



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201038272 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099102442

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 28 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/52 (2006.01)

C07D473/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/29 歐洲專利局 09151662.5

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：葛雷芬 莫迪 伊娃 奧瑞克 GRAEFE-MODY, EVA ULRIKE (DE)；紐貝奇 迪
特瑪 NEUBACHER, DIETMAR (DE)；拉奇 湯瑪士 RAUCH, THOMAS (DE)；沃
爾李 翰思 喬俊 WOERLE, HANS-JUERGEN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 61 頁

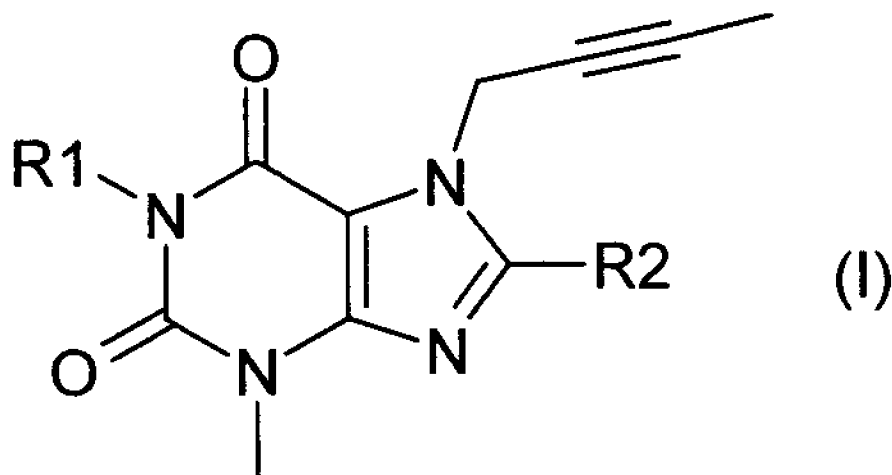
(54)名稱

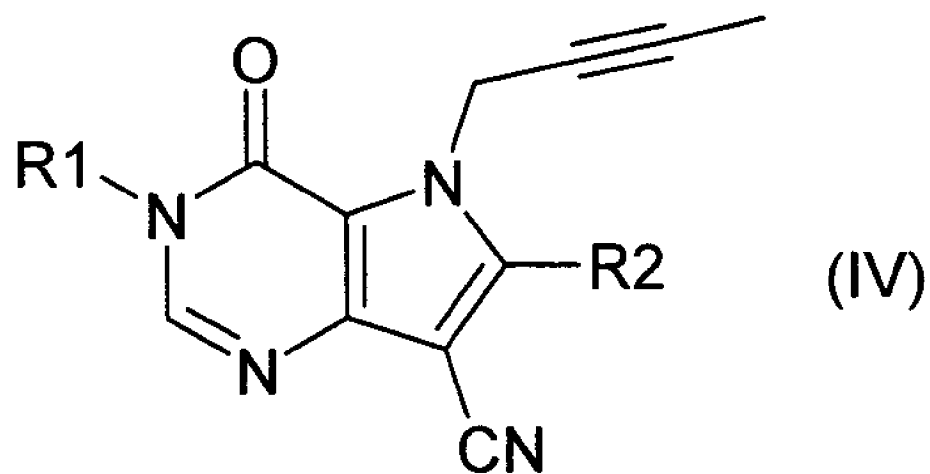
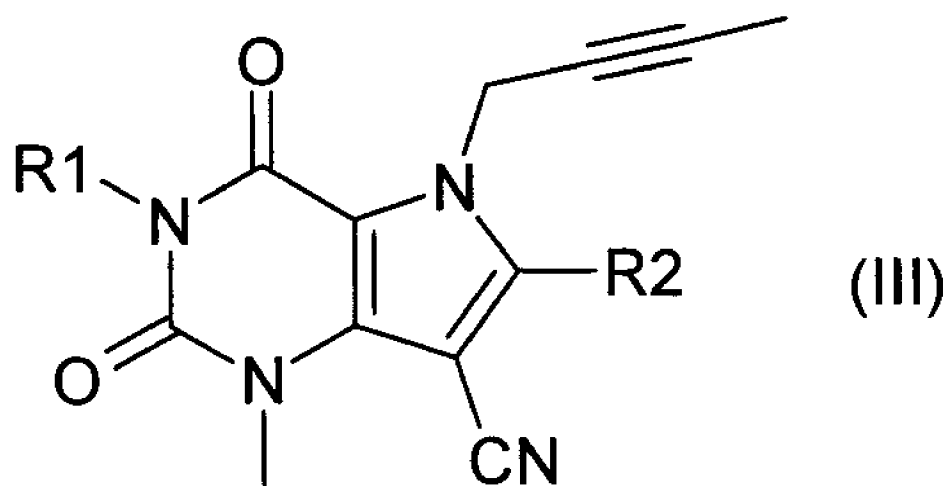
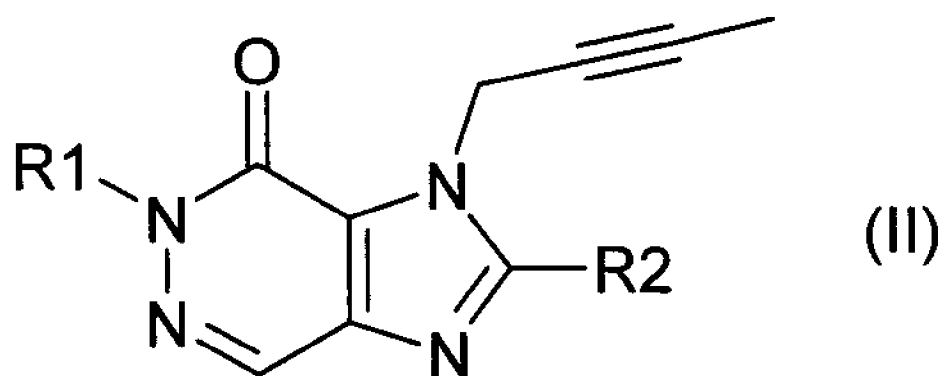
小兒科病人糖尿病之治療

TREATMENT FOR DIABETES IN PAEDIATRIC PATIENTS

(57)摘要

本發明係關於某些 DPP-4 抑制劑尤其適於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病(尤其係糖尿病)之發現。







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201038272 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：099102442

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 28 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/52 (2006.01)

C07D473/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/29 歐洲專利局 09151662.5

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：葛雷芬 莫迪 伊娃 奧瑞克 GRAEFE-MODY, EVA ULRIKE (DE)；紐貝奇 迪
特瑪 NEUBACHER, DIETMAR (DE)；拉奇 湯瑪士 RAUCH, THOMAS (DE)；沃
爾李 翰思 喬俊 WOERLE, HANS-JUERGEN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 61 頁

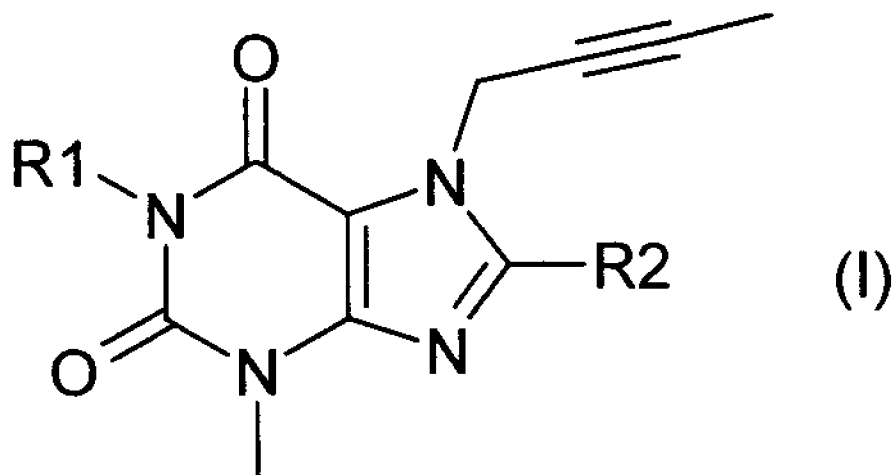
(54)名稱

小兒科病人糖尿病之治療

TREATMENT FOR DIABETES IN PAEDIATRIC PATIENTS

(57)摘要

本發明係關於某些 DPP-4 抑制劑尤其適於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病(尤其係糖尿病)之發現。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於某些DPP-4抑制劑，其用於治療及/或預防小兒科第2型糖尿病病人之代謝疾病，特別是糖尿病(尤其係第2型糖尿病及其相關疾病)，及此等DPP-4抑制劑於抗糖尿病療法中之用途。亦包括在此等療法中所用之醫藥組合物，其包含如本文定義之DPP-4抑制劑，視情況共同使用一或多種其他活性物質。

【先前技術】

第2型糖尿病(T2DM)係一種胰島素分泌不能滿足維持血糖濃度在正常範圍內所要求之多基因失調。此導致慢性高血糖及其相關的小血管及大血管病變或慢性損傷，如糖尿病性腎病、視網膜病變或神經病變、或心血管併發症。血管疾病組分扮演重要角色，但不是糖尿病相關病症範圍內之唯一因素。高頻率的併發症顯著縮短預期壽命。糖尿病係目前工業化世界中造成成人視力喪失、腎衰竭、及截肢最常見之原因，因為糖尿病會引起併發症且與心血管疾病風險提高二至五倍相關。

常用於治療(如，第一或第二線，及/或單方或(初期或附加)組合療法)之口服或非口服抗糖尿病藥物包括(不限制於)二甲雙胍(metformin)、磺脲(sulphonylurea)類、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)類、格列(glinide)類、 α -葡糖苷酶抑制劑、GLP-1或GLP-1類似物、及胰島素或胰島素類似物、或其(雙重或三重)組合。

如同成年人，兒童及青少年之第2型糖尿病似乎歸因於胰島素抗性與相關 β -細胞分泌不足之組合。似乎有許多遺傳性及環境風險因素造成胰島素抗性與 β -細胞存留受到限制：第2型糖尿病之家族史、種族、青春期末生長激素/IGF分泌動力學、在子宮內暴露於母體糖尿病、低出生重量、久坐的生活方式及罹患雄性素過多症之女性。

然而，兒童及青少年中發展出第2型糖尿病之最重要的風險因素似乎係肥胖，且兒童肥胖流行率提高似乎係兒童及青少年中第2型糖尿病病例增加之主要原因。

兒童發展出第2型糖尿病之另一重要風險因素係種族。舉例而言，在北美，第2型糖尿病病例主要發生於少數民族，其包括非裔美國人、墨西哥裔美國人、本土美國人及亞裔美國人的兒童及青少年。

在發展為明顯糖尿病之前，兒童經歷一段糖尿病前期，其可定義為空腹血糖提高或葡萄糖耐受性受損。

兒童及青少年之大多數第2型糖尿病病例發生於12至17歲群組。低於10歲的兒童中，第2型糖尿病流行率極低。

兒童及青少年糖尿病之診斷與針對成人建立之美國糖尿病協會之診斷標準完全一致。當患者出現症狀且血糖 ≥ 200 mg/dl時，或在口服葡萄糖耐受測試中篩查無症狀兒童及青少年時發現空腹血糖 >126 mg/dl之或2小時血糖 >200 mg/dl時即可作診斷。

罹患小兒科第2型糖尿病之高風險族群包括以下兒童及青少年：其有超重風險(例如，針對該年齡及性別之體質

量指數>85%；或針對該年齡、性別及身高之體重>85%；或針對該身高之理想體重>120%)、或超重(BMI>85%)、或尤其係肥胖症(包括輕度、中度及尤其係重度肥胖)、及/或第2型糖尿病之陽性(第一級至第二級)家族史、及/或彼等屬於某個人種/種族者，如美國印第安人/本土美國人、非洲黑人/非裔美國人、西班牙裔(如墨西哥裔)美國人、亞洲人、東亞人、南亞人(印度半島)或太平洋島國人、及/或彼等罹患胰島素抗性或代謝症候群，尤其係有高血壓、黑棘皮病、血脂異常、多囊性卵巢疾病、雄性素過多症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)者。

