

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680045891.6

[51] Int. Cl.

A61K 38/22 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 11 日

[11] 公开号 CN 101365476A

[51] Int. Cl. (续)

C07K 14/595 (2006.01)

C12N 9/48 (2006.01)

[22] 申请日 2006.10.6

[21] 申请号 200680045891.6

[30] 优先权

[32] 2005.10.7 [33] US [31] 60/724,919

[86] 国际申请 PCT/CA2006/001644 2006.10.6

[87] 国际公布 WO2007/041833 英 2007.4.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.6.5

[71] 申请人 瓦拉塔药品公司

地址 加拿大安大略省

[72] 发明人 A·克鲁茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘冬 黄可峻

权利要求书 7 页 说明书 74 页 序列表 3 页

[54] 发明名称

DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的联合使用

[57] 摘要

本发明涉及用于预防和/或治疗病症和/或疾病的组合物、缀合物和方法，其中包含有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合在业已证实 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物具有疗效的病症和/或疾病的预防和/或治疗中提供有益效果，特别是持久的有益效果，所述病症和/或疾病包括但不限于糖尿病、高血压、慢性心力衰竭、液体潴留状态、肥胖症、代谢综合征以及相关的疾病和障碍。可以对 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合作出选择，以提供出乎意料的相加效应或协同效应。

1. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 所述药物组合物呈为受试者提供约正常血糖水平的形式, 或者包含的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的剂量为受试者提供约正常血糖水平。

3. 权利要求 1 或 2 的药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物, 呈用于有需要的受试者的慢性或急性治疗的形式。

4. 权利要求 1、2 或 3 的药物组合物, 其中相对于不给予胃泌素化合物和/或 DPP-IV 抑制剂时糖尿病受试者的胰岛素需求, 所述治疗有效量足以降低所述受试者的胰岛素需求。

5. 前述权利要求中任一项的药物组合物, 其中所述治疗有效量足以将胰腺胰岛素水平提高至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%或 50%。

6. 前述权利要求中任一项的药物组合物, 其中所述治疗有效量相对于单独给予用于治疗糖尿病的每种化合物的量为次优的。

7. 前述权利要求中任一项的药物组合物, 其中对 DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物的比率作出选择, 以增大 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物的活性。

8. 权利要求 7 的药物组合物, 其中 DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物的比率约为 1:1 至 1:110、1:1 至 1:100、1:1 至 1:75、1:1 至 1:50、1:1 至 1:25、1:1 至 1:10、1:1 至 1:5 和 1:1。

9. 权利要求 7 的药物组合物, 其中胃泌素化合物与 DPP-IV 抑制剂的比率约为 1:1 至 1:110、1:1 至 1:100、1:1 至 1:75、1:1 至 1:50、1:1 至 1:25、1:1 至 1:10 和 1:1 至 1:5。

10. 前述权利要求中任一项的药物组合物, 其中所述 DPP-IV 抑

制剂以介于约 1:1.5 至 1:150 之间、优选介于 1:2 至 1:50 之间的治疗有效重量比率与胃泌素化合物组合使用。

11. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物以比治疗糖尿病所需要的每种化合物单用的剂量低至少约 1.1 至 1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍存在。

12. 前述权利要求中任一项的药物组合物，所述药物组合物包含相加量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物以及药学可接受的赋形剂、载体或媒介物。

13. 前述权利要求中任一项的药物组合物，所述药物组合物包含协同有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物以及药学可接受的赋形剂、载体或媒介物。

14. 前述权利要求中任一项的药物组合物，所述药物组合物提供有益效果，其中所述有益效果为以下的一种或多种效果：缓解或消除胰岛炎症、减缓疾病进展、提高存活率或减轻疾病或病症的症状。

15. 权利要求 14 的药物组合物，其中所述有益效果是在治疗终止后持续一段长时间的持久的有益效果。

16. 权利要求 15 的药物组合物，其中所述有益效果在治疗后持续至少约 2 周、4 周、5 周、6 周或 10 周、2-4 周、2-8 周、2-12 周、2-24 周、2 周至 12 个月以及 2 周至 18 个月。

17. 权利要求 15 的药物组合物，其中所述持久的有益效果可表现为在治疗后 C 肽产生增加、胰腺胰岛素产生增加和/或持续一段长时间血糖接近正常水平或处于较低水平。

18. 权利要求 1-17 中任一项的药物组合物，所述药物组合物提供有益效果，其中所述有益效果为血糖水平降低至少约 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述血糖水平降低达治疗后至少 2 周、4 周、6 周、8 周或 10 周、2-4 周、2-6 周、2-8 周、2-12 周、2-24 周、2 周至 12 个月或 2 周至 18 个月的一段时间。

20. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述胃泌素化合物是胃泌素 71 [SEQ ID NO. 5]、胃泌素 52 [SEQ ID NO. 6]、胃泌素 34 (大胃泌素) [SEQ ID NO. 1 或 2]、胃泌素 17 (小胃泌素) [SEQ ID NO. 3 或 14]、胃泌素 14 [SEQ ID NO. 7]、胃泌素 8、胃泌素 6 [SEQ ID NO. 8 或 9]、五肽胃泌素或四肽胃泌素。

21. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述胃泌素化合物为式 Z-Ym-Xn-AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6 的化合物，其中 AA1 为 Tyr 或 Phe，AA2 为 Gly、Ala 或 Ser，AA3 为 Trp、Val 或 Ile，AA4 为 Met 或 Leu，AA5 为 Asp 或 Glu，AA6 为任选地酰胺化的 Phe 或 Tyr；Z 为任选的载体，优选为聚合物，更优选为蛋白；Ym 为任选的间隔区，包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基，包括但不限于丝氨酸和丙氨酸，以及 X 为 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 或 SEQ ID NO. 3 或 4 的残基 1-11 的任意连续部分，优选地，AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe 或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe。

22. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述胃泌素化合物是胃泌素 17 或其类似物和衍生物。

23. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述胃泌素化合物是具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素 I [SEQ ID NO. 4]。

24. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述胃泌素化合物是胃泌素 34 或其类似物和衍生物。

25. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述胃泌素化合物是在第 32 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的合成人胃泌素 34 [SEQ ID NO. 1 或 2]。

26. 前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述 DPP-IV 抑制剂选自在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂，优选为西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氟

基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰噻唑烷、L-苏-异亮氨酰吡咯烷或L-别-异亮氨酰吡咯烷。

27. 前述权利要求中任一项的药物组合物, 其中所述 DPP-IV 抑制剂是西格列汀、维格列汀、PSN9301 或沙格列汀。

28. 一种治疗或预防受试者的疾病的方法, 所述方法包括给予所述受试者治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或前述任一前述权利要求的药物组合物, 以产生有益效果。

29. 权利要求 28 的方法, 其中所述有益效果是持久的有益效果。

30. 权利要求 29 的方法, 其中所述持久的有益效果是血糖水平降低达治疗后至少 2 周、4 周、6 周、8 周或 10 周、2-4 周、2-6 周、2-8 周、2-12 周、2-24 周、2 周至 12 个月或 2 周至 18 个月的一段时间。

31. 前述权利要求中任一项的方法, 其中治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物在给予受试者前组合。

32. 前述权利要求中任一项的方法, 其中治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物序贯给予受试者。

33. 前述权利要求中任一项的方法, 其中 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的治疗有效量是协同有效量。

34. 一种治疗疾病的方法, 所述方法包括将 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或任一前述权利要求的组合物和大量细胞一起给予有需要的受试者, 由此产生有益效果、优选持久的有益效果。

35. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述疾病是与 DPP-IV 相关的疾病, 优选为糖尿病、葡萄糖耐量减低、炎症肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖症和/或代谢综合征或 B 细胞保护。

36. 权利要求 35 的方法, 其中所述疾病是糖尿病。

37. 权利要求 36 的方法, 其中所述疾病是 I 型糖尿病。

38. 权利要求 36 的方法, 其中所述疾病是 II 型糖尿病。

39. 一种用于诱导受试者的胰岛新生的方法, 所述方法包括使胰岛前体细胞与足以增加受试者的胰岛前体细胞增殖并由此诱导胰岛

新生的量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或任一前述权利要求的组合物接触。

40. 一种用于将干细胞扩增并分化为胰岛素分泌细胞的方法，所述方法包括使所述干细胞与有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或任一前述权利要求的组合物接触。

41. 一种在受试者中增加、保持或降低胰岛素分泌的损失率、 β 细胞功能的损失率或 β -细胞数量和/或大小的损失率的方法，所述方法包括将治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物给予有需要的受试者。

42. 一种治疗在受试者中因增加、保持或降低胰岛素分泌的损失率、 β 细胞功能的损失率或 β -细胞数量和/或大小的损失率而受益的疾病的方法，所述方法包括将治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物给予有需要的受试者。

43. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述胃泌素化合物是胃泌素 71 [SEQ ID NO. 5]、胃泌素 52 [SEQ ID NO. 6]、胃泌素 34 (大胃泌素) [SEQ ID NO. 1 或 2]、胃泌素 17 (小胃泌素) [SEQ ID NO. 3 或 14]、胃泌素 14 [SEQ ID NO. 7]、胃泌素 8、胃泌素 6 [SEQ ID NO. 8 或 9]、五肽胃泌素或四肽胃泌素。

44. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述胃泌素化合物为式 Z-Ym-Xn-AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6 的化合物，其中 AA1 为 Tyr 或 Phe，AA2 为 Gly、Ala 或 Ser，AA3 为 Trp、Val 或 Ile，AA4 为 Met 或 Leu，AA5 为 Asp 或 Glu，AA6 为任选地酰胺化的 Phe 或 Tyr；Z 为任选的载体，优选为聚合物，更优选为蛋白；Ym 为任选的间隔区，包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基，包括但不限于丝氨酸和丙氨酸，以及 X 为 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 或 SEQ ID NO. 3 或 4 的残基 1-11 的任意连续部分，优选地，AA1-AA2-AA3-AA4-AA5-AA6 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe 或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe。

45. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述胃泌素化合物是胃泌素 17 或其类似物和衍生物。

46. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述胃泌素化合物是具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素 I [SEQ ID NO. 4]。

47. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述胃泌素化合物是胃泌素 34 或其类似物和衍生物。

48. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述胃泌素化合物是在第 32 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的合成人胃泌素 34 [SEQ ID NO. 1 或 2]。

49. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述 DPP-IV 抑制剂选自在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂, 优选为西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰噻唑烷、L-苏-异亮氨酰吡咯烷或 L-别-异亮氨酰吡咯烷。

50. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述 DPP-IV 抑制剂是西格列汀、维格列汀、PSN9301 或沙格列汀。

51. 包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的组合的组合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途。

52. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述疾病是与 DPP-IV 相关的疾病, 优选为糖尿病、葡萄糖耐量减低、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖症和/或代谢综合征或 B 细胞保护。

53. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述疾病是 I 型糖尿病。

54. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述疾病是 II 型糖尿病。

55. 前述权利要求中任一项的用途, 其中所述胃泌素化合物是胃泌素 71 [SEQ ID NO. 5]、胃泌素 52 [SEQ ID NO. 6]、胃泌素 34 (大胃泌素) [SEQ ID NO. 1 或 2]、胃泌素 17 (小胃泌素) [SEQ ID NO. 3 或 14]、胃泌素 14 [SEQ ID NO. 7]、胃泌素 8、胃泌素 6 [SEQ ID NO. 8]

或 9]、五肽胃泌素或四肽胃泌素。

56. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述胃泌素化合物是胃泌素 17 或其类似物和衍生物。

57. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述胃泌素化合物是具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素 I [SEQ ID NO. 4]。

58. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述胃泌素化合物是胃泌素 34 或其类似物和衍生物。

59. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述胃泌素化合物是在第 32 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的合成人胃泌素 34 [SEQ ID NO. 1 或 2]。

60. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述 DPP-IV 抑制剂选自在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂，特别是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰噻唑烷、L-苏-异亮氨酰吡咯烷或 L-别-异亮氨酰吡咯烷。

61. 前述权利要求中任一项的用途，其中所述 DPP-IV 抑制剂是西格列汀、维格列汀、PSN9301 或沙格列汀。

62. 在任一前述权利要求中要求保护的组合物或缀合物的药盒形式。

DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的联合使用

发明领域

总的来讲, 本发明涉及包含二肽基肽酶-IV (DPP-IV)抑制剂和胃泌素化合物的组合物、缀合物和方法, 以及它们的应用。具体地说, 本发明涉及包含 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合(例如组合的制剂或药物组合物), 该组合同时、单独或序贯使用, 尤其是在 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物具有疗效的病症的预防、进展延迟或治疗中; 此组合用于制备药物组合物的应用, 所述药物组合物用于所述病症的预防、进展延迟或治疗; 以及所述病症的预防、进展延迟或治疗的方法。

发明背景

非胰岛素依赖性糖尿病或(2 型糖尿病)的特征在于增加的外周胰岛素抵抗和异常的胰岛素分泌。已知葡萄糖、氨基酸和胃肠肽刺激胰岛素分泌。二肽基肽酶-IV (DPP-IV)酶的抑制剂作为可用于治疗糖尿病、尤其是 2 型糖尿病的药物正处于研究之中。DPP-IV 通过使肠降血糖素如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和抑胃肽(GIP)失活而在体内起作用。GLP-1 和 GIP 在摄入食物时产生, 并刺激胰岛素的产生。DPP-IV 的抑制导致肠降血糖素的失活下降, 使得肠降血糖素刺激胰岛素的有效性增加。DPP-IV 的抑制由此导致受试者体内的血清胰岛素水平升高。

发明概述

本文公开了用于预防和/或治疗 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物具有疗效的病症和/或疾病的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合, 所

述病症和/或疾病包括但不限于糖尿病,更具体地说是 II 型糖尿病,葡萄糖耐量减低(IGT)的病症、空腹血浆葡萄糖减低的病症、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、高血压、慢性心力衰竭、液体潴留状态、肥胖症、代谢综合征肥胖、血脂异常、骨质疏松症以及相关的疾病和障碍。可以对 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合作出选择,以提供相加效应或强于相加效应,即协同效应。

本发明的治疗策略涉及使用创新的化合物组合改变多种病理生理过程,所述化合物具有截然不同的互补、相加或协同作用机制,以对本文公开的病症和/或疾病提供安全有效的治疗。包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的组合物、缀合物或方法利用不同机制来达到最大疗效,可改善对治疗的耐受性,并降低了可由较高剂量或长期单一疗法(即采用每种化合物单用的疗法)导致的副作用风险。本发明的组合物、缀合物或方法可容许使用较低剂量的一种或两种化合物,减少了每种化合物的不利毒性作用。次优剂量可提供增加的安全界限,也可降低实现预防和治疗所需的药物成本。在本发明某些方面中,单一组合剂量单位的便利性增加可使顺应性增强。组合物、缀合物或联合疗法的其它优势可包括对降解和代谢更高的稳定性、更长的持续作用时间和/或特别在特别低的剂量下更长的持续作用时间或有效性。

概括地说,本发明涉及用于预防和/或治疗病症和/或疾病并且包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的组合物、缀合物和方法。

一方面,本发明涉及用于预防和/或治疗本文公开的病症和/或疾病的组合物、缀合物和方法,所述组合物、缀合物和方法包含治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物,提供一种或多种有益效果。

一方面,本发明涉及用于在接受胰岛素的受试者中预防和/或治疗病症和/或疾病的组合物、缀合物和方法,所述组合物、缀合物和方法

包含治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物，提供一种或多种有益效果。

本发明的组合物、缀合物或方法在治疗或治疗终止后可提供有益效果，尤其是持久的有益效果。与 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物单用相比，有益效果可通过增加的 C 肽产生、胰腺胰岛素产生增加和/或接近正常的血糖水平得到证实。

一方面，本发明涉及组合物，优选药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物。另一方面，本发明提供包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的药物组合物，在治疗后提供有益效果，优选持久的有益效果。药物组合物可任选地包含药学上可接受的载体(carrier)、赋形剂(excipient)或媒介物(vehicle)。

另一方面，本发明涉及组合，例如组合的制剂或药物组合物，其包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物，以及至少一种另外的药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

本发明还涉及在独立容器中的药物组合物，其用于同时给药或序贯给药，以优选提供有益效果，更优选地提供持久的有益效果，所述药物组合物包含 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物这二者，任选地加上药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

本发明还涉及缀合物，其包含与胃泌素化合物相互作用或连接的 DPP-IV 抑制剂，优选提供有益效果，更优选提供持久的有益效果。

一方面，本发明涉及有效成分共同具有互补和/或协同作用的药物组合，其用于治疗糖尿病，尤其是 I 型糖尿病。

一方面，本发明涉及有效成分共同具有互补和/或协同作用的药物组合，其用于治疗糖尿病，尤其是 II 型糖尿病。

本发明还涉及制备本发明的组合物和缀合物的方法，其产生优选具有有益效果、更优选具有持久的有益效果的组合物和缀合物。

在本发明的一方面，提供制备 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的

稳定药物组合物的方法，所述药物组合物在治疗后优选适于提供有益效果，更优选适于提供持久的有益效果，该方法包括制备包含 DPP-IV 抑制剂、胃泌素化合物和优选在物理上有效稳定 DPP-IV 抑制剂的药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物的组合物。

在本发明的另一方面，提供制备 DPP-IV 抑制剂的稳定药物组合物的方法，该方法包括混合 DPP-IV 抑制剂、胃泌素化合物和在物理上有效稳定 DPP-IV 抑制剂的药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物，优选适于提供有益效果，更优选提供持久的有益效果。

本发明涉及用于在受试者中预防和/或治疗本文讨论的病症和/或疾病的联合治疗，包括给予受试者治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物，以优选提供有益效果。一方面，本发明提供在治疗后提供持久有益效果的联合治疗或干预。

本发明还涉及本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物在预防和/或改善疾病严重性、疾病症状和/或本文描述的病症和/或疾病的周期性复发中的应用。本发明还涉及使用本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物在受试者中进行疾病和/或病症的预防和/或治疗。

一方面，本发明提供用于在受试者中预防和/或干预本文讨论的病症和/或疾病的方法，该方法包括给予本发明的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物、组合物或缀合物。DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物可以直接给予受试者，或者与细胞(例如干细胞或祖细胞)接触后再给予受试者。

在某些方面，本发明提供用于在受试者的病症和/或疾病、尤其是糖尿病和相关疾病、障碍或病症的治疗中增强胃泌素化合物的方法，该方法包括联合给予受试者至少一种胃泌素化合物和至少一种 DPP-IV 抑制剂。

在某些方面，本发明提供用于在受试者的病症和/或疾病、尤其是糖尿病和相关疾病、障碍或病症的治疗中增强 DPP-IV 抑制剂的方法，

该方法包括联合给予受试者至少一种胃泌素化合物和至少一种 DPP-IV 抑制剂中的一种或两种。

在其它方面,本发明提供用于在受试者中预防和/或干预本文讨论的病症和/或疾病的方法,该方法包括给予有需要的受试者至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物,以提供有益效果。

另一方面,本发明提供用于在受试者中预防和/或干预本文讨论的病症和/或疾病的方法,该方法包括联合给予有需要的受试者至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物。

在具体的方面,本发明涉及在受试者中诱导胰岛新生,包括使胰岛前体细胞接触足量的本发明 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物,以增加受试者的胰岛前体细胞增殖,由此诱导胰岛新生。

另一方面,本发明涉及在有需要的患者中治疗糖尿病、尤其是 II 型糖尿病的方法,该方法给予足量的胃泌素化合物和 DPP-IV 抑制剂或包含胃泌素化合物和 DPP-IV 抑制剂的组合物,以实现将患者的胰岛前体细胞分化为成熟的胰岛素分泌细胞和/或刺激现有胰岛细胞中的胰岛素合成。

在一个实施方案中,本发明涉及在受试者中增加、保持或降低胰岛素分泌的损失率的方法,该方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及在受试者中增加、保持或降低 β 细胞功能的损失率的方法,该方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

