥基甲基)-2-環己烯-1-基]-胺基)- α -D-吡喃葡萄糖基-(1-4)-O- α -D-吡喃葡萄糖基-(1-4)-D-吡喃葡萄糖。(美國專利第號4,062,950號及歐洲專利公開案第EP 0 226 121號)。阿卡波糖及米格列醇可以其分別以商標GLUCOBAY™及DIASTABOL 50™出售之形式投予。

GLP-1以外之胃排空抑制劑之實例包括(但不限於)彼等揭示於J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048及Diabetes Care 1998; 21; 897-893中者，尤其為糊精(Amylin)及其類似物，例如普蘭林肽(pramlintide)。糊精闡述於Diabetologia 39, 1996, 492-499中。

α_2 -腎上腺素能拮抗劑之實例包括(但不限於)闡述於Diabetes 36, 1987, 216-220之咪格列唑(midaglizole)。可

與化合物I組合使用之胰島素包括(但不限於)提取自牛及豬胰腺之動物胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母基因合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素片段或衍生物(例如，INS-1)及口服胰島素製劑。

在一特定實施例中，與化合物I組合投予之抗糖尿病化合物係選自由下列組成之群：那格列奈、米格列奈、瑞格列奈、二甲雙胍、伸展肽、羅西格列酮、特撒格列查、吡格列酮、格列帕特、優降糖、格列本脲、乙醯苯磺醯環己脲、佑爾康特泌胰、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、胺磺丁脲、格列喹酮、格列已脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及甲磺吡脲，包括任何其醫藥上可接受之鹽。

PTPase抑制劑、GSK-3抑制劑、非小分子模擬化合物、GFAT抑制劑、G6Pase抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑、PEPCK抑制劑、F-1,6-BPase抑制劑、GP抑制劑、RXR調節劑、B-3 AR激動劑、PDHK抑制劑、胃排空抑制劑及UCP調節劑之製劑及調配物的實例揭示於本文提供之專利案、申請案及參考文獻中。

在與化合物I組合治療之情形中，其他抗糖尿病化合物可以對於此化合物本身已知之方式(例如，途徑及劑型)投予。化合物I及另一抗糖尿病化合物可依序(即，在分開之時間)或同時投予，以兩個分開之劑型一個在另一個之後分開投予或以一種組合之單劑型投予。在一特定實施例中，另一抗糖尿病化合物與化合物I以單個組合劑型投

予。抗糖尿病化合物之劑量可選自己知為臨床採用之用於此化合物的範圍。任何糖尿病併發症之治療化合物、抗高血脂化合物、減肥化合物或抗高血壓化合物均可以與上述抗糖尿病化合物相同之方式與化合物I組合使用。糖尿病併發症治療化合物之實例包括(但不限於)醛糖還原酶抑制劑、例如托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、米那司他(minalrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112及然尼司他(ranirestat)；神經營養因子及其增強化合物，例如NGF、NT-3、BDNF及神經營養蛋白產生-分泌促進劑，其闡述於WO 01/14372(例如，4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)；神經再生刺激劑，例如Y-128；PKC抑制劑，例如甲磺酸去鐵胺(ruboxistaurin mesylate)；AGE抑制劑，例如ALT946、匹馬吉定(pimagedine)、N-苯甲醯基溴化噻唑鎗(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡尼多寧(pyridorin)及吡哆胺(pyridoxamine)；活性氧清除劑，例如硫辛酸；大腦血管舒張劑，例如硫必利(tiapride)及美西律(mexiletine)；生長抑素受體激動劑，例如BIM23190；及凋亡信號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑。抗高血脂化合物之實例包括(但不限於)HMG-CoA還原酶抑制劑，例如普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐坦丁(lovastatin)、阿托伐坦丁(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)及皮塔伐他汀(pitavastatin)；鯊魚烯合成酶

抑制劑，例如闡述於 WO 97/10224 之化合物(例如，N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并氧氮吡-3-基]乙醯基]-六氫吡啶-4-乙酸)；貝特類化合物，例如苯紮貝特 (bezafibrate)、氯貝丁酯 (clofibrate)、安妥明丙二醇酯 (simfibrate) 及克利貝特 (clinofibrate)；ACAT 抑制劑，例如阿伐麥布 (avasimibe) 及氟西米 (eflucimibe)；陰離子交換樹脂，例如考來烯胺 (colestyramine)；普羅布考 (probucol)；煙鹼酸藥物，例如尼可莫爾 (nicomol) 及戊四煙酯 (niceritrol)；二十碳五烯酸乙酯(乙基 icosapentate)；及植物固醇，例如大豆固醇及 γ -穀維素。減肥化合物之實例包括(但不限於)右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、芬氟拉明 (fenfluramine)、芬特明 (phentermine)、西布曲明 (sibutramine)、安非拉酮 (amfepramone)、右旋安非他命 (dexamphetamine)、馬咧噪 (mazindol)、苯丙醇胺 (phenylpropanolamine)、氯苄雷司 (clobenzorex)；MCH 受體拮抗劑，例如 SB-568849 及 SNAP-7941；神經肽 Y (neuropeptide Y) 拮抗劑，例如 CP-422935；大麻素 (cannabinoid) 受體拮抗劑，例如 SR-141716 及 SR-147778；格那啉拮抗劑； 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑，例如 BVT-3498；胰脂肪酶抑制劑，例如奧利斯特 (orlistat) 及 ATL-962； β -3 AR 激動劑，例如 AJ-9677；肽減食慾劑，例如來普汀 (leptin) 及 CNTF (睫狀神經營養因子)；膽囊收縮素激動劑，例如林替曲特 (lintitript) 及 FPL-15849；及拒食劑，

例如 P-57。抗高血壓化合物之實例包括血管張力素轉化酶抑制劑，例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)及地拉普利(delapril)；血管緊張素II拮抗劑，例如坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、洛沙坦(losartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、他索沙坦(tasosartan)及 1-[[2'-(2,5-二氫-5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸；鈣通道阻斷劑，例如馬尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)、胺氯地平(amlodipine)及依福地平(efonidipine)；鉀通道開啟劑，例如左色滿卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671及NIP-121；以及可樂定(clonidine)。

該等藉由編號、通用名或商標名來標識的活性劑之結構自標準綱要"默克索引(The Merck Index)"之現行版本或自諸如國際專利(Patents International)(例如 IMS World Publications)等資料庫獲得。其相應內容以引用方式併入本文中。任一熟習此項技術者均可完全識別此等活性劑，並可根據此等參考文獻同樣於標準測試模型中在活體外及活體內製造並測試此類醫藥指示及特性。