對於小兒科第2型糖尿病病人之血糖控制之治療目標可依成人之第2型糖尿病定義：1. HbA1c<6至7%，及2.空腹血糖濃度<126 mg/dl。

如果小兒科第2型糖尿病病人需要醫學治療，雖然有多種市售藥劑可以改善第2型糖尿病患者所出現之代謝異常，但是有關其於小兒科之用途資料卻很少。二甲雙胍(metformin)係小兒科中已核准之唯一口服藥劑。

然而，二甲雙胍治療仍有一些缺點，如：

- 目前可使用之包括二甲雙胍之標準抗糖尿病藥劑可能與血糖隨時間失控相關，
- 二甲雙胍之藥量為每天兩至三次，其可能引起併發症，
- 對於某些兒童，大尺寸的二甲雙胍錠劑可能吞咽困難，
- 二甲雙胍療法係與20至30%之腸胃症候群發生率相關，其在兒童中可能無法良好耐受且可能引起併發症，

- 必須小心與二甲雙胍有關之乳酸酸中毒之風險，
- 二甲雙胍不可用於腎功能不足患者，及
- 二甲雙胍單方療法可能無法使所有兒童/青少年中達到血糖目標。

除口服抗高血糖劑以外，亦可使用胰島素降低血糖濃度並恢復HbA1c濃度至正常。然而，由於其係採用皮下注射之傳遞途徑，胰島素之使用嚴格且在小兒科人群中常不受歡迎。胰島素亦與高比例之低血糖及體重上升相關。

因此，相關技藝上仍需要提供一種對小兒科第2型糖尿病病人有效、安全及可耐受之抗糖尿病療法。

此外，相關技藝上仍需要提供一種方便小兒科第2型糖尿病病人之抗糖尿病療法。

此外，相關技藝上仍需要改良現有用於小兒科第2型糖尿病病人之抗糖尿病療法的有效性、安全性、耐受性及/或便利性。

在治療糖尿病中監測HbA1c值，血紅素B鏈之非酶解糖化作用產物具有特殊重要性。因為其形成基本上取決於血糖濃度及紅血球之壽命，所以該HbA1c在「血糖記憶」中之意義反映先前4至12週的平均血糖濃度。HbA1c濃度已藉由更積極的糖尿病治療長時間良好控制(即，在樣本中的總血紅素<6.5%)之糖尿病病人顯然受到更佳保護，避免糖尿病性微血管病變。可獲得之糖尿病療法能使糖尿病人之HbA1c濃度平均改善約1.0至1.5%。此HbA1c濃度下降程度不足以使所有糖尿病人達到其所需目標範圍之<7.0%，

較佳 <6.5% 及更佳 <6% HbA1c。

對第2型糖尿病病人而言，在血糖控制內，除改善HbA1c濃度以外，其他推薦的治療目標係改善空腹血糖(FPG)及餐後血糖(PPG)濃度至正常或儘可能接近正常。推薦理想的餐後(空腹)血糖之目標範圍為70至130 mg/dl(或90至130 mg/dl)或<110 mg/dl，且兩小時餐後血糖之目標範圍為<180 mg/dl或<140 mg/dl。

在本發明含義內之小兒科糖尿病人之一項實施例係指不適合使用二甲雙胍治療之病人，其包括：

- 有二甲雙胍治療禁忌之病人，例如罹患一或多種根據標籤對二甲雙胍有治療禁忌症之病人，舉例而言，罹患至少一種選自以下禁忌症之病人：

腎病、腎功效受損或腎功能異常(例如，由當地核准的二甲雙胍之產品資訊詳細說明)，

脫水，

不穩定或急性充血性心臟衰竭，

急性或慢性代謝性酸中毒，及

遺傳的半乳糖不耐症；

及

- 罹患一或多種因二甲雙胍所引起的不可耐受之副作用之病人，尤其係與二甲雙胍相關的腸胃副作用，舉例而言，罹患至少一種選自以下腸胃副作用之病人：

噁心，

嘔吐，

腹瀉，
腸道脹氣，及
嚴重的腹部不適。

在本發明含義內之小兒科糖尿病人之另一項實施例是指罹患腎病、腎功能異常、或腎功能不足或受損(包括輕度、中度及重度受損)，例如出現提高之血清肌酸酐濃度(例如，血清肌酸酐濃度超出其等年齡正常上限)或肌酸酐清除異常之病人。

在本發明含義內之小兒科糖尿病人之另一項實施例是指罹患腎病、腎功能異常、或腎功能不足或受損(包括輕度、中度及重度受損)，例如建議標準為提高之血清肌酸酐濃度(例如，血清肌酸酐濃度超出其等年齡正常上限，例如，男性 ≥ 130 至 $150\text{ }\mu\text{mol/l}$ ，或 $\geq 1.5\text{ mg/dl}$ ($\geq 136\text{ }\mu\text{mol/l}$)及女性 $\geq 1.4\text{ mg/dl}$ ($\geq 124\text{ }\mu\text{mol/l}$))或肌酸酐清除率異常(例如，腎小球濾過率(GFR) ≤ 30 至 60 ml/min)之病人。

在本文中，舉例而言，小兒科病人(例如， $<40\text{ kg}$)輕度腎功能受損可能(例如)建議標準為肌酸酐清除率為 $>30\text{ ml/min}$ ；中度腎功能受損可能(例如)建議標準為肌酸酐清除率為 10 至 30 ml/min ；及重度腎功能受損可能(例如)建議標準為肌酸酐清除率為 $<10\text{ ml/min}$ 。罹患末期腎病之病人需要透析。

在本發明定義內之小兒科第2型糖尿病人之特殊群組是指青少年病人，尤其係 10 至 17 歲年齡群組。

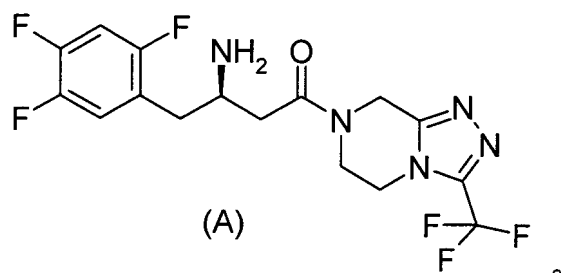
酶DPP-4(二肽基肽酶IV)(亦稱為CD26)係一種已知導致

許多種在其N末端具有脯胺酸或丙胺酸殘基之蛋白質之N末端上裂解二肽之絲胺酸蛋白酶。由於此特性，DPP-4抑制劑干擾包括GLP-1肽之生物活性肽之血漿濃度且被認為係治療糖尿病之可靠的藥物。

例如，DPP-4抑制劑及其用途，尤其係其等於代謝(尤其係糖尿病)疾病之用途係揭示於WO 2002/068420、WO 2004/018467、WO 2004/018468、WO 2004/018469、WO 2004/041820、WO 2004/046148、WO 2005/051950、WO 2005/082906、WO 2005/063750、WO 2005/085246、WO 2006/027204、WO 2006/029769或WO2007/014886中；或於WO 2004/050658、WO 2004/111051、WO 2005/058901或WO 2005/097798中；或於WO 2006/068163、WO 2007/071738或WO 2008/017670中；或於WO 2007/128721或WO 2007/128761中。

其他DPP-4抑制劑可述及以下化合物：

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

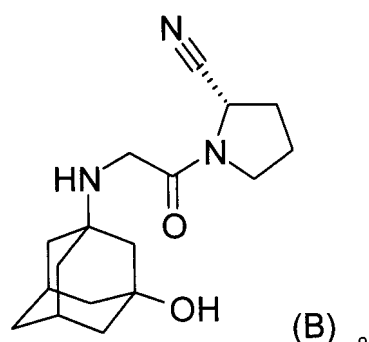


在一項實施例中，西他列汀係呈其二氫磷酸鹽型，即：西他列汀磷酸鹽。在另一項實施例中，西他列汀磷酸鹽係呈結晶無水物或單水合物型。一類此實施例是指西他列汀磷酸鹽單水合物。西他列汀游離鹼及其醫藥上可接受的鹽係揭示於美國專利第6,699,871號及於WO 03/004498之實例7中。結晶西他列汀磷酸鹽單水合物係揭示於WO 2005/003135中及於WO 2007/050485中。

因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

一種西他列汀之錠劑調配物可自市售商標名為Januvia[®]取得。一種西他列汀/二甲雙胍組合之錠劑調配物可自市售商標名為Janumet[®]取得。

- 符合以下結構式B之維格列汀(Vildagliptin) (LAF-237) 係(2S)-{[(3-羥基金剛烷-1-基)胺基]乙醯基}吡咯啉-2-甲腈，亦稱為(S)-1-[(3-羥基-1-金剛烷基)胺基]乙醯基-2-氰基-吡咯啉，



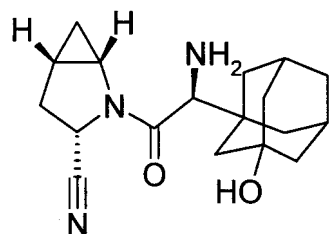
維格列汀明確揭示於美國專利第6,166,063號及WO 00/34241之實例1中。維格列汀之明確鹽類揭示於WO 2007/019255中。一種維格列汀之結晶型及維格列汀錠劑

調配物揭示於 WO 2006/078593 中。維格列汀可如 WO 00/34241 或 WO 2005/067976 中所述調配。一種改良釋放維格列汀之調配物係描述於 WO 2006/135723 中。

因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

一種維格列汀之錠劑調配物可自市售商標名為 Galvus[®] 取得。一種維格列汀/二甲雙胍組合之錠劑調配物可自市售商標名為 Eucreas[®] 取得。

- 符合以下結構式 C 之沙西列汀(saxagliptin) (BMS-477118) 係 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羥基金剛烷-1-基)乙醯基]-2-氮雜二環[3.1.0]己烷-3-甲腈，亦稱為 (S)-3-羥基金剛烷基甘胺酸-L-順式-4,5-甲橋脯胺酸腈，



(C)

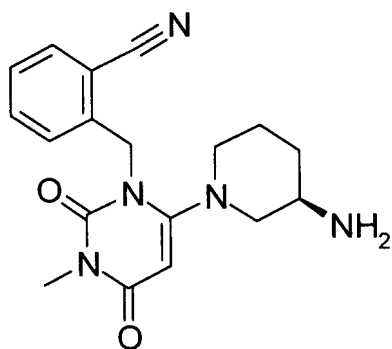
沙西列汀明確揭示於美國專利第 6,395,767 號及 WO 01/68603 之實例 60 中。

在一項實施例中，沙西列汀係呈其 HCl 鹽或其單苯甲酸鹽型，如揭示於 WO 2004/052850 中者。在另一項實施例中，沙西列汀係呈游離鹼型。在又一項實施例中，沙西列汀係呈游離鹼之單水合物型，如揭示於 WO 2004/052850 中者。沙西列汀之 HCl 鹽及游離鹼之結晶型係揭示於 WO

2008/131149 中。一種製備沙西列汀之方法亦揭示於 WO 2005/106011 及 WO 2005/115982 中。沙西列汀可如 WO 2005/117841 所述調配成錠劑。

因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- 符合以下結構式 E 之阿格列汀(alogliptin) (SYR-322) 係 2-({6-[(3R)-3-胺基六氫吡啶-1-基]-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基}甲基)苄腈



(E)

阿格列汀明確揭示於 US 2005/261271、EP 1586571 及於 WO 2005/095381 中。在一項實施例中，阿格列汀係呈其苯甲酸鹽、其鹽酸鹽或其甲基磺酸鹽型，各揭示於 WO 2007/035629 中。一類此實施例係指阿格列汀苯甲酸鹽。阿格列汀苯甲酸鹽之多晶型係揭示於 WO 2007/035372 中。一種製備阿格列汀之方法係揭示於 WO 2007/112368 中，及尤其係於 WO 2007/035629 中。阿格列汀(即其苯甲酸鹽)可如 WO 2007/033266 所述調配成錠劑並投藥。阿格列汀與吡格列酮(pioglitazone)或二甲雙胍之調配物分別描述於 WO

2008/093882或WO 2009/011451中。

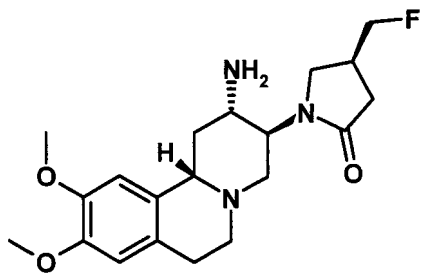
因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- (2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲腈或其醫藥上可接受的鹽，較佳為甲磺酸鹽，或(2S)-1-{[1,1,-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲腈或其醫藥上可接受的鹽。