在另一个实施方案中,本发明涉及在受试者中增加、保持或降低 β 细胞数量和/或大小的损失率的方法,该方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

在一个实施方案中,本发明涉及受试者中因增加、保持或降低胰岛素分泌的损失率而受益的疾病的治疗,该治疗包括给予有需要的受

试者治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

在一个实施方案中，本发明涉及受试者中因增加、保持或降低 β 细胞功能的损失率而受益的疾病的治疗，该治疗包括给予有需要的受试者治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

在一个实施方案中，本发明涉及受试者中因增加、保持或降低 β 细胞数量和/或大小的损失率而受益的疾病的治疗，该治疗包括给予有需要的受试者治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

本发明提供使用本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物处理细胞的方法。具体地说，本发明涉及用于将干细胞或祖细胞扩增并分化为胰岛素分泌细胞、增强胰岛素分泌细胞的增殖和/或维持胰岛细胞或前体细胞的方法。可使培养的或受试者体内的细胞与 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物接触。

一方面，提供用于治疗病症和/或疾病的方法，该方法包括给予有需要的受试者本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物及大量细胞，优选由此产生有益效果，更优选产生持久的有益效果。在一个实施方案中，所述化合物/组合物/缀合物全身用药。

另一方面，本发明提供用于治疗患有本文讨论的病症和/或疾病的受试者的方法，该方法包括使大量细胞离体接触本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物，任选地培养细胞，再将细胞给予有需要的受试者。

在本发明的特定方面，还如下提供在有需要的患者中治疗糖尿病的方法和组合物：将已在培养中接触足量的本发明的胃泌素化合物和 DPP-IV 或组合物或缀合物的胰腺胰岛细胞植入糖尿病患者体内，以增加胰岛中胰腺 β 细胞的数量；任选地可在移植前将胰腺 β 细胞群培养生长足够长的时间，以扩增 β 细胞群。

本发明还涉及包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的组合的组合物用于制备一种或多种预防和/或治疗病症和/或疾病的药物的应用。本发明还涉及 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物组合用于生产治疗病症和/或疾病的药物的应用。本发明还提供 DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物组合用于制备治疗病症和/或疾病的药物的应用。另外,本发明提供 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物组合用于制备增加、保留或减少胰岛素分泌损失、 β 细胞功能损失或 β 细胞数量和或大小的损失的药物的应用。

一方面,本发明涉及相加、互补或协同有效量的至少一种 DPP-IV 和至少一种胃泌素化合物用于制备预防或治疗病症和/或疾病的药物的应用。另一方面,本发明涉及 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物用于制备具有延长作用模式的药物的应用。另外,本发明还提供本发明的药物组合物和缀合物在制备预防和/或治疗病症和/或疾病的药物中的应用。所述药物在治疗后提供有益效果,优选提供持久的有益效果。

本发明还涉及本发明的组合或组合物用于受试者的美容治疗以便实现在美容上有益的体重减轻的应用,以及改善受试者的身体外观的方法。

本文描述的组合物或方法任选地可包括其它药物,例如抗糖尿病化合物、免疫抑制药、减肥药、抗糖尿病药、食欲调节药、抗高血压药以及用于治疗 and/或预防由病症和/或疾病产生或与病症和/或疾病相关的并发症的药物。在本发明的一方面,所述其它药物为 PPAR 化合物,治疗有效量的 PPAR 化合物单独给予,或与 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物一起给予。

由于本发明涉及包括可单独地或作为缀合物给予的活性剂组合的预防和/或治疗方法,因此本发明还提供药盒,其以药盒形式包含本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物以及药物组合物或缀合物。一方面,本发明提供促进本发明的组合物或药盒销售的方法,该方法包括组合物或药盒的给予与 β 增殖和/或胰岛新生有关的信息的公开发

布。

根据以下详述,本发明的这些和其它方面、特点以及优点对于本领域技术人员应当是显而易见的。

发明详述

术语

本文以端点述及的数值范围包括包含于该范围内的所有数值和小数(例如 1-5 包括 1、1.5、2、2.75、3、3.90、4 和 5)。还要理解的是,所有的数值及其小数都可被假定为用术语“约”修饰。

此外,还要理解的是,本文使用的术语前未加数词修饰时包括复数形式,除非上下文另有明确规定。因此,例如,所提到的“化合物”包括两种以上化合物的混合物。因此,本文使用的术语“DPP-IV 抑制剂”还可以指“一种或多种 DPP-IV 抑制剂”或“至少一种 DPP-IV 抑制剂”。本文使用的术语“胃泌素化合物”还可以指“一种或多种胃泌素化合物”或“至少一种胃泌素化合物”。

术语“约”是指在所提到的数值的 0.1-50%左右、5-50%左右或 10-40%左右,优选 10-20%左右,更优选 10%左右或 15%左右。

本文描述的选定化合物含有一个或多个不对称中心,并可产生对映体、非对映体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的其它立体异构体。因此,本发明包括所有这些可能的非对映体和对映体以及它们的外消旋和旋光纯形式。旋光性的(R)-和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文描述的化合物含有几何非对称中心时,除非另有规定,否则是指所述化合物包括 E 和 A 几何异构体这二者。所有的互变异构体也包括在本发明的范围内。

术语“受试者”、“个体”或“患者”是指包括诸如哺乳动物的温血动物的动物,其患有或疑似患有或易患有本文公开的病症和/或疾病。该术语优选指人。该术语还包括作为食用、运动用或作为宠物而饲养的驯养动物,包括马、牛、羊、家禽、鱼、猪、猫、狗和动物园

动物。本文用于受试者/个体/患者的方法涉及预防以及治疗应用。通常用于治疗的受试者包括易患、正患有或已患有本文讨论的病症和/或疾病的人。

术语“药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物”是指不干扰活性成分的有效性或活性且对于所给予的宿主无毒的介质。载体、赋形剂或媒介物包括稀释剂、粘合剂、胶粘剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂以及其他物质，例如为了制备特定组合物可能需要的吸附剂。这些介质和试剂针对活性物质的应用在本领域众所周知。在本发明的某些方面，选择稳定 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物的载体、赋形剂或媒介物。

“药学上可接受的盐”是指在药学上可接受的并具有需要的药理特性的盐。所述药学上可接受的盐是指适用于与受试者或患者的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等，而且具有合理的利益/风险比的那些盐。药学上可接受的盐描述于例如 S.M. Berge 等, *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1。适宜的盐包括在化合物中的酸性质子能够与无机或有机碱反应的情况下可形成的盐。适宜的无机盐包括与碱金属如钠和钾、镁、钙和铝形成的那些盐。适宜的有机盐包括与有机碱形成的那些盐，所述有机碱例如为胺碱，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。适宜的盐还包括与无机酸(例如盐酸和氢溴酸)和有机酸(例如乙酸、柠檬酸、马来酸以及烷烃磺酸和芳烃磺酸，例如甲磺酸和苯磺酸)形成的酸加成盐。当存在两个酸性基团时，药学上可接受的盐可为单酸单盐或二盐；同样，在存在两个以上的酸性基团时，这些基团中的一些或全部可成盐。

术语“预防和/或治疗”或“预防和/或干预”是指在病症和/或疾病发病前或后给予受试者生物活性剂。治疗可以短期或长期方式进行。具体地说，预防包括在本文讨论的病症和/或疾病临床发病之前控制和护理有所述病症和/或疾病发展风险的受试者。治疗或干预是指在诊断时或此后控制和护理受试者。预防、治疗或干预的目的在于抗击

病症和/或疾病，包括给予活性化合物，以阻止或延迟症状或并发症的发作，或缓解症状或并发症，或消除或部分消除病症和/或疾病。

“有益效果”是指 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或其组合物或缀合物的组合的效果不同于或大于任一种化合物单用的效果。有益效果包括良好的药理学和/或治疗效果，以及改善的药代动力学特性和/或生物活性。有益效果可以是互补效应、相加效应或协同效应。在本发明的优选实施方案中，有益效果包括但不限于以下效果：缓解或消除胰岛炎症、减缓疾病进展、提高存活率或者消除或部分消除病症和/或疾病。在更优选的实施方案中，有益效果是其中有益效果在治疗终止后持续一段长时间的“持久的有益效果”。在一个实施方案中，在治疗终止后一种或多种上述效果持续一段长时间。治疗后的有益效果可持续至少约 2 周、4 周、6 周、8 周、10 周、2-4 周、2-6 周、2-8 周、2-12 周、2-24 周、2 周-12 个月和 2 周-18 个月。有益效果所持续的时间可能与治疗持续时间和时间选择相关。受试者可连续治疗约 2-8 周、2-12 周、2-16 周、2 周-6 个月、2 周-12 个月，或定期治疗。持久的有益效果可表现为以下的一种或多种效果：C 肽产生增加、胰腺胰岛素产生增加、在治疗后的一段长时间内血糖接近正常水平或处于较低水平、 β 细胞产生增加和/或程序性细胞死亡(细胞凋亡)被抑制或受试者体内的胰岛素使用减少。

根据两种化合物联用的效果同每种化合物单用的效果相比的统计学分析，有益效果可以是统计学显著的效果。与每种化合物单用相比，两种化合物联用的“统计学显著的”或“显著不同的”效果或水平可表示为高于或低于标准的水平。在本发明的实施方案中，与每种化合物单用所获得的效果相比，该差异可为高或低 1.5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍或 6 倍。

DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的“相加效应(additive effect)”是指等于两种化合物单用效果之和的效应。

DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的“协同效应(synergistic effect)”

是指大于两种化合物单用效果之和所产生的相加效应的效应。

“联合治疗”、“联合疗法”和“联合给药”在本文可互换使用，是指同时给予被治疗患者的活性成分。在联合给药时，每种组分可同时给予，或在不同时间点按任何顺序序贯给予。因此，每种组分可以分别给予，但在时间上应足够接近，以提供所需效果，特别是有益的效果，更特别地是相加效应或协同效应。第一种化合物可按照另外包含用第二种化合物治疗的方案给予。在某些实施方案中，该术语是指在一年内给予患者 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物，包括分别给予两种药物，每种药物都含有一种化合物，以及同时给予，无论这两种化合物是组合在一种制剂中还是它们分别是两种单独的制剂。

“药物”是指适于给予患者药物活性化合物(例如 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物)的药物组合物。

“治疗有效量”涉及将产生一种或多种所需有益效果、优选一种或多种持久的有益效果的本发明的活性化合物(例如 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物)、组合物或缀合物的用量或剂量。与不进行治疗相比，“治疗有效量”可提供足以有效预防和/或治疗受试者的剂量。

“协同有效量”涉及将提供协同效应、特别是协同的有益效果的本发明的活性化合物(例如 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物)、组合物或缀合物的用量或剂量。

术语“互补作用”或“互补效应”是指一种、两种或更多种不同化合物的药理学作用，使得有可能经不同的药理学机制作用于相同的病理，例如至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的联合使用。

术语“加强”是指对应的药理学活性或治疗效果的增加。通过按照本发明联合给予其它组分加强本发明的组合或组合物的一种组分是指达到的效果大于用一种单独的组分达到的效果。

“次优用量(suboptimal dose)”或“次优剂量(suboptimal dosage)”是指活性化合物的用量或剂量，该用量或剂量小于该化合物在单一疗

法中使用时的最适用量或最适剂量。

术语“结合的”、“连接的”、“相互作用”或“作用于”是指分子间的任何物理结合。该术语优选指两个分子之间由于例如静电、疏水、离子、氢键相互作用或共价相互作用而产生的稳定结合。

在本案中，“DPP-IV 抑制剂”是二肽基肽酶-IV (DPP-IV)或丝氨酸肽酶家族的另一成员(包括静止细胞脯氨酸二肽酶 DPP8 和 DPP9)的拮抗剂。DPP-IV 抑制剂可表现出对 DPP IV 和功能相关酶的酶活性的抑制，例如 1-100%抑制，尤其是保留底物分子的作用，包括但不限于 GLP-1、GIP、肽组氨酸甲硫氨酸和其它类似分子。DPP IV 抑制剂可通过抑制涉及 GLP-1 完整性的酶间接影响 GLP-1 的水平(Hughes, T. 等, 2002, Am I Diabetes Assoc Abstract 272)。DPP-IV 抑制剂可为肽或非肽化合物；特别是 DPP-IV 抑制剂为非肽化合物。

术语“DPP-IV 抑制剂”还用于包括 DPP-IV 抑制剂的活性代谢物和前药，例如 DPP-IV 抑制剂的活性代谢物和前药。“代谢物”是指在 DPP-IV 抑制剂代谢时产生的 DPP-IV 抑制剂的活性衍生物。“前药”是指代谢为 DPP-IV 抑制剂或代谢为与 DPP-IV 抑制剂相同的代谢物的化合物。抑制剂还包括对应的立体异构体以及多晶型物，例如晶体改性物。

代表性的 DPP-IV 抑制剂见表 1。在所有情况下，DPP-IV 抑制剂都一般地和具体地公开于引用的专利文件或出版物。在表 1 (和其中引用的文件)中引用的专利文件和出版物中公开的任意物质都被潜在地视为可用作 DPP-IV 抑制剂，用于实施本发明。

DPP-IV 抑制剂的具体实例包括但不限于二肽衍生物或二肽模拟物，例如丙氨酸-吡咯烷(pyrrolidide)、异亮氨酸-噻唑烷(thiazolidide)以及假底物 N-缬氨酰脯氨酰,O-苯甲酰羟胺。

在本发明的具体方面，DPP-IV 抑制剂是西格列汀(Januvia®) [默克公司(Merck & Co.)]、维格列汀(LAF 237, Galvus®) [Novartis]、PSN9301、沙格列汀(Saxagliptin) (BMS-477118) [Bristol Myers Squibb]、

N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷、异亮氨酸噻唑烷(thiazolidide)、缬氨酸吡咯烷(purrolidide)、NVP-DPP738 (Novartis, Cambridge, MA)、P32/98 (Probiodrugs AG, Halle, Germany)、P93/01 (Probiodrugs)和 L-别-异亮氨酸基吡咯烷, 以及任选地在任何情况下的其药用盐, 参见美国专利第 6,001,155 号、WO 99/61431、WO 99/67278、WO 99/67279、DE 198 34 591、WO 97/40832、DE 196 16 486 C₂、WO 98/19998、WO 00/07617、WO 99/38501 和 WO 99/46272 以及 US20050222221。

用于本发明的组合、应用、方法和药盒的具体 DPP-IV 抑制剂是 1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基}乙酰基-2(S)-氰基-吡咯烷二盐酸(DPP728), 尤其为其二盐酸盐; (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷(维格列汀 Galvus®, LAF237); L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(按照 Probiodrugs 的化合物代码: P32/98); MK-0431; GSK23A; 西格列汀(Januvia®) [Merck&Co.]、沙格列汀 (BMS-477118) [Bristol Myers Squibb]; 3-(氨基甲基)-2-异丁基(isobutyl)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和 2-{[3-(氨基甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基}乙酰胺和任选地任何情况下的其药用盐。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂是西格列汀(Januvia®) [默克公司(Merck & Co.)]。

在本发明的一个方面, DPP-IV 抑制剂是缬氨酸-吡咯烷(pyrrolidide)。

在本发明的另一方面, DPP-IV 抑制剂是 3-(L-异亮氨酸基)噻唑烷(异亮氨酸-噻唑烷(thiazolidide))。

在本发明的另一方面, DPP-IV 抑制剂是 1-[2-[5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-(S)-吡咯烷(NVP-DPP728)。

在本发明的另一方面, DPP-IV 抑制剂是 3(R)-氨基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-

酮(MK-0431)。

在本发明的另一方面, DPP-IV 抑制剂是(1S,3S,5S)-2-[2(S)-氨基-2-(3-羟基金刚烷-1-基)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈(沙格列汀, BMS-477118)。

在本发明的另一方面, DPP-IV 抑制剂是[1-[2(S)-氨基-3-甲基丁酰基]吡咯烷-2(R)-基]硼酸(PT-100)。

在本发明的另一方面, DPP-IV 抑制剂是 GSK-823093、PSN-9301、T-6666、SYR-322、SYR-619、CR-14023、CR-14025、CR-14240、CR-13651、NNC-72-2138、NN-7201、PHX-1149、PHX-1004、SNT-189379、GRC-8087、PT-630、SK-0403、GSK-825964、TS-021、GRC-8200、GRC-8116 或 FE107542。

在本发明的一个方面, DPP-IV 抑制剂是(1-[β-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷(维格列汀, Galvus®, LAF237)。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂不是二肽衍生物。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂不是二肽模拟物。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂与缬氨酸-吡咯烷(pyrrolidide)不相同。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂与丙氨酸-吡咯烷(pyrrolidide)不相同。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂与 3-(L-异亮氨酰基)噻唑烷(异亮氨酸-噻唑烷(thiazolidide))不相同。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂与 N-缬氨酰丙基, O-苯甲酰羟胺不相同。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂与 1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷(NVP-DPP728)不相同。

在本发明的一方面, DPP-IV 抑制剂与 3(R)-氨基-1-[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-烷(MK-0431)不相同。

在本发明的一方面，DPP-IV 抑制剂与(1-[[3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷(维格列汀，Galvus®, LAF237)不相同。

在本发明的一方面，DPP-IV 抑制剂与(1S,3S,5S)-2-[2(S)-氨基-2-(3-羟基金刚烷-1-基)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈(BMS-477118)不相同。

在本发明的一方面，DPP-IV 抑制剂与[1-[2(S)-氨基-3-甲基丁酰基]吡咯烷-2(R)-基]硼酸(PT-100)不相同。

在本发明的一方面，DPP-IV 抑制剂与 GSK-823093、PSN-9301、T-6666、SYR-322、SYR-619、CR-14023、CR-14025、CR-14240、CR-13651、NNC-72-2138、NN-7201、PHX-1149、PHX-1004、SNT-189379、GRC-8087、PT-630、SK-0403、GSK-825964、TS-021、GRC-8200、GRC-8116 和 FE107542 中的一种或多种不相同。

在本发明的一方面，可将任一种或多种 DPP-IV 抑制剂由本发明的任何实施方案排除掉。可选择 DPP-IV 抑制剂的 IC_{50} 小于约 10 μ M、小于约 1 μ M、小于约 100 nM、小于约 75 nM、小于约 50 nM、小于约 25 nM、小于约 20 nM、小于约 15 nM、小于约 10 nM、小于约 5 nM、小于约 4 nM、小于约 3 nM、小于约 2 nM 或小于约 1 nM。在一个实施方案中，选择 DPP-IV 抑制剂的 IC_{50} 小于约 50 nM、小于约 25 nM、小于约 20 nM、小于约 15 nM、小于约 10 nM、小于约 5 nM、小于约 4 nM、小于约 3 nM、小于约 2 nM 或小于约 1 nM。在本发明的一方面，使用选择性 DPP-IV 抑制剂，其对入血浆 DPP-IV 的选择性超过 PPCE、DPP-II、DPP-8 和 DPP-9 中的一种或多种的至少约 10 倍，更优选至少约 100 倍，最优选至少约 1000 倍。在本发明的一方面，DPP-IV 抑制剂口服有活性。在本发明的具体方面，DPP-IV 抑制剂是人 DPP-IV 的抑制剂。

DPP-IV 抑制剂可通过本领域已知的多种方法制备。

术语“显著相似性”或“显著的序列相似性”在指核酸或其片段或多肽时，表示在与另一个核酸或片段或多肽最优比对时，根据任一

众所周知的序列同一性算法如 FASTA、BLAST 或 Gap 的检测，在至少约 50%、更优选 60%的核苷酸碱基或氨基酸残基中、通常至少约 70%、更通常至少约 80%、优选至少约 90%以及更优选至少约 95-98%的核苷酸碱基或氨基酸残基中存在序列同一性(以%计)。