4.含有化合物I之組合物

化合物I可包含在適用於多種投予途徑之醫藥組合物中。舉例而言，化合物I可包含在適於經選自由下列組成之群的途徑投予之醫藥組合物中：口服、非經腸、腹膜腔

內、靜脈內、動脈內、經皮、經舌下、肌內、經直腸、經口、鼻內、經脂質體、經由吸入、經陰道、經眼內、經由局部遞送(例如藉由導管或血管內支架)、經皮下、脂肪內、關節內、腹膜腔內及鞘內。同樣，化合物I可以多種醫藥上可接受之組合物形式調配，包括可注射形式(例如皮下、靜脈內、肌內及腹膜腔內注射)、點滴注射、外部施用形式(例如鼻用噴霧製劑、經皮製劑、軟膏等等)及栓劑(例如直腸及陰道栓劑)。此等不同的醫藥上可接受之組合物可用醫藥業內習用之醫藥上可接受之載劑藉由醫藥業內習用之已知技術製造。

除非另有說明，否則本文所用包含化合物I之組合物欲涵蓋化合物I之游離鹼形式、化合物I之鹽、水合物及前藥以及為達成預期目的可在此組合物中加入之其他材料(包括其他活性成份)。可採用之化合物I的特定鹽形式包括(但不限於)苯甲酸鹽、甲苯磺酸鹽及氫氯酸鹽形式。

如上所述，有利地化合物I在投予給患者時可以日劑量為5毫克/日至250毫克/日之化合物I投予給患者、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I(在每一情形中均以化合物I之游離鹼形式之分子量計)。可使用之具體劑量包括(但不限於)每日10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克及100毫克之化合物I。亦如上所述，每日投予一次化合物I合乎需要。因此，本發明醫藥組合物可呈單劑型之形式，其包含5毫克/日至250毫克/日

之化合物I(投予給患者)、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I。在具體實施例中，該醫藥組合物包含10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克或100毫克之化合物I。

亦如上所述，化合物I有利地可在口服投予時使用。因此，本發明組合物視情況可適於口服投予。在一變體中，此醫藥組合物係適於口服投予之固體調配物。就此點而言，該組合物可呈(例如)錠劑或膠囊之形式。實例2提供包含化合物I適於口服投予之固體調配物的實例。在另一變體中，此醫藥組合物係適於口服投予之液體調配物。

如上所述，化合物I可有利地與一或多種其他抗糖尿病化合物組合使用。因此，本發明組合物可視情況包含呈組合之單劑型的化合物I連同一或多種其他抗糖尿病化合物。

視情況，包含化合物I連同一或多種其他抗糖尿病化合物的此組合之單劑型適於口服投予且視情況為固體口服劑型。

在一變體中，包含化合物I連同一或多種其他抗糖尿病化合物的此組合之單劑型包含5毫克/日至250毫克/日之化合物I(投予給患者)、視情況10毫克至200毫克之化合物I、視情況10毫克至150毫克之化合物I、且視情況10毫克至100毫克之化合物I(在每一情形中均以化合物I之游離鹼形式的分子量計)。在具體實施例中，包含化合物I連同一或

多種其他抗糖尿病化合物的此組合之單劑型包含10毫克、12.5毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克及100毫克之化合物I。

任一抗糖尿病化合物或成組抗糖尿病化合物均可與化合物I組合一形成此組合之單劑型。在特定實施例中，此組合之單劑型包括化合物I及一或多種由下列組成之群的成員：胰島素傳訊途徑調節劑、如蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPase)抑制劑及麩胺醯胺-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶(GFAT)抑制劑、影響失調之肝葡萄糖產生的化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶(F-1,6-BPase)抑制劑、糖原磷酸化酶(GP)抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK)抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶(PDHK)抑制劑、胰島素敏感性增強劑(胰島素敏化劑)、胰島素分泌增強劑(胰島素促分泌素)、 α -葡糖苷酶抑制劑、胃排空抑制劑、葡萄糖激酶激活劑、GLP-1受體激動劑、GLP-2受體激動劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、二甲雙胍、胰島素及 α_2 -腎上腺素能拮抗劑。化合物I可與此至少一種其他抗糖尿病化合物以單劑量形式同時投予、以分開之劑量同時投予或依序投予(即，其中一個在投予另一個之前或之後投予)。

在一變體中，此組合之單劑型包含化合物I及抗糖尿病之噻唑啉二酮類。可用於此變體之噻唑啉二酮類之特定實例包括(但不限於)(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(恩格列酮)、5-{[4-(3-(5-

甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(達格列酮)、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基)-噻唑啉-2,4-二酮(環格列酮)、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF2189)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]]苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637)、雙{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅西格列酮)、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮)、5-[6-(2-氟-苄氧基)-萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555)、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基)噻唑啉-2,4-二酮(T-174)、依達格列酮(BM-13-1258)、瑞格列酮(CS-011)及5-(2,4-二氧代噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺(KRP297)。

在一特定變體中，此組合之單劑型中的噻唑啉二酮係5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮)及其以商標ACTOS™出售之氫氣酸鹽。

在另一特定變體中，噻唑啉二酮係5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅西格列酮)及其馬來酸鹽。

在另一變體中，此組合之單劑型包含化合物I及非-格列酮型PPAR γ 激動劑。

在另一變體中，此組合之單劑型包含化合物I及雙胍。可用於此變體之雙胍的特定實例係二甲雙胍(二甲基雙胍)及其以商標GLUCOPHAGE™出售之氫氯酸鹽。

在另一變體中，此組合之單劑型包含化合物I及磺醯脲衍生物。可用於此變體之磺醯脲衍生物之特定實例包括(但不限於)格列帕特、優降糖、格列本脲、乙醯苯磺醯環己脲、佑爾康特泌胰、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、胺磺丁脲、格列喹酮、格列已脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及甲磺吡脲。甲苯磺丁脲、格列本脲、甲磺吡脲、格列波脲、格列喹酮、格列帕特及格列美脲可以其分別以商標 RASTINON HOECHST™、AZUGLUCON™、DIAMICRONT™、GLUBORID™、GLURENORM™、PRO-DIABAN™及 AMARYL™ 出售之形式投予。

在另一變體中，此組合之單劑型包含化合物I及抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物。可用於此變體之抗糖尿病D-苯丙胺酸衍生物之特定實例包括(但不限於)可以其分別以商標 NOVONORM™及 STARLIX™ 出售之形式投予之瑞格列奈及那格列奈。

在另一變體中，此組合之單劑型包含化合物I及 α -葡糖苷酶抑制劑。可用於此變體之 α -葡糖苷酶抑制劑之特定實例包括(但不限於)可以其分別以商標 GLUCOBAY™、DIASTABOL 50™及 BASEN™出售之形式投予的阿卡波糖、米格列醇及伏格列波糖。

在一特定實施例中，此組合之單劑型中與化合物I組合投予之抗糖尿病化合物係選自由下列組成之群：那格列奈、米格列奈、瑞格列奈、二甲雙胍、伸展肽、羅西格列酮、吡格列酮、格列帕特、優降糖、格列本脲、乙醯苯磺醯環己脲、佑爾康特泌胰、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及甲磺吡脲，包括任何其醫藥上可接受之鹽。