該等化合物及其製備方法係揭示於WO 03/037327中。前者化合物之甲磺酸鹽及其結晶多晶型係揭示於WO 2006/100181中。後者化合物之富馬酸鹽及其結晶多晶型係揭示於WO 2007/071576中。該等化合物可如WO 2007/017423所述調配成一種醫藥組合物。

因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- (S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮或其醫藥上可接受的鹽：



此化合物及其製備方法係揭示於WO 2005/000848中。一種製備此化合物(尤其係其二鹽酸鹽)之方法亦揭示於WO 2008/031749、WO 2008/031750及WO 2008/055814中。此

化合物可如 WO 2007/017423 揭示調配成一種醫藥組合物。

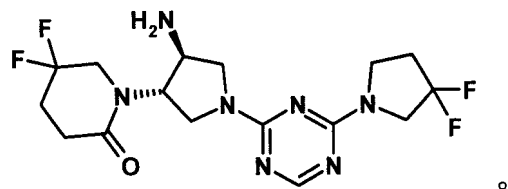
因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- (3,3-二氟吡咯啉-1-基)-((2S,4S)-4-(4-(嘓啉-2-基)哌嗪-1-基)吡咯啉-2-基)甲酮(亦稱為格色列汀(gosogliptin))或其醫藥上可接受的鹽。

此化合物及其製備方法係揭示於 WO 2005/116014 及 US 7291618 中。

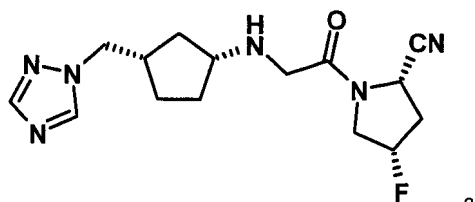
因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- (1((3S,4S)-4-胺基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯啉-3-基)-5,5-二氟六氫吡啶-2-酮或其醫藥上可接受的鹽：



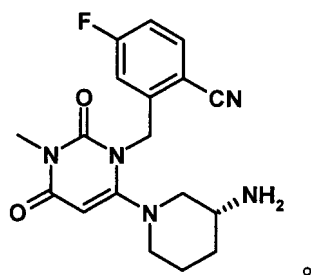
此化合物及其製備方法係揭示於 WO 2007/148185 及 US 20070299076 中。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

-(2S,4S)-1-{2-[(3S,1R)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)環戊基胺基]-乙醯基}-4-氟吡咯啉-2-甲腈或其醫藥上可接受的鹽：



此化合物及其製備方法係揭示於 WO 2006/040625 及 WO 2008/001195 中。明確申請的鹽包括甲烷磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

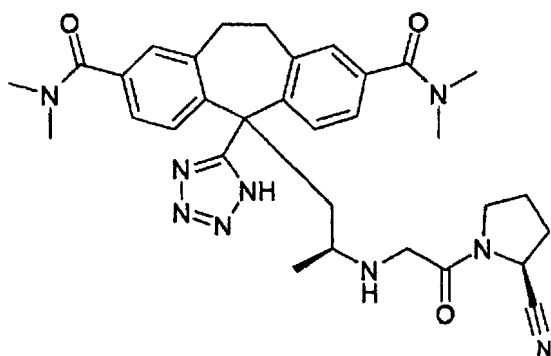
- (R)-2-[6-(3-氨基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘓啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈或其醫藥上可接受的鹽：



此化合物及其製備方法及用途係揭示於 WO 2005/095381、US 2007060530、WO 2007/033350、WO 2007/035629、WO 2007/074884、WO 2007/112368、WO 2008/033851、WO 2008/114800 及 WO 2008/114807 中。明確申請的鹽包括琥珀酸鹽 (WO 2008/067465)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、(R)-扁桃酸鹽及鹽酸鹽。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- 5-[(S)-2-[2-((S)-2-氟基-吡咯啶-1-基)-2-側氧基-乙胺基]-丙基]-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環

庚烯-2,8-二羧酸雙-二甲基鹽胺或其醫藥上可接受的鹽：



此化合物及其製備方法係揭示於 WO 2006/116157 及 US 2006/270701 中。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- 3-{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)哌嗪-1-基]吡咯啉-2-基羰基}噻唑啉(亦稱為特力列汀(teneligliptin))或其醫藥上可接受的鹽。

此化合物及其製備方法係揭示於 WO 02/14271。明確的鹽揭示於 WO 2006/088129 及 WO 2006/118127(特別包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽)。使用此化合物之組合療法揭示於 WO 2006/129785 中。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

-[(2R)-1-{[(3R)-吡咯啉-3-基胺基]乙醯基}吡咯啉-2-基]酮酸(亦稱為杜格列汀(dutogliptin))或其醫藥上可接受的鹽。

此化合物及其製備方法係揭示於 WO 2005/047297、WO 2008/109681 及 WO 2009/009751 中。明確的鹽揭示於 WO 2008/027273 中(包括檸檬酸鹽、酒石酸鹽)。一種此化合物

之調配物係揭示於WO 2008/144730中。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- (2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二環[2.2.2]辛-1-基)胺基]乙醯基]-4-氟吡咯啉-2-甲脒或其醫藥上可接受的鹽。

此化合物及其製備方法係揭示於WO 2005/075421、US 2008/146818及WO 2008/114857中。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

- 2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基六氫吡啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-5-基}甲基)-4-氟苄脒或其醫藥上可接受的鹽，或6-[(3R)-3-胺基-六氫吡啶-1-基]-5-(2-氯-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氫-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2,4-二酮或其醫藥上可接受的鹽。

此等化合物及其製備方法係分別揭示於WO 2009/084497及WO 2006/068163中。因此為獲得(例如)關於製備、調配或使用此化合物或其鹽之方法的細節，可參考此等文獻。

為避免任何疑問，上述各文獻之揭示之全文以引用的方式特別併入本文中。

【發明內容】

在本發明範圍內，現已驚人地發現如本文定義之DPP-4抑制劑具有不可預期且有利的特性，使得其等特別適於治療及/或預防(包括預防或減緩進程或延遲發病)小兒科第2型糖尿病病人之代謝疾病，特別是糖尿病(尤其係第2型糖

尿病及其相關病症，其包括糖尿病併發症)。

因此，本發明提供一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於治療及/或預防小兒科病人(尤其係10至小於18歲)之代謝疾病，特別是第2型糖尿病。

本發明進一步提供一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於治療及/或預防小兒科第2型糖尿病。

本發明進一步提供如本文定義之DPP-4抑制劑之用途，其用於製造一種用於治療及/或預防小兒科病人(其包括(例如)有罹患如本文定義之小兒科第2型糖尿病之高風險之病人群體)之代謝疾病，特別是第2型糖尿病之醫藥組合物。

本發明進一步提供一種用於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病(特別是第2型糖尿病)之醫藥組合物，該醫藥組合物包括如本文定義之DPP-4抑制劑及視情況選用之一或多種醫藥上可接受的載體及/或稀釋劑。

本發明進一步提供一種固定或不固定之組合，其包含套組之組件，該套組組件用於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病(特別是第2型糖尿病)，該組合包括如本文定義之DPP-4抑制劑及一或多種其他活性物質，例如本文述及之任一者，尤其係二甲雙胍。

本發明進一步提供一種如本文定義之DPP-4抑制劑與一或多種其他活性物質(如，例如：本文述及之任一者，尤其係二甲雙胍)組合之用途，其用於製造一種用於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病，特別是第2型糖尿病之醫藥組合物。

本發明進一步提供一種用於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病(特別是第2型糖尿病)之醫藥組合物，該醫藥組合物包括如本文定義之DPP-4抑制劑，及視情況選用之一或多種其他活性物質，如本文述及之任一者，尤其係二甲雙胍。

本發明進一步提供一種治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病，特別是第2型糖尿病之方法，該方法包括對有此需要的患者(尤其係人類小兒科病人)投與有效量之如本文定義之DPP-4抑制劑，視情況與有效量之一或多種其他活性物質(如本文述及之任一者，尤其係二甲雙胍)分開、依序、同時、並存或按時間先後地錯開投與。

本發明進一步提供一種以本文定義之DPP-4抑制劑視情況與一或多種其他活性物質(如選自彼等本文述及者)(附加或初步)組合之用途，其用於本文所述之療法。

本發明進一步提供本文定義之DPP-4抑制劑與一或多種標準藥物(例如：選自彼等本文述及者)組合(如，作為初始組合或作為附加藥物)之用途，其用於本文所述之療法。

本發明進一步提供一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其係用於單方療法或(附加或初步)組合療法。

此外，在本發明含義內，該等本文定義之DPP-4抑制劑可用於一或多種以下方法中：

- 用於預防、減緩進程、延遲、或治療代謝病症；
- 用於改善血糖控制及/或用於減少空腹血糖、餐後血糖及/或糖化血紅素HbA1c；

- 用於預防、減緩、延遲或逆轉葡萄糖耐受性受損、空腹血糖異常、胰島素抗性及/或由代謝症候群發展成第2型糖尿病之進程；
- 用於預防、降低風險、減緩進程、延遲或治療選自糖尿病併發症組成之群之病症或失調；
- 用於減輕體重或預防增加體重或促進減輕體重；
- 用於降低與習知的(口服)抗高血糖藥物相關的不良影響之風險；
- 用於預防或治療胰腺 β 細胞之退化及/或用於改善及/或恢復胰腺 β 細胞之功能及/或刺激及/或恢復胰腺胰島素分泌之功能；及/或
- 用於維持及/或改善胰島素敏感性及/或用於治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

特別是於小兒科糖尿病(尤其係第2型糖尿病)病人。

可藉由本發明療法治療之此等代謝疾病或失調之實例(特別是於小兒科病人)可包括(不限於)：第1型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受不足、胰島素抗性、高血糖症、高脂質血症、高膽固醇血症、血脂異常、代謝症候群、肥胖、高血壓、慢性全身炎症、視網膜病變、神經病變、腎病、動脈粥狀硬化、內皮功能紊亂及骨質疏鬆症。

本發明進一步提供如本文定義之DPP-4抑制劑，其可視情況與一或多種其他活性物質(如彼等本文述及之任一者)組合，以用於一或多種以下方法：

- 預防、減緩進程、延遲或治療代謝失調或疾病，如第1

型糖尿病、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性受損(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、高血糖症、餐後高血糖症、超重、肥胖、血脂異常、高脂質血症、高膽固醇血症、高血壓、動脈粥狀硬化、內皮功能紊亂、骨質疏鬆症、慢性全身炎症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、視網膜病變、神經病變、腎病、多囊性卵巢症候群、及/或代謝症候群；

- 改善血糖控制及/或降低空腹血糖、餐後血糖及/或糖化血紅素HbA1c；
- 預防、減緩、延遲或逆轉糖尿病前期、血糖耐受性受損(IGT)、空腹血糖異常(IFG)、胰島素抗性及其/或由代謝症候群發展成第2型糖尿病之進程；
- 預防、降低風險、減緩進程、延遲或治療糖尿病之併發症，如：小血管及大血管疾病，如腎病、微量或大量蛋白尿、蛋白尿、視網膜病變、白內障、神經病變、學習或記憶損害、神經退化性或認知疾病、心或腦血管疾病、組織局部缺血、糖尿病性足或潰瘍、動脈粥樣硬化、高血壓、內皮功能異常、心肌梗塞、急性冠心病、不穩定性心絞痛、穩定性心絞痛、周邊動脈閉塞性疾病、心肌病、心臟衰竭、心律失調、血管再狹窄及/或中風；
- 減輕體重或預防體重增加或促進體重減輕；
- 預防、減緩、延遲或治療胰腺 β 細胞之退化及其/或胰腺 β 細胞功能的減退及其/或改善及/或恢復胰腺 β 細胞之功能及/

或刺激及/或恢復胰腺胰島素分泌之功能；

- 預防、減緩、延遲或治療非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，其包括肝脂肪變性、非酒精性脂肪肝 (NASH) 及/或肝纖維化；
- 預防、減緩進程、延遲或治療無法用習知抗糖尿病單方或組合療法治療之第2型糖尿病；
- 使為了充足療法效果所需之習知抗糖尿病藥物之劑量減少；
- 降低與習知抗糖尿病藥物相關的不良反應之風險；及/或
- 保持及/或改善胰島素敏感性及/或用於治療或預防高胰島素血症及/或胰島素抗性；