“序列同一性百分率”是指在比对序列和引入空位(如果有需要的话)以实现最大的序列同一性百分率后且不考虑任何保守取代作为序列同一性的部分，候选序列中的氨基酸残基或核苷酸与多肽或核酸序列中的氨基酸残基相同的百分率。用于确定氨基酸或核酸序列同一性百分率的比对可以多种常规方式实现，例如使用可公开获得的计算机软件，包括 GCG 程序包(Devereux J.等, *Nucleic Acids Research* 12(1): 387, 1984); BLASTP、BLASTN 和 FASTA, Gap 或 Bestfit (Wisconsin 程序包 10.0 版, Genetics Computer Group (C4CG), Madison, Wisconsin; Pearson, *Methods Enzymol.* 183: 63-98, 1990; Pearson, *Methods Mol. Bio.* 276:71-84, 1998)。BLAST 程序可由 NCBI 和其它来源公开获得(BLAST Manual, Altschul, S.等, NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S.等, *J. Mol. Biol.* 215: 403-410, 1990)。技术人员可确定合适的参数用于检测比对，包括在要对比的全长序列内实现最大比对所需要的任何算法。同一性和相似性的测定方法编集在公开可获得的计算机程序中。

“类似物”是指这样的多肽：其中亲本或野生型多肽的一个或多个氨基酸残基已被另一个氨基酸残基取代、亲本或野生型多肽的一个或多个氨基酸残基已反转、亲本或野生型多肽的一个或多个氨基酸残基已缺失和/或一个或多个氨基酸残基已添加到亲本或野生型多肽上。此添加、取代、缺失和/或反转可位于亲本或野生型多肽的 N-端或 C-端或当中或其组合。通常“类似物”是这样的肽：其中亲本或野生型肽中有 6 个以下的氨基酸被取代和/或添加和/或缺失，更优选是这样的肽：其中亲本或野生型多肽中有 3 个以下的氨基酸被取代和/或添加和/或缺失，最优选是这样的肽：其中亲本或野生型多肽中有 1 个氨基

酸被取代和/或添加和/或缺失。

可通过例如定点诱变和 PCR 介导的诱变等标准方法，在多肽中引入突变。可在一个或多个预测的非必需氨基酸残基处实施保守取代。“保守的氨基酸取代”是其中一个氨基酸残基被另一个具有相似侧链的氨基酸残基所置换的取代。具有相似侧链的氨基酸是本领域已知的，包括具有碱性侧链的氨基酸(例如 Lys、Arg、His)、具有酸性侧链的氨基酸(例如 Asp、Glu)、具有不带电极性侧链的氨基酸(例如 Gly、Asp、Glu、Ser、Thr、Tyr 和 Cys)、具有非极性侧链的氨基酸(例如 Ala、Val、Leu、Iso、Pro、Trp)、具有 β 分支侧链的氨基酸(例如 Thr、Val、Iso)和具有芳香族侧链的氨基酸(例如 Tyr、Phe、Trp、His)。还可以例如通过饱和诱变沿着部分或全部的天然序列随机引入突变。在诱变后，可重组表达变异多肽。

“衍生物”是指亲本多肽中有一个或多个氨基酸残基经过化学修饰的多肽。可通过对亲本多肽或其类似物的一个或多个氨基酸残基进行化学修饰，例如通过烷基化、酰化、糖基化、PEG 化、成酯、脱酰胺化、成酰胺或者通过引入亲脂官能团，获得衍生物。

“嵌合多肽”包含全部或部分(优选生物活性的)的选定多肽，其与异源多肽(即非选定多肽的多肽)有效连接。在融合多肽中，术语“有效连接的”用于表示选定多肽和异源多肽彼此按照读框融合。异源多肽可与选定多肽的 N 末端或 C 末端融合。嵌合和融合多肽可通过标准重组 DNA 技术产生。

“胃泌素化合物”是指完全或部分地结合和/或活化胃泌素/CCK 受体(尤其是胃泌素/CCK_B 受体)和/或增加胃泌素分泌的任何化合物，包括肽和非肽化合物。

“胃泌素/CCK 受体”是指 G 蛋白偶联受体家族成员，其表现出对缩胆囊素(CCK)或胃泌素或其它 CCK 或胃泌素类似物或家族成员的特征性结合亲和性，所述缩胆囊素包括但不限于 CCK-8、脱硫化 CCK-8、CCK-33、CCK-4，所述胃泌素包括但不限于脱硫化或硫化胃

泌素-17或五肽胃泌素。CCK/胃泌素受体蛋白的实例为CCK_A和CCK_B/胃泌素受体，特别是CCK_B/胃泌素受体。

在本发明的一些方面，根据本领域公知方法的检测来选择胃泌素化合物[参见描述体外细胞生长测定的 Singh 等(1995) J. Biol. Chem. 270: 8429-8438，和 Kopin 等(1995) J. Biol. Chem. 270: 5019-5023，以及如 Singh 等(1995) J. Biol. Chem. 270: 8429-8438，和 Kopin 等(1995) J. Biol. Chem. 270: 5019-5023 所述的受体结合测定]，该化合物对胃泌素/CCK_B受体具有适宜的IC₅₀，例如IC₅₀约为0.7 nM。也可基于其它标准选择胃泌素化合物，例如本文讨论的活性、半衰期等。

可用于本发明的胃泌素化合物包括但不限于一种或多种胃泌素化合物，包括胃泌素激动剂、缩胆囊素或缩胆囊素激动剂。

术语“胃泌素化合物”包括与DPP-IV抑制剂组合提供至少一种有益效果的选定化合物。在本发明的其它方面，选择胃泌素化合物，使得其与DPP-IV抑制剂组合诱导产胰岛素的胰腺胰岛细胞的新生。在其它方面，该术语包括和DPP-IV抑制剂一起表现出相加、协同或互补活性的任何胃泌素化合物。

该术语包括野生型胃泌素和包含胃泌素的嵌合多肽的类似物、衍生物、片段和修饰物。在本发明的一些方面，胃泌素化合物包括与哺乳动物胃泌素共享显著序列相似性并具有哺乳动物胃泌素的某些或全部生物活性的多肽。在某些方面，胃泌素化合物可为活性类似物、片段或其它修饰物，其例如与内源哺乳动物胃泌素共享氨基酸序列相似性，例如共享60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%的同一性。

可使用蛋白质化学领域众所周知的技术，如固相合成(Merrifield, 1964, J. Am. Chem. Assoc. 85:2149-2154)或在均相溶液中合成(Houbenweyl, 1987, Methods of Organic Chemistry, E. Wansch 编辑, 第15卷第I和II册, Thieme, Stuttgart)，通过化学合成来合成胃泌素化合物。合成可使用人工方法或通过自动化方法进行。自动化合成例如可使用Applied Biosystems 431A肽合成仪(Perkin Elmer)进行。胃泌素化

合物还可由商业来源获得。例如,在第 15 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的合成人胃泌素 17 可得自 Bachem AG, Bubendorf, (Switzerland)和 Research Plus Inc (New Jersey, USA)。

“胃泌素化合物”包括不限于各种类型的胃泌素,例如胃泌素 71 (登录号 AAH69762 和 NP_000796)、胃泌素 52、胃泌素 34 (大胃泌素)、胃泌素 17 (小胃泌素)、胃泌素 14 和胃泌素 8 (微胃泌素)、五肽胃泌素、四肽胃泌素及其片段、类似物和衍生物。包括大胃泌素-34 (Bonato 等, 1986, Life Science 39:959)和小胃泌素-17 (Bentley 等(1966) Nature 209:583)的胃泌素序列是本领域已知的,其中一些示于 SEQ ID NO. 1-9。具体地说,胃泌素序列包括SEQ D NO. 5 的胃泌素 71、SEQ ID NO. 6 的胃泌素 52、SEQ ID NO. 1 或 2 的胃泌素 34 (大胃泌素)、SEQ ID NO. 3 或 4 的胃泌素 17 (小胃泌素)、SEQ ID NO. 7 的胃泌素 14 以及SEQ ID NO. 8 或 9 的胃泌素 6。胃泌素-34 基本上是在胃泌素-17 的 N-末端的氨基酸序列的延伸。大胃泌素在体内被剪切,释放出胃泌素-17。胃泌素 N-末端的 Glp 是焦谷氨酸,这是一种天然环化形式的谷氨酸。在多个实施方案中,在半胱氨酸或赖氨酸被添加到带有焦谷氨酸的胃泌素末端的情况下,焦谷氨酸被谷氨酸置换,或焦谷氨酸缺失。其中在第 15 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的胃泌素 34 或胃泌素 17 可用于本发明,如在本文的 SEQ ID NO: 1-4 所示。

可用于本发明的胃泌素化合物的实例包括在美国专利第 6,288,301 号披露的化合物。在本发明的某些应用中,可选择的胃泌素化合物是胃泌素受体的肽或非肽激动剂或部分激动剂,例如 A71378 (Lin 等, Am. J. Physiol. 258 (4 Pt 1): G648, 1990)。

在本发明的某些应用中,可选择的胃泌素化合物是胃泌素/CCK 受体配体,包括但不限于缩胆囊素(CCK),例如 CCK 58、CCK 33、CCK 22、CCK 12 和 CCK 8 等。一般来说,胃泌素/CCK 受体配体共享羧基端序列 Trp-Met-Asp-Phe-酰胺。

“胃泌素化合物”包括胃泌素的修饰形式,包括但不限于胃泌素

71 [SEQ ID NO. 5]、胃泌素 52 [SEQ ID NO. 6]、胃泌素 34 (大胃泌素) [SEQ ID NO. 1 或 2]、胃泌素 17 (小胃泌素) [SEQ ID NO. 3 或 14]、胃泌素 14 [SEQ ID NO. 7]、胃泌素 8、胃泌素 6 [SEQ ID NO.8]、五肽胃泌素和四肽胃泌素的修饰形式。经修饰的胃泌素优选包括 TrpMetAspPhe-NH₂ [SEQ ID NO. 13]或 TrpLeuAspPhe-NH₂ [SEQ ID NO.14]。

在本发明的一些方面中,经修饰的胃泌素至少包括 SEQ ID NO. 1 或 2 的氨基酸 1-34、18-34 或 29-34, 或 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸 1-17、2-17、12-17 或 14-17。

在本发明的方法、组合物和缀合物方面使用的胃泌素化合物可包含胃泌素 17 及其类似物和衍生物。在具体的方面,所述胃泌素化合物是具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素 1 [SEQ ID NO. 4]。

在本发明的方法、组合物和缀合物方面使用的胃泌素化合物可包含胃泌素 34 及其类似物和衍生物。在具体的方面,胃泌素化合物是在第 32 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的合成人胃泌素 34 [SEQ ID NO. 1 或 2]。

本发明使用的修饰胃泌素化合物包括 PCT/CA03/01778、美国专利序号 10/719,450 和美国专利申请序号 60/519,933 中描述的修饰胃泌素化合物。

具体地说,经修饰的胃泌素可以是胃泌素衍生物或类似物,其包含胃泌素的 6 个氨基酸(由 C 端开始)的最小序列,特别是 SEQ ID NO: 1 或 2 的氨基酸残基 1-34、18-34 或 29-34, 或 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 1-17、2-17、12-17 或 14-17, 并包含能进行加成反应的反应基。反应基的例子包括不限于巯基、 α 氨基、 ϵ 氨基、羧基或芳环。反应基通常能直接或通过交联剂和/或间隔区间接将胃泌素序列连接至载体上。

可通过添加或取代包含反应基的氨基酸引入反应基,例如通过添

加半胱氨酸或赖氨酸。因此，经修饰的胃泌素可包括其中至少一个活性氨基酸(例如半胱氨酸或赖氨酸)被添加或取代的胃泌素序列(例如胃泌素 34 或胃泌素 17)。所添加的活性氨基酸可以位于末端区域，特别是 N 端区域。

经修饰的胃泌素还可以任选地包含间隔区。间隔区可与反应基如包含反应基的氨基酸相互作用。间隔区可以是一个或多个氨基酸、肽、肽模拟物或有机小分子。间隔区可包含至少 1 个氨基酸，优选至少 2、3、4 或 5 个氨基酸，在某些实施方案中，间隔区是几个氨基酸(包括但不限于丙氨酸或甘氨酸)的序列。间隔区可包括交替的氨基酸(例如甘氨酸和/或丙氨酸)、非交替的氨基酸、随机序列或特定序列。例如，间隔区可以作为胃泌素序列的组成部分合成，或者可以化学连接至胃泌素序列的氨基酸。

经修饰的胃泌素可任选地包含交联剂。交联剂可包含用于与胃泌素、间隔基和/或反应基直接或间接相互作用的同双官能或异双官能部分。交联剂可与胃泌素序列或间隔区相互作用，或者是可添加到修饰胃泌素末端(特别是 N 末端)的反应基。

交联剂可以是任何能直接或通过间隔基连接胃泌素序列与载体的试剂。同双官能交联剂的实例包括但不限于氨基定向的同双官能交联剂，例如双亚氨酸酯(例如乙亚氨酸甲酯-HCl)、双官能芳基卤化物(例如 1,5-二氯-2,4-二硝基苯)、双官能酰化剂(例如二异氰酸酯)、双官能磺酰卤(例如苯酚-2,4-二磺酰氯)、双官能酰基叠氮(例如酒石酰二叠氮(tartryl diazide))、二醛(例如戊二醛)以及二酮(例如 2,5-己二酮)。异双官能交联剂的实例包括氨基和巯基定向的双官能试剂(例如 3-(2-吡啶二硫代丙酸 *N*-琥珀酰亚胺基酯)、羧基和巯基或氨基定向的双官能试剂(例如重氮乙酸对硝基苯酯)以及羧基和巯基定向的双官能试剂(例如 1-(氨基氧基)-4-[3-硝基-2-吡啶基]二硫]丁烷)。

经修饰的胃泌素可任选地包含可以为聚合物的载体。载体可以是氨基酸(蛋白)、糖(多糖)、核苷的多聚体，合成的聚合物及其混合物。

蛋白载体可以是循环系统中存在的蛋白。循环系统、特别是人循环系统中存在的蛋白载体的实例包括不限于血浆组分,例如血清、纯化的血清蛋白如白蛋白(特别是人血清白蛋白)、转铁蛋白或免疫球蛋白、红细胞蛋白如血型糖蛋白 A 和 AE-1、糖结合蛋白如凝集素、失活的酶、磷酸和硫酸结合蛋白以及脂质结合蛋白。其它合适的聚合载体的实例包括不限于纤维素及其衍生物、淀粉及其衍生物、肝素及其衍生物以及诸如聚乙二醇(PEG)和葡聚糖的合成聚合物及其衍生物。载体可以通过反应基连接至胃泌素或间隔基,或被引入至载体、胃泌素和/或间隔基。例如,载体可与胃泌素或间隔区上的反应基(例如硫醇基、 α 和 ϵ 氨基、羧基或芳基)共价连接,所述反应基可以是现有的或者通过化学修饰胃泌素或间隔区而添加上去的。

在本发明某些方面,经修饰的胃泌素可包括 SEQ ID NO 1、2、3、4、7 或 8 的胃泌素和载体。

一组经修饰的胃泌素化合物包括的化合物具有从氨基端开始包含 $Z-Y_m-X_n-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 的氨基酸序列,其中 AA_1 为 Tyr 或 Phe, AA_2 为 Gly、Ala 或 Ser, AA_3 为 Trp、Val 或 Ile, AA_4 为 Met 或 Leu, AA_5 为 Asp 或 Glu, AA_6 为 Phe 或 Tyr,其中 AA_6 任选地被酰胺化;Z 是载体,特别是聚合物,当该聚合物是蛋白时,Z 是氨基酸序列; Y_m 是任选的间隔区,包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基,包括但不限于丝氨酸和丙氨酸,X 是 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 ($=n$) 或 SEQ ID. NO. 3 或 4 的残基 1-11 的任何连续部分,前提条件是胃泌素化合物结合胃泌素/ CCK_B 受体。一般来说,m 为 0 至约 20 个残基。一方面,Z 为蛋白,特别地为循环系统的蛋白,更特别地为血清蛋白,再更特别地为白蛋白,最特别地为人血清白蛋白。

在多个实施方案中,X 是来自 SEQ ID NO: 1 的 18 位至 28 位的一个或多个氨基酸残基。因此,由于 X 的存在,胃泌素化合物可具有来自 18-28、19-28、20-28、21-28 位等的任何胃泌素序列。胃泌素化合物任选地包含长度为 m 的氨基酸间隔区(Y),m 为 0 至约 20 个残基。

在多个实施方案中,X是来自 SEQ ID NO: 3 或 4 的 1-11 位或 2-11 位的一个或多个氨基酸残基。因此,由于 X 的存在,胃泌素化合物可具有来自 2-11、3-11、4-11、5-11 位等的任何胃泌素序列。胃泌素化合物任选地包含长度为 m 的氨基酸间隔区(Y),m 是 0 至约 20 个残基。

胃泌素化合物包括式 $X_n-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 的修饰胃泌素化合物,其中不存在间隔区(Y),m 为 0,其还可以包含双官能交联剂,用于与载体 Z 相互作用或连接,其中 Z 还包含诸如葡聚糖和 PEG 的非蛋白质聚合物。

本文具体描述的修饰胃泌素化合物还可包含氨基端的半胱氨酸或赖氨酸残基。

在本文描述的修饰胃泌素化合物的某些实施方案中,胃泌素组分至少包含 SEQ ID NO: 1 或 2 的氨基酸残基 29-34,并与聚合物、脂质或糖结合。所述聚合物可以是合成的或天然存在的聚合物。术语聚合物包括氨基酸的蛋白聚合物,但并不限于合成聚合物。该聚合物可以是聚乙二醇(PEG)或葡聚糖。经修饰的胃泌素化合物可基于 SEQ ID NO: 1 或 2 即“大”胃泌素 34,并在第 32 位具有分别为甲硫氨酸或亮氨酸的残基。

另一种优选的修饰胃泌素化合物包含结构 $C-Y_m-X$,其中 C 是 Cys 或 Lys, Y_m 是任选的间隔区,包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基,X 为至少 6 个氨基酸残基,包含胃泌素 17 (SEQ ID NO:3 或 4)的至少 12-17 位或胃泌素 34 (SEQ ID NO: 1 或 2)的至少 29-34 位。该修饰的胃泌素化合物还可以包含双官能交联剂,其中交联剂的一个活性部分与 C 共价连接,另一个活性部分与聚合物或蛋白共价连接。

在本发明的一个具体方面,经修饰的胃泌素化合物中的 $AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe [SEQ ID NO. 10]或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe [SEQ ID NO.11]。

在本发明的其它方面,用于本发明方法、组合物和缀合物的胃泌素化合物是胃泌素 34 或胃泌素 17 或其部分,其直接或间接地与血清

蛋白、特别是白蛋白或免疫球蛋白、更特别地是人血清白蛋白相互作用或结合。

在本发明的一些方面，胃泌素化合物包括合成的人胃泌素 34 即具有 SEQ ID NO. 1 或 2 的氨基酸残基 2-34 以及任选的 N-端半胱氨酸和/或载体；具有氨基酸残基 1-17 并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成的人胃泌素[SEQ ID NO. 4]以及任选的 N-端半胱氨酸残基；和合成的人胃泌素，其具有 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 2-17 或 5-17，任选地具有 N-端半胱氨酸残基和/或通过间隔区[例如 Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala，即(GA)₅][SEQ ID NO. 12]连接的载体(如 PEG 或人血清白蛋白)，特别是合成的人胃泌素，其具有 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 2-17 或 5-17 和经 Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala [即(GA)₅]间隔区连接的人血清白蛋白(HSA)聚合物以及任选的 N-端半胱氨酸残基。

在本发明的具体方面，胃泌素化合物是亮氨酸取代的 SEQ ID NO. 3 的胃泌素 17。此胃泌素化合物还可以下列特性为特征：等电点约为 3.4；纯度至少约为 80%、85%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%；和/或分子量约为 2080.2 ± 2 Da。

在本发明的某些方面，“胃泌素化合物”是胃泌素激动剂。“胃泌素激动剂”是指完全或部分模拟胃泌素化合物的反应、活性或功能或者启动这样的反应、活性或功能或者降低或防止对胃泌素化合物的任何反应、活性或功能的抑制的任何物质。