對於有關包含化合物I與一或多種其他抗糖尿病化合物之組合的組合之單劑型的每一上述實施例及變體，該醫藥組合物視情況可適於口服投予且就此點而言可視情況為固體調配物，例如錠劑或膠囊，或另一選擇可呈適於口服投予之液體調配物形式。抗糖尿病化合物之劑量可選自己知為臨床採用之用於此化合物的範圍。糖尿病併發症之任何治療化合物、抗高血脂化合物、減肥化合物或抗高血壓化合物均可以與上述抗糖尿病化合物相同之方式與化合物I組合使用。糖尿病併發症之治療化合物的實例包括(但不限於)醛糖還原酶抑制劑，例如托瑞司他、依帕司他、折那司他、唑泊司他、米那司他、非達司他、CT-112及然尼

司他；神經營養因子及其增強化合物，例如NGF、NT-3、BDNF及神經營養蛋白產生-分泌促進劑，其闡述於WO 01/14372(例如，4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)；神經再生刺激劑，例如Y-128；PKC抑制劑，例如甲磺酸去鐵胺；AGE抑制劑，例如ALT946、匹馬吉定、N-苯甲醯基溴化噻唑鎘(ALT766)、ALT-711、EXO-226、吡尼多寧及吡哆胺；活性氧清除劑，例如硫辛酸；大腦血管舒張劑，例如硫必利(tiapride)及美西律(mexiletine)；生長抑素受體激動劑，例如BIM23190；及凋亡信號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑。抗高血脂化合物之實例包括(但不限於)HMG-CoA還原酶抑制劑，例如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐坦丁、阿托伐坦丁、氟伐他汀、羅舒伐他汀及皮塔伐他汀；鯊魚烯合成酶抑制劑，例如闡述於WO 97/10224之化合物(例如，N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并氧氮吡-3-基]乙醯基]-六氫吡啶-4-乙酸)；貝特類化合物，例如苯紫貝特、氯貝丁酯、安妥明丙二醇酯及克利貝特；ACAT抑制劑，例如阿伐麥布及氟西米；陰離子交換樹脂，例如考來烯胺；普羅布考；煙鹼酸藥物，例如尼可莫爾及戊四煙酯；二十碳五烯酸乙酯；及植物固醇，例如大豆固醇及 γ -穀維素。減肥化合物之實例包括(但不限於)右芬氟拉明、芬氟拉明、芬特明、西布曲明、安非拉酮、右旋安非他命、馬咧哞、苯丙醇胺、氯苄雷司；MCH受體拮抗劑，例

如 SB-568849 及 SNAP-7941；神經肽 Y 拮抗劑，例如 CP-422935；大麻素受體拮抗劑，例如 SR-141716 及 SR-147778；格那啉拮抗劑； 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑，例如 BVT-3498；胰脂肪酶抑制劑，例如奧利斯特及 ATL-962； β -3 AR 激動劑，例如 AJ-9677；肽減食慾劑，例如來普汀及 CNTF(睫狀神經營養因子)；膽囊收縮素激動劑，例如林替曲特及 FPL-15849；及拒食劑，例如 P-57。抗高血壓化合物之實例包括血管張力素轉化酶抑制劑，例如卡托普利、依那普利及地拉普利；血管緊張素 II 拮抗劑，例如坎地沙坦酯、洛沙坦、依普羅沙坦、巹沙坦、替米沙坦、厄貝沙坦、奧美沙坦酯、他索沙坦及 1-[[2'-(2,5-二氫-5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯基-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸；鈣通道阻斷劑，例如馬尼地平、硝苯地平、尼卡地平、胺氯地平及依福地平；鉀通道開啟劑，例如左色滿卡林、L-27152、AL0671 及 NIP-121；以及可樂定。

5. 包含化合物 I 之套組及製品

本發明亦係關於包含本發明醫藥組合物之套組，該組合物包含化合物 I(且視情況包含一或多種其他抗糖尿病化合物)，其中該套組進一步包括一或多種選自由下列組成之群的資訊形式之使用說明：指示欲對其投予該醫藥組合物之疾病狀態、該醫藥組合物之儲存資訊、投藥資訊及有關如何投予該醫藥組合物之使用說明。該套組亦可包括封裝材料。該封裝材料亦可包括用於容納該醫藥組合物之容

器。該容器可視情況包括指示欲對其投予該醫藥組合物之疾病狀態、儲存資訊、投藥資訊及/或有關如何投予該組合物之使用說明的標籤。該套組亦可包括用於組合物儲存或投予之額外組份。該套組亦可包括呈單劑型或多劑型形式之組合物。

在一實施例中，套組中醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含本文規定之劑量範圍之一的化合物I的單劑型。

在另一實施例中，套組中醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含本文規定之化合物I及一或多種其他抗糖尿病化合物之單劑型。

本發明亦係關於包含本發明醫藥組合物之製品，該醫藥組合物包含化合物I(且視情況包含一或多種其他抗糖尿病化合物)，其中該製品進一步包含封裝材料。在一變體中，該封裝材料包含用於容納該組合物之容器。在另一變體中，本發明提供一製品，其中該容器包含指示一或多種由下列組成之群之成員的標籤：欲對其投予該組合物之疾病狀態、儲存資訊、投藥資訊及/或有關如何投予該組合物之使用說明。

在一實施例中，製品中醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含本文規定之劑量範圍之一的化合物I的單劑型。

