

[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 200480040087. X

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 24 日

[11] 公开号 CN 1901938A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.11.16

[21] 申请号 200480040087. X

[30] 优先权

[32] 2003.11.17 [33] US [31] 60/520,564

[86] 国际申请 PCT/EP2004/012989 2004.11.16

[87] 国际公布 WO2005/049088 英 2005.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.7

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 D·G·霍姆斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张 朔

权利要求书 5 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

DPP-IV 抑制剂与抗肥胖药或食欲调节药的组合

[57] 摘要

本发明涉及组合，例如分别为组合制剂或药物组合物，包含 DPP-IV 抑制剂或其可药用盐和抗肥胖药或食欲调节药或其可药用盐。本发明还涉及这种组合在预防疾病和紊乱、延缓疾病和紊乱的发展或治疗疾病和紊乱中的用途，其中所述的疾病和紊乱选自高血压、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病、特别是 2 型糖尿病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、综合征 X、月经前期综合征、冠心病、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高脂血、高甘油三酯血症、抗胰岛素性、葡萄糖代谢受损、葡萄糖耐量降低的病症、空腹血糖受损

的病症、肥胖症、勃起功能障碍、皮肤和结缔组织紊乱、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损。

1. 组合，包含DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂，

- i) 抗肥胖药或其可药用盐，
- ii) 食欲调节药或其可药用盐。

2. 组合，包含DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂，

- i) 抗肥胖药或其可药用盐，
 - ii) 食欲调节药或其可药用盐，
- 以及至少一种额外的可药用载体。

3. 根据权利要求1或2的组合，为组合制剂或固定组合的形式。

4. 根据权利要求1至3中任一项的组合，其中DPP-IV抑制剂选自1-{2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙氨基}乙酰基-2(S)-氟基-吡咯烷二盐酸盐和(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨基甲基)-2-异丁基-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，以及任选其各自的药用盐。

5. 根据权利要求1至3中任一项的组合，其中DPP-IV抑制剂为(S)-1-{2-[5-氟基吡啶-2-基]氨基}乙基-氨基乙酰基)-2-氟基-吡咯烷或(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷。

6. 根据权利要求1至5中任一项的组合，其中抗肥胖药或食欲调节药选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱；或者其各自的可药用盐。

7. 预防疾病或病症、延缓其发展或治疗其的方法，其中所述的疾病或病症选自

- (a) 2型糖尿病和有关的疾病、紊乱或病症；

- (b) 抗胰岛素性和综合征X、肥胖症和有关的疾病、紊乱或病症;
- (c) 高血压, 包括老年高血压、家族性血脂异常性高血压和单纯收缩期高血压(ISH); 胶原生成增加, 纤维变性, 重塑, 其发生于高血压之后; 勃起机能障碍、血管顺应性受损、中风; 伴有或不伴有高血压的所有这些疾病或病症;
- (d) 充血性心力衰竭、左心室肥大、心肌梗塞(MI)后的存活、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心绞痛、血栓形成;
- (e) 肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、肾小球硬化症、肾病;
- (f) 甲状腺功能减退症;
- (g) 有或无高血压的内皮功能障碍;
- (h) 高脂血、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) 皮肤和结缔组织紊乱, 和
- (k) 经皮腔内血管成形术后的再狭窄和冠状动脉旁路手术后的再狭窄; 外周血管疾病;

该方法包括给需要其的恒温动物、包括人施用联合有效量的DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂的组合,

- i) 抗肥胖药或其可药用盐,
- ii) 食欲调节药或其可药用盐,
- iii) 肾素抑制剂或其可药用盐。

8. DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂的组合在制备用于预防疾病或病症、延缓其发展或治疗其的药物中的用途,

- i) 抗肥胖药或其可药用盐,
- ii) 食欲调节药或其可药用盐,

其中所述的疾病或病症选自

- (a) 2型糖尿病和有关的疾病、紊乱或病症(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) 抗胰岛素性和综合征X、肥胖症和有关的疾病、紊乱或病症(包括但不限于抗胰岛素性、2型糖尿病、生殖障碍、心血管疾病、肺部疾病、胆

石和空腹引起的胆囊炎、癌症和皮肤病、库欣综合征、甲状腺功能减退症、胰岛素瘤、颅咽管瘤和涉及下丘脑的其它紊乱);