可以根据胃泌素激动剂增加血浆胃泌素约 2-1000 倍、2-500 倍、2-200 倍、2-100 倍、2-150 倍、2-100 倍、2-75 倍、2-50 倍、2-40 倍、2-30 倍、2-20 倍、10-1000 倍、10-500 倍、10-200 倍、10-150 倍、10-100 倍、10-75 倍、10-50 倍、10-40 倍、10-30 倍或 10-20 倍的能力，选择用于本发明特定用途的胃泌素激动剂。

在本发明的某些方面，胃泌素激动剂是增加内源性胃泌素、缩胆囊素或相似的活性肽由组织储存部位分泌的物质。在本发明的某些方

面，胃泌素激动剂为胃泌素促分泌素。胃泌素激动剂的实例包括但不限于质子泵抑制剂(例如胃释放肽、抑制胃酸分泌的奥美拉唑)和增加 CCK 刺激的大豆胰蛋白酶抑制剂。

在本发明的具体方面，选择胃泌素激动剂，其与 DPP-IV 抑制剂组合为受试者(例如糖尿病受试者)提供治疗有效量的胃泌素。在本发明的实施方案中，选择胃泌素激动剂，其与 DPP-IV 抑制剂组合提供约 10-1000 倍、10-500 倍、10-100 倍、10-50 倍、5-500 倍、5-100 倍或 5-50 倍的血浆胃泌素增加。胃泌素激动剂的实例是质子泵抑制剂和组胺-2 受体拮抗剂。

“质子泵抑制剂”和“PPI”在本文可互换使用，包括通过阻断质子泵抑制胃酸分泌的物质(例如与 H^+/K^+-ATP 酶即负责胃酸分泌的酶共价结合的物质)和/或增加胃泌素分泌的物质。具体地说，该术语是指具有作为 H^+/K^+-ATP 酶抑制剂的药理活性的任何酸不稳定性药物，更具体地说，涉及与 H^+/K^+-ATP 酶共价结合的物质。[参见以下关于 PPI 的出版物：Fellenius 等，Substituted Benzimidazoles Inhibit Gastric Acid Secretion by Blocking $H^+, K^+-ATPase$, *Nature*, 290:159-161 (1981); Wallmark 等，The Relationship Between Gastric Acid Secretion and Gastric $H^+, K^+-ATPase$ Activity, *J. Biol. Chem.*, 260:13681-13684 (1985); Fryklund 等，Function and Structure of Parietal Cells After $H^+, K^+-ATPase$ Blockade, *Am. J. Physiol.*, 254 (3 PT 1): G399-407 (1988)]。

在本发明的一些方面，质子泵抑制剂包括含有 2-[(2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑骨架或相关骨架的化合物，其中这些骨架可任选地以多种不同方式被取代。如果有需要的话，质子泵抑制剂可为游离碱、游离酸、盐、酯、溶剂化物(尤其是水合物)、脱水物、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药、多晶型物、衍生物等的形式，前提条件是游离碱、盐、酯、水合物、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药或任何其它药理上适宜的衍生物在治疗上是有活性的。

在本发明内容中可提及以下化合物: 2-[2-(N-异丁基-N-甲基氨基)苄基-亚磺酰基]苯并咪唑(INN: 来明拉唑) (DE-A-3531487); 2-(4-甲氧基-6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[b]吡啶-9-基亚磺酰基)-1H-苯并咪唑(INN: 奈帕拉唑) (EP-A-0 434 999); 2-(4-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-基甲基亚磺酰基)-5-吡咯-1-基-1H-苯并咪唑(IY-81149)、5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1-H-咪唑并(inidazo)[4,5-b]吡啶(替那拉唑), 尤其是 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(INN: 奥美拉唑) (美国专利第 4,786,505 号和 EP-A-0 005 129); 5-甲氧基-2-[(S)-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(INN: 艾美拉唑)、2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(INN: 兰索拉唑) (EP-A 0 174 726); 和 2-{[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]-甲基亚磺酰基}-1H-苯并咪唑(INN: 雷贝拉唑) (EP-A 0 184 322、EP-A 0 254 588、EP-A-0 261 478、EP-A-0 268 956); 尤其是 5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(INN: 泮托拉唑) (EP-A-0 124 495、EP-A-0 166 287); 和(-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑[(-)泮托拉唑]。

其它质子泵抑制剂包括但不限于: 索普拉生(soraprazan) (Altana); 艾普拉唑(美国专利第5,703,097) (Il-Yang); AZD-0865 (AstraZeneca); 羟基奥美拉唑; dontoprazole; habeprazole; 吡帕拉唑; ransoprazole; pariprazole; YH-1885 (PCT 公布号 WO 96/05177) (SB-641257)氯化(4-(3,4-二氢-1-甲基-2(1H)-异喹啉基)-N-(4-氟苯基)-5,6-二甲基-1H-2-嘧啶胺) (YuHan); 稠合碳青霉烯化合物的苯基烷基-氨基衍生物 (WO-A-9523149); BY-112 (Altana); SPI-447 (5-甲基-2-(2-甲基-3-噻吩基)-咪唑并(1,2-a)噻吩并(3,2-c)吡啶-3-胺) (Shinnippon); 3-羟甲基-2-甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并(2,3-c)-咪唑并(1,2-a)吡啶(PCT 公布号 WO 95/27714) (AstraZeneca); Pharmaprojects 编号 4950 (3-羟甲基-2-甲基-9-苯基-7H-8,9-二氢-吡喃并(2,3-c)-咪唑并(1,2-a)吡啶)

(AstraZeneca) WO 95/27714; Pharmaprojects 编号 4891 (EP 700899) (Aventis); Pharmaprojects 编号 4697 (PCT 公布号 WO 95/32959) (AstraZeneca); H-335/25 (AstraZeneca); T-330 (Saitama 335) (Pharmacological Research Lab); Pharmaprojects 编号 3177 (Roche); BY-574 (Altana); Pharmaprojects 编号 2870 (Pfizer); AU-1421 (EP 264883) (Merck); AU-2064 (Merck); AY-28200 (Wyeth); Pharmaprojects 编号 2126 (Aventis); WY-26769 (Wyeth); 普马拉唑(PCT 公布号 WO 96/05199) (Altana); YH-1238 (YuHan); Pharmaprojects 编号 5648 (PCT 公布号 WO 97/32854) (Dainippon); BY-686 (Altana); YM-020 (Yamanouchi); GYKI-34655 (Ivax); FPL-65372 (Aventis); Pharmaprojects 编号 3264 (EP 509974) (AstraZeneca); 奈帕拉唑(Toa Eiyo); HN-11203 (Nycomed Pharma); OPC-22575; pumilacidin A (BMS); 沙维拉唑(EP 234485) (Aventis); SKandF-95601 (GSK, 放弃专利权); Pharmaprojects 编号 2522 (EP 204215) (Pfizer); S-3337 (Aventis); RS-13232A (Roche); AU-1363 (Merck); SKand F-96067 (EP 259174) (Altana); SUN 8176 (Daiichi Phama); Ro-18-5362 (Roche); 乌非拉唑(EP 74341) (AstraZeneca); Bay-p-1455 (Bayer); BY308; 吡帕拉唑; [4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]-甲基]次磺酰胺; (Z)-5-甲基-2-[2-(1-萘基)乙烯基]-4-哌啶-1-基吡啶盐酸盐; 2-(4-环己基氧基-5-甲基吡啶-2-基)-3-(1-萘基)-1-丙醇; 2-氰基-3-(乙硫基)-3-(甲硫基)-2-丙烯酸甲酯; 2-((4-甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基)-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑钠; 2-[[[4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑; 2-[[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑; 2-[[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑; 2-甲基-8-(苯基甲氧基)-咪唑并(1,2-A)-吡啶-3-乙腈; (2-((2-二甲基氨基苄基)亚磺酰基)-苯并咪唑); 4-(N-烯丙基-N-甲基氨基)-1-乙基-8-((5-氟-6-甲氧基-2-苯并咪唑基)亚磺酰基甲基)-1-乙基 1,2,3,4-四氢喹诺酮; 2-[(2-二甲基氨基苄基)甲

基]亚磺酰基]-4,7-二甲氧基-1H-苯并咪唑; 2-[(2-(2-吡啶基)苯基)亚磺酰基]-1H-苯并咪唑; (2-[(2-氨基-4-甲基苄基)亚磺酰基]-5-甲氧基苯并[d]咪唑; (4-(2-甲基吡咯-3-基)-2-异噻唑胍(guanid isothiazole)); 4-(4-(3-(咪唑)丙氧基)苯基)-2-苯基噻唑; (E)-2-(2-(4-(3-(二丙基氨基)丁氧基)苯基)-乙烯基)苯并噻唑; (E)-2-(2-(4-(3-(二丙基氨基)丙氧基)苯基)乙烯基)-苯并噻唑; 2-[[[(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)亚磺酰基]甲基]-4-甲基-苯胺; 2,3-二氢-2-甲氧基羰基氨基-1,2-苯异噻唑-3-酮; 2-(2-乙基氨基苯基甲基亚磺酰基)-5,6-二甲氧基苯并咪唑; 2-甲基-8-(苯基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙腈; 3-氨基-2-甲基-8-苯基甲氧基咪唑并[1,2-a]-吡嗪盐酸盐; 2-[[[(3-氯-4-吗啉代-2-吡啶基)甲基]-亚磺酰基]-5-甲氧基-(1H)-苯并咪唑(benzimidazole); [3-丁酰基-4-(2-甲基苯基氨基)-8-甲氧基-喹啉]; 2-(2-吡啶基)-2-硫代氨基甲酰基乙酸 2-茛菪基酯盐酸盐; 2,3-二氢-2-(2-吡啶基)-噻唑并(3,2-a)-苯并咪唑; 3-氰基甲基-2-甲基-8-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-(1,2- α -咪唑并吡啶; L-肌肽锌; 或者这些化合物的游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、前药或衍生物。

本发明涉及的其它质子泵抑制剂包括以下文件中记载的那些质子泵抑制剂: 以下美国专利号: 4,628,098、4,689,333、4,786,505、4,853,230、4,965,269、5,021,433、5,026,560、5,045,321、5,093,132、5,430,042、5,433,959、5,576,025、5,639,478、5,703,110、5,705,517、5,708,017、5,731,006、5,824,339、5,855,914、5,879,708、5,948,773、6,017,560、6,123,962、6,187,340、6,296,875、6,319,904、6,328,994、4,255,431、4,508,905、4,636,499、4,738,974、5,690,960、5,714,504、5,753,265、5,817,338、6,093,734、6,013,281、6,136,344、6,183,776、6,328,994、6,479,075、6,559,167; 和以下专利申请和专利: DE-A-3531487、EP-A-0 005 129、EP-A-0 124 495、EP-A-0 166 287、EP-A-0 174 726、EP-A-0 184 322、EP-A-0 254 588、EP-A-0 261 478、EP-A-1 268 956、EPA-0 434 999 和 WO-A-9523149。

在本发明的一些方面，质子泵抑制剂选自 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)-甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(奥美拉唑)、5-甲氧基-2-[(S)-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(艾美拉唑)、2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(兰索拉唑)、2-{[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚磺酰基}-1H-苯并咪唑(雷贝拉唑)、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)-甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(泮托拉唑)及其水合物、溶剂化物、盐、盐的水合物和盐的溶剂化物。

在本发明的其它方面，质子泵抑制剂为盐形式。质子泵抑制剂的盐例如可由以下酸制备：甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸(fumaric acid)、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸(mesylic acid)、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、粘酸和半乳糖醛酸。

在一个实施方案中，酸加成盐使用涉及游离碱与适宜的酸反应的常规技术由质子泵抑制剂的游离碱制备。适于制备酸加成盐的酸包括但不限于有机酸，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等，以及无机酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

在另一个实施方案中，酸加成盐通过用适宜的碱处理转变为游离碱。在再一个实施方案中，酸加成盐为卤化物盐，其使用盐酸或氢溴酸制备。在又一个实施方案中，碱性盐为碱金属盐，例如钠盐或铜盐。

质子泵抑制剂的盐的实例包括但不限于：钠盐形式，例如艾美拉唑钠、奥美拉唑钠、雷贝拉唑钠、泮托拉唑钠；或镁盐形式，例如艾美拉唑镁或奥美拉唑镁，参见美国专利第5,900,424号；钙盐形式；或

钾盐形式，例如艾美拉唑钾盐，参见美国专利第 02/0198239 和 6,511,996 号。艾美拉唑的其它盐描述于美国专利第 4,738,974 和 6,369,085 号。泮托拉唑和兰索拉唑的盐形式分别公开于美国专利第 4,758,579 和 4,628,098 号。

在一个实施方案中使用质子泵抑制剂的酯。酯可通过使可存在于药物分子结构中的羟基和/或羧基官能化来制备。在另一个实施方案中，酯为游离醇基的酰基取代的衍生物，例如来源于式-RCOOR¹的羧酸的部分，其中 R¹ 为烷基，尤其是低级烷基。如果有需要，可通过使用常规方法如氢解或水解将酯转变为游离酸。

质子泵抑制剂或其盐可为结晶形式。质子泵抑制剂的晶体可包含可变量的溶剂。因此，术语“质子泵抑制剂”包括质子泵抑制剂及其盐的所有溶剂化物，尤其是所有水合物。

在本发明的具体方面，质子泵抑制剂是盐或水合物，包括但不限于泮托拉唑钠倍半水合物[泮托拉唑钠 × 1.5 H₂O]、(-)-泮托拉唑钠倍半水合物、泮托拉唑镁二水合物、奥美拉唑镁、奥美拉唑镁四水合物、艾美拉唑镁和艾美拉唑镁四水合物。

在本发明的多个方面，质子泵抑制剂是取代的双环芳基咪唑，其中芳基可为例如吡啶基、苯基或嘧啶基，所述基团连接至咪唑环的 4-和 5-位。包含取代的双环芳基咪唑的质子泵抑制剂包括但不限于奥美拉唑、羟基奥美拉唑、艾美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、dantoprazole、habeprazole、吡帕拉唑、替那拉唑、rantsoprazole、pariprazole、来明拉唑或其游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、前药或衍生物。(参见例如 The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (2001))。

取代的双环芳基咪唑化合物以及它们的盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、前药和衍生物可使用合成有机化学领域技术人员已知的标准方法制备。参见例如 March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 第

4 版(New York: Wiley-Interscience, 1992); Leonard 等, *Advanced Practical Organic Chemistry*, (1992); Howarth 等, *Core Organic Chemistry* (1998); 和 Weisermel 等, *Industrial Organic Chemistry* (2002).

取代的双环芳基咪唑的互变异构体包括但不限于例如在美国专利第 6,262,085、6,262,086、6,268,385、6,312,723、6,316,020、6,326,384、6,369,087 和 6,444,689 号以及美国公布号 02/0156103 中公开的奥美拉唑的互变异构体。取代的双环芳基-咪唑的异构体的实例是奥美拉唑异构体, 包括但不限于在 Oishi 等, *Acta Cryst.* (1989), C45, 1921-1923; 美国专利第 6,150,380 号、美国专利公布号 02/0156284 和 PCT 公布号 WO 02/085889 中公开的异构体。

双环芳基咪唑化合物的酰胺可使用本领域技术人员已知的技术或在相关文献中描述的技术制备。例如, 酰胺可使用适宜的胺反应物由酯制备, 或者它们可由酞或酞氯通过与胺基如氨或低级烷基胺反应制备。

适宜的多晶型物包括但不限于描述于以下文件的多晶型物: PCT 公布号 WO 92/08716 和美国专利号 4,045,563、4,182,766、4,508,905、4,628,098、4,636,499、4,689,333、4,758,579、4,783,974、4,786,505、4,808,596、4,853,230、5,026,560、5,013,743、5,035,899、5,045,321、5,045,552、5,093,132、5,093,342、5,433,959、5,464,632、5,536,735、5,576,025、5,599,794、5,629,305、5,639,478、5,690,960、5,703,110、5,705,517、5,714,504、5、5,731,006、5,879,708、5,900,424、5,948,773、5,948,789、5,997,903、6,017,560、6,123,962、6,147,103、6,150,380、6,166,213、6,191,148、5,187,340、6,268,385、6,262,086、6,262,085、6,296,875、6,316,020、6,328,994、6,326,384、6,369,085、6,369,087、6,380,234、6,384,059、6,428,810、6,444,689、6,462,058、6,903,122、6,933,389 和 6,939,971。

在本发明的一些方面, 适用于本发明的质子泵抑制剂是苯并咪唑化合物, 例如描述于以下专利文件的苯并咪唑化合物: 美国专利号

4,045,563、4,255,431、4,359,465、4,472,409、4,508,905、4,628,098、4,738,975、5,045,321、4,786,505、4,853,230、5,045,552 和 5,312,824; EP-A-295603; EP-A-166287; EP-A-519365; EP5129; EP 174,726; EP 166,287; GB 2,163,747; 和 JP-A-59181277。

在本发明的实施方案中,质子泵抑制剂是来明拉唑、奈帕拉唑、替那拉唑、奥美拉唑、艾美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、帕瑞拉唑、(-)泮托拉唑、索普拉生、艾普拉唑、AZD-0865、羟基奥美拉唑、dantoprazole、habeprazole、吡帕拉唑、rantsoprazole、pariprazole 或其游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、代谢物或前药。

在本发明的具体实施方案中,质子泵抑制剂是下面的一种或多种:奥美拉唑、羟基奥美拉唑、艾美拉唑、替那拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、dantoprazole、habeprazole、吡帕拉唑、rantsoprazole、pariprazole、来明拉唑;或其游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、代谢物或前药。

在本发明的其它具体实施方案中,质子泵抑制剂是下面的一种或多种:替那拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、dantoprazole、habeprazole、吡帕拉唑、rantsoprazole、pariprazole、来明拉唑;或其游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、代谢物或前药。

在本发明的具体方面,质子泵抑制剂包含或选自:奥美拉唑、羟基奥美拉唑、艾美拉唑、替那拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、dantoprazole、habeprazole、吡帕拉唑、rantsoprazole、pariprazole、来明拉唑;或其游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、代谢物或前药。

优选的质子泵抑制剂是艾美拉唑(Nexium)、兰索拉唑(Zoton)、泮托拉唑(Protium)、雷贝拉唑钠(Pariet)或其药学上可接受的盐或异构体。

“组胺-2 受体拮抗剂”或“H-2 拮抗剂”是指阻断 H-2 受体但不

具有有意义的组胺-1 受体阻断活性的化合物。选择性 H-2 拮抗剂包括公开于美国专利第 5,294,433、5,364,616 号和美国专利申请号 20050042283 的化合物,包括但不限于西咪替丁[默克索引(Merck Index), 第 11 版(1989), 第 354 页(编目流水号 2279)和 Physicians' Desk Reference, 第 46 版(1992), 第 2228 页]; 依汀替丁(美国专利第 4,112,234 号); 雷尼替丁或其盐酸盐(AH-19065) [美国专利第 4,128,658 号, 默克索引(Merck Index), 第 11 版(1989), 第 1291 页(编目流水号 8126), 和 Physicians' Desk Reference, 第 46 版(1992), 第 1063 页]; 羟甲基雷尼替丁; 雷尼替丁柠檬酸铋(GR-122311, GR-122311X); AH-18801; N-氰基-N'-(2-(((5-((二甲基氨基)甲基)-2-呋喃基)甲基)硫基)乙基)-N"-甲基-胍; 硫替丁(美国专利第 4,165,378 号); ORF-17578 (美国专利第 4,203,909 号); 鲁匹替丁(SKF-93479) (美国专利第 4,234,588 号); 多奈替丁(SKF-3574); 法莫替丁(YM-11170, MK-208) [默克索引(Merck Index), 11 版(1989), 第 617 页(编目流水号 3881), 和 Physicians' Desk Reference, 第 46 版(1992), 第 1524 页]; 罗沙替丁或醋酸罗沙替丁[美国专利第 4,293,557 号, 默克索引(Merck Index), 第 11 版(1989), 第 1316 页(编目流水号 8252)]; 哌芳替丁(pifatidine); 兰替丁(美国专利第 4,318,913 号); BL-6548; BMY-25271; 唑替丁(美国专利第 4,374,843 号); 尼扎替丁[美国专利第 4,375,547 号, 默克索引(Merck Index), 第 11 版(1989), 第 1052 页(编目流水号 6582), 和 Physicians' Desk Reference, 第 46 版(1992), 第 1246 页]; 咪芬替丁及其盐酸盐[(美国专利第 4,386,099 号, 默克索引(Merck Index), 第 11 版(1989), 第 973 页(编目流水号 6108)]; ICIA-5165 (美国专利第 4,165,377 号); BMY-25368 (SKF-94482) (美国专利第 4,390,701 号); SYF-94482; ICI-162846 (美国专利第 4,451,463 号); 雷索替丁(美国专利第 4,474,790 号); BL-6341A (BMY-26539) (美国专利第 4,394,508 号); Wy-45727 (美国专利第 4,490,527 号); SR-58042 (美国专利第 4,514,408 号); BMY-25405 (美国专利第 4,528,377 和 4,600,779 号); 拉伏替丁(美国专