在另一實施例中，製品中醫藥組合物包含多劑量之本發明醫藥組合物，其中該醫藥組合物係包含本文規定之化合

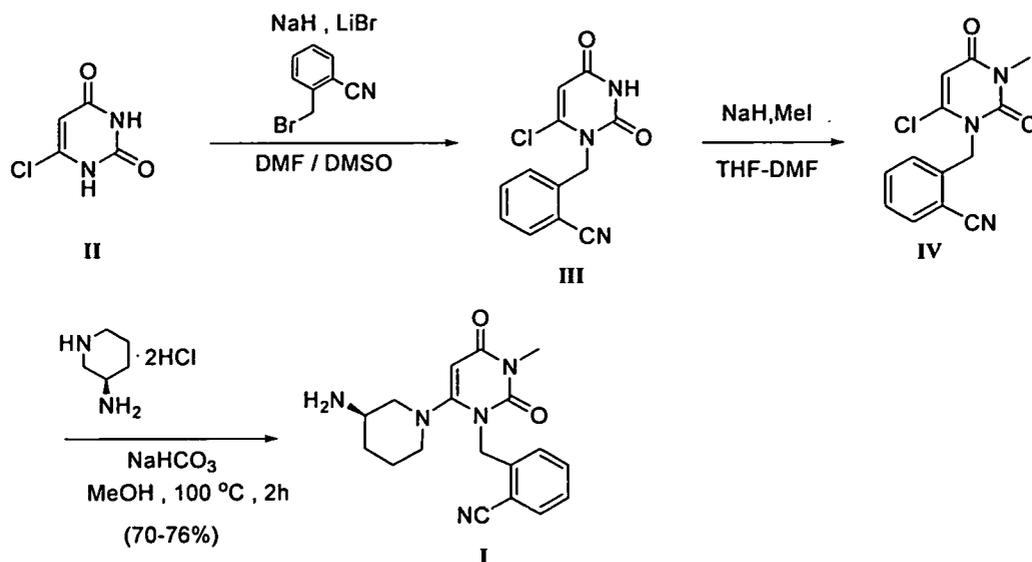
物I及一或多種其他抗糖尿病化合物之單劑型。

應注意，本發明套組及製品中所使用之封裝材料可形成複數個分開之容器，例如分開之瓶或分開之箔包。該容器可呈業內已知的任一習用形狀或形式，其可由醫藥上可接受之材料製成，例如紙或紙板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可重複密封袋(例如，用於盛放"再填裝"錠劑以供置入不同容器中)或泡罩封裝(其中各單獨劑量可根據治療程序自該封裝壓出)。所採用之容器將取決於所涉及之精確劑型。與單個封裝一起使用一個以上之容器來出售單劑型係可行的。舉例而言，可將錠劑納入瓶中且隨後將該瓶納入盒中。

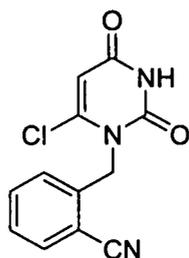
本發明套組的一特定實例係所謂泡罩封裝。泡罩封裝在封裝工業中為人習知且廣泛用於醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及諸如此類)之封裝中。泡罩封裝通常由一片覆蓋有箔之相對堅硬材料(較佳為透明之塑性材料)組成。在封裝過程中，於堅硬材料中形成凹陷。凹陷具有待封裝之單獨錠劑或膠囊的尺寸及形狀或會具有容納待封裝之多個錠劑及/或膠囊之尺寸及形狀。接下來，將錠劑或膠囊相應地置於該等凹陷中並將該片相對堅硬材料在與凹陷所形成方向對置之箔表面處密封在該塑性箔上。因此，錠劑或膠囊可逐個密封或整體密封(需要時)在箔與薄片之間的凹陷中。較佳地，該材料片之強度可使該等錠劑或膠囊能藉由用手於凹陷上施加壓力而自泡罩封裝中移出，藉此在箔中於凹陷處形成一開口。然後可經由該開口取出錠劑或膠囊。

實例

1.2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈及醫藥上可接受之鹽的製備



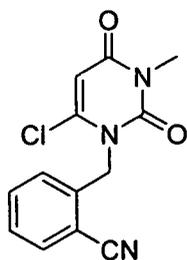
化合物 III



2-(6-氯-2,4-二氧代-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基)-苄腈 (III)。於氮氣及 0°C 下在 6-氯尿嘓啶 (20 克, 122 毫莫耳) 存於 DMF-DMSO (6:1, 600 毫升) 之混合物中的溶液中逐份加入氫化鈉 (60%, 5.5 克, 137 毫莫耳)。0.5 小時後, 在該混合物中加入溴化鋰 (8 克, 96 毫莫耳) 並在 0°C 下攪拌 15 分鐘。逐滴加入 α -溴-鄰-甲基苄腈 (25.1 克, 128 毫莫耳) 溶於 DMF (30 毫升) 之溶液, 並在此溫度下攪拌 1 小時, 且隨後在 RT 下攪拌過夜。於真空中蒸發混合物並與水共蒸發以去

除大部分 DMF，且隨後倒入冰水(1公升)。藉由過濾收集沉澱物。將粗製產物懸浮於熱 AcOEt-CHCl₃ 中並超聲處理 5 分鐘，使之在 0°C 下靜置 1 小時，且隨後過濾以得到白色固體狀標題化合物(19克)，產率 54%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.82 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.71 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8 Hz), 6.06 (s, 1H), 5.31 (s, 2H)。C₁₂H₉ClN₃O₂ 之 MS(ES) [m+H] 計算值：262.0；觀測值：262.0。

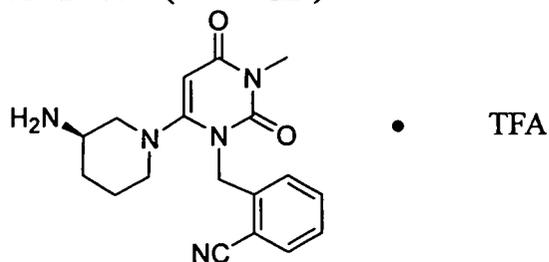
化合物 IV



2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基)-苄腈(IV)。於氮氣下在苄基化 6-氯尿嘓啶 III(10克，38 毫莫耳)溶於 DMF-THF(1:1，300 毫升)之冷(0°C)溶液中逐份加入 NaH(60%，1.6 克，39.9 毫莫耳)，隨後加入 LiBr(2 克)。將該混合物在室溫攪拌 20 分鐘。加入碘甲烷(5.4 毫升，76 毫莫耳)後，將燒瓶密封並在此溫度下攪拌 10 分鐘，在室溫攪拌 2 小時且在 35°C 下攪拌過夜，且隨後於真空中濃縮。將剩餘物溶解在 CHCl₃ 中並用水及鹽水洗滌，經乾燥(Na₂SO₄)，並過濾且隨後於真空中濃縮。將粗製產物自 THF-己烷中結晶以得到 7.6 克(72%)標題化合物 IV。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.70 (t,

1H, J=7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8 Hz), 6.21 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)。C₁₃H₁₁ClN₃O₂之MS(ES) [m+H]計算值：276.1；觀測值：276.1。

化合物I(TFA鹽)



2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈(I)。在密封管中於100°C下將2-(6-氯-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氫-2-H-嘓啶-1-基甲基)-苄腈(330毫克, 1.08毫莫耳)、(R)-3-氨基-六氫吡啶二氫氣(246毫克, 1.4毫莫耳)及碳酸氫鈉(500毫克, 5.4毫莫耳)與存於無水MeOH(5毫升)之200毫克活化分子篩(4A)一起攪拌2小時。將反應物藉由矽藻土過濾, 於真空中濃縮, 且隨後用CHCl₃稀釋, 並用水洗滌。水相用CHCl₃萃取且合併之有機相用水洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)並過濾。在溶液中加入TFA(1毫升), 隨後將其於真空中濃縮。將剩餘物溶解於少量MeOH中, 且加入Et₂O以促進沉澱。使該混合物在室溫過夜靜置。輕輕倒出溶劑, 且固體Et₂O洗滌兩次以得到270毫克灰白色粉末狀化合物I之TFA鹽。

化合物I之TFA鹽具有¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7.82 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J=41.6, 15.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s,

3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。C₁₈H₂₂N₅O₂之MS(ES) [m+H]計算值：340.2；觀測值：340.2。