- (c) 高血压, 包括老年高血压、家族性血脂异常性高血压和单纯收缩期高血压(ISH); 胶原生成增加, 纤维变性, 重塑, 其发生于高血压之后(组合的抗增殖作用); 勃起机能障碍、血管顺应性受损、中风; 伴有或不伴有高血压的所有这些疾病或病症,
- (d) 充血性心力衰竭、左心室肥大、心肌梗塞(MI)后的存活、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心绞痛、血栓形成,
- (e) 肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、肾小球硬化症、肾病;
- (f) 甲状腺功能减退症;
- (g) 有或无高血压的内皮功能障碍,
- (h) 高脂血、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) 皮肤和结缔组织紊乱, 和
- (k) 经皮腔内血管成形术后的再狭窄和冠状动脉旁路手术后的再狭窄; 外周血管疾病。

9. 成套药盒, 包含

- (a) 第一个单位剂型中的一定量的DPP-IV抑制剂或其可药用盐;
- (b) 一定量的至少一种选自组分(i)至(ii)的治疗剂,
 - i) 抗肥胖药或其可药用盐,
 - ii) 食欲调节药或其可药用盐,

或酌情为其各自的可药用盐, 为组分(a)或(b)的两个或三个或更多个单独的单位形式。

10. 根据权利要求7的方法, 根据权利要求8的用途, 根据权利要求9的成套药盒, 其中DPP-IV抑制剂选自1-{2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙氨基}乙酰基-2 (S)-氟基-吡咯烷二盐酸盐和(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和2-[[3-(氨基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基]乙酰

胺，以及任选其各自的药用盐。

11. 根据权利要求7的方法，根据权利要求8的用途，根据权利要求9的成套药盒，其中抗肥胖药或食欲调节药选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱；或者其各自的可药用盐。

12. 根据权利要求7的方法，根据权利要求8的用途，根据权利要求9的成套药盒，其中DPP-IV抑制剂选自1-{2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙氨基}乙酰基-2 (S)-氟基-吡咯烷二盐酸盐和(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷、L-苏-异亮氨酸基噻唑烷、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和2-{[3-(氨基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基}乙酰胺，并且其中抗肥胖药或食欲调节药选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱；或者其各自的可药用盐。

13. 根据权利要求2的组合，根据权利要求7的方法，根据权利要求8的用途，根据权利要求9的成套药盒，其中DPP-IV抑制剂为(S)-1-{2-[5-氟基吡啶-2基]氨基}乙基-氨基乙酰基)-2-氟基-吡咯烷或(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷，并且其中抗肥胖药或食欲调节药选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱；或者其各自的可药用盐。

14. 根据权利要求2或3的组合，根据权利要求7的方法，根据权利要求8的用途，根据权利要求9的成套药盒，其中DPP-IV抑制剂为(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷，并且其中抗肥胖药或食欲调节药

选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苺非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱；或者其各自的可药用盐。

15. 根据权利要求2或3的组合，根据权利要求7的方法，根据权利要求8的用途，根据权利要求9的成套药盒，其中DPP-IV抑制剂为(S)-1-{2-[5-氟基吡啶-2-基]氨基}乙基-氨基乙酰基)-2-氟基-吡咯烷或(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷，并且其中抗肥胖药或食欲调节药选自奥利司他、西布曲明、安非拉酮、phen-fen和芬特明，或者它们的可药用盐。

16. 根据权利要求7、10至15中任一项的方法，根据权利要求8、10至14中任一项的用途，其中疾病或病症选自糖尿病、优选2型糖尿病、IGT或肥胖症以及与糖尿病或肥胖症有关的疾病或病症。

DPP-IV 抑制剂与抗肥胖药或食欲调节药的组合

肥胖症是一种在发达国家中患病率已经稳定增加的常见和慢性病症。虽然调节能量平衡的分子途径正在开始被阐明，但是肥胖症的原因仍然难以得知。这部分地反映了肥胖症是紊乱的不同集合的事实。在某种程度上，肥胖症的病理生理学看似简单：相对于能量消耗水平而言，营养摄入长期过量。但是，由于调节能量摄入、贮存和消耗的神经内分泌系统和代谢系统的复杂性，难以在人受治疗者中随时间定量所有的相关参数(例如食物摄入和能量消耗)。肥胖症可引起多种健康问题，包括2型糖尿病、高血压、充血性心力衰竭、脂质紊乱、关节炎和一些癌症。在美国，肥胖症及有关的病症每年可引起近300 000人死亡。不幸的是，对肥胖症尚缺乏了解。