特別是用於小兒科糖尿病 (尤其係第2型糖尿病) 病人，尤其係10至小於18歲。

在一項實施例中，本文所述之療法可用於未曾接受過治療的病人。在另一項實施例中，本文所述之療法可用於已經歷過治療，如：曾使用習知 (口服) 抗糖尿病藥物 (例如胰島素及/或尤其係二甲雙胍) 之病人

在另一項實施例中，本文所述之療法可用於與胰島細胞自身免疫性無關之小兒科第2型糖尿病病人，例如，對胰島細胞抗原自身抗體及/或穀胺酸脫羧基酶自身抗體及/或胰島素自身抗體呈陰性，且視情況具有持續升高之C-肽濃度，例如，刺激後的血清C-肽濃度 ≥ 1.5 ng/ml (在追加刺激後90 min)。

在另一項實施例中，本文所述之療法可用於有小兒科第

2型糖尿病風險之病人群組，例如，用於彼等與肥胖及/或第2型糖尿病之陽性(第一級至第二級)家族史相關之小兒科第2型糖尿病病人，及/或彼等屬於某些人種/種族(如，彼等美國印第安人/本土美國人血統、非洲黑人血統、西班牙裔(如墨西哥裔)美國人、亞洲人、東亞人、南亞人(印度半島)或太平洋島國人)、及/或彼等罹患胰島素抗性或代謝症候群，尤其係罹患高血壓、黑棘皮病、血脂異常、多囊性卵巢疾病、雄性素過多症及/或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)者。

本發明之特殊實施例是指一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於改善罹患第2型糖尿病之小兒科病人之血糖控制，尤其係用於青少年病人，特別是10至17歲群組。

本發明之另一項特殊實施例是指一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於治療小兒科第2型糖尿病，尤其係有風險之病人群組，如本文揭示者。

本發明之另一項特殊實施例是指一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於改善經二甲雙胍(metformin)單獨治療(例如，用二甲雙胍最大可容忍口服劑量治療)而血糖控制仍不足(例如，HbA1c>7%)之10至17歲小兒科第2型糖尿病病人之血糖控制。

本發明之另一項特殊實施例是指一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於改善經(例如)飲食、運動及/或二甲雙胍單獨治療而血糖控制仍不足(例如，HbA1c>7%)之10至17歲小兒科第2型糖尿病病人之血糖控制，其中該DPP-4抑制

劑可用作二甲雙胍之替代物或作為與二甲雙胍之附加或初步組合治療，尤其係作為二甲雙胍之附加組合治療。

本發明之另一項特定實施例是指一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於肥胖的青少年第2型糖尿病病人，尤其係10至17歲者。

本發明之另一項特定實施例是指一種如本文定義之DPP-4抑制劑，其用於降低小兒科第2型糖尿病之糖尿病併發症之風險。

熟習此項技術者從以上及以下論述中顯然即可了解本發明之其他態樣。

一種在本發明含義內之DPP-4抑制劑包括(但不限於)：任何上文及下文述及之此等DPP-4抑制劑，尤其係具口服活性的DPP-4抑制劑。

本發明之一項實施例是指一種DPP-4抑制劑，其用於治療及/或預防小兒科第2型糖尿病病人之代謝疾病(尤其係第2型糖尿病)，其中該病人另外罹患腎病、腎功能異常或腎受損，其特徵特別在於該DPP-4抑制劑投與該病人之劑量與投與正常腎功能之病人的劑量相同，因此(例如)該DPP-4抑制劑並不需要為腎功能不良者下調劑量。

本發明之另一項實施例是指一種DPP-4抑制劑，其用於治療及/或預防罹患二次口服抗糖尿病藥品無效之小兒科第2型糖尿病病人之代謝疾病(尤其係第2型糖尿病)，其中該病人亦係經二甲雙胍治療無效或不適合或由於對二甲雙胍無法耐受或有禁忌(如，任何上文或下文定義之不可耐

性或禁忌症)而需要減少二甲雙胍劑量者。

舉例而言，根據本發明之DPP-4抑制劑(尤其適於腎功能不良病人者)可為活性代謝產物最好具有相當寬廣(如約>100倍)的治療窗口及/或尤其係主要通過肝代謝或膽分泌而消除之口服DPP-4抑制劑。

在更詳細的實例中，根據本發明之DPP-4抑制劑(尤其係適於腎功能不良病人者)可為具有相當寬廣(如約>100倍)的治療窗口及/或符合一或多種下列藥物動力學特性(較佳係在成人及/或青少年之治療口服劑量下)之口服DPP-4抑制劑：

- 該DPP-4抑制劑係實質上或主要通過肝臟排出(例如，>80%或甚至>90%之口服投藥劑量)，及/或腎臟實質上不代表或僅代表次要之清除途徑(例如，藉由例如追蹤放射性同位素示蹤的碳(^{14}C)物質之消除量，測得其佔口服劑量之<10%，較佳<7%)；
- 該DPP-4抑制劑主要呈原藥無變化排出(例如，口服放射性同位素示蹤的碳(^{14}C)物質劑量後，尿液及糞便中排出的放射活性平均>70%、或>80%、或較佳90%)，及/或其實質上未通過代謝清除或僅輕微程度通過代謝清除(如，<30%、或<20%、或較佳10%)；
- 該DPP-4抑制劑之(主要)代謝產物無醫藥活性。如，例如：該主要代謝產物並不與目標酶DPP-4結合，且視情況比原化合物更快速清除(例如，該代謝產物之最終半衰期為 ≤ 20 h，或較佳為 $\leq$ 約16 h，如15.9 h)。

在一項實施例中，具有3-胺基-六氫吡啶-1-基取代基之DPP-4抑制劑在血漿中之(主要)代謝產物(其可能無醫藥活性)係一種其中該3-胺基-六氫吡啶-1-基部份基團之胺基經羥基置換形成3-羥基-六氫吡啶-1-基之衍生物(如，3-(S)-羥基-六氫吡啶-1-基部份基團，其係由對掌性中心組態轉化而形成)。

根據本發明之DPP-4抑制劑之其他特性可能係一或多種以下各者：在用治療的口服劑量治療之第二天至第五天之間快速達到穩定態(如，達到穩態血漿濃度(>90%之穩態血漿濃度))、很少累積(例如，用治療的口服劑量濃度具有平均累積率 $R_{A,AUC} \leq 1.4$)、及/或長時間保持對DPP-4抑制作用之影響，較佳為當每天服用一次時(例如，在每天服用一次治療的口服劑量下，幾乎達到完全(>90%)DPP-4抑制作用，在間隔24 h後具有>80%抑制作用)，在治療劑量下，2 h餐後血糖波動顯著降低 $\geq 80\%$ (已經在第一天治療時出現)，且第一天尿中排出的無變化原化合物之累積量低於該投藥劑量之1%，且在穩態時增加不超過約3至6%。

因此(例如)根據本發明之DPP-4抑制劑之可能特徵在於：該DPP-4抑制劑實質上不通過腎臟排出或僅輕微程度通過腎臟排出(例如，佔口服投藥劑量之<10%，較佳<7%)(例如，藉由追蹤放射性同位素示蹤的碳(^{14}C)物質口服劑量之清除量測得)。

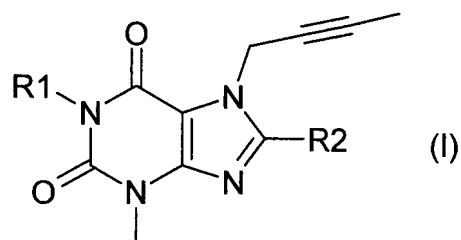
此外，根據本發明之DPP-4抑制劑之可能特徵在於：該DPP-4抑制劑係實質上或主要通過肝臟排出(例如，藉由追

蹤放射性同位素示蹤的碳(^{14}C)物質口服劑量之清除量測得)。

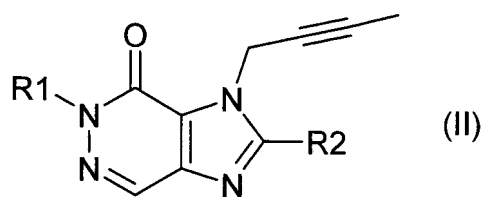
此外，根據本發明之DPP-4抑制劑之可能特徵在於：該DPP-4抑制劑主要呈原藥無變化排出(如，在口服放射性同位素示蹤的碳(^{14}C)物質後，在尿液及糞便中排出的放射活性平均>70%、或>80%、或較佳90%)。該DPP-4抑制劑實質上未通過代謝清除或僅輕微程度通過代謝清除，及/或該DPP-4抑制劑之主要代謝產物無醫藥活性或具有相當寬廣的治療窗口。

在第一項實施例(實施例A)中，本發明中之DPP-4抑制劑係任何符合下式之DPP-4抑制劑：

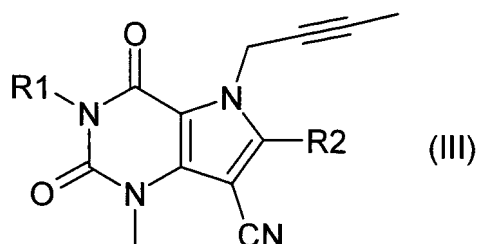
式(I)



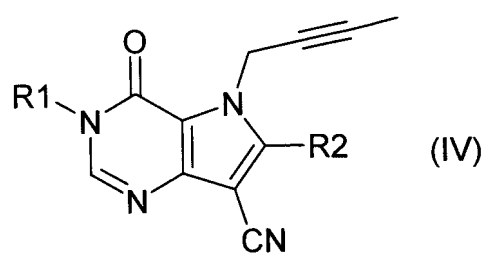
或式(II)



或式(III)



或式(IV)者



其中 **R1** 表示 ([1,5] 噻啉-2-基) 甲基、(喹啉-2-基) 甲基、(喹啉-6-基) 甲基、(4-甲基-喹啉-2-基) 甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基) 甲基、(3-氰基-吡啶-2-基) 甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基) 甲基、或 (4,6-二甲基-嘧啶-2-基) 甲基，及 **R2** 表示 3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基、(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲胺基或 (2-(S)-胺基-丙基)-甲胺基，或其醫藥上可接受的鹽。

在第二實施例(實施例 **B**)中，在本發明中之 DPP-4 抑制劑係選自由以下組成之群：

西他列汀(Sitagliptin)、維格列汀(Vildagliptin)、沙西列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)，

(2S)-1-{[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲脞，

(2S)-1-{[1,1,-二甲基-3-(4-吡啶-3-基-咪唑-1-基)-丙胺基]-乙醯基}-吡咯啉-2-甲脞，

(S)-1-((2S,3S,11bS)-2-胺基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氫-2H-吡啶并[2,1-a]異喹啉-3-基)-4-氟甲基-吡咯啉-2-酮，

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

基)吡咯啉-2-基)甲酮，

(1((3S,4S)-4-胺基-1-(4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)吡咯啉-3-基)-5,5-二氟六氫吡啶-2-酮，

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

(R)-2-[6-(3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基甲基]-4-氟-苄腈，

5-{(S)-2-[2-((S)-2-氟基-吡咯啉-1-基)-2-側氧基-乙基胺基]-丙基}-5-(1H-四唑-5-基)-10,11-二氫-5H-二苯并[a,b]環庚烯-2,8-二甲酸雙-二甲基醯胺，

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

[(2R)-1-{[(3R)-吡咯啉-3-基胺基]乙醯基}吡咯啉-2-基]酮酸，

(2S,4S)-1-[2-[(4-乙氧基羰基二環[2.2.2]辛-1-基)胺基]乙醯基]-4-氟吡咯啉-2-甲腈，

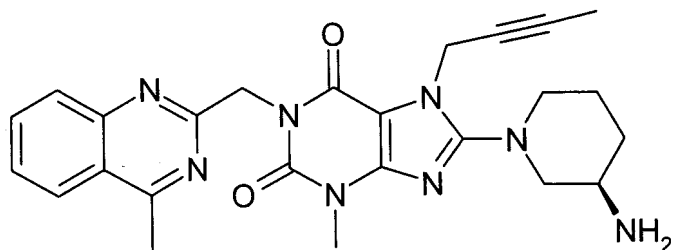
2-({6-[(3R)-3-胺基-3-甲基六氫吡啶-1-基]-1,3-二甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)-4-氟苄腈，及