熟習此項技術者會瞭解，胺或胺鹽酸鹽之濃縮可在含有鹼(例如碳酸鉀、碳酸氫鈉及諸如此類或其混合物)之溶劑或溶劑混合物中實施。溶劑既可包括質子溶劑亦可包括非質子溶劑或其混合物。舉例而言，該溶劑可包括異丙醇與水之混合物。亦應瞭解產物可進一步藉由用有機溶劑或溶劑混合物洗滌來純化。溶劑或溶劑混合物之非限制實例包括乙酸異丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、庚烷，及諸如此類。此外，產物可視情況藉由管柱層析法純化。

苜睛產物需要時可以游離鹼形式分離，但較佳地，該產物可進一步轉化成相應酸加成鹽。舉例而言，藉由用苯甲酸處理苜睛產物來形成苯甲酸鹽，即形成2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-苜睛苯甲酸鹽(I)。苯甲酸鹽之製備及分離係藉由習用方法實施以形成酸加成鹽。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7.82 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, J=41.6, 15.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。C₁₈H₂₂N₅O₂之MS(ES) [m+H]計算值：340.2；觀測值：340.2。

根據上述相同程序，可如下製備氫氯酸加成鹽。將粗製

產物用水洗滌，經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮後分離到I之游離鹼形式。然後將游離鹼產物溶於THF中。或者，可將游離鹼溶於其他溶劑中，例如二噁烷、乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷等或其混合物。然後攪拌溶液且逐滴加入1.2當量存於二噁烷之4 M HCl。攪拌10分鐘後，將懸浮混合物在室溫靜置1小時，且隨後過濾以得到固體氫氯酸鹽形式之I。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): δ 7.82 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 5.42 (s, 1H), 5.20, 5.08 (ABq, 2H, $J=41.6, 15.2$ Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.50 (bs, 2 H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ 之 MS(ES) $[\text{m}+\text{H}]$ 計算值：340.2；觀測值：340.2。

此外，甲苯磺酸鹽係如下製備。將200微升等份之游離鹼的0.03 M儲液溶於二氯甲烷中並在緩慢氮氣流下濃縮。所得游離鹼溶於150微升溶劑(例如，乙酸、丙酮、乙醇、THF或二氯甲烷)並將溶液震盪10分鐘。在經振盪溶液中加入50微升存於二噁烷之0.126 M甲苯磺酸(1.05當量)溶液。將該溶液振盪3小時，隨後在氮氣流下去除溶劑以得到甲苯磺酸鹽。

亦藉由將2克游離鹼溶於10體積乙腈並將該溶液在75°C加熱10分鐘來製備甲苯磺酸鹽。然後加入對-甲苯磺酸(1.05當量)且將溶液在75°C保持5分鐘。使溫度傾斜下降(以約25°C/小時)並在室溫攪拌過夜。在真空爐中於50°C及

698.5毫米汞柱下乾燥產物(2.64克)，伴隨氮氣吹掃，進行18小時。

若來自反應混合物之中間產物以相對純淨化合物形式獲得且反應混合物之副產物或雜質不會妨礙後續反應步驟，則上述方法中中間化合物之分離及/或純化步驟可視情況取消。可行時，可取消一或多個分離步驟以提供縮短之加工時間且取消進一步加工亦可使整體反應產率更高。

2. 包含2-{6-[3(R)-胺基-六氫吡啶-1-基]-3-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基}-苄腈苯甲酸鹽之例示性調配物

提供錠劑調配物之實例，其可用於投予本發明2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈苯甲酸鹽(苯甲酸鹽)(化合物I)。應注意，本文提供之調配物可如業內已知之情況而變化。

例示性錠劑調配物如下：

12.5毫克化合物I(游離鹼形式之重量)/錠劑

核心錠劑調配物

- | | |
|--|---------|
| (1) 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸鹽) | 17.0毫克 |
| (2) 乳糖單水合物、NF、Ph、Eur
(FOREMOST 316 FAST FLO) | 224.6毫克 |
| (3) 微晶纖維素、NF、Ph、Eur
(AVICEL PH 102) | 120.1毫克 |
| (4) 交聯羧甲基纖維素鈉、NF、Ph、Eur | 32.0毫克 |

(AC-DI-SOL)

(5) 膠狀二氧化矽、NF、Ph、Eur 3.2毫克

(CAB-O-SIL M-5P)

(6) 硬脂酸鎂、NF、Ph、Eur 3.2毫克

(MALLINCKRODT, 非牛Hyqual)

總計 400.0毫克

(每一錠劑)

薄膜衣(總共12.0毫克)

(1) Opadry II 85F18422, 白色-部分1(COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, 白色-部分2(COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, 白色-部分3(COLORCON)

25毫克化合物I(游離鹼形式之重量)/錠劑

核心錠劑調配物

(1) 2-[[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸鹽) 34.0毫克

(2) 乳糖單水合物、NF、Ph、Eur 207.6毫克

(FOREMOST 316 FAST FLO)

(3) 微晶纖維素、NF、Ph、Eur 120.1毫克

(AVICEL PH 102)

(4) 交聯羧甲基纖維素鈉、NF、Ph、Eur 32.0毫克

(AC-DI-SOL)

(5) 膠狀二氧化矽、NF、Ph、Eur 3.2毫克

(CAB-O-SIL M-5P)

(6) 硬脂酸鎂、NF、Ph、Eur 3.2毫克

(MALLINCKRODT, 非牛Hyqual)

總計 400.0毫克

(每一錠劑)

薄膜衣(總共12.0毫克)

(1) Opadry II 85F18422, 白色-部分1(COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, 白色-部分2(COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, 白色-部分3(COLORCON)

50毫克化合物I(游離鹼形式之重量)/錠劑

核心錠劑調配物

(1) 2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈(苯甲酸鹽) 68.0毫克

(2) 乳糖單水合物、NF、Ph、Eur 173.6毫克

(FOREMOST 316 FAST FLO)

(3) 微晶纖維素、NF、Ph、Eur 120.1毫克

(AVICEL PH 102)

(4) 交聯羧甲基纖維素鈉、NF、Ph、Eur 32.0毫克

(AC-DI-SOL)

(5) 膠狀二氧化矽、NF、Ph、Eur 3.2毫克

(CAB-O-SIL M-5P)

(6) 硬脂酸鎂、NF、Ph、Eur 3.2毫克

(MALLINCKRODT, 非牛Hyqual)

總計 400.0毫克

(每一錠劑)

薄膜衣(總共12.0毫克)

(1) Opadry II 85F18422，白色-部分1(COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422，白色-部分2(COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422，白色-部分3(COLORCON)

6. 投予對血漿 DPP-IV 活性之影響

用 56 位剛診斷之 II 型糖尿病患者實施利用 3 劑量水平之化合物 I 進行的雙盲、以安慰劑為對照、重複劑量的多中心研究。將患者隨機分配在 1 至 4 個治療組(化合物 I 劑量為 25 毫克/日、100 毫克/日或 400 毫克/日或安慰劑膠囊)。向患者投予 14 天化合物 I。在第 6 天、第 16 天、第 17 天及第 21 天收集血液樣品以基於第 -1 天至第 14 天之平均 4 小時餐後血漿葡萄糖(Cavg)變化來分析功效。二級效力終點包括平均 4 小時餐後果糖胺及糖基化血紅蛋白(HbA_{1c})。在每次研究檢查時收集數據。DPPIV 活性之抑制亦使用對人類血漿樣品有效之分析測定。