从卫生学和美容学的观点来看，肥胖症作为以老年病为代表的发病的危险因数是重要的。在发达国家中，长期以来已经意识到了肥胖症的有害影响。目前为止已经开发的用于预防和/或治疗肥胖症的药物具有副作用或产生不满意的效应。尽管具有短期益处，但是药物引起的重量减轻通常伴有停止使用药物后的反弹性重量增加、药物引起的副作用和潜在的药物滥用。鉴于需要有效的治疗，则已经评价了许多可能的化合物和组合。例如，当氟苯丙胺与芬特明一起施用，如“fen-phen”，在证明了适度但明确效能的对照试验的基础上，该组合被广泛使用。但是，与该治疗有关的原发性肺动脉高压的危险增加了20倍。当有报告提出了与右和左侧心脏瓣膜疾病的联系时，FDA于1997年撤销了对fen-phen组合的批准。

因此，仍然存在对具有更少或没有如本文所述的副作用和更低毒性的更有效的抗肥胖组合的需要。

除了遗传素质，对于2型糖尿病的发展而言，肥胖症是最重要的危险因数。在超重的受治疗者中，甚至适度的重量减轻就可改善血糖控制。因此，还需要还可有效地治疗或预防糖尿病(或葡萄糖耐量降低(IGT))并且具有更少或没有如本文所述的副作用、例如重量增加和更低毒性的组合。

具体而言，需要用于治疗 and/或预防糖尿病、IGT或肥胖症并且还显示出对与糖尿病或肥胖症有关的疾病和病症的有益作用的新组合。

因此，本发明的目的是提供更有效的抗肥胖和/或抗糖尿病的组合，以及用于治疗或预防肥胖症或糖尿病或IGT和与其有关的病症并具有更少或没有副作用和更低毒性的新治疗方法。

本发明涉及包含DPP-IV抑制剂或其可药用盐和抗肥胖药或食欲调节药或其可药用盐的组合。

优选本发明涉及组合，例如分别为组合制剂或药物组合物，其包含DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂

- i) 抗肥胖药或其可药用盐，
 - ii) 食欲调节药或其可药用盐，
- 以及至少一种额外的可药用载体。

优选组合为药物组合物或组合药物制剂。

在该药物组合物中，组合组分(i)和(ii)可以在一个组合的单位剂型中或在两个单独的单位剂型中共同、依次或分别施用。单位剂型还可以是固定组合。

术语“至少一种治疗剂”应该表示除了DPP-IV抑制剂以外，还可以将一种或多种、例如两种、还有三种如根据本发明规定的活性成分进行组合。

如本文所用的术语“DPP-IV”意欲表示还称为CD26的二肽基肽酶IV。DPP-IV，一种属于后脯氨酸/丙氨酸切割氨基-二肽酶组的丝氨酸蛋白酶，可特异性地从2-位具有脯氨酸或丙氨酸的蛋白中去掉两个N-末端氨基酸。DPP-IV可以用于控制葡萄糖代谢，因为其底物包括促胰岛素激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和抑胃肽(GIP)。GLP-1和GIP只有其完整的形式才具有活性；去掉其两个N-末端氨基酸可使其失活。

在体内施用DPP-IV的合成抑制剂可阻止GLP-1和GIP的N-末端降解，导致这些激素较高的血浆浓度、增加胰岛素分泌并因此提高葡萄糖耐量。

术语“DPP-IV抑制剂”意欲表明显示出抑制DPP-IV和功能上相关的酶的酶活性、例如1-100%抑制并特别保留底物分子的作用的分子，底物分子包括但不限于GLP-1、GIP、肽组氨酸甲硫氨酸、P物质、神经肽Y和其它

一般在第二个氨基末端位置处含有丙氨酸或脯氨酸残基的分子。用DPP-IV抑制剂处理可延长肽底物的作用时间并增加其完整的未降解形式的水平，产生与所公开发明有关的生物活性谱。

为此目的，测定了化合物抑制纯化CD26/DPP-IV的酶活性的能力。简言之，通过其切割合成底物Gly-Pro-对硝基苯胺(Gly-Pro-pNA)的能力在体外测定了CD26/DPP-IV的活性。由DPP-IV切割Gly-Pro-pNA可释放产物对硝基苯胺(pNA)，其表观速率与酶活性成正比。由特异酶抑制剂抑制酶活性可延缓pNA的产生。抑制剂和酶之间较强的相互作用可导致pNA较慢的产生速度。因此，pNA累积速度的抑制程度是酶抑制强度的直接量度。pNA的累积通过分光光度法来测定。每种化合物的抑制常数 K_i 通过将固定量的酶与数个不同浓度的抑制剂和底物孵育来测定。