利第 4,536,508 号); DA-4634 (美国专利第 4,548,944 和 4,645,841 号); 比芬替丁(美国专利第 4,649,150 号); 舒福替丁(美国专利第 4,670,448 号); 乙溴替丁(美国专利第 4,728,755 号); HE-30-256 (美国专利第 4,738,960 号); D-16637 (美国专利第 4,738,983 号); FRG-8813 (美国专利第 4,912,101 和 4,977,267 号); FRG-8701 (美国专利第 4,837,316 号); 英普咪定(美国专利说明书第 1,531,237 号); L-643728 (欧洲专利申请号 0,040,696); MK-208 (美国专利第 4,283,408 号); HB-408 (欧洲专利申请号 0,186,275); 布立马胺; 和甲硫米特。

“过氧化物酶体增殖物激活受体化合物”或(PPAR 化合物)是指过氧化物酶体增殖物激活受体,尤其是过氧化物酶体增殖物激活受体 α 或 γ ,或其激动剂,包括 PPAR 配体,尤其是合成的 PPAR 配体,例如贝特类(fibrate)化合物或噻唑烷二酮类。PPAR 化合物的实例为非诺贝特、微粉化非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐和环丙贝特或此类化合物的药学上可接受的盐。PPAR 化合物公开于默克索引(The Merck Index),第 13 版, (2001), 其内容如同在本文完整陈述一样整体在此引入作为参考。

“病症和/或疾病”是指 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物中的一种或两种为其提供有益效果或治疗效果的一种或多种病理学症状或综合征。所述病症和/或疾病可能需要降低血糖水平、抑制胃酸分泌、抑制 β -细胞凋亡、刺激 β -细胞的增殖或分化以及减轻体重。病症和/或疾病的实例包括但不限于血脂异常、高血糖、重度低血糖症发作、中风、左心室肥大、心律失常、菌血症、败血症、肠激惹综合征、机能性消化不良、糖尿病、手术后分解代谢改变、应激诱导的高血糖、呼吸窘迫综合征、胃溃疡、心肌梗塞、葡萄糖耐量减低、高血压、慢性心力衰竭、液体潴留状态、代谢综合征和相关的疾病及障碍、肥胖症、糖尿病并发症以及其中由于葡萄糖水平升高导致组织损伤的其它疾病的症状,包括阿尔茨海默病、帕金森病和其他年龄相关的组织退行性疾病,以及升高的瘦素的致动脉粥样硬化作用,例如在具有葡萄糖耐

量减低的患者和非糖尿病肥胖症患者中。

在本发明的一些方面，所述病症和/或疾病是糖尿病，尤其是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量减低(IGT)的病症、空腹血糖减低的病症、代谢性酸中毒、酮症、关节炎、肥胖症和骨质疏松症、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病(Morbus Crohn)和/或代谢综合征或 B 细胞保护。优选地，本发明的组合物、缀合物和方法用于治疗 and/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量减低。

本文使用的术语“糖尿病”是指在形成例如 I 型和 II 型糖尿病、早期糖尿病和特征在于轻度减少的胰岛素或轻度升高的血糖水平的前期糖尿病的任何哺乳动物(包括实验动物模型和人)中表现出的任何糖尿病症状。糖尿病过程可来源于多种病因因素，特征在于在空腹状态下或在口服葡萄糖耐受测试中给予葡萄糖后提升的血浆葡萄糖水平或高血糖。增加的和过早的发病率和死亡率与持久的或不受控的高血糖相关。异常葡萄糖稳态可能与脂质、脂蛋白和载脂蛋白代谢的改变以及其它代谢和血液动力学疾病直接和间接相关。因此，II 型糖尿病患者可能面临着增加的大血管和小血管并发症风险，包括冠心病、中风、外周血管疾病、高血压、肾病、神经病和视网膜病。

“前期糖尿病”描述了根据胰岛素或葡萄糖水平表现出症状和/或由于家族史、遗传倾向或对于 II 型糖尿病而言的肥胖而表现出易患糖尿病或相关病症的受试者，包括先前患有糖尿病或相关病症以及面临复发风险的受试者。

与糖尿病、尤其是 II 型糖尿病相关的病症和/或疾病包括但不限于糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病和糖尿病性神经病、黄斑变性、冠心病、心肌梗塞、糖尿病性心肌病、心肌细胞死亡、冠状动脉病、外周动脉病、中风、肢体缺血、血管再狭窄、足溃疡、内皮功能障碍和/或动脉硬化。

在本发明的一些方面，病症和/或疾病可选自(a) I 型或 II 型糖尿病和相关疾病、障碍或病症(包括但不限于糖尿病性肾病、糖尿病性视

网膜病和糖尿病性神经病); (b)胰岛素抵抗和 X 综合征、肥胖症及相关疾病、障碍或病症(包括但不限于胰岛素抵抗、II 型糖尿病、生殖疾病、心血管疾病、肺病、胆石和空腹诱导的胆囊炎、癌症和皮肤病)、库欣(Cushing)综合征、甲状腺机能减退、胰岛瘤、颅咽管瘤和涉及下丘脑的其它疾病; (c)充血性心力衰竭、左心室肥大、心肌梗塞(MI)后生存、冠状动脉病、动脉粥样硬化、心绞痛、血栓形成, (d)高血压, 包括早期高血压、家族性脂质异常性高血压和单纯收缩期高血压 (ISH); 增加的胶原蛋白形成、纤维症和高血压后重塑(联合的抗增殖效果); 受损的血管顺应性、中风; 所有这些与高血压相关或不相关的疾病或病症, (e)肾衰竭, 尤其是慢性肾衰竭、肾小球硬化症、肾病; (f)甲状腺机能减退; (g)有或没有高血压的内皮功能障碍, (h)高脂血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症和高胆固醇血症, (i)黄斑变性、白内障、青光眼, j)皮肤和结缔组织疾病, 和(k)经皮腔内血管成形术后的再狭窄和冠状动脉搭桥手术后的再狭窄; 外周血管疾病。

“促胰岛素活性”是指物质响应升高的葡萄糖水平而刺激胰岛素分泌所引起或增加细胞的葡萄糖摄取并减少血清葡萄糖或血糖水平的能力。促胰岛素活性可用本领域已知的方法测定。例如, 可使用体外和体内方法检测胰岛素或 C 肽水平。如果在本文描述的化合物、组合物或缀合物存在下胰岛细胞分泌超过本底水平或不存在该化合物、组合物或缀合物时的水平的胰岛素, 则该化合物、组合物或缀合物具有促胰岛素活性。可给予动物化合物并可监测随时间变化的胰岛素浓度。

“胰岛新生”是指通过分化形成新的 β 细胞, 其可具有或不具有干细胞能以无限方式再生的特性。

本发明实施方案的详述

本发明涉及利用 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合物、缀合物和方法。具体地说, 本发明涉及用于预防、干预和/或治疗本文讨论

的病症和/或疾病的组合物、缀合物和方法，其包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物。在本发明的一些方面，相对于单独的 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物，本发明的组合物、缀合物和方法提供了有益效果，特别是增强的有益效果，更特别地是持久的有益效果。所述有益效果可以是互补的、相加的或协同的。

在本发明的一些方面，在所述病症和/或疾病是糖尿病的情况下，本发明的组合物、联合治疗或缀合物的有益效果，特别是持久的有益效果，可表现为如下的一种或几种：

- a) 在给予具有糖尿病症状的受试者后，相对于没有活性化合物时或针对每种化合物单用检测到的水平，胰腺胰岛素水平提高。优选地，化合物在受试者中共同诱导胰腺胰岛素水平提高至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%或 50%。
- b) 在给予具有糖尿病症状的受试者后，胰岛炎症的症状减轻或消失。
- c) 在具有糖尿病症状的受试者中，相对于没有化合物时或针对每种化合物单用检测到的水平，血糖水平降低。优选地，化合物诱导血糖水平降低至少约 1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。最优选地，化合物产生的血糖水平约为或接近正常受试者中一般的水平。
- d) 在具有糖尿病症状的受试者中，相对于没有化合物时或针对每种化合物单用检测到的水平，C 肽水平提高。优选地，化合物共同诱导 C 肽水平提高至少约 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%或 50%。
- e) 维持血糖水平基本上正常，尤其是在一段长时间内。
- f) 在一段长时间内将血红蛋白 A1c 或糖化血红蛋白维持在基

本上正常的水平，特别地将血红蛋白 A1c%维持在 6-8%，更特别地维持在约 7%。

- g) β 细胞破坏减少。优选地，化合物诱导至少约 1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%的减少。
- h) β 细胞功能增加。优选地，化合物诱导 β 细胞功能增加至少约 1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%。
- i) 与没有化合物时或针对每种化合物单用相比，在糖尿病受试者中胰岛素传递或使用下降。优选地，化合物提供至少约 1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、30-100%、30-80%或 35-75%的胰岛素传递或使用下降。
- j) 胰岛素注射/摄入的需求下降达至少 5-99%、5-95%、10-98%、10-95%、10-90%、10-80%、10-70%、10-60%、10-50%、10-40%、10-30%、10-20%、20-100%、20-75%、30-100%、30-90%、30-80%、30-75%、35-90%、35-80%或 35-75%。
- k) 减少、防止或减缓糖尿病受试者中的疾病进展速度。
- l) 减少或防止具有糖尿病症状的严重高血糖和酮酸中毒的发展。
- m) 提高具有糖尿病症状的受试者的存活率。

在本发明的实施方案中，有益效果或持久的有益效果包括以下各项或者基本上由其组成：a)-m)中的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 项。在具体的实施方案中，有益效果或持久的有益效果包括以下各项或者基本上由其组成：a)、b)和 c)；a)、b)、c)和 d)；a)、b)、c)、d)和 e)；a)、b)、c)、d)、e)和 f)；a)、b)、c)、d)、e)、f)和 g)；

a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)和h); a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)和i); a)、b)、c)、d)、e)、f)、g)、h)、i)和j); a)、d)和e); a)、d)、e)和h); a)、d)、e)、h)和i); a)、d)、e)、h)、i)和j); a)、b)、c)、d)、e)、h)、i)和j); a)、b)、c)、d)、e)、h)、i)、j)和k); b)、c)、d)和e); b)、c)、d)、e)、h)、i)和j); b)、h)、i)和j); a)-e); a)-f); a)-g); a)-h); a)-i); a)-j); a)-k); a)-l)以及 a)-m)。

一种或多种这些有益效果或持久的有益效果可使用技术人员已知的标准方法在糖尿病受试者或疾病模型如具有糖尿病症状的非肥胖(NOD)小鼠中证实。例如,可使用市售方法和试剂盒测定胰腺胰岛素水平、葡萄糖水平、C肽水平和血红蛋白 A1c。

可基于包括其促胰岛素活性、增加 DPP-IV 抑制剂活性的能力和/或增加 DPP-IV 抑制剂的物理或化学稳定性的特点,选择用于本发明的具体实施方案并提供特定有益效果的胃泌素化合物。也可基于其刺激 β 细胞的增殖/分化的能力以及其体内半衰期选择胃泌素化合物。

在本发明的一些方面,胃泌素化合物包含从氨基端开始包含 Z-Y_m-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆的氨基酸序列,其中 AA₁为 Tyr 或 Phe, AA₂为 Gly、Ala 或 Ser, AA₃为 Trp、Val 或 Ile, AA₄为 Met 或 Leu, AA₅为 Asp 或 Glu, AA₆为 Phe 或 Tyr; Z为任选的聚合物,当该聚合物为蛋白时,Z为氨基酸序列;Y_m为任选的间隔区,包含m个为中性小氨基酸的氨基酸残基,包括但不限于丝氨酸和丙氨酸,X是 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 或 SEQ ID. NO. 3 或 4 的残基 1-17 的任何连续部分,优选地, AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆ 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe 或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe。

在本发明的一些方面,在本文公开的方法、组合物和缀合物中使用的胃泌素化合物是任选地结合有聚合物的胃泌素 17 及其类似物和衍生物。在具体的方面,所述胃泌素化合物是具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素 I [SEQ ID NO. 4]。

在本发明的其它方面,在本文公开的方法、组合物和缀合物中使

用的胃泌素化合物是胃泌素 34 及其类似物和衍生物。在具体的方面，所述胃泌素化合物是合成的人胃泌素 34，在第 32 位为甲硫氨酸或亮氨酸[SEQ ID NO. 1 或 2]。

在本发明的其它实施方案中，本发明的方法、组合物和缀合物所用的胃泌素化合物是胃泌素 34 或胃泌素 17 或其部分，其直接或间接地与血清蛋白、特别地与白蛋白或免疫球蛋白、更特别地与人血清白蛋白相互作用或结合。

在本发明的一些方面，胃泌素化合物包括合成的人胃泌素 34 即具有 SEQ ID NO. 1 或 2 的氨基酸残基 2-34 以及任选的 N-端半胱氨酸和/或载体；具有氨基酸残基 1-17 并且第 15 位氨基酸处为 Leu 残基的合成人胃泌素[SEQ ID NO. 4]以及任选的 N-端半胱氨酸残基；和合成的人胃泌素，其具有 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 2-17 或 5-17，任选地具有 N-端半胱氨酸残基和/或通过间隔区[例如 Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala，即(GA)₅] [SEQ ID NO. 12] 连接的载体(例如 PEG 或人血清白蛋白)，特别是合成的人胃泌素，其具有 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 2-17 或 5-17，具有经 Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala [即(GA)₅]间隔区连接的血清白蛋白(HSA)聚合物，和任选的 N-端半胱氨酸残基。

可基于以下的一种或多种特征选择用于本发明特定用途的 DPP-IV 抑制剂：胰岛素作用延长、抑制胰高血糖素的释放、增加β细胞的生产和/或抑制程序性细胞死亡(细胞凋亡)。

在本发明的一些方面，DPP-IV 抑制剂包含或选自在表 1 中引用的抑制剂。

在本发明的具体方面，DPP-IV 抑制剂是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷或 L-别-异亮氨酸基吡咯烷。

在本发明的实施方案中，DPP-IV 抑制剂是西格列汀、维格列汀

或沙格列汀，特别地是维格列汀(Galvus®)。

可选择本发明的药物组合物，当相比于单独的 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物时，优选提供有益效果，尤其是统计学显著的有益效果或持久的有益效果。优选地，有至少一种有益效果，例如游离的或药学上可接受的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的共同增强的效果、相加的有利效果、较少副作用、以非有效剂量的一种或每种组分的组合疗效，尤其是游离的或药学上可接受的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物之间的协同效果，例如超过相加的效果。针对糖尿病的有益效果可由本文描述的一种或多种有益效果证实，尤其是以上 a)-m)中描述的 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多种有益效果。

本发明的某些方面涉及同时、单独或序贯使用的组合。优选地，组合是包含至少一种游离或药学上可接受的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种游离或药学上可接受的盐形式的胃泌素化合物的组合。优选地，药物组合物是组合制剂或固定组合。优选地，药物组合物是同时、单独或序贯使用的组合制剂。还涉及了包含游离或药学上可接受的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种游离或药学上可接受的盐形式的胃泌素化合物以及任选的至少一种(即一种或多种，例如两种)药学上可接受的载体的组合制剂，用于同时、单独或序贯使用。

提供优选具有有益效果、更优选具有统计学显著的有益效果或持久的有益效果的药物组合物，其包含 DPP-IV 抑制剂，该抑制剂优选选自在表 1 列出的参考文献中公开的一种或多种 DPP-IV 抑制剂，尤其是在美国专利第 6,001,155 号、WO 99/61431、WO 99/67278、WO 99/67279、DE 198 34 591、WO 97/40832、DE 196 16 486 C2、WO 98/19998、WO 00/07617、WO 99/38501 和 WO 99/46272 以及 US20050222221 中描述的西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷和 L-别-异亮氨酸基

吡咯烷以及一种或多种胃泌素化合物(例如 SEQ ID NO. 1、2、3 或 4)。

提供特别地具有有益效果、更特别地具有统计学显著的有益效果或持久的有益效果的药物组合物,其包含一种或多种 DPP-IV 抑制剂,该抑制剂选自在表 1 中列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂,尤其是在美国专利第 6,001,155、WO 99/61431、WO 99/67278、WO 99/67279、DE 198 34 591、WO 97/40832、DE 196 16 486 C2、WO 98/19998、WO 00/07617、WO 99/38501 和 WO 99/46272 以及 US20050222221 中描述的西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷和 L-别-异亮氨酸基吡咯烷以及一种或多种胃泌素化合物,所述胃泌素化合物具有从氨基端开始包含 $Z-Y_m-X_n-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 的氨基酸序列,其中 AA_1 为 Tyr 或 Phe, AA_2 为 Gly、Ala 或 Ser, AA_3 为 Trp、Val 或 Ile, AA_4 为 Met 或 Leu, AA_5 为 Asp 或 Glu, AA_6 为 Phe 或 Tyr; Z 为任选的聚合物,当该聚合物为蛋白时, Z 为氨基酸序列; Y_m 为任选的间隔区,包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基,包括但不限于丝氨酸和丙氨酸, X 为 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 或 SEQ ID NO. 3 或 4 的残基 1-11 的任何连续部分,优选地, $AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe 或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe。在具体的实施方案中, Z 为血清蛋白,尤其为人血清白蛋白。

一方面,提供具有统计学显著的有益效果或持久的有益效果的药物组合物,其包含一种或多种 DPP-IV 抑制剂和一种或多种胃泌素化合物,所述胃泌素化合物是 SEQ ID NO. 1-9 中的任一个或其修饰物,尤其是胃泌素-34(leu)[SEQ ID NO. 2]或胃泌素-17(leu)[SEQ ID NO. 4]。

一方面,提供具有统计学显著的有益效果或持久的有益效果的药物组合物,其包含一种或多种 DPP-IV 抑制剂和一种或多种胃泌素化合物,所述 DPP-IV 抑制剂选自西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷

(P32/98)、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷和 L-别-异亮氨酰基吡咯烷,所述胃泌素化合物是 SEQ ID NO. 1-9 中的任一个或其修饰物,尤其是胃泌素-34(leu)[SEQ ID NO. 2]或胃泌素-17(leu)[SEQ ID NO.4]。

一方面,提供具有统计学显著的有益效果或持久的有益效果的药物组合物,其包含一种或多种 DPP-IV 抑制剂和胃泌素-17(leu)[SEQ ID NO.4],所述 DPP-IV 抑制剂选自在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂,尤其是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷和 L-别-异亮氨酰基吡咯烷。