(a) 投予化合物 I 對降低血漿葡萄糖之影響

初始功效分析係基於第 -1 天至第 14 天之平均 4 小時餐後葡萄糖濃度(Cavg)變化。表 1 提供歸納早餐後量測之初始效力終點之表格。用化合物 I 治療 14 天後，與安慰劑比較所有化合物 I 組之早餐後 4 小時餐後葡萄糖濃度(Cavg B)相對於基線顯著降低。用化合物 I 治療 14 天產生之平均降低在 25 毫克、100 毫克及 400 毫克化合物 I 組中分別為 33 毫克/分升、37 毫克/分升及 66 毫克/分升之 Cavg B。在以百分比計算時，在 25 毫克、100 毫克及 400 毫克化合物 I 組中觀察到之平均降低分別為 15%、17% 及 24%。

(b) 投予化合物I對糖基化血紅蛋白(HbA_{1c})之影響

表2提供根據治療及時間點歸納之HbA_{1c}結果之表格。在所有化合物I組中14天治療後HbA_{1c}之平均值相對於基線均降低。在每一化合物I組中相對於基線之變化與安慰劑顯著不同(對於25毫克、100毫克及400毫克化合物I組分別為 $P=0.044$ 、 $P<0.001$ 、及 $P=0.018$)，對於所有化合物I治療組合之相對於基線的變化亦如此($P=0.002$)。接受100毫克劑量之化合物I組中相對於安慰劑之差異最大。

(c) 投予化合物I對快速果糖胺血液濃度之影響

表3提供根據治療及時間點歸納快速果糖胺結果之表格。用化合物I以100毫克($P=0.001$)及400毫克($P=0.010$)之劑量治療14天後與安慰劑相比快速果糖胺相對於基線顯著降低。在所有化合物I治療中組合之相對於基線之變化亦顯著不同於安慰劑($P=0.008$)。在100毫克化合物I組中相對於安慰劑之差異最大，與HbA_{1c}之分析一致。

表2 糖基化血紅蛋白 (HbA_{1c}) 之分析

時間點	安慰劑 (N = 11)	25毫克 (N = 15)	100毫克 (N = 14)	400毫克 (N = 16)	所有活性成份 (N = 45)
第-7天 n 平均值 (SD) 最小值, 最大值	11 7.74 (0.692) 6.6, 8.7	15 7.87 (1.750) 6.3, 11.1	14 7.65 (1.208) 6.5, 10.0	15 8.01 (1.398) 6.7, 10.9	44 7.85 (1.448) 6.3, 11.1
第15天, 實際情況 n 平均值 (SD) 最小值, 最大值	11 7.79 (0.991) 5.9, 9.1	14 7.76 (1.728) 6.1, 11.1	14 7.25 (1.145) 5.6, 9.8	13 7.82 (1.438) 6.5, 10.9	41 7.60 (1.444) 5.6, 11.1
第15天, 相對於 基線之變化 n 平均值 (SD) 最小值, 最大值	11 0.05 (0.364) -0.8, 0.4	14 -0.22 (0.316) -1.0, 0.4	14 -0.40 (0.302) -1.0, 0.0	13 -0.28 (0.292) -0.8, 0.1	41 -0.30 (0.306) -1.0, 0.4
與安慰劑相比之 相對於基線之變 化的差異 LS 平均值 (SE) P 值 ¹ P 值 ²	- - -	-0.27 (0.129) 0.044	-0.45 (0.128) <0.001	-0.32 (0.131) 0.018	-0.35 (0.108) 0.002

注意：單位為%

LS 平均值 = 來自 ANCOVA 之最小二乘平均值，第-7天之數值作為共變量。該模型包括治療效果、基線共變量及治療與基線共變量之間的相互作用。

¹P 值來自 ANCOVA 模型，活性成份劑量對安慰劑對照，未進行多重比較調整

²P 值來自 ANCOVA 模型，所有活性成份對安慰劑對照

表3 快速果糖胺之分析

時間點	安慰劑 (N = 11)	25毫克 (N = 15)	100毫克 (N = 14)	400毫克 (N = 16)	所有活性成份 (N = 45)
第-7天 n 平均值 (SD) 最小值, 最大值	11 313.8 (49.47) 247, 392	15 300.1 (73.58) 207, 420	14 289.6 (47.37) 212, 360	15 324.9 (73.90) 225, 463	44 305.2 (66.66) 207, 463
第15天, 實際情況 n 平均值 (SD) 最小值, 最大值	11 328.8 (68.27) 239, 459	14 310.7 (76.04) 208, 443	14 263.9 (42.05) 165, 351	13 312.6 (68.13) 233, 481	41 295.3 (66.12) 165, 481
第15天, 相對於基 線之變化 n 平均值 (SD) 最小值, 最大值	11 15.0 (22.78) -10, 67	14 6.3 (39.42) -76, 79	14 -25.6 (28.35) -83, 9	13 -19.9 (26.38) -74, 18	41 -12.9 (34.29) -83, 79
與安慰劑相比之相對 於基線之變化的差異 LS 平均值 (SE) P 值 ¹ P 值 ²	- - -	-9.6 (12.15) 0.433	-42.9 (12.24) 0.001	-33.2 (12.40) 0.010	-28.6 (10.23) 0.008

注意：單位為微克/公升

LS 平均值=來自 ANCOVA 之最小二乘平均值，第-7 天之數值作為共變量。該模型包括治療效果、基線共變量及治療與基線共變量之間的相互作用。

¹P 值來自 ANCOVA 模型，活性成份劑量對安慰劑對照，未進行多重比較調整

²P 值來自 ANCOVA 模型，所有活性成份對安慰劑對照

(d) 化合物 I 對血漿 DPP-IV 活性之抑制

圖 4 圖解說明投予化合物 I 對患者血漿 DPPIV 活性產生之觀察到的效果。如所見，投予單劑量化合物 I 後 DPPIV 活性之峰值抑制在所有化合物 I 劑量組中均超過 94%，其中達峰值抑制之中值時間範圍為 1 至 2 小時。每日投藥一次維持 14 天後，峰值抑制類似於在第 1 天觀察到之峰值抑制。因此，由圖 4 中所示數據可知，藉助以本文規定之劑量水平每日投予一次化合物 I，化合物 I 可有效用於其中需要降低患者血漿 DPPIV 活性 60% 以上 (視情況 70% 以上且視情況 80% 以上) 之疾病狀態。具體而言，在投予至少 25 毫克化合物 I 時，在投予後至少 6 小時、12 小時、18 小時且甚至 24 小