6-[(3R)-3-胺基-六氫吡啶-1-基]-5-(2-氟-5-氟-苄基)-1,3-二甲基-1,5-二氫-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮，

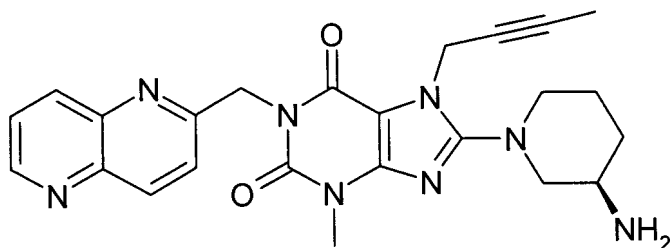
或其醫藥上可接受的鹽。

關於該第一項實施例(實施例A)，較佳的DPP-4抑制劑係任何或所有下列化合物及其醫藥上可接受的鹽：

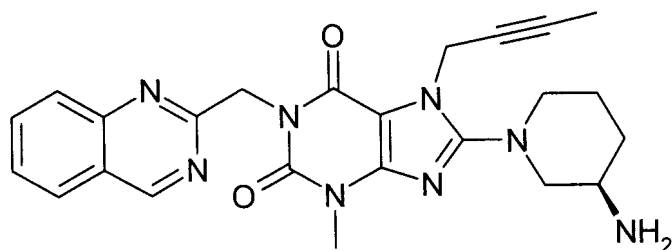
- 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2004/018468，實例 2(142))：



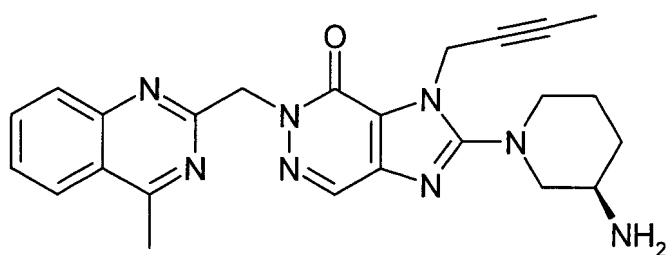
- 1-[[[1,5]噻啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2004/018468，實例 2(252))：



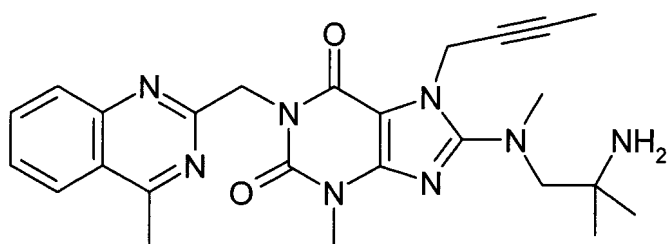
- 1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2004/018468，實例 2(80))：



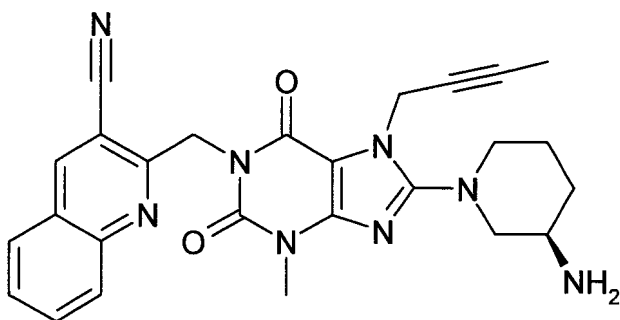
- 2-((R)-3-胺基-六氫吡啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氫-咪唑并[4,5-d]噻嗪-4-酮(比較 WO 2004/050658，實例 136)：



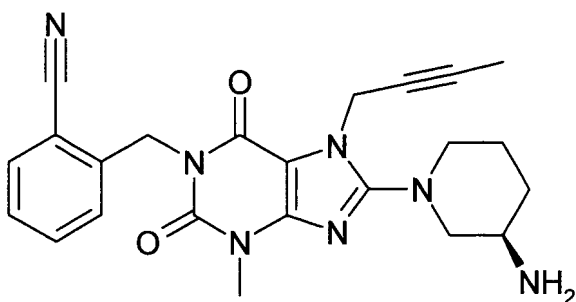
- 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲胺基]-黃嘌呤(比較 WO 2006/029769, 實例 2(1)):



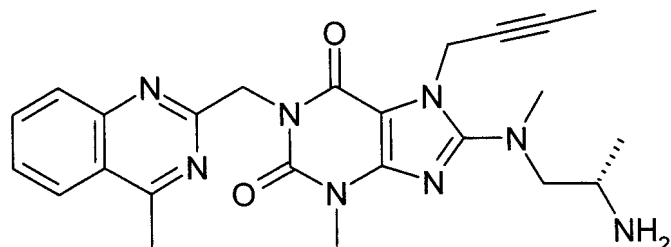
- 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246, 實例 1(30)):



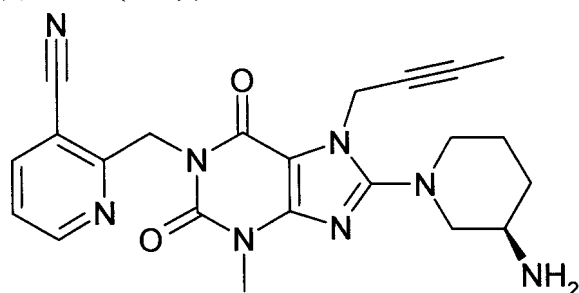
- 1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246, 實例 1(39)):



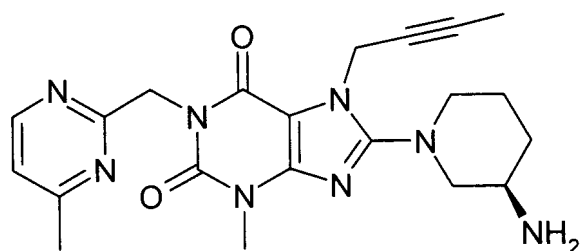
- 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲氨基]-黃嘌呤(比較 WO 2006/029769，實例 2(4))：



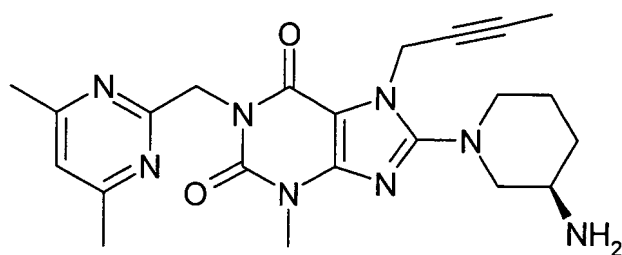
- 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(52))：



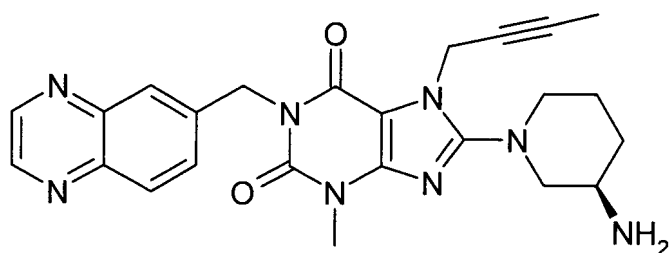
- 1-[(4-甲基-嘓啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(81))：



- 1-[(4,6-二甲基-嘓啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(82))：



- 1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(比較 WO 2005/085246，實例 1(83))：



該等 DPP-4 抑制劑與結構上類似的 DPP-4 抑制劑之區別在於其等組合了特殊的效力及持久的效果與有利的藥理學特性、受體選擇性及有利的副作用形態，或當與其他醫藥活性物質組合時，產生意想不到的治療優點或改良。其等製備係揭示於述及的公開案中。

在上述本發明實施例 A 之 DPP-4 抑制劑中，更佳的 DPP-4 抑制劑係 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤，尤其係其游離鹼(其亦稱為 BI 1356)。

除非另外註明，否則根據本發明應瞭解，上文及下文述及之活性化合物(包括該等 DPP-4 抑制劑)之定義亦包括其等醫藥上可接受的鹽及水合物、溶劑化物及其多晶型。關於其鹽、水合物及多晶型，特別提及彼等本文所述者。

關於實施例 A，根據本發明實施例 A 之該等 DPP-4 抑制劑

之合成方法係熟習此項技術者已知。有利地，根據本發明實施例A之DPP-4抑制劑可採用文獻資料所述之合成方法製備。因此，舉例而言，式(I)之嘌呤衍生物可如WO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769或WO 2006/048427所述獲得，該等揭示內容將併入本文中。式(II)之嘌呤衍生物可(例如)如WO 2004/050658或WO 2005/110999所述獲得，該等揭示內容將併入本文中。式(III)及(IV)之嘌呤衍生物可(例如)如WO 2006/068163、WO 2007/071738或WO 2008/017670所述獲得，該等揭示內容將併入本文中。上文具體述及之此等DPP-4抑制劑之製備係揭示於其相關述及的公開案中。特定DPP-4抑制劑之多晶結晶改良及調配物分別揭示於WO 2007/128721及WO 2007/128724中，該等揭示內容全文將以引用的方式併入本文中。特定DPP-4抑制劑與二甲雙胍或其他組合對象之調配物說明於WO 2009/121945中，該揭示全文將以引用的方式併入本文中。BI 1356/二甲雙胍之雙重固定組合之典型劑量強度為2.5/500 mg、2.5/850 mg及2.5/1000 mg，其可能每天投與1至3次，尤其係每天兩次。

關於實施例B，實施例B之該等DPP-4抑制劑之合成方法係揭示於科學文獻資料中及/或公開的專利文件中，尤其係彼等本文引用者。

於溫血脊椎動物(尤其係人類)之醫藥應用上，本發明化合物通常使用劑量為0.001至100 mg/kg體重，較佳為0.1至

15 mg/kg，分別每天投與1至4次。為此，視情況與其他活性物質組合之該等化合物可共同使用一或多種惰性習知載體及/或稀釋劑，如玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂基醇、羧甲基纖維素或脂肪物質(如硬脂酸)或其適宜的混合物至習知的蓋倫製劑中(如，無包衣或有包衣之錠劑、膠囊、粉末、懸浮液或栓劑)。

因此，根據本發明包括本文定義之DPP-4抑制劑之醫藥組合物可由熟習此項技術者使用醫藥上可接受的如相關技術中描述的調配物賦形劑而製備。此等賦形劑之實例包括但不限於：稀釋劑、黏合劑、載體、填料、潤滑劑、助流劑、阻結晶劑、崩解劑、增溶劑、著色劑、pH調整劑、界面活性劑及乳化劑。

適於根據實施例A之化合物之稀釋劑實例包括纖維素粉末、磷酸氫鈣、赤蘚糖醇、經低取代的羥丙基纖維素、甘露醇、預糊化澱粉或木糖醇。

適於根據實施例A之化合物之潤滑劑實例包括滑石粉、聚乙二醇、山萸酸鈣、硬脂酸鈣、氫化蓖麻油或硬脂酸鎂。

適於根據實施例A之化合物之黏合劑實例包括共聚維酮(copovidone)(乙烯基吡咯啉酮與其他乙烯基衍生物之共聚合產物)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮)、預糊化澱粉、或經低

取代的羥丙基纖維素(L-HPC)。

適於根據實施例A化合物之崩解劑實例包括玉米澱粉或交聯聚維酮。

製備根據本發明實施例A DPP-4抑制劑之醫藥調配物之適宜方法係：

- 將活性物質與適宜的錠劑賦形劑之粉末混合物直接壓錠；
- 利用適宜的賦形劑造粒且隨後與適宜的賦形劑混合且隨後壓錠及包覆膜衣；或
- 將粉末混合物或顆粒封裝成膠囊。

適宜的造粒方法係：

- 在強力混合器中濕式造粒之後，流化床乾燥；
- 一鍋式造粒；
- 流化床造粒；或
- 使用適宜的賦形劑乾式造粒(如，藉由滾筒壓製)及隨後壓錠或封裝成膠囊。

根據本發明實施例A之DPP-4抑制劑之示例性組合物包括第一稀釋劑甘露醇、具有額外的黏合特性之作為第二稀釋劑之預糊化澱粉、黏合劑共聚維酮、崩解劑玉米澱粉、及作為潤滑劑之硬脂酸鎂；其中可視情況添加共聚維酮及/或玉米澱粉。