一方面,提供具有统计学显著的有益效果或持久的有益效果的药物组合物,其包含一种或多种 DPP-IV 抑制剂和一种或多种胃泌素激动剂,所述 DPP-IV 抑制剂选自在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂,尤其是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酰基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷和 L-别-异亮氨酰基吡咯烷,所述胃泌素激动剂选自艾美拉唑、替那拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、dantoprazole、habeprazole、吡帕拉唑、rantsoprazole、pariprazole、来明拉唑;或其游离碱、游离酸、盐、水合物、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、多晶型物、代谢物或前药。

在本发明的某些方面,使用 DPP-IV 抑制剂的药学上可接受的盐和/或胃泌素化合物的药学上可接受的盐。

本发明的具体方面提供药物组合物,其适合给予受试者,以提供持久的有益效果来治疗病症和/或疾病,尤其是糖尿病。在预防和/或治疗糖尿病的实施方案中,组合物的形式使得给予受试者产生大致正常的血糖水平,尤其是在停止治疗后长时段内在受试者中持久的水平。

本发明提供包含 DPP-IV 抑制剂的缀合物，所述 DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物连接或相互作用，其中所述相互作用例如经由氨基或羧基。本发明还涉及本发明的分离的共价缀合物，以及含本发明的共价缀合物的组合物。DPP-IV 抑制剂可经由 OH 和 COOH 之间的酯键缀合至某种物质。DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的缀合物可用中间间隔基或连接物缀合。适宜的间隔基或连接物可为单糖或二糖、氨基酸、硫酸酯、琥珀酸酯、乙酸酯或含有这样的—个或多个部分的寡聚多聚间隔基或连接物。

本发明还提供制备缀合物的方法，其产生的缀合物具有改善的药代动力学特性、生物活性和有益效果。所述方法包括在允许于化合物之间形成共价键的条件下温育 DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物。因此，本发明涉及用于制备含与胃泌素化合物共价键合或连接的 DPP-IV 抑制剂的共价缀合物的方法，该方法包括：在足以于 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物之间形成共价键或共价连接的条件、pH 和时间下温育 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物；分离共价缀合物。以上用于制备含 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的缀合物的方法可提供具有显著量的与 DPP-IV 抑制剂共价连接的 DPP-IV 抑制剂的缀合物。

还可以通过重组技术将肽 DPP-IV 抑制剂的 N-端或 C-端序列与胃泌素化合物的序列融合在一起，由此制备含有与胃泌素化合物缀合的肽 DPP-IV 抑制剂并任选地具有间隔基或连接物的 N-端或 C-端融合蛋白或嵌合蛋白。

本发明涉及通过本文描述的方法制备的缀合物。本发明还涉及包含本发明的缀合物和药学可接受的载体、赋形剂或媒介物的药物制剂或组合物。

本发明还涉及大致纯的共价缀合物的药物制剂或组合物，所述缀合物包含与胃泌素化合物共价连接的 DPP-IV 抑制剂，其与 DPP-IV 抑制剂单用相比，提供有益效果，优选持久的有益效果。在一个实施方案中，提供包含共价缀合物或者基本上由共价缀合物组成的药物制

剂,所述缀合物包含没有用中间间隔基或连接物与胃泌素化合物共价连接的 DPP-IV 抑制剂。在另一个实施方案中,提供包含共价缀合物或基本由共价缀合物组成的药物制剂,所述缀合物包含用中间间隔基或连接物与胃泌素化合物共价连接的 DPP-IV 抑制剂。

在本发明的一些方面,与 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物单用的活性相比,含有 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合物或缀合物在治疗后具有更大的持久促胰岛素活性。

本发明提供在受试者中预防、治疗和/或干预病症和/或疾病的方法,包括给予至少一种胃泌素化合物和至少一种 DPP-IV 抑制剂或本发明的药物组合物,以提供有益效果,尤其是持久的有益效果。

在本发明方法的一些方面,给予至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物。在具体的方面,DPP-IV 抑制剂是在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂,尤其是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷或 L-别-异亮氨酸基吡咯烷。

在本发明的某些方法中,给予西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷或 L-别-异亮氨酸基吡咯烷。在本发明方法的实施方案中,给予西格列汀、维格列汀或沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷,优选维格列汀。

在本发明的一些方面,胃泌素化合物包含从氨基端开始包含 Z-Y_m-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆ 的氨基酸序列,其中 AA₁ 为 Tyr 或 Phe, AA₂ 为 Gly、Ala 或 Ser, AA₃ 为 Trp、Val 或 Ile, AA₄ 为 Met 或 Leu, AA₅ 为 Asp 或 Glu, AA₆ 为 Phe 或 Tyr; Z 为任选的聚合物,当该聚合物为蛋白时, Z 为氨基酸序列; Y_m 为任选的间隔区,包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基,包括但不限于丝氨酸和丙氨酸, X

是 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 或 SEQ ID. NO. 3 或 4 的残基 1-17 的任何连续部分, 优选地, $AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe 或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe。

在提供有益效果、尤其是统计学上显著的有益效果或持久的有益效果的某些本发明方法中, DPP-IV 抑制剂选自在表 1 列出的参考文献中公开的 DPP-IV 抑制剂, 尤其是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酸基噻唑烷、L-苏-异亮氨酸基吡咯烷或 L-别-异亮氨酸基吡咯烷, 而胃泌素化合物包含从氨基端开始包含 $Z-Y_m-X_n-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 的氨基酸序列, 其中 AA_1 为 Tyr 或 Phe, AA_2 为 Gly、Ala 或 Ser, AA_3 为 Trp、Val 或 Ile, AA_4 为 Met 或 Leu, AA_5 为 Asp 或 Glu, AA_6 为 Phe 或 Tyr; Z 为任选的聚合物, 当该聚合物为蛋白时, Z 为氨基酸序列; Y_m 为任选的间隔区, 包含 m 个为中性小氨基酸的氨基酸残基, 包括但不限于丝氨酸和丙氨酸, X 是 SEQ ID NO: 1 或 2 的残基 1-28 或 SEQ ID. NO. 3 或 4 的残基 1-17 的任何连续部分, 优选地, $AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6$ 是 Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe 或 Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe。在具体的实施方案中, Z 为血清蛋白, 尤其为人血清白蛋白。

在本发明的具体方面, 胃泌素化合物与 DPP-IV 抑制剂联合给予, 其中胃泌素化合物包含合成的人胃泌素 34, 其具有 SEQ ID NO. 1 或 2 的氨基酸残基 2-34, 以及任选的 N-端半胱氨酸和/或载体; 具有氨基酸残基 1-17 并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素[SEQ ID NO. 4]以及任选的 N-端半胱氨酸残基; 和合成的人胃泌素, 其具有 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 2-17 或 5-17, 任选地具有 N-端半胱氨酸残基和 / 或 通过 间隔 区 [例如 Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala, 即 $(GA)_5$][SEQ ID NO. 12] 连接的载体(例如 PEG 或人血清白蛋白), 特别是合成的人胃泌素, 其具有 SEQ ID NO. 3 或 4 的氨基酸残基 2-17 或 5-17, 具有经

Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala [即(GA)₅]间隔区连接的人血清白蛋白(HSA)聚合物, 和任选的 N-端半胱氨酸残基。

在本发明方法的一个实施方案中, 将胃泌素 17 或其类似物或衍生物与 DPP-IV 抑制剂组合给予, 胃泌素 17 尤其是具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu 残基的合成人胃泌素 I [SEQ ID NO. 4], DPP-IV 抑制剂尤其是西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷或 L-别-异亮氨酰基吡咯烷。

在本发明方法的其它实施方案中, 将胃泌素 34 或其类似物或衍生物与 DPP-IV 抑制剂组合给予, 在具体的方面, 胃泌素 34 为在第 32 位具有甲硫氨酸或亮氨酸的合成的人胃泌素 34 [SEQ ID NO. 1 或 2], DPP-IV 抑制剂尤其为西格列汀、维格列汀、PSN9301、沙格列汀、N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷、L-苏-异亮氨酰基噻唑烷(P32/98)、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷或 L-别-异亮氨酰基吡咯烷。

在本发明方法的某些方面, 使用 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物的药学上可接受的盐。

本发明提供在受试者中预防和/或干预本文讨论的病症和/或疾病的方法, 包括给予至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物。DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物可直接给予受试者, 或与细胞(例如干细胞或祖细胞)接触后再给予受试者。

本发明还提供在受试者中预防和/或治疗本文讨论的病症和/或疾病的联合治疗, 包括给予受试者治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物, 以提供有益效果。一方面, 本发明提供联合治疗或干预, 在治疗后提供持久的有益效果。

具体地说, 本发明提供在受试者中治疗或预防病症和/或疾病的联合治疗, 包括给予受试者治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至

少一种胃泌素化合物，以产生有益效果，优选持久的有益效果。

本发明还涉及治疗方法，包括联合给予治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂以及至少一种胃泌素化合物，在给予具有糖尿病症状的受试者时该方法产生有益效果，优选持久的有益效果，表现为血糖水平降低，优选降低至约正常水平，和/或胰腺胰岛素增加。

在本发明的一方面，治疗有效量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物在给予受试者之前组合。在一个实施方案中，治疗有效量的一种或多种 DPP-IV 抑制剂和一种或多种胃泌素化合物以生理上可接受的 pH 混合。

在其它方面，本发明涉及用于治疗 and/或预防 DPP-IV 相关疾病(例如糖尿病，尤其是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量减低、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖症和/或代谢综合征或 B 细胞保护)、优选用于治疗 and/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量减低的方法，该方法包括给予受试者(尤其是人或动物)至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物。此外，本发明涉及用于如上定义的治疗和/或预防的方法，其中所述疾病是高血压或者其中利尿剂具有有益效果。

另外，本发明涉及以上定义的化合物在制备用于治疗 and/或预防 DPP-IV 相关疾病(例如为糖尿病，尤其为非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量减低、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肥胖症和/或代谢综合征或 B 细胞保护)、优选用于治疗 and/或预防非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量减低的药物中的用途。此外，本发明涉及如上定义的用途，其中所述疾病是高血压，或者用于制备利尿剂的用途。

在以上定义的方法和用途的范围内，以下疾病涉及具体方面：糖尿病，尤其是非胰岛素依赖性糖尿病、葡萄糖耐量减低、肥胖症和/或代谢综合征或 B 细胞保护，优选非胰岛素依赖性糖尿病和/或葡萄糖耐量减低。

在一个实施方案中，本发明提供在受试者中刺激 β 细胞增殖的方

法，包括给予治疗有效量的本发明组合物或缀合物，或者联合给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。

在另一个实施方案中，本发明提供在受试者中增加 β 细胞的数量和/或大小的方法，包括给予治疗有效量的本发明组合物或缀合物，或者联合给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。

在又一个实施方案中，本发明提供预防或治疗 I 型或 II 型糖尿病的方法，包括给予治疗有效量的本发明组合物或缀合物，或者联合给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。

在其它实施方案中，本发明提供在罹患 II 型糖尿病的人中改善疾病进展或获得不太严重的疾病阶段的方法，包括给予治疗有效量的本发明组合物或缀合物，或者联合给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。

本发明涉及延迟葡萄糖耐量减低或非胰岛素需要的 II 型糖尿病向需要胰岛素的 II 型糖尿病进展的方法，包括给予治疗有效量的本发明组合物或缀合物，或者联合给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。

本发明还涉及增加受试者的胰岛素合成能力的方法，包括给予治疗有效量的本发明组合物或缀合物，或者联合给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物。

本发明还涉及在受试者中诱导胰岛新生，包括使胰岛前体细胞与其用量足以在受试者中增加胰岛前体细胞的增殖的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、本发明的组合物或缀合物接触，由此诱导胰岛新生。

本发明涉及在糖尿病患者中扩增胰腺胰岛移植物的功能性 β 细胞量的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或本发明的组合物或缀合物。

一方面，本发明通过给予组合物提供在有需要的患者中治疗糖尿病的方法，所述组合物包含胃泌素化合物和 DPP-IV 抑制剂，其用量足以实现将患者胰腺胰岛前体细胞分化为分泌胰岛素的成熟细胞和/或刺激现有胰岛细胞中的胰岛素合成。在某些方面，所述组合物可系统给予，或者由在表达载体中含一种或多种核酸构建体的宿主细胞原

位表达,在所述表达载体中,核酸构建体包含胃泌素化合物的编码序列或肽 DPP-IV 抑制剂的编码序列或这两种化合物的编码序列,以及在胰腺胰岛前体细胞中有功能的转录和翻译调节区。

本发明提供使用本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或本发明的组合物或缀合物处理细胞、优选培养细胞的方法。本发明还提供使用本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或本发明的组合物或缀合物进行的基于细胞的处理方法。[参见 PCT/CA03/33595 关于一般培养和基于细胞的处理方法的描述]。

一方面,本发明涉及用于将干细胞或祖细胞扩增并分化为胰岛素分泌细胞的方法,该方法包括使干细胞或祖细胞与其用量足以扩增和分化干细胞或祖细胞的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或组合物或缀合物接触。与不存在所述化合物、组合物或缀合物时所达到的量相比,扩增和分化的量可具有显著差异,特别是与用 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物单用达到的量相比,该量可明显更大。在一个实施方案中,使培养的干细胞或祖细胞与所述化合物、组合物或缀合物接触。在另一个实施方案中,使干细胞或祖细胞与所述化合物、组合物或缀合物在受试者体内进行接触。所述化合物、组合物或缀合物可在干细胞植入受试者体内之前、过程中或之后给予受试者,致使干细胞在受试者体内扩增和分化。所述干细胞可得自胰腺胰岛、脐带、胚胎或干细胞系。该方法可另外包括给予免疫抑制剂。

本发明还涉及用于增强培养的胰岛素分泌细胞增殖的方法,包括使所述细胞与其用量足以增强所述细胞增殖的本发明 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物接触。与不存在所述化合物、组合物或缀合物时所达到的量相比,增殖的量可显著不同。

本发明还涉及用于维持培养的胰岛细胞或前体细胞的方法,包括在其用量足以维持培养细胞的本发明 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物存在下培养细胞。与不存在所述化合物、组合物或缀合物或存在单独的 DPP-IV 抑制剂或胃泌素化合物时所培养的

细胞相比,所述细胞可在培养中维持明显更长的一段时间。在本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或组合物或缀合物存在下培养细胞对制备并维持供移植用的细胞特别有用。

一方面,本发明提供治疗病症和/或疾病的方法,包括将本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物与大量细胞一起给予有需要的受试者,由此产生有益效果,优选持久的有益效果。

用于治疗患有本文描述的病症和/或疾病的受试者的方法包括使大量细胞离体接触本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或组合物或缀合物,任选地培养所述细胞,并将细胞给予有需要的受试者。

在前述基于细胞的治疗方法的实施方案中,所述细胞是胰管细胞,在该方法中使用的化合物/组合物/缀合物的量一般来说有效增加受试者体内胰岛素分泌细胞的量。所述细胞可以是自体的(即来自同一受试者),或者可以来自相同物种的另一个体,或来自不同物种。

本发明还涉及用于治疗受试者的糖尿病的方法,包括将胰腺胰岛制备物移植到受试者体内,并给予治疗有效量的本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物、组合物或缀合物。

在本发明的基于细胞的方法中,可依据病症和/或疾病的严重性、给药方式和/或给药部位改变给予患有所述病症和/或疾病的个体的细胞数。一般来说,细胞的治疗有效量是安全且有效的量,特别是提供一种或多种有益效果、尤其是持久的有益效果或协同效果的量。

可使用多种本领域技术人员显而易见的方法将细胞给予受试者。合适的方法包括将细胞注射入受试者的靶位。细胞可被引入到递送装置中,以利于注射或植入受试者体内。递送装置的例子包括用于将细胞和液体注射入受试者体内的管,如导管。可以多种不同形式制备用于递送的细胞。例如,可将细胞悬浮在溶液或凝胶中,或与细胞在其中保持存活的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂混合。药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂包括盐水、水性缓冲溶液、溶剂和/或分散介质。这些载体和稀释剂的应用在本领域众所周知。所述溶液一般

是无菌的，并且通常是等渗的。优选选择在制备和贮藏条件下稳定的细胞溶液，并通过使用例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等保存，以对抗微生物的污染作用。

细胞的给药方式包括不限于全身性、心内、冠状动脉内、静脉内、皮内或动脉内注射以及直接注射到预期作用部位或在该作用部位周围的组织和器官中。可通过任何便利的途径给予细胞制备物，例如通过输注或快速浓注，并可与其它生物活性剂一起给予。在某些方面，给药优选是全身性的。可通过任何便利的途径给予细胞制备物，例如通过输注或快速浓注，并可与其它生物活性剂一起给予。

本发明的方法还可以包含测量或监测一种或多种以下标记物：血糖、血清葡萄糖、血液糖基化血红蛋白、胰腺 β 细胞量、血清胰岛素、胰腺胰岛素水平、通过形态学测定的 β 细胞量、胰岛素分泌细胞的数量以及胰岛素分泌细胞的葡萄糖应答性。

本发明还涉及包括至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的组合的组合物在制备于病症和/或疾病治疗中提供有益效果、优选持久的有益效果的药物中的应用。一方面，本发明涉及治疗有效量的至少一种 DPP-IV 和至少一种胃泌素化合物在制备治疗病症和/或疾病时提供有益效果、优选持久的有益效果的药物中的应用。在一个实施方案中，本发明提供 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物在制备用于在治疗后增加(优选持久增加)受试者的 β 细胞数量和/或大小的药物中的应用。在另一个实施方案中，本发明提供 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物在制备用于在治疗后刺激(优选持久刺激) β 细胞增殖的药物中的应用。在又一个实施方案中，本发明提供 DPP-IV 抑制剂和胃泌素在制备用于治疗本文公开的病症和/或疾病、尤其是 I 型或 II 型糖尿病的药物中的应用。

本发明另外提供本发明的药物组合物和缀合物在制备于病症和/或疾病治疗中具有有益效果、优选持久的有益效果的药物中的应用。

可在细胞培养中或使用实验动物通过标准药理学程序测定本发明

的化合物、组合物和缀合物的疗效和毒性,例如通过计算诸如 ED_{50} (在50%的群体中治疗有效的剂量)或 LD_{50} (50%群体致死的剂量)统计资料的统计参数。治疗指数为疗效对毒性作用的剂量比,其可表示为 ED_{50}/LD_{50} 比率。优选具有大治疗指数的药物组合物。

本发明的组合物或其部分通常包含基于预期给药形式选择的适宜的药用稀释剂、赋形剂、媒介物或载体,并和常规的制药实践相一致。所述载体、媒介物等可适于提供相加的、协同有效的或治疗有效量的活性化合物。合适的药用稀释剂、赋形剂、媒介物和载体描述于标准教科书 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company。例如,对于以胶囊剂或片剂形式口服给药,活性组分可与口服无毒的药学上可接受的惰性载体组合,所述惰性载体例如为乳糖、淀粉、蔗糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、葡萄糖、硫酸钙、磷酸二钙、甘露醇、山梨糖醇等。对于以液体形式口服给药,所述药物组分可与任何口服无毒的药学上可接受的惰性载体组合,所述惰性载体例如为乙醇、甘油、水等。合适的粘合剂(例如明胶、淀粉、玉米甜味剂、天然糖类包括葡萄糖;天然及合成树胶和蜡)、润滑剂(例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠和氯化钠)、崩解剂(例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土和黄原胶)、矫味剂和着色剂也可与所述组合物或其组分组合。

在本发明的一方面,药物组合物的 pH 约为 7-10。

本发明组合物的胃肠外给药剂型可包括水溶液剂、糖浆剂、水或油混悬剂和采用诸如棉籽油、椰子油或花生油的食用油的乳剂。可用于水性混悬液的分散剂或悬浮剂包括诸如西黄蓍胶的合成或天然树胶、藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

用于胃肠外给药的组合物可包含无菌的水溶剂或非水溶剂,例如水、等渗盐水、等渗葡萄糖溶液、缓冲溶液或其它方便地用于治疗活性剂的胃肠外给药的溶剂。供胃肠外给药用的组合物还可以包括常规