時之時間內，患者血漿 DPPIV 活性相對於基線會降低 60% 以上。

7. 與吡格列酮之聯合投予對糖基化血紅蛋白之影響

投予化合物 I 連同吡格列酮之影響藉助在小鼠中量測糖基化血紅蛋白水平來加以研究。將雄性 *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) 小鼠 (6 週齡，CLEA Japan (Tokyo, Japan)) 分為 4 組 (各組中 $n=8$)，包括 A 組至 D 組。A 組可自由接近 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。B 組可自由接近含有 0.03% (w/w) 化合物 I 苯甲酸鹽之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。B 組中化合物 I 之劑量經計算為 76.4 ± 8.0 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日。C 組可自由接近含有 0.0075% (w/w) 吡格列酮鹽酸鹽之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。C 組中吡格列酮之劑量經計算為 15.4 ± 1.5 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日。D 組可自由接近含有 0.03% (w/w) 化合物 I 苯甲酸鹽以及 0.0075% (w/w) 吡格列酮鹽酸鹽之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。D 組中化合物 I 及吡格列酮之劑量經計算分別為 56.5 ± 3.1 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日及 14.1 ± 0.8 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日。在投予粉末食物之 21 天期間，在上述 4 組中投予之粉末食物量沒有顯著差異。投予 21 天粉末食物後，藉由毛細吸管在進食條件下採集來自小鼠眶靜脈之血液樣品，並藉由基於 HPLC 之方法使用 TOSOH 自動 GHb 分析儀 HLC-723 G7 (TOSOH, Japan) 量測糖基化血紅蛋白水平。

結果示於表 4 中。表中數值表示平均值 ($n=8$) \pm 標準偏

差。

表 4

組	糖基化血紅蛋白(%)
A組(對照)	6.2 ± 0.4
B組(化合物I)	5.8 ± 0.5
C組(吡格列酮)	5.0 ± 0.7
D組(化合物I + 吡格列酮)	4.1 ± 0.6

如表 4 中所示，化合物 I 與吡格列酮之組合顯示出極佳之降低糖基化血紅蛋白水平之作用。

8. 與伏格列波糖之聯合投予對血漿葡萄糖之影響

藉由在小鼠中量測血漿葡萄糖水平對投予化合物 I 連同伏格列波糖之作用加以研究。將雄性 *db/db* (BKS.Cg-*+Lepr^{db}/+Lepr^{db}*) 小鼠 (6 週齡, CLEA Japan (Tokyo, Japan)) 分為 4 組 (各組中 $n=6$) 包括 A 組至 D 組。A 組可自由接近 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。B 組可自由接近含有 0.03% (w/w) 化合物 I 苯甲酸鹽之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。B 組中化合物 I 之劑量經計算為 72.8 ± 1.8 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日。C 組可自由接近含有 0.001% (w/w) 伏格列波糖之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。C 組中伏格列波糖之劑量經計算為 1.8 ± 0.1 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日。D 組可自由接近含有 0.03% (w/w) 化合物 I 苯甲酸鹽以及 0.001% (w/w) 伏格列波糖之 CE-2 粉末食物 (CLEA Japan)，持續 21 天。D 組中化合物 I 及伏格列波糖之劑量經計算分別為 53.8 ± 3.7 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日及 1.8 ± 0.1 (平均值 \pm SD) 毫克/公斤體重/日。

日。在投予粉末食物之21天期間，在上述4組中投予之粉末食物量沒有顯著差異。投予21天粉末食物後，藉由毛細吸管在進食條件下採集來自小鼠眶靜脈之血液樣品，並藉助自動分析儀7080(Hitachi, Japan)量測血漿葡萄糖水平。

結果如表5所示。表中數值表示平均值(n=6)±標準偏差。

表5

組	血漿葡萄糖(毫克/分升)
A組(對照)	398.7±10.5
D組(化合物I+ 伏格列波糖)	153.5±18.5

如表5中所示，化合物I與伏格列波糖之組合顯示出極佳之降低血漿葡萄糖水平之作用。

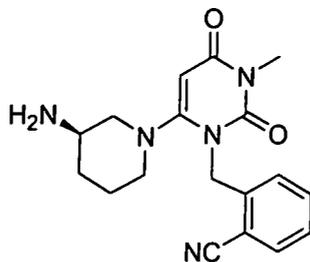
熟習此項技術者會瞭解，可對本發明化合物、組合、套組及方法做各種修改及改動，此並未背離本發明精神及範疇。因此，若此等修改及改變屬於隨附申請專利範圍及其等效物範疇內，則本發明意欲涵蓋該等修改及改變。

【圖式簡單說明】

圖1圖解說明投予化合物I對患者血漿DPPIV活性產生之觀察到的效果。(在剛剛診斷之II型糖尿病患者群體中，每日一次口服投予化合物I14天後之DPPIV抑制)

十、申請專利範圍：

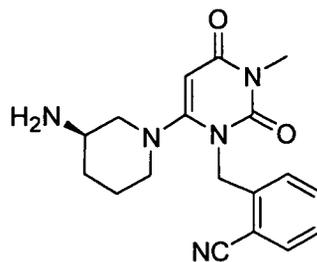
1. 一種以單劑型形式調配之醫藥組合物，其中該單劑型包含5毫克至250毫克具有下式之化合物I：



2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含10毫克至200毫克之化合物I。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含10毫克至150毫克之化合物I。
4. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含10毫克至100毫克之化合物I。
5. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含10毫克之化合物I。
6. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含12.5毫克之化合物I。
7. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含20毫克之化合物I。
8. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含25毫克之化合物I。
9. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含50毫克之化合物I。
10. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含75毫克之

化合物I。

11. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型包含100毫克之化合物I。
12. 如請求項1之醫藥組合物，其中該單劑型進一步包含化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物。
13. 一種以單劑型形式調配之醫藥組合物，其中該單劑型包含具有下式之化合物I：



及化合物I以外的一或多種抗糖尿病化合物。

14. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含選自由下列組成之群的一或多種抗糖尿病化合物：胰島素傳訊途徑調節劑、影響失調之肝葡萄糖產生的化合物、胰島素敏感性增強劑及胰島素分泌增強劑。
15. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含一或多種選自由下列組成之群的抗糖尿病化合物：蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑、麩胺醯胺-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶抑制劑、糖原磷酸化酶抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑、磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶抑制劑、 α -葡糖苷酶抑制劑、胃排空抑制劑、葡萄糖激酶激活劑、GLP-1受體激動劑、GLP-2受體激動

劑、UCP調節劑、RXR調節劑、GSK-3抑制劑、PPAR調節劑、胰島素及 α_2 -腎上腺素能拮抗劑。

16. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含選自由下列組成之群的一或多種抗糖尿病化合物：
GSK-3抑制劑、類視色素X受體激動劑、 β -3 AR激動劑、UCP調節劑、抗糖尿病噻唑啉二酮類、非格列酮型PPAR γ 激動劑、雙重PPAR γ /PPAR α 激動劑、抗糖尿病含鈣化合物及雙胍類。
17. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含一或多種選自由下列組成之群的抗糖尿病化合物：
(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代-丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基)-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苄基)-噻唑啉-2,4-二酮、5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮，雙{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑啉基)-甲基]苯基}甲烷、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]-苄基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苄基]-噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基}-5-苯基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基}-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-