為詳細瞭解本發明DPP-4抑制劑之劑型、調配物及投藥法，可參考科學文獻資料及/或公開的專利文件，尤其係彼等本文引用者。

該等醫藥組合物(或調配物)可依多種方法封裝。用於分配之製件一般包括含呈適當形式之醫藥組合物之容器。錠劑通常封裝於適宜的初級包裝內，以方便處理、分配及儲存，且確保該組合物在儲存期間與環境長期接觸下合適的安定性。錠劑的初級容器可係瓶子或壓泡封裝。

例如，用於包括根據本發明實施例A之DPP-4抑制劑之醫藥組合物或組合之適宜的瓶子可由玻璃或聚合物(較佳為聚丙烯(PP)或高密度聚乙烯(HD-PE))製成且用螺帽密封。該螺帽可具有防止兒童的安全封蓋(如，擠壓及扭轉封蓋)，以避免或阻止兒童接近內容物。如果需要(如，在高濕地區)，可額外使用乾燥劑(如，膨潤土、分子篩，或較佳為矽膠)來延長該封裝組合物之存放期。

例如，用於包括根據本發明實施例A之DPP-4抑制劑之醫藥組合物或組合之適宜的壓泡封裝包括或由以下組成：頂部箔片(其可被該等錠劑弄破)及底部部分(其含有該等錠劑之囊袋)。該頂部箔片可含金屬箔，尤其係用熱密封聚合物層塗佈其內面(密封面)之鋁或鋁合金箔(例如，厚度為20 μm 至45 μm ，較佳為20 μm 至25 μm)。該底部部分可含有多層聚合物箔(如，例如：塗佈聚(二氯亞乙烯)(PVDC)之聚氯乙烯(PVC)；或與聚(氯三氟乙烯)(PCTFE)層壓之PVC箔)，或多層聚合物-金屬-聚合物箔(如，例如：可於低溫形成的層壓PVC/鋁/聚醯胺組合物)。

該製件可進一步包括標籤或封裝插頁，其指習慣上包括於治療產品之商業封裝內之說明，其中可含有關於使用此

等治療產品之適應症、用途、劑量、投藥法、禁忌症及/或警告的資訊。在一項實施例中，該標籤或封裝插頁指示該組合物可用於任何本文所述之目的。

關於該第一項實施例(實施例A)，在本文實施例A中述及之DPP-4抑制劑經靜脈投與時所需劑量通常係0.1 mg至10 mg，較佳為0.25 mg至5 mg，且經口投與時所需劑量為0.5 mg至100 mg，較佳為2.5 mg至50 mg或0.5 mg至10 mg，更佳為2.5 mg至10 mg或1 mg至5 mg，其分別每天投與1至4次。因此，例如經口投與時，1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤為每位病人每天0.5 mg至10 mg，較佳為每位病人每天2.5 mg至10 mg或1 mg至5 mg。

由包括本文實施例A中述及之DPP-4抑制劑之醫藥組合物製備之劑型含有活性成分之劑量範圍為0.1至100 mg。因此，例如特定的1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤之劑量強度為0.5 mg、1 mg、2.5 mg、5 mg及10 mg。

關於該第二實施例(實施例B)，在本文實施例B中述及之DPP-4抑制劑投與給哺乳動物(例如，人類，(例如)約70 kg體重)之劑量一般可為每人每天約0.5 mg至約350 mg，例如約10 mg至約250 mg，較佳為20至200 mg，更佳為20至100 mg之活性部分，或每人每天約0.5 mg至約20 mg，較佳為2.5至10 mg，較佳分成1至4個單次劑量(其可(例如)為相同量)。單次劑量強度包括(例如)10、25、40、50、75、

100、150及200 mg之DPP-4抑制劑活性部分。

DPP-4抑制劑西他列汀(sitagliptin)之劑量強度通常在25與200 mg活性部分之間。西他列汀之推薦劑量為計算活性部分(游離鹼無水物)每天一次100 mg。西他列汀游離鹼無水物(活性部分)之單位劑量強度係25、50、75、100、150及200 mg。西他列汀之特定單位劑量強度(如，每錠劑)係25、50及100 mg。該醫藥組合物中西他列汀磷酸鹽單水合物之用量係與西他列汀游離鹼無水物為等當量，即分別為32.13、64.25、96.38、128.5、192.75及257 mg。針對腎衰竭患者，劑量調整為25及50 mg西他列汀。西他列汀/二甲雙胍之雙重組合之典型劑量強度為50/500 mg及50/1000 mg。

DPP-4抑制劑維格列汀(vildagliptin)之劑量範圍通常在每天10至150 mg之間，尤其係在每天25至150 mg、25至100 mg或25至50 mg或50 mg至100 mg之間。每天口服劑量之特定實例係25、30、35、45、50、55、60、80、100或150 mg。在更特定態樣，維格列汀之每天投藥量可在25至150 mg之間或50至100 mg之間。在另一更特定態樣，維格列汀之每天投藥量可為50或100 mg。該活性成分之施用法可每天施用至多三次，較佳為每天一或兩次。特定劑量強度係50 mg或100 mg維格列汀。維格列汀/二甲雙胍之雙重組合之典型劑量強度為50/850 mg及50/1000 mg。

阿格列汀(alogliptin)可投與給病人的每天劑量為5 mg/天至250 mg/天之間，視情況在10 mg至200 mg之間，視情況

在10 mg至150 mg之間，及視情況在10 mg至100 mg之間之阿格列汀(其分別基於阿格列汀之游離鹼型之分子量計算)。因此，可使用的明確劑量包括但不限於每天10 mg、12.5 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg及100 mg之阿格列汀(alogliptin)。阿格列汀可呈其游離鹼型或其醫藥上可接受的鹽型投與。

沙西列汀(saxagliptin)可投與給病人的每天劑量為2.5 mg/天至100 mg/天之間，視情況在2.5 mg至50 mg之間。因此，可使用的明確劑量包括但不限於每天2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg及100 mg之沙西列汀。沙西列汀/二甲雙胍之雙重組合之典型劑量強度為2.5/500 mg及2.5/1000 mg。

本發明DPP-4抑制劑之特殊實施例是指彼等在低劑量下具有治療效力之經口投與之DPP-4抑制劑，例如在每病人每天口服劑量<100 mg或<70 mg，較佳為<50 mg，更佳為<30 mg或<20 mg，甚至更佳為1 mg至10 mg，尤其係每病人每天1 mg至5 mg(更尤其係5 mg)(如果需要，分成1至4次相同之單劑量，尤其係1或2次單劑量)。較佳地，每天經口投與一次或兩次(更佳為每天一次)，宜在一天中的任何時候隨或不隨食物投與。因此，例如，每日口服量5 mg BI 1356可提供為每天一次的給藥方案(即，每天一次5 mg BI 1356)或為每天兩次的給藥方案(即，每天兩次2.5 mg BI 1356)，在一天中任何時候隨或不隨食物投與。

用於小兒科之BI 1356之特定每天口服劑量可為1 mg或5

mg，較佳各每天經口投與一次。

在本發明含義內強調之特別佳的DPP-4抑制劑為1-[(4-甲基-噻唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤(亦稱為BI 1356)。BI 1356顯示高效力、24 h作用期限、及寬廣的治療窗口。每天一次接受1、2.5、5或10 mg多種口服劑量之BI 1356歷時12天之第2型糖尿病患者中，BI 1356顯示良好的藥效學及藥物動力學(參見下表1)，且快速到達穩態(例如，所有劑量群組中，在治療第二天至第五天之間到達穩態血漿濃度(於第13天即到達投藥前血漿濃度之 $>90\%$))，很少累積(例如，在1 mg劑量以上之平均累積率 $R_{A,AUC} \leq 1.4$)及長時間保持對DPP-4之抑制作用(例如，在5 mg及10 mg劑量濃度，幾乎達到完全($>90\%$)DPP-4抑制作用，即：在穩態分別為92.3及97.3%抑制作用，及在服用藥物後間隔24 h時 $>80\%$ 之抑制作用)，及在 ≥ 2.5 mg劑量下，餐後2 h之血糖波動顯著降低 $\geq 80\%$ (已在第1天時出現)，且在第一天，在尿液中排出的無變化物質化合物之累積量係低於1%之投與劑量，且在第12天，增加不超過3至6%(口服劑量之腎清除率 $CL_{R,SS}$ 係約14至約70 ml/min，例如，5 mg劑量下之腎清除率為約70 ml/min)。在罹患第2型糖尿病人中，BI 1356顯示類似安慰劑之安全性及可耐受性。在約 ≥ 5 mg之低劑量下，BI 1356之作用如具有充分24 h DPP-4抑制作用時間之真正的每天一次的口服藥物。在治療性口服劑量下，BI 1356主要通過肝臟排出，且僅小部份(約 $<7\%$ 之口服投藥劑量)係

通過腎臟排出。BI 1356主要藉由膽汁無變化地排出。通過腎臟清除的BI 1356隨時間及隨增加之劑量而增加之比例極低，因此似乎不需要隨著病人之腎功能來修改BI 1356劑量。BI 1356未通過腎臟清除及其低累積潛力及寬廣的安全範圍之組合可能對腎功能不全及糖尿病性腎病普及率高之病人族群中具有顯著效益。

表1：於穩態下之BI 1356之藥物動力學參數之幾何平均值(gMean)及幾何變異係數(gCV)

參數	1 mg gMean (gCV)	2.5 mg gMean (gCV)	5 mg gMean (gCV)	10 mg gMean (gCV)
AUC ₀₋₂₄ [nmol·h/L]	40.2 (39.7)	85.3 (22.7)	118 (16.0)	161 (15.7)
AUC _{T,ss} [nmol·h/L]	81.7 (28.3)	117 (16.3)	158 (10.1)	190 (17.4)
C _{max} [nmol/L]	3.13 (43.2)	5.25 (24.5)	8.32 (42.4)	9.69 (29.8)
C _{max,ss} [nmol/L]	4.53 (29.0)	6.58 (23.0)	11.1 (21.7)	13.6 (29.6)
t _{max} * [h]	1.50 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-3.00]	1.75 [0.92-6.02]	2.00 [1.50-6.00]
t _{max,ss} * [h]	1.48 [1.00-3.00]	1.42 [1.00-3.00]	1.53 [1.00-3.00]	1.34 [0.50-3.00]
T _{½,ss} [h]	121 (21.3)	113 (10.2)	131 (17.4)	130 (11.7)
累積 t _½ , [h]	23.9 (44.0)	12.5 (18.2)	11.4 (37.4)	8.59 (81.2)
R _{A,Cmax}	1.44 (25.6)	1.25 (10.6)	1.33 (30.0)	1.40 (47.7)
R _{A,AUC}	2.03 (30.7)	1.37 (8.2)	1.33 (15.0)	1.18 (23.4)
fe ₀₋₂₄ [%]	NC	0.139 (51.2)	0.453 (125)	0.919 (115)
fe _{T,ss} [%]	3.34 (38.3)	3.06 (45.1)	6.27 (42.2)	3.22 (34.2)
CL _{R,ss} [mL/min]	14.0 (24.2)	23.1 (39.3)	70 (35.0)	59.5 (22.5)

* 中位數及範圍[最小值-最大值]

沒有計算NC，因為大多數值係在定量的下限以下

由於不同的代謝功能障礙常常同時發生，因此經常需要組合許多不同活性成份。因此，取決於所診斷的功能疾病，如果DPP-4抑制劑與慣用於各疾病的活性物質(如，例如：一或多種選自其他抗糖尿病物質之活性物質，尤其係會降低血糖濃度或脂質濃度、提高血液中之HDL濃度、降低血壓或適用於治療動脈粥樣硬化或肥胖之活性物質)組合，可獲得改善的治療效果。