添加剂，例如稳定剂、缓冲剂或防腐剂，如抗氧化剂，例如羟基苯甲酸甲酯或类似的添加剂。

在一个实施方案中，提供固体形式的药物组合物(例如片剂、胶囊剂、粉末状或雾化形式)，包含结晶或无定形的 DPP-IV 抑制剂和结晶或无定形的胃泌素化合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及包含 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的药学上可接受的盐的液体药物剂型，以及可重配以提供稳定且适于胃肠外给药的混悬液的冻干药物剂型。

在具体的实施方案中，本发明涉及包含 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的药学上可接受的盐和实现增溶的溶剂系统的水性组合物。本发明还提供包含 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的药学上可接受的盐与至少一种增溶剂的水性制剂的药物。

本发明的组合物可通过例如经细菌截留滤器过滤，在组合物中添加灭菌剂，对组合物进行照射或加热组合物等方法实施灭菌。或者，本发明的化合物、缀合物和组合物可作为无菌固体制剂如冻干粉剂提供，在临用前易溶解于无菌溶剂中。在药物组合物已制备后，可将它们置于合适的容器中，并标明用于治疗的适应症。对于本发明组合物的给药，此标签应包括给药的用量、频次和方法。

除了本文描述的剂型之外，所述组合物也可配制为贮库制剂。可通过植入(例如皮下或肌肉内)或肌肉内注射给予这样的长效剂型。因此，例如，所述组分可与合适的聚合物或疏水物质(例如作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂一起配制，或制成略溶的衍生物，例如制成略溶的盐。

本发明的组合物及其组分可包含作为可靶向的药物载体的可溶性聚合物。

本发明的化合物、组合物、药物和缀合物可以任何在受试者或患者体内能使活性剂与活性剂的作用部位接触的方式给予。所述活性成分可同时或序贯给予，且可在不同的时间点以任何顺序给予，以提供

所需的有益效果。每种活性成分都可以独立给予任何有效的次数，包括一次以上，这可由医师和兽医指示。

所述化合物、缀合物和组合物可配制为用于缓释、局部或全身性递送。选择对本发明的组合物、缀合物和治疗的效果最佳的给药剂型和途径属于熟练医师或兽医的能力范围。

组合物可以口服剂型给予，例如片剂、胶囊剂(各自包括缓释或定时释放的剂型)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬剂、糖浆剂和乳剂。它们也可以静脉内(推注或输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式给予，全部都使用药学领域普通技术人员熟知的剂型。本发明的组合物可通过鼻内途经局部施用合适的鼻内容媒给予，或经透皮途径给予，例如使用常规的透皮皮肤贴剂。在整个给药方案中，使用透皮递送系统给药的剂量方案可为连续的，而非间断的。

一种特定的给药途径是胃肠外给药，优选外周胃肠外给药。胃肠外给药通常理解为指通过无菌注射器或诸如输液泵的一些其它机械装置将剂型注射入体内。对于本发明来说，胃肠外途径包括静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内给药途径。就胃肠外给药而言，本文描述的化合物或缀合物可于适宜的 pH 与蒸馏水混合。

本发明包括提供相加或协同活性、递送相加或协同有效量或提供治疗有效量的本发明的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物或缀合物或组合物的量的联合治疗。因此，适用于本发明的药物组合物包括其中包含治疗有效量、更特别地包含协同有效量的活性成分的组合物。

本发明的给药方案将随许多已知因素变化，例如药物的药代动力学特性及其给药方式和途径；物种、年龄，性别、健康状况、医疗条件以及患者体重、症状的性质和程度、同时治疗的类型、治疗频率、给药途径、患者的肾和肝功能以及所需效果。普通熟练医师或兽医可容易地确定预防、对抗或阻止病症进展所需的药物有效量。本发明的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物或组合物可以每日 1 剂给予，或者每

日总剂量可以每日 2、3 或 4 次的分剂量给予。

用于给药的剂量方案可包括连续给予 DPP-IV 抑制剂和间断给予胃泌素化合物。

本发明的组合物、药物或治疗可包含单位剂量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和单位剂量的至少一种胃泌素化合物。“单位剂量”是指能够给予患者的单元剂量，即单次剂量，其可易于操作和包装，保持作为物理和化学稳定的单位剂量，该单位剂量包含活性药物本身或与一种或多种固体或液体药用赋形剂、载体或媒介物的混合物。

本发明的组合物、药物或治疗可包含在治疗上次优有效剂量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物，其与胃泌素化合物或 DPP-IV 抑制剂单用的剂量相比，在治疗后的一段长时间内更有效地减少或降低葡萄糖水平。还涉及改进的药物组合物，其包含在治疗上次优有效剂量的 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物，为用于病症和/或疾病、特别是糖尿病的长期或短期治疗的形式。

一方面，提供药物组合物或治疗，以治疗病症和/或疾病，所述药物组合物或治疗包含一定剂量的至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物，所述剂量等于或比每种化合物提供有益效果、特别是持久的有益效果所必需的剂量低至少 1.1 倍、1.5 倍、2 倍、3 倍、4、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍或 10 倍。

一方面，本发明提供药物组合物，其包含每单位剂量 0.5-6000 微克、100-1500 微克、100-6000 微克、1000-6000 微克、2000-6000 微克和 3000-6000 微克 DPP-IV 抑制剂以及每单位剂量 0.5-6000 微克、100-3000 微克、100-6000 微克、1000-6000 微克、2000-6000 微克和 3000-6000 微克胃泌素化合物。

一方面，本发明提供药物组合物，其包含 0.01-1000、0.01-500、0.01-400、0.01-300、0.01-200、0.01-100、0.01-50、0.01-30、0.01-20、0.1-20、0.1-30、0.1-40、0.1-50 和 0.1-60 微克/kg/天 DPP-IV 抑制剂和 0.01-1000、0.01-500、0.01-400、0.01-300、0.01-200、0.01-100、0.01-50、

0.01-30、0.01-20、0.1-20、0.1-30、0.1-40、0.1-50 和 0.1-60 微克/kg/天胃泌素化合物。

在本发明的具体方面，胃泌素化合物的剂量范围一般为约 0.01 微克至约 500 微克胃泌素化合物/kg 体重/天，例如约 0.01 微克至约 1 微克/kg、约 0.1 微克/kg 至约 10 微克/kg 或约 1 微克/kg 至约 50 微克/kg。

在另一个具体方面，本发明提供包含 0.1-30、0.1-40、0.1-50 和 0.1-60 微克/kg/天的胃泌素化合物的药物组合物。

在提供持久有益效果的本发明的实施方案中，给予胃泌素化合物的剂量范围为 1-30 微克/kg 体重，特别地为 3-30 微克/kg 体重，更特别地为 5-20 微克/kg 体重。

可以对本发明组合物中 DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物的比率作出选择，以增大 DPP-IV 抑制剂和/或胃泌素化合物的活性并提供有益效果、优选持久的有益效果。DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的比率可为选择用于增大一种或两种化合物的活性以产生有益效果、尤其是持久的有益效果和/或产生相加或协同效果的比率。在多个实施方案中，DPP-IV 抑制剂与胃泌素化合物的比率可为 1:1 至 1:110、1:1 至 1:100、1:1 至 1:75、1:1 至 1:50、1:1 至 1:25、1:1 至 1:10、1:1 至 1:5 和 1:1。在另一个具体实施方案中，胃泌素化合物与 DPP-IV 抑制剂的比率可为 1:1 至 1:110、1:1 至 1:100、1:1 至 1:75、1:1 至 1:50、1:1 至 1:25、1:1 至 1:10 和 1:1 至 1:5。

DPP-IV 抑制剂可与治疗有效重量比约为 1:1 至 1:150、尤其是 1:1-1:50 的胃泌素化合物联合使用。在另一个实施方案中，胃泌素化合物可与 DPP-IV 抑制剂以介于约 1:1 至 1:150 之间、尤其是介于 1:1 至 1:50 之间的治疗有效重量比率联合使用。

本发明的组合物或制剂可连续给予受试者 2 周-12 个月、2 周-6 个月、2-16 周、2 周-12 周和/或 2-8 周，或定期给药。

本发明还包括本发明组合物、缀合物、治疗和方法与一种或多种其它治疗剂的组合，所述其它治疗剂包括不限于免疫抑制药、减肥药、

抗糖尿病药(包括但不限于胰岛素、胰岛素增敏剂、降血糖药、胰岛素促分泌素和胰岛素信号转导途径调节剂)、食欲调节药、抗高血压药、用于病症和/或疾病(特别是糖尿病和肥胖)引发的或相关的并发症的治疗和/或预防的药物、止恶心药、止头痛药以及治疗或预防副作用的常规药物。

在本发明的一些方面,抗糖尿病化合物是胰岛素信号转导调节物,例如非小分子模拟化合物蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)抑制剂和影响失调性肝葡萄糖生成的化合物谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂,例如葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂、胰岛素增敏剂、胰岛素分泌增强剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胃排空抑制剂、胰岛素和 α 2-肾上腺素能拮抗剂。在具体的方面,其它治疗化合物是那格列奈、PPAR 化合物、瑞格列奈、二甲双胍、罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮、格列派特(glisoxepid)、格列本脲(glyburide)、格列本脲(glibenclamide)、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列波脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列吡嗪、氯磺丁脲、格列喹酮、格列己脲、苯磺丁脲、格列环脲(tolcyclamide)、格列美脲和格列齐特、过氧化物酶体增殖物活化的受体 α 化合物或这类化合物的药学上可接受的盐。

在本发明的一些方面,另外的治疗剂为 PPAR 化合物。

由于本发明涉及包含可单独地或作为缀合物给予的活性剂组合的治疗方法,所以本发明还提供包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物的药盒、为药盒形式的药物组合物或缀合物。本发明还涉及在一个盒子中包含一瓶 DPP-IV 抑制剂和另一瓶胃泌素化合物的药盒。药盒可包含覆盖容器的包装,所述容器装有本发明的缀合物或组合物,该包装还装有用于给予受试者缀合物或组合物的说明书。

在本发明的实施方案中,提供包含一个或多个容器的药物包装或

药盒，所述包装或药盒装有本发明药物组合物的一种或多种成分，所述成分提供有益效果、尤其是持久的有益效果。该容器附带的可以是各种书面材料，例如使用说明书，或政府机构规定形式的用于管理药物制剂或生物制品的批文、生产、使用或销售的注意事项，该注意事项反映了政府机构对于人用产品的生产、使用或销售的许可。

一方面，本发明涉及“药盒组件(kit-of-parts)”，例如组分—游离或药学上可接受的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和游离或药学上可接受的盐形式的胃泌素化合物可独立给药，或通过使用不同的采用可辨别量的组分的固定组合给药，即于不同的时间点或同时给药。药盒组件可同时给药，或者按照时间发生顺序交错给药，即对于药盒的任何组分于不同的时间点和以等同或不同的时间间隔给药。可选择时间间隔，使得在组件的联合应用中对病症和/或疾病的效果大于仅使用任一种组分应获得的效果。

本发明因此还涉及药盒组件，其包含(a)在第一个单位剂型中的一定量的 DPP-IV 抑制剂或其药学上可接受的盐；(b)一定量的至少一种胃泌素化合物或其药学上可接受的盐，所述药盒组件为组件(a)和(b)的两个或多个独立单元的形式。

此外，本发明涉及包含本发明的组合或组合物连同用于同时、单独或序贯使用的说明书的商业包装。

一方面，为本文公开的病症和/或疾病的进展延迟或治疗提供包含至少一种 DPP-IV 抑制剂和至少一种胃泌素化合物作为活性成分的商业包装，其为组分的两个或多个独立单元的形式，加上用于其同时、单独或序贯使用或其任意组合的说明书。

通过具体的实施例将更详细地描述本发明。提供以下实施例用于说明目的，无意以任何方式限制本发明。本领域技术人员应容易识别多种可经改变或修改以得到基本相同的结果的非关键参数。

实施例 1

在急性糖尿病 NOD 小鼠中联合使用胃泌素和 DPP-IV 抑制剂的效果

该实施例描述了在用 DPP-IV 抑制剂和胃泌素全身治疗后通过体内刺激 β 细胞新生而用于在糖尿病 NOD 小鼠中逆转糖尿病的方法和组合物。仅用媒介物(PBS)、DPP-IV 抑制剂或者 DPP-IV 抑制剂和胃泌素在糖尿病发病后 2 天内通过腹膜内每日注射两次治疗 12-16 周龄的雌性 NOD 小鼠达 18 天。通过空腹血糖(FBG)水平(9-15 mM, 相比之下正常的为 FBG<6.0 mM)确定糖尿病的发病。每日监测小鼠尿糖一次, 每周监测 FBG 水平一次。

在治疗开始时检测空腹血糖水平, 其一般可在 11-14 mM 的范围内变化。治疗 18 天后终止治疗, 再持续 6 周每周监测一次 FBG。

预期对糖尿病 NOD 小鼠的短期 DPP-IV 抑制剂和胃泌素联合治疗使高血糖正常化, 有效治疗糖尿病。该组合可对空腹血糖水平具有延长的效果, 表明刺激了 β 细胞新生和胰岛素产生。

实施例 2

胃泌素(G1)和 DPP-IV 抑制剂联用在急性糖尿病 NOD 小鼠中的效果目的:

NOD 小鼠由于胰腺胰岛 β 细胞的自体免疫破坏而自发形成胰岛素依赖型糖尿病。该研究的目的在于通过在 NOD 小鼠中使用 DPP-IV 抑制剂和胃泌素(G1)再生胰岛 β 细胞医治糖尿病。

方法:

仅用媒介物(PBS)或联合使用 DPP-IV 抑制剂和胃泌素(G1)通过腹膜内注射(i.p.)治疗 12-16 周龄的雌性 NOD 小鼠 18 天。在糖尿病发病后 2-5 天内, 给动物注射 18 天, 每天两次。糖尿病发病时空腹血糖(FBG)水平一般约为 9-15 mM (正常 FBG <6.0 mM)。在治疗过程中, 每日监测小鼠尿糖水平一次, 每周监测 FBG 水平一次, 并在治疗停止后再持续 6 周。测定每组的胰腺胰岛素水平以及进行胰腺组织的组织学分析。

将胰腺组织进行固定，并对胰岛素产生细胞进行染色。通过形态学分析测定 β 细胞量。

即使在治疗后 6 周之后，预期 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物的组合也有效恢复正常的血糖水平；将糖尿病发病后和治疗前所测定的低水平的胰腺胰岛素含量恢复至类似于血糖正常小鼠中所测定的水平；以及增加 NOD 小鼠中的 β 细胞量至接近正常水平。

实施例 3

PCT/CA03/01778 的修饰胃泌素化合物/缀合物和 DPP-IV 抑制剂联用在新近发作糖尿病的 NOD 小鼠中阻止糖尿病进展

在新近发作糖尿病的 NOD 小鼠中检验 DPP-IV 抑制剂和未修饰的胃泌素联合以及 DPP-IV 抑制剂和经修饰的胃泌素化合物/缀合物联合的治疗效果，以确定给予 DPP-IV 抑制剂和胃泌素这二者在新近发作糖尿病的 NOD 小鼠中是否阻止重症高血糖以及增加胰腺胰岛素含量。要使用的胃泌素化合物/缀合物如下：胃泌素化合物 A - 为合成的人胃泌素 I，具有 17 个氨基酸残基并且第 15 位氨基酸为 Leu；胃泌素化合物 B - 为合成的人胃泌素 I，具有 2-17 个氨基酸残基；胃泌素化合物 C - 为合成的人胃泌素 I，具有 2-17 个氨基酸残基并且带有经由 (GA)₅ (即 Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala) 连接的 HAS 聚合物。

监测 12-14 周龄的非肥胖糖尿病(NOD)雌性小鼠的糖尿病发作进展(空腹血糖 > 8.0-15 mmol/l)，并在症状发作后 48 小时内，如下四组小鼠按各自方式进行治疗：一组仅用媒介物治疗；另一组给予 DPP-IV 抑制剂，余下两组均用 DPP-IV 抑制剂和胃泌素化合物联合治疗，每个治疗都经腹膜内途径每日给药一次。

治疗进行 14 天至 18 天。每周监测动物空腹血糖(FBG)水平一次。在撤走食物后约 12 小时和在最后一次肽或媒介物注射后 24 小时测定 FBG 水平。一旦停止治疗，就在以后 4 周(2-6 周)监测所有小鼠的 FBG

水平，以便确定高血糖预防是否持续到治疗性治疗终止后。在第 14 天至 18 天停止治疗。

该方案包括在 6 周时对这些小鼠进行取样，用于再得到数据，以及收集血液，用于 FBG 和血浆 C 肽测定，之后处死小鼠，用于胰腺胰岛素测定和对胰岛炎症(胰岛炎)评分。由治疗开始起，小鼠就既不再接受胰岛素替代疗法也不接受免疫抑制。可评估以下参数：生存率、胰腺胰岛素水平、胰岛炎症的存在情况和空腹血糖水平。

DPP-IV 抑制剂与具有更长半衰期的经修饰的胃泌素化合物/缀合物组合可以给糖尿病动物提供增强的血糖水平降低作用。

实施例 4

在糖尿病 NOD 小鼠中采用胃泌素和 DPP-4 抑制剂的联合治疗

将糖尿病发病约 1 周内(血糖 ≥ 8 mmol/l)并具有 10-15 mmol/l 血糖的人 I 型(自身免疫性)糖尿病动物模型非肥胖糖尿病(NOD)小鼠纳入研究。这些急性糖尿病 NOD 小鼠被分为 10 组，每组 8 只小鼠，如下表所示治疗。

组别	治疗
1	0 (基线)
2	DDP-4 抑制剂的媒介物
3	胃泌素的媒介物
4	DDP-4 抑制剂 10 mg/kg
5	DPP-4 抑制剂 50 mg/kg
6	DPP-4 抑制剂 250 mg/kg
7	胃泌素 15 μ g/kg
8	胃泌素 15 μ g/kg + DPP-4 抑制剂 10 mg/kg
9	胃泌素 15 μ g/kg + DPP-4 抑制剂 50 mg/kg
10	胃泌素 15 μ g/kg + DPP-4 抑制剂 250 mg/kg

给予的 DPP-4 抑制剂是(1-[[3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷(维格列汀, Galvus®), 其媒介物为 0.5%羧甲基纤维素和 0.2%吐温(Tween)-80。DPP-4 抑制剂和媒介物通过管饲在 4 周内每天给予 1 次。该研究中所给予的胃泌素是人胃泌素 I [17 leu 15], 媒介物是 100 mmol/l NaCl 和 50 mmol/l NaPO₄, pH 7.4。胃泌素及其媒介物在 4 周内每天皮下注射 2 次。每周监测小鼠的血糖水平和体重。所有治疗都在 4 周后终止, 在下一 4 周内每周一次监测小鼠的血糖水平和体重。在研究的第 8 周(即治疗开始 4 周 + 治疗结束之后 4 周), 处死小鼠, 收集血液和胰腺用于以下研究:

1. 在处死前由尾部获取并通过血糖仪(Ascencia Elite, Bayer)检测血糖。
2. 总糖化血红蛋白通过 HPLC (Bio-Rad)检测。
3. 血浆 C 肽通过 RIA (小鼠 C 肽特异性的, Linco)检测。
4. 胰腺胰岛素含量通过 RIA (小鼠胰岛素特异性的, Linco)检测。

处死任一组中在研究前 8 周出现严重高血糖(血糖>30 mmol/l)和体重下降的小鼠, 如上所述收集血液和胰腺并检查。

结果见表 2。相比于 DPP-IV 抑制剂或胃泌素单用, DPP-IV 抑制剂与胃泌素联用在糖尿病动物中增大了血糖水平向正常水平的下降。

本发明不限于本文描述的特定实施方案的范围, 原因在于这样的实施方案仅旨在单独说明本发明的一个方面, 任何功能等同的实施方案都属于本发明的范围。实际上, 除已在本文显示和描述的那些改变之外, 本领域技术人员由前文所述和附图显而易见本发明的各种改变。这些改变也落入所附权利要求的范围内。