(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-([2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基)噻唑啉-2,4-二酮及5-(2,4-二氧代噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苄醯胺，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。

18. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含二甲雙胍，包括任何其醫藥上可接受之鹽。
19. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含磺醯脲衍生物。
20. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含選自由下列組成之群的一或多種抗糖尿病化合物：格列帕特、優降糖、格列本脲、乙醯苯磺醯環己脲、佑爾康特泌胰、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、胺磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、甲磺環己脲、格列美脲及甲磺吡脲，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。
21. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含選自由下列組成之群的一或多種抗糖尿病化合物：腸促胰島素激素或其模擬物、 β -細胞咪唑啉受體拮抗劑及短效胰島素促分泌素。
22. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含胰島素。
23. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含一或多種GLP-1激動劑。
24. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型

包含一或多種GLP-2激動劑。

25. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含艾塞那肽(exenatide)。
26. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含選自由下列組成之群的一或多種抗糖尿病化合物：瑞格列奈、米格列奈及那格列奈，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。
27. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含一或多種 α -葡糖苷酶抑制劑。
28. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含選自由下列組成之群的一或多種抗糖尿病化合物：阿卡波糖、伏格列波糖及米格列醇，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。
29. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含羅西格列酮，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。
30. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含吡格列酮，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。
31. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含二甲雙胍及吡格列酮，並包括任何其醫藥上可接受之鹽。
32. 如請求項30之醫藥組合物，其中該吡格列酮包含吡格列酮氫氯酸鹽。
33. 如請求項31之醫藥組合物，其中該吡格列酮包含吡格列酮氫氯酸鹽。

34. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型適於口服投予。
35. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型係適於口服投予之固體調配物。
36. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型係適於口服投予之錠劑或膠囊。
37. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該單劑型包含適於口服投予之延長釋放型調配物。
38. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該化合物I係以游離鹼形式存在於該醫藥組合物中。
39. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該化合物I係以醫藥上可接受之鹽形式存在於該醫藥組合物中。
40. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該化合物I係以苯甲酸鹽形式存在於該醫藥組合物中。
41. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該化合物I係以甲苯磺酸鹽形式存在於該醫藥組合物中。
42. 如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中該化合物I係以氫氯酸鹽形式存在於該醫藥組合物中。
43. 一種套組，其包括：
 - 如請求項1至42中任一項之多劑量之醫藥組合物；及
 - 包括一或多種選自由下列組成之群之資訊形式的使用說明：指示欲對其投予該醫藥組合物之疾病狀態、該醫藥組合物之儲存資訊、投藥資訊及有關如何投予該醫藥組合物之使用說明。

44. 一種製品，其包括：

如請求項1至42中任一項之多劑量之醫藥組合物；及
封裝材料。

45. 如請求項44之製品，其中該封裝材料包括容納該多劑量
之醫藥組合物的容器。

46. 如請求項45之製品，其中該容器包含指示一或多種由下
列組成之群之成員的標籤：欲對其投予該化合物之疾病
狀態、儲存資訊、投藥資訊及/或有關如何投予該組合物
之使用說明。

47. 一種如請求項1至42中任一項之醫藥組合物與化合物I以
外的一或多種抗糖尿病化合物之組合之用途，其係用於
製造治療由DPP-IV媒介之病症之藥物。

48. 一種2-[[6-[(3R)-3-胺基-1-六氫吡啶基]-3,4-二氫-3-甲基-
2,4-二氧代-1(2H)-嘓啶基]甲基]-苄腈(化合物I)之用途，
其係用於製造治療I型或II型糖尿病疾病之口服醫藥組合
物，其中該醫藥組合物包含治療上有效量之化合物I，使
得其中化合物I之日劑量介於5毫克與250毫克之間。

96年03月12日修訂第幾頁

十一、圖式：

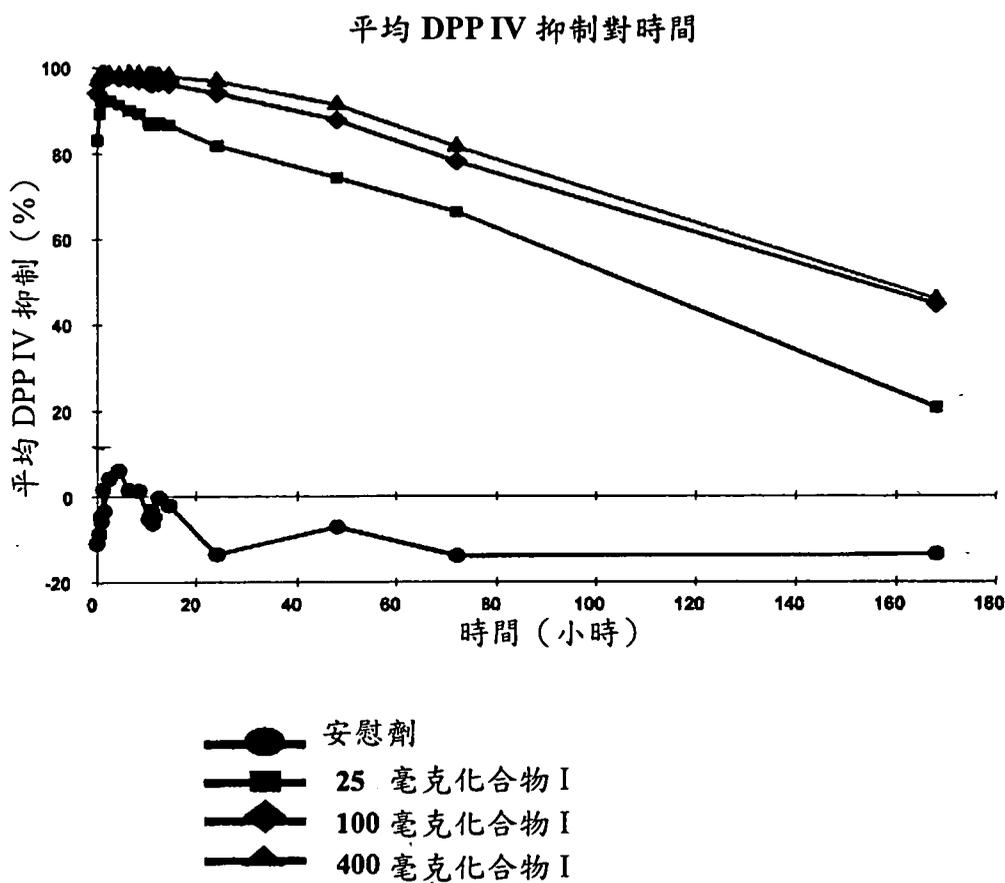


圖 1