上述DPP-4抑制劑，除了其等於單一療法中之用法外，其亦可用於與其他活性物質組合，藉由此方法可獲得改善的治療結果。此組合治療可呈該等物質之游離組合或固定組合形式提供，例如呈錠劑或膠囊。為此所需組合對象之醫藥組合物可呈醫藥組合物自商品購得或可由熟習此項技術者用習知方法調配而成。可呈醫藥組合物自商品購得之該等活性物質已描述於先前技術之多處，例如每年公佈之藥物列表、醫藥業聯邦協會之「Rote Liste[®]」、或於每年更新編譯的製造商之處方藥資訊，被稱為「醫師參考手冊(Physician's Desk Reference)」。

抗糖尿病之組合對象實例係二甲雙胍(metformin)；磺脲類(sulphonylurea)，如：格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidon)、格列波脲(glibornuride)及格列齊特(gliclazide)；那替格列(nateglinide)；瑞格列奈(repaglinide)；噻唑烷二酮類(thiazolidinedione)，如：羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone)；PPAR γ 調

節劑，如：美塔格列酶(metaglidase)；PPAR- γ 激動劑，如：GI 262570；PPAR- γ 拮抗劑；PPAR- γ/α 調節劑，如：特格利塔(tesaglitazar)、姆格利塔(muraglitazar)、艾格利塔(aleglitazar)、英格利塔(indeglitazar)及KRP297；PPAR- $\gamma/\alpha/\delta$ 調節劑；AMPK-活化劑，如：AICAR；乙醯基-CoA 羧化酶(ACC1及ACC2)抑制劑；二醯基甘油-乙醯基轉化酶(DGAT)抑制劑；胰腺 β 細胞GCRP激動劑，如：SMT3-受體-激動劑及GPR119；11 β -HSD-抑制劑；FGF19激動劑或類似物； α -葡糖苷酶阻斷劑，如：阿卡波糖(acarbose)、格列波糖(voglibose)及米格列醇(miglitol)； α 2-拮抗劑；胰島素及胰島素類似物，如：人類胰島素、離脯胰島素(insulin lispro)、麩胺胰島素(insulin glusilin)、r-DNA-天冬胺醯胰島素(insulinaspart)、NPH胰島素、地特胰島素(insulin detemir)、胰島素鋅懸浮液及甘精胰島素(insulin glargin)；抑胃肽(GIP)；支鏈澱粉或支鏈澱粉類似物(例如，普蘭林肽(pramlintide)或達瓦林肽(davalintide))；GLP-1及GLP-1類似物，如：腸促胰島素類似物-4(Exendin-4)，例如艾塞那肽(exenatide)、艾塞那肽LAR(exenatide LAR)、利拉魯肽(liraglutide)、他泊魯肽(taspoglutide)、利希塞那肽(lixisenatide)(AVE-0010)、LY-2428757(GLP-1之PEG化型)、LY-2189265(連接於IgG4-Fc重鏈之GLP-1類似物)、塞馬魯肽(semaglutide)、阿爾比魯肽(albiglutide)；SGLT2-抑制劑，如：達帕列淨(dapagliflozin)、舍格列淨(sergliflozin)(KGT-1251)、阿替列淨(atigliflozin)、開那列淨(canagliflozin)

或(1S)-1,5-脫水-1-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-山梨醇；蛋白酪胺酸-磷酸酶之抑制劑(例如，杜斯奎明(trodesquamine))；葡萄糖-6-磷酸酶之抑制劑；果糖-1,6-雙磷酸酶調節劑；肝糖磷酸酶調節劑；肝糖受體拮抗劑；磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制劑；丙酮酸脫氫酶激酶(PDK)抑制劑；酪胺酸-激酶之抑制劑(50 mg至600 mg)，如：PDGF-受體-激酶(參見EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281、及WO 2006/041976)；葡糖激酶/調節蛋白調節劑，包括葡糖激酶活化劑；肝糖合成酶激酶抑制劑；含SH2-功能部位之肌醇5-磷酸酶第2型(SHIP2)之抑制劑；IKK抑制劑，如：高劑量水楊酸鹽；JNK1抑制劑；蛋白激酶C- θ 抑制劑； β 3激動劑，如：瑞比葛榮(ritobegron)、YM 178、沙列葛榮(solabegron)、塔里貝葛榮(talibegron)、N-5984、GRC-1087、瑞弗貝葛榮(rafabegron)、FMP825；醛糖還原酶抑制劑，如：AS 3201、折那司他(zenarestat)、非達司他(fidarestat)、依帕司他(epalrestat)、雷尼司他(ranirestat)、NZ-314、CP-744809及CT-112；SGLT-1或SGLT-2抑制劑；KV 1.3通道抑制劑；GPR40調節劑；SCD-1抑制劑；CCR-2拮抗劑；多巴胺受體激動劑(甲磺酸溴隱亭[Cycloset])；長壽蛋白(sirtuin)刺激劑及其他DPP IV抑制劑。

二甲雙胍(metformin)通常以不同劑量提供，從每天約500 mg至2000 mg，至高達2500 mg，使用多種劑量療程，

從約100 mg至500 mg或200 mg至850 mg(每天1至3次)，或每天一次或兩次約300 mg至1000 mg，或緩釋的二甲雙胍，每天一次或兩次約100 mg至1000 mg或較佳500 mg至1000 mg或每天一次約500 mg至2000 mg的劑量。特殊的劑量強度可為250、500、625、750、850及1000 mg之二甲雙胍鹽酸鹽。

對10至16歲的兒童而言，二甲雙胍推薦的初始劑量為提供每天一次500 mg。如果此劑量不能產生足夠的效果，該劑量可增加至每天兩次500 mg。進一步增加可制定增量為每星期500 mg，至最大每天劑量為2000 mg(以分開的劑量提供)。二甲雙胍可隨食物投與，以減少噁心。

吡格列酮(pioglitazone)之劑量通常為每天一次約1至10 mg、15 mg、30 mg、或45 mg。

羅格列酮(rosiglitazone)通常提供的劑量為每天一次(或分成兩次)4至8 mg(典型劑量強度為2、4及8 mg)。

格列苯脲(Glibenclamide)(格列本脲(glyburide))通常提供的劑量為每天一次(或分成兩次)2.5-5，至20 mg(典型劑量強度為1.25、2.5及5 mg)，或微粉化格列苯脲(Glibenclamide)之每天一次(或分成兩次)劑量為0.75-3至12 mg(典型劑量強度為1.5、3、4.5及6 mg)。

格列吡嗪(Glipizide)通常提供的劑量為每天一次2.5至10-20 mg(或至多40 mg分成兩次)(典型劑量強度為5及10 mg)，或緩釋劑格列吡嗪(Glipizide)以每天一次5至10 mg(至多20 mg)(典型劑量強度為2.5、5及10 mg)。

格列美脲(Glimepiride)通常提供的劑量為每天一次1-2至4 mg(至多8 mg)(典型劑量強度為1、2及4 mg)。

格列本脲/二甲雙胍(glibenclamide/metformin)之雙重組合通常提供的劑量為每天一次1.25/250至每天兩次10/1000 mg(典型劑量強度為1.25/250、2.5/500及5/500 mg)。

格列吡嗪/二甲雙胍(glipizide/metformin)之雙重組合通常提供的劑量為每天兩次2.5/250至10/1000 mg(典型劑量強度為2.5/250、2.5/500及5/500 mg)。

格列美脲/二甲雙胍(glimepiride/metformin)之雙重組合通常提供的劑量為每天兩次1/250至4/1000 mg。

羅格列酮/格列美脲(rosiglitazone/glimepiride)之雙重組合通常提供的劑量為每天一次或兩次4/1至每天兩次4/2 mg(典型劑量強度為4/1、4/2、4/4、8/2及8/4 mg)。

吡格列酮/格列美脲(pioglitazone/glimepiride)之雙重組合通常提供的劑量為每天一次30/2至30/4 mg(典型劑量強度為30/4及45/4 mg)。

羅格列酮/二甲雙胍(rosiglitazone/metformin)之雙重組合通常提供的劑量為每天兩次1/500至4/1000 mg(典型劑量強度為1/500、2/500、4/500、2/1000及4/1000 mg)。

吡格列酮/二甲雙胍(pioglitazone/metformin)之雙重組合通常提供的劑量為每天一次或兩次15/500至每天三次15/850 mg(典型劑量強度為15/500及15/850 mg)。

該非磺脲類胰島素促分泌素那替格列(nateglinide)通常隨膳食服用60至120 mg的劑量(至多360 mg/天，典型劑量

強度為60及120 mg)；瑞格列奈(repaglinide)通常隨膳食服用0.5至4 mg的劑量(至多16 mg/天，典型劑量強度為0.5、1及2 mg)。瑞格列奈/二甲雙胍(repaglinide/metformin)之雙重組合可獲得的劑量強度為1/500及2/850 mg。

糖祿(Acarbose)通常隨膳食以25至100 mg的劑量提供。
米格列醇(Miglitol)通常隨膳食以25至100 mg的劑量提供。

會降低血液中脂質濃度之組合對象實例係HMG-CoA-還原酶抑制劑，如：辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)及羅舒伐他汀(rosuvastatin)；祛脂乙酯(fibrate)類，如：苯扎貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、降固醇酸(clofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、益多貝特(etofibrate)及益多降固醇酸(etofyllinclofibrate)；菸酸及其衍生物，如：阿昔莫司(acipimox)；PPAR- α 激動劑；PPAR- δ 激動劑；醯基輔酶A:膽固醇醯基轉移酶(ACAT；EC 2.3.1.26)之抑制劑，如：阿伐麥布(avasimibe)；膽固醇吸收抑制劑，如：愛西提米(ezetimib)；結合至膽汁酸之物質，如：硝膽胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)及考來維侖(colesevelam)；膽汁酸傳送抑制劑；HDL調節活性物質，如：D4F、反向D4F；LXR調節活性物質及FXR調節活性物質；CETP抑制劑，如：特西托比(torcetrapib)、JTT-705(達西垂皮(dalcetrapib))或來自WO 2007/005572之化合物12(安拿西垂皮(anacetrapib))；LDL受體調節劑；MTP抑制劑(例如，洛米他皮(lomitapide))

；及 ApoB100 反義 RNA。

阿托伐他汀(atorvastatin)之劑量通常為每天一次 1 mg 至 40 mg 或 10 mg 至 80 mg。

會降低血壓之組合對象實例係 β -受體阻滯劑，如：阿替洛爾(atenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、塞利洛爾(celiprolol)、美托洛爾(metoprolol)及卡維地洛(carvedilol)；利尿劑，如：氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlortalidon)、西帕米的(xipamide)、利尿磺胺(furosemide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torasemide)、螺內酯(spironolactone)、醛固酮(eplerenone)、阿米洛利(amiloride)及胺苯喋啶(triamterene)；鈣通道阻斷劑，如：胺氯地平(amlodipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼卡地平(nicardipine)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、馬尼地平(manidipine)、伊拉地平(isradipine)、尼伐地平(nilvadipine)、維拉帕米(verapamil)、加洛帕米(gallopamil)及地爾硫卓(diltiazem)；ACE 抑制劑，如：雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril)、西拉普利(cilazapril)、喹那普利(quinapril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、苯那普利(benazepril)、培哚普利(perindopril)、福辛普利(fosinopril)及群多普利(trandolapril)；及血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARB)，如：替米沙坦(telmisartan)、坎地沙坦(candesartan)、鰐沙坦(valsartan)、氯沙坦(losartan)、厄貝沙坦

(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)及依普沙坦(eprosartan)。

替米沙坦(telmisartan)之劑量通常為每天20 mg至320 mg或40 mg至160 mg。

增加血液中HDL濃度之組合對象實例係膽固醇酯轉運蛋白(CETP)抑制劑；內皮脂肪酶抑制劑；ABC1調節劑；LXR α 拮抗劑；LXR β 激動劑；PPAR- δ 激動劑；LXR α/β 調節劑及增加載脂蛋白A-I之表現及/或血漿濃度之物質。