本文提及的所有出版物、专利和专利申请都整体在此引入作为参考, 其程度如同每个单独的出版物、专利和专利申请被明确并单独标明整体在此引入作为参考。本文引用的任何文献都不是承认这些参考文献可用作本发明的现有技术。

表 1

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
Siagliptin (MK-0431) [(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)]	默克公司(Merck & Co.) EP 1412357, WO 03/04498, 美国专利第 6,699,871 号, 和 Weber 等, Diabetes (2004) 53(增刊 2):A151, 633-P (摘要) US 2003100563 Villhauer 等, J Med Chem (2003) 46:2774-2789
维格列汀(Galvus®) (LAF237)	Novartis 美国专利第 6,166,063 号, WO 00/34241, EP 1137635, 和 JP 2002531547
1-[[[2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氟基-(S)-吡咯烷 (NVP DPP728)	Novartis WO 98/19998 和 JP 2000511559, Villhauer 等, J Med Chem (2002) 45:2362-2365
823093 815541 825964	GlaxoSmithKline
PSN9301	OSI Pharma Probiobrug Prosidion
SYR322	Takeda/PPD
沙格列汀 (BM-477118)	Bristol-Myers Squibb
SYR619	Takeda/PPD
TA-6666	Tanabe
TS-021	TaishoPharmaceutical Co., Ltd Eli Lilly and Company
ALS 2-0426,	Alantos
PHX1149	Phenomix
SSR 162369	Sanofi-Aventis
DPP-IV 抑制剂	Santhera
TRC-8XXX	Torrent
3-(L-异亮氨酰基)噻唑烷(异亮氨酸-噻唑烷(thiazolidide))	JP 2001510442, WO 97/40832, 美国专利第 6,303,661 号和 DE 19616486 Pederson 等, Diabetes (1998) 47:1253-1258

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
DPP-IV 抑制剂	WO 01/52825 (Novartis)
4-嘧啶酮衍生物	WO 05/016911
六氢二氮杂草酮	WO 05/011581
吡啶并-2,1-A-异喹啉	WO 05/000848
六氢吡啶并异喹啉	WO 05/000846
1H-咪唑'4,5-二哒嗪	WO 04/108730
DPP-IV 抑制剂	WO 05/056013
DPP-IV 抑制剂	WO 01/62266
DPP-IV 抑制剂	WO 05/075426
DPP-IV 抑制剂	WO 05/058849
DPP-IV 抑制剂	WO 05/056541
DPP-IV 抑制剂	WO 05/049022
四氢吡咯甲腈(Azolidine carbonitriles)	WO 05/033106
DPP-IV 抑制剂	WO 05/033099
DPP-IV 抑制剂	WO 05/030751
2-氰基吡咯烷衍生物	WO 04/099185
取代的氮杂环丁烷	WO 04/071454
2-氰基吡咯烷衍生物	WO 04/048352
DPP-IV 抑制剂	WO 04/048352
半琥珀酸盐	WO 04/033455
杂环 DPP-IV 抑制剂的琥珀酸盐	WO 04/033455
DPP-IV 抑制剂的苯甲酰甲基黄嘌呤衍生物	WO 04/018467
吡啶并[2,1-A]异喹啉衍生物	WO 03/055881 和 EP 1461337
DPP-IV 抑制剂	WO 97/40832
DPP-IV 抑制剂	WO 98/19998
杂环酰胺衍生物	WO 03/000180 (Merck & Co.)
DPP-IV 抑制剂	WO 03/000181 (Merck & Co.)
N-(N'-取代甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷 (例如实施例 1 的 DPP728 和 LAF237)	WO 98/19998
N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氰	WO 00/34241

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
基-吡咯烷	
氨基酸 2-氨基吡咯烷酰胺(例如 FE-999011)	WO 95/15309
DPP-IV 抑制剂	WO 01/72290
DPP-IV 抑制剂	WO 01/52825
DPP-IV 抑制剂	WO 03/002553
果仁糖(praline)硼酸酯	WO 93/10127
DPP-IV 抑制剂	WO 99/61431
Sulphostin	WO 99/25719
N-取代的 4-8 元杂环	WO 99/38501
磷化合物	WO 99/46272
A-B-C 型的 DPP-IV 前药和抑制剂, 其中 C 为稳定的或不稳定的 DPP-IV 抑制剂	WO 99/67278
A-B-C 型的 DPP-IV 前药和抑制剂, 其中 C 为稳定的或不稳定的 DPP-IV 抑制剂	WO 99/67279
N-肽基-O-芳酰基羟胺	WO 2004/052362 和 PCT/EP2003/013963
杂环衍生物	WO 05/026148 和 US 20050065145
六氢二氮杂草酮衍生物	WO 04/037169 和 US 7,101,871 (Merck & Co. Inc.)
甘氨酸腈化合物	WO 04/037181 和 US 6995180
咪唑并吡啶酮和咪唑并哒嗪酮	WO 04/050658 和 US 7109192 (Boehringer Ingelheim)
二肽基肽酶 IV 抑制剂	WO 05/037779A3 (IMTM)
β -氨基杂环化合物	WO 04/032836 和 US 20060014953
(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-胺的磷酸二氢盐的结晶无水多晶型物	WO 05/020920
基于金刚烷基甘氨酸的抑制剂	WO 05/012249 和 US 6995183
新的六氢二氮杂草酮衍生物	WO 05/011581 (Merck & Co)

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
2-(高)哌啶-1-基-3,5-二氢-咪唑 -(4,5-d)-哒嗪-4-酮衍生物	WO 05/058901
7-丁炔基-8-氨基黄嘌呤衍生物	WO 06/029769
8-(3-氨基-哌啶-1-基)-7-(丁-2-炔基)- 黄嘌呤衍生物	WO 06/027204
咪唑并哒嗪二酮衍生物	WO 05/087774
酮化合物和环状化合物	WO 05/082348
8-(3-氨基-哌啶-1-基)黄嘌呤衍生物	WO 05/082906
氟化环状酰胺, 例如(2S)-2-氨基-2-环 己基-1-((3RS)-3-氟代-吡咯烷-1-基)- 乙酮	WO 04/046106 (Pfizer)
二肽基肽酶 IV 抑制剂	WO 03/057666
2-(高)哌啶-1-基-3,5-二氢-咪唑 -(4,5-d)-哒嗪-4-酮衍生物	WO 05/058901
六氢二氮杂萘酮衍生物	WO 04/037169 (Merck & Co.)
β -氨基杂环化合物	WO 04/032836 (Merck & Co.)
双环咪唑衍生物	WO 05/063750
1,7,8-三取代的黄嘌呤衍生物	WO 04/046148 (Boehringer Ingelheim)
在国际专利申请中的 DPP-IV 抑制剂	WO 2006/090244, WO 2006/078676, WO 2006/076231, WO 2006/058628, WO 2006/058064, WO 2006/040625, WO 2006/100181, WO 2006/097175, WO 2006/039325, WO 2006/023750, WO 2005/113510, WO 2006/013104, WO 2006/011035, WO 2006/000986, WO 2005/087235, WO 2005/082348, WO 2005/082849, WO 2005/079795, WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/049022, WO 2005/047297, WO 2005/044195, WO 2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/037828,

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
	WO 2005/037779, WO 2005/034940, WO 2005/033099, WO 2005/032590, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 2005/056003, WO 2005/019168, WO 05/12312, WO 05/12308, WO 05/12249, WO 05/11581, WO 05/09956, WO 05/03135, WO 05/00848, WO 05/00846, WO 04/112701, WO 04/111051, WO 04/111041, WO 04/110436, WO 04/110375, WO 04/108730, WO 04/104216, WO 04/104215, WO 04/103993, WO 04/103276, WO 04/99134, WO 04/96806, WO 04/92128, WO 04/87650, WO 04/87053, WO 04/85661, WO 04/85378, WO 04/76434, WO 04/76433, WO 04/71454, WO 04/69162, WO 04/67509, WO 04/64778, WO 04/58266, WO 04/52362, WO 04/52850, WO 04/50022, WO 04/50658, WO 04/48379, WO 04/46106, WO 04/43940, WO 04/41820, WO 04/41795, WO 04/37169, WO 04/37181, WO 04/33455, WO 04/32836, WO 04/20407, WO 04/18469, WO 04/18468, WO 04/18467, WO 04/14860, WO 04/09544, WO 04/07468, WO 04/07446, WO 04/04661, WO 04/00327, WO 03/106456, WO 03/104229, WO 03/101958, WO 03/101448,

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
	WO 03/99279, WO 03/95425, WO 03/84940, WO 03/82817, WO 03/80633, WO 03/74500, WO 03/72556, WO 03/72528, WO 03/68757, WO 03/68748, WO 03/57666, WO 03/57144, WO 03/55881, WO 03/45228, WO 03/40174, WO 03/38123, WO 03/37327, WO 03/35067, WO 03/35057, WO 03/24965, WO 03/24942, WO 03/22871, WO 03/15775, WO 03/04498, WO 03/04496, WO 03/02530, WO 03/02596, WO 03/02595, WO 03/02593, WO 03/02553, WO 03/02531, WO 03/00181, WO 03/00180, WO 03/00250, WO 02/83109, WO 02/83128, WO 02/76450, WO 02/68420, WO 02/62764, WO 02/55088, WO 02/51836, WO 02/38541, WO 02/34900, WO 02/30891, WO 02/30890, WO 02/14271, WO 02/02560, WO 01/97808, WO 01/96295, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/68603, WO 01/55105, WO 01/52825, WO 01/34594, WO 00/71135, WO 00/69868, WO 00/56297, WO 00/56296, WO 00/34241, WO 00/23421, WO 00/10549, WO 99/67278, WO 99/62914, WO 99/61431, WO 99/56753, WO 99/25719, WO 99/16864, WO 98/50066, WO 98/50046, WO 98/19998, WO 98/18763,

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
	WO 97/40832, WO 95/29691, WO 95/15309, WO 93/10127, WO 93/08259, WO 91/16339
在美国专利申请中的 DPP-IV 抑制剂	200601452585, 20060135512, 2006021168, 2006021062, 2005007533, 2005007070, 2005059724, 2005059716, 2005043292, 2005038020, 2005032804, 2005004205, 2005120494, 2005121089, 20050065145, 20050065148, 2005121131, 20050192324, 20050070535, 20050065144, 2005007053, 2005123685, 2004259903, 2004259902, 2004259883, 2004254226, 2004242898, 2004229926, 2004180925, 2004176406, 2004138214, 2004116328, 2004110817, 2004106656, 2004097510, 2004087587, 2004082570, 2004077645, 2004072892, 2004063935, 2004034014, 2003232788, 2003225102, 2003216450, 2003216382, 2003199528, 2003195188, 2003162820, 2003149071, 2003134802, 2003130281, 2003130199, 2003125304, 2003119750, 2003119738, 2003105077, 2003100563, 2003087950, 2003078247, 2002198205, 2002183367, 2002103384, 2002049164, 2002006899
在美国专利中的 DPP-IV 抑制剂	7,101,871, 6,869,947, 6,867,205, 6,861,440, 6,849,622, 6,803,357, 6,800,650, 6,727,261, 6,716,843, 6,710,040, 6,645,995, 6,617,340, 6,699,871, 6,573,287, 6,432,969, 6,395,767, 6,380,398, 6,242,422, 6,166,063, 6,100,234, 6,040,145
3,3,4,4-四氟吡咯烷	US 6,812,350
W(取代甘氨酸基)-4-氟基吡咯烷	US 6,110,949
基于谷氨酰胺酰基的 DPIV 抑制剂	US 6,946,480
缬氨酰-噻唑烷(thiazolidide)和缬氨酰	US 6,548,481

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
-吡咯烷(pyrrolidide)	
黄嘌呤衍生物	US 7,074,798 (Eisai Co., Ltd)
α 氨基酸衍生物	US 6,706,742
基于谷氨酰胺酰基的 DPP-IV 抑制剂	US 6,946,480
N-缬氨酰脯氨酰,O-苯甲酰羟胺	US 6,303,661
缬氨酰-噻唑烷(thiazolidide)和缬氨酰-吡咯烷(pyrrolidide)	US 6,548,481
val-pyr, val-噻唑烷(thiazolidide), 异亮氨酰基-噻唑烷(thiazolidide), 异亮氨酰基-吡咯烷(pyrrolidide)以及异亮氨酰基-噻唑烷(thiazolidide)和异亮氨酰基-吡咯烷(pyrrolidide)的富马酸盐	DE 19616 486 A1
在加拿大专利申请中的 DPP-IV 抑制剂	CA 2466870, CA 2433090, CA 2339537, CA 2289125, CA 2289124, CA 2123128
在欧洲专利申请中的 DPP-IV 抑制剂	EP 1613304, EP 1604989, EP 1604980, EP 1604662, EP 1598341, EP 1593671, EP 1521148, EP 1702916, EP 1682540, EP 1664031, EP 1338595, EP 1638970, EP 1638968, EP 1541148, EP 1517907, EP 1513808, EP 1492777, EP 1490335, EP 1489088, EP 1480961, EP 1476435, EP 1476429, EP 1469873, EP 1465891, EP 1463727, EP 1461337, EP 1450794, EP 1446116, EP 1442049, EP 1441719, EP 1426366, EP 1412357, EP 1406873, EP 1406872, EP 1406622, EP 1404675, EP 1399420, EP 1399471, EP 1399470, EP 1399469, EP 1399433, EP 1399154, EP 1385508, EP 1377288, EP 1355886, EP 1354882, EP 1338592, EP 1333025, EP 1304327, EP 1301187, EP 1296974, EP 1280797, EP 1282600, EP 1261586, EP 1258476, EP 1254113, EP 1248604, EP 1245568, EP 1215207, EP 1228061,

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
	EP 1137635, EP 1123272, EP 1104293, EP 1082314, EP 1050540, EP 1043328, EP 0995440, EP 0980249, EP 0975359, EP 0731789, EP 0641347, EP 0610317, EP 0528858, DE 19834591, DE 19828113, DE 19823831, DE 19616486, DE 10333935, DE 10327439, DE 10256264, DE 10251927, DE 10238477, DE 10238470, DE 10238243, DE 10143840, DD 296075, FR 2824825, FR 2822826
在日本专利申请中的 DPP-IV 抑制剂	JP 2005507261, JP 2005505531, JP 2005502624, JP 2005500321, JP 2005500308, JP 2005023038, JP 2004536115, JP 2004535445, JP 2004535433, JP 2004534836, JP 2004534815, JP 2004532220, JP 2004530729, JP 2004525929, JP 2004525179, JP 2004522786, JP 2004521149, JP 2004503531, JP 2004315496, JP 2004244412, JP 2004043429, JP 2004035574, JP 2004026820, JP 2004026678, JP 2004002368, JP 2004002367, JP 2003535898, JP 2003535034, JP 2003531204, JP 2003531191, JP 2003531118, JP 2003524591, JP 2003520849, JP 2003327532, JP 2003300977, JP 2003238566, JP 2002531547, JP 2002527504, JP 2002517401, JP 2002516318, JP 2002363157, JP 2002356472, JP 2002356471, JP 2002265439, JP 2001510442, JP 2000511559, JP 2000327689, JP 2000191616,

DPP-IV 抑制剂	来源/参考文献
	JP 1998182613, JP 1998081666, JP 1997509921, JP 1995501078, JP 1993508624
DPP-IV 抑制剂	George R. Lankas 等, Diabetes 54:2988-2994, 2005
N-肽基-O-芳酰基羟胺	Mona Patel and Colt (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 年 4 月; 12(4):623-33
DPP-IV 抑制剂	Diabetes, 第 47 卷, 第 1253-1258 页(1998
LAF237	Villhauer 等, J Med Chem (2003) 46:2774-2789
DPP-IV 抑制剂	Ahren 等, J Clin Endocrinol Metab (2004) 89:2078-2084
NVP-DPP728	Villhauer 等, J Med Chem (2002) 45:2362-2365
NVP-DPP728	Ahren 等, Diabetes Care (2002) 25:869-875
DPP-IV 抑制剂	Caldwell 等, Bioorg Med Chem Lett (2004) 14:1265-1268
DPP-IV 抑制剂	Peters 等, Bioorg Med Chem Lett (2004) 14:1491-1493
DPP-IV 抑制剂	Edmondson 等, Bioorg Med Chem Lett (2004) 14:5151-5155
缬氨酸-吡咯烷(pyrrolidide)	Deacon 等, Diabetes (1998) 47:764769
MK-0431	Weber 等, Diabetes (2004) 53 (增刊 2):A151, 633-P (摘要)
DPP-IV 抑制剂	Abe 等, J Nat Prod (2004) 67:999-1004

表 2
DPP-4 抑制剂 ± 胃泌素对人 1 型糖尿病动物模型
非肥胖糖尿病(NOD)小鼠中的血糖的作用

组别	治疗	小鼠编号	血糖(mmol/l)				
			0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
1	媒介物(甲基纤维素)	7	9.0 ± 0.4	9.8 ± 0.6	23.7 ± 3.4	28.7 ± 3.6	23.6 ± 4.8 ^a
2	DPP-4 抑制剂 250 mg/kg	8	9.7 ± 0.4	9.2 ± 0.3	8.7 ± 0.5	7.4 ± 0.4	7.8 ± 1.1
3	媒介物(PBS)	6	9.3 ± 0.5	11.2 ± 1.0	20.1 ± 4.0	25.1 ± 3.6	32.1 ± 1.7 ^b
4	胃泌素 15 µg/kg	9	9.5 ± 0.4	8.2 ± 0.4	7.2 ± 0.4	9.0 ± 2.3	11.9 ± 3.8
5	DPP-4 抑制剂 + 胃泌素	8	9.6 ± 0.3	9.2 ± 0.2	5.7 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5.9 ± 0.3

在糖尿病发病 1 周内(血糖>7.5 mmol/l)用以下物质治疗 10-12 周龄的 NOD 雌性小鼠: 媒介物(0.5%甲基纤维素+0.2%吐温 80 的水溶液)(第 1 组)或溶于该甲基纤维素媒介物中的 DPP-4 抑制剂(第 2 组), 两种治疗都通过经口管饲法每天给予 1 次; PBS 媒介物(第 3 组)或在 PBS 媒介物中的胃泌素(第 4 组), 两种治疗都通过皮下注射每天给予 2 次; 以及 DPP-4 抑制剂+胃泌素(第 5 组)。

^a 最初的 7 只小鼠仅有 4 只存活 4 周

^b 最初的 6 只小鼠仅有 4 只存活 4 周

SEQ ID NO. 1

胃泌素 34

Xaa-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-Lys-Gln-
Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe

Xaa = 焦谷氨酸

SEQ ID NO. 2

胃泌素 34

Xaa-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-Lys-Gln-
Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe

Xaa = 焦谷氨酸

SEQ ID NO. 3

胃泌素 17

Xaa-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe

Xaa = 焦谷氨酸

SEQ ID NO. 4

胃泌素 17

Xaa-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe

Xaa = 焦谷氨酸

SEQ ID NO. 5

胃泌素 71

Accession No. AAH69762, NP_000796

mqrlicvyvli falalaafse aswkprsqqp daplgtganr dlelpwleqq gpashhrrql
gpqgpphlva dpskkqgpwl eeeeeaygwm dfgrrsaede n

SEQ ID NO. 6
胃泌素 52

DLELPWLEQQ GPASHHRRQL GPQGPPHLVA DPSKKQGPWL EEEEEAYGWM DF

SEQ ID NO. 7
胃泌素 14

WLEEEEEAYGWM DF

SEQ ID NO. 8
胃泌素 6

YGWM DF

SEQ ID NO. 9
胃泌素 6

YGWL DF

SEQ ID NO. 10
Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe

SEQ ID NO. 11
Tyr-Gly-Trp-Leu-Asp-Phe

SEQ ID NO. 12

Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ala

SEQ ID NO. 13

TrpMetAspPhe-NH₂

SEQ ID NO. 14

TrpLeuAspPhe-NH₂