用於治療肥胖之組合對象實例係西布曲明(sibutramine)；四氫利普司他汀(tetrahydrolipstatin)(羅氏鮮(orlistat))；艾利散(alizyme)(西替司他(cetilistat))；右芬弗拉明(dexfenfluramine)；阿索開(axokine)；大麻素受體1拮抗劑，如：CB1拮抗劑利諾本(rimonabant)；MCH-1受體拮抗劑；MC4受體激動劑；NPY5及NPY2拮抗劑(例如，韋利貝特(velneperit))； β 3-AR激動劑，如：SB-418790及AD-9677；5HT2c受體激動劑，如：APD 356(綠卡色林(lorcaserin))；肌肉抑制素抑制劑；Acrp30及脂聯素；硬脂醯基CoA去飽和酶(SCD1)抑制劑；脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑；CCK受體激動劑；生長素受體調節劑；Pyy 3-36；食慾素受體拮抗劑；及特索芬辛(tesofensine)；及雙重組合安非他酮/鈉曲酮(bupropion/naltrexone)、安非他酮/唑尼沙胺(bupropion/zonisamide)、妥泰/苯丁胺(topiramate/phentermine)及普蘭林肽/美曲普汀(pramlintide/metreleptin)。

用於治療動脈粥樣硬化之組合對象實例係磷脂酶A2抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑(50 mg至600 mg)，如：PDGF-受

體-激酶(參見EP-A-564409、WO 98/35958、US 5093330、WO 2004/005281、及WO 2006/041976)；oxLDL抗體及oxLDL疫苗；載脂蛋白A-1米蘭(apoA-1 Milano)；ASA；及VCAM-1抑制劑。

本發明並不限於本文所述之特定實施例之範圍。除彼等本文所述以外，本發明各種修飾法係習此相關技藝之人士咸了解者。此等修飾法均屬於附屬申請專利範圍內。

所有本文引用之專利申請案全文將以引用的方式併入本發明。

【實施方式】

從以下實例即可了解本發明之其他實施例、特徵及優點。以下實例係舉例說明，其不限制本發明之原則。

實例

BI 1356(一種強力之選擇性DPP-4抑制劑)可安全且有效治療經二甲雙胍治療但第2型糖尿病控制仍不足之病患

於經二甲雙胍治療(MET，每天 ≥ 1 g)而控制仍不足的成人第2型糖尿病病人(T2DM；HbA1c在基線之7.5至10%)中研究BI 1356(一種強力之選擇性二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制劑)(1、5或10 mg qd)之有效性及安全性。在12週隨機雙盲研究中，比較添加安慰劑(PBO)或開放式標籤的格列美脲(GLIM：1至3 mg qd)的效果。二甲雙胍以外之抗糖尿病藥物需要6週清除期(34.7%之病人)。

主要終點係HbA1c基線改變，調整投與抗糖尿病藥物前之基線。對333名病人(平均基線HbA1c為8.3%；空腹血糖

[FPG]185 mg/dl)隨機投與BI 1356、PBO或開放式標籤GLIM。12週後，BI 1356治療組顯著降低安慰劑校正HbA1c平均值(BI 1356 1 mg, n=65, -0.39%; 5 mg, n=66, -0.75%; 10 mg, n=66, -0.73%)。在12週時，接受GLIM之病人之HbA1c顯示稍高於PBO校正平均值(n=64, -0.90%)。BI 1356組從基線至12週FPG之下降值具統計顯著性(1 mg, -19 mg/dl; 5 mg, -35 mg/dl; 10 mg, -30 mg/dl)。因此，證明HbA1c及FPG具有劑量-效應關係，在5 mg之BI 1356下，達到效果平頂期。於此劑量下，在12週時>80%之病人在低谷期時達到>80% DPP-4抑制作用。

總共有106名病人(43.1%)出現不良反應(AE)，在所有治療中具有類似發生率。最頻繁報告者為鼻咽炎(7.5%)、腹瀉(3.3%)、及噁心(3.0%)。使用BI 1356或PBO沒有發生藥物相關的低血糖，但是接受GLIM者中出現3名病人。10名病人(3.7%)出現嚴重的AE，但是沒有一種不良反應被認為係藥物相關。

對於罹患T2DM之病人單獨經MET而控制仍不足者，除了MET外再添加BI 1356時，可在統計學上顯著降低HbA1c。採用BI 1356 1、5及10 mg與MET之組合治療耐受性良好，且沒有報導任何一例低血糖。AE之發生率與BI 1356及PBO相當。

BI 1356(一種強力之選擇性DPP-4抑制劑)在治療劑量及20倍的超治療劑量下不會延長QT間隔

對BI 1356(一種強力之選擇性二肽基肽酶-4抑制劑)在健

康的成人女性及男性受試者中，採用 5 mg(治療劑量)及 100 mg進行徹底的QT研究。

該研究係隨機、單劑量、安慰劑對照、雙盲四向交叉研究，使用開放式標籤的莫西沙星(moxifloxacin) (400 mg)作為陽性對照。記錄所有受試者在服用前及各治療後 24 h內之多個時間點下，10秒內之12條導線心電圖(ECG)，三次重複。主要參數為校正QT間隔(QTcI)之受試者特定心跳速率。

研究 44 名受試者，其中 26 名 (59.1%) 為男性。平均年齡為 36.4 歲(範圍為 22 至 48 歲)。在單次經口投與後最大的幾何平均濃度為 5 mg BI 1356 組之 4.05 nM(28.5% gCV)，及 100 mg BI 1356 組之 267 nM(66.6% gCV)。

相較於安慰劑組，BI 1356 從基線(1 至 4 h)變化至調整的平均 QTcI 之單向 95% 可信區間之上限分別為 0.5 ms(5 mg) 及 -0.9 ms(100 mg)，平均估計值分別為 -1.1 及 -2.5 ms。在 24 h 觀察期，相較於安慰劑，從基線變化至調整的 QTcI 之單向 95% 可信區間之最大上限針對這兩種劑量皆低於 2.5 ms，且因此大遠低於 10 m 之非劣性界限。該試驗之分析靈敏度顯示，莫西沙星與安慰劑之間的 QTcI 差異的最大估計效應係 10.5 ms，具有雙向 90% 可信區間之下限為 8.1 ms。

在心跳速率或其他 ECG 參數中沒有顯著變化，且所有治療均得到類似的整體安全評估結果。

總之，BI 1356 之治療劑量(5 mg)及超治療劑量(100 mg)在單次劑量投與時並不延長 QT 間隔。該超治療劑量產生

之最大血漿濃度比投與5 mg治療劑量後所獲得最大血漿濃度高約38倍)，進一步支持該類DPP-4抑制劑內之BI 1356之獨特安全性。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99102442

※ 申請日：99.1.28

※IPC 分類：C07D; A61K ^{31/52} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

小兒科病人糖尿病之治療

TREATMENT FOR DIABETES IN PAEDIATRIC PATIENTS

C07D^{473/04} (2006.01)

A61P^{3/16} (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於某些 DPP-4 抑制劑尤其適於治療及/或預防
小兒科病人之代謝疾病(尤其係糖尿病)之發現。

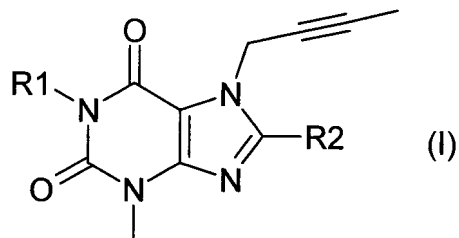
三、英文發明摘要：

The present invention relates to the finding that certain DPP-4 inhibitors are particularly suitable for treating and/or preventing metabolic diseases, particularly diabetes, in paediatric patients.

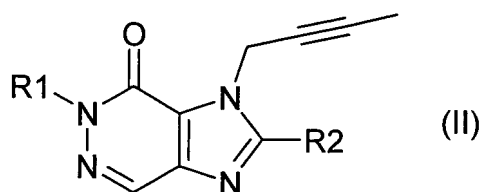
七、申請專利範圍：

1. 一種用於治療及/或預防小兒科病人之代謝疾病的DPP-4抑制劑，其係為

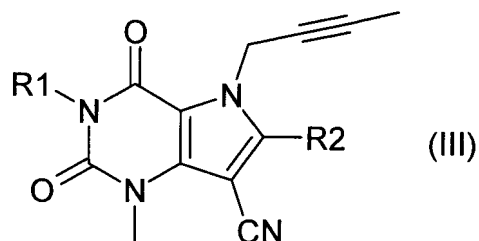
式(I)



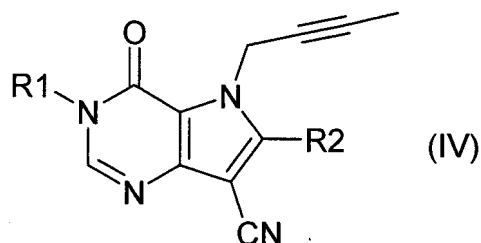
或式(II)



或式(III)



或式(IV)



其中 **R1** 表示 ([1,5] 嘧啶-2-基) 甲基、(噻唑啉-2-基) 甲基、(噻嗪啉-6-基) 甲基、(4-甲基-噻唑啉-2-基) 甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-噻啉-2-基) 甲基、(3-氰基-吡啶-2-基) 甲

基、(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基、或(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基，及R²表示3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基、(2-胺基-2-甲基-丙基)-甲胺基或(2-(S)-胺基-丙基)-甲胺基；
或其醫藥上可接受的鹽。

2. 如請求項1之DPP-4抑制劑，其係用於治療及/或預防小兒科第2型糖尿病。
3. 如請求項1或2之DPP-4抑制劑，其係用於改善罹患第2型糖尿病之小兒科病人之血糖控制(例如，HbA_{1c}及/或FPG濃度)。
4. 如請求項1或2之DPP-4抑制劑，其進一步與二甲雙胍(metformin)及/或胰島素組合使用。
5. 如請求項1或2之DPP-4抑制劑，其用於改善經二甲雙胍單獨治療而血糖控制仍不足之小兒科第2型糖尿病病人之血糖控制。
6. 如請求項1或2之DPP-4抑制劑，其用於改善經二甲雙胍單獨治療而血糖控制仍不足之小兒科第2型糖尿病病人之血糖控制，其中該DPP-4抑制劑係與二甲雙胍組合使用。
7. 如請求項1或2之DPP-4抑制劑，其用於改善經二甲雙胍單獨治療而血糖控制仍不足之小兒科第2型糖尿病病人之血糖控制，其中該DPP-4抑制劑係用作二甲雙胍之附加藥物。
8. 如請求項1或2之DPP-4抑制劑，其用於改善經二甲雙胍單獨治療而血糖控制仍不足之小兒科第2型糖尿病病人

之血糖控制，其中該 DPP-4 抑制劑係用於替代二甲雙胍。

9. 如請求項 1 或 2 之 DPP-4 抑制劑，其係用於小兒科第 2 型糖尿病病人，其中該等小兒科病人係青少年病人，較佳係 10 至 17 歲或 10 歲至小於 18 歲。
10. 如請求項 1 或 2 之 DPP-4 抑制劑，其中該 DPP-4 抑制劑係以每天 1 mg 之劑量經口投與至該等病人。
11. 如請求項 1 或 2 之 DPP-4 抑制劑，其中該 DPP-4 抑制劑係以每天 5 mg 之劑量經口投與至該等病人。
12. 如請求項 1 或 2 之 DPP-4 抑制劑，其中該 DPP-4 抑制劑係每天經口投與至該等病人一次。
13. 如請求項 1 或 2 之 DPP-4 抑制劑，其中該等病人由於對二甲雙胍無法耐受或有禁忌，因此不適於二甲雙胍治療或需要減少二甲雙胍治療劑量，如，例如：腎功能受損的病人。
14. 如請求項 1 或 2 之 DPP-4 抑制劑，其中該等病人係與肥胖相關及/或與胰島素抗性或代謝症候群，尤其係與高血壓、黑棘皮病、血脂異常、多囊性卵巢疾病或雄性素過多症、及/或非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 相關的小兒科第 2 型糖尿病病人。
15. 一種用於糖尿病病人口服治療之 DPP-4 抑制劑，其特徵在於 <10%，較佳 ≤7% 之經口投藥劑量係通過腎臟排出。
16. 如請求項 15 之 DPP-4 抑制劑，其特徵在於其主要係通過膽汁未經變化地排出。

17. 如請求項 15 或 16 之 DPP-4 抑制劑，其特徵在於 >80%，較佳 $\geq 90\%$ 之經口投藥劑量係呈原藥未經變化地排出。
18. 如請求項 15 或 16 之 DPP-4 抑制劑，其特徵在於其主要代謝產物係無醫藥活性。
19. 如請求項 1、2、15 或 16 之 DPP-4 抑制劑，其中該 DPP-4 抑制劑係 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-胺基-六氫吡啶-1-基)-黃嘌呤。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