本文中的“DPP-IV抑制剂”还意欲包含其活性代谢物及前药，例如DPP-IV抑制剂的活性代谢物及前药。活性“代谢物”是DPP-IV抑制剂被代谢时所产生的DPP-IV抑制剂的活性衍生物。“前药”是可被代谢为DPP-IV抑制剂或作为DPP-IV抑制剂被代谢为相同代谢物的化合物。

DPP-IV抑制剂是本领域已知的。例如，如在WO 98/19998、DE19616 486 A1、WO 00/34241、WO 95/15309、WO 01/72290、WO01/52825、WO 9310127、WO 9925719、WO 9938501、WO 9946272、WO 9967278和WO 9967279中，各自概括地和具体地公开了DPP-IV抑制剂。特别是在各自的化合物权利要求和实施例的终产物中，终产物、药物制剂和权利要求的主题在此处被引入本申请作为这些公开内容的参考。

优选的DPP-IV抑制剂在以下专利申请中有描述：WO 02053548，特别是化合物1001至1293和实施例1至124；WO 02067918，特别是化合物1000至1278和2001至2159；WO 02066627，特别是所述的实施例；WO 02/068420，特别是实施例I至LXIII中具体列出的所有化合物及所述的相应类似物，甚至优选的化合物为报告IC₅₀的表中所述的2(28)、2(88)、2(119)、2(136)；WO 02083128，特别是实施例1至13；US 2003096846，特别是具体描述的化合物；WO 2004/037181，特别是实施例1至33；WO 0168603，特别是实施例1至109的化合物；EP1258480，特别是实施例1至60的化合物；

WO 0181337, 特别是实施例1至118; WO 02083109, 特别是实施例1A至1D; WO 030003250, 特别是实施例1至166的化合物, 最优选1至8; WO 03035067, 特别是实施例中所所述的化合物; WO 03/035057, 特别是实施例中所所述的化合物; US2003216450, 特别是实施例1至450; WO 99/46272, 特别是权利要求12、14、15和17的化合物; WO 0197808, 特别是权利要求2的化合物; WO 03002553, 特别是实施例1至33的化合物; WO 01/34594, 特别是实施例1至4中所所述的化合物; WO 02051836, 特别是实施例1至712; EP1245568, 特别是实施例1至7; EP1258476, 特别是实施例1至32; US 2003087950, 特别是所述的实施例; WO 02/076450, 特别是实施例1至128; WO 03000180, 特别是实施例1至162; WO 03000181, 特别是实施例1至66; WO 03004498, 特别是实施例1至33; WO 0302942, 特别是实施例1至68; US 6482844, 特别是所述的实施例; WO 0155105, 特别是实施例1和2中所列的化合物; WO 0202560, 特别是实施例1至166; WO 03004496, 特别是实施例1至103; WO 03/024965, 特别是实施例1至54; WO 0303727, 特别是实施例1至209; WO 0368757, 特别是实施例1至88; WO 03074500, 特别是实施例1至72、实施例4.1至4.23、实施例5.1至5.10、实施例6.1至6.30、实施例7.1至7.23、实施例8.1至8.10、实施例9.1至9.30; WO 02038541, 特别是实施例1至53; WO 02062764, 特别是实施例1至293, 优选实施例95的化合物(2-{{3-(氨甲基)-4-丁氧基-2-新戊基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基}氧基}盐酸乙酰胺); WO 02308090, 特别是实施例1-1至1-109、实施例2-1至2-9、实施例3、实施例4-1至4-19、实施例5-1至5-39、实施例6-1至6-4、实施例7-1至7-10、实施例8-1至8-8、第90页的实施例7-1至7-7, 第91至95页的实施例8-1至8-59, 实施例9-1至9-33, 实施例10-1至10-20; US 2003225102, 特别是化合物1至115, 实施例1至121的化合物, 优选化合物a)至z)、aa)至az)、ba)至bz)、ca)至cz)和da)至dk); WO 0214271, 特别是实施例1至320及US 2003096857; WO 2004/052850, 特别是具体描述的化合物, 例如实施例1至42和权利要求1的化合物; DE 102 56 264 A1, 特别是所述的化合物, 例如实施例1至181和权利要求5的化合物; WO 04/076433, 特别是具体描述的化合物, 例如表A中所列的化合物, 优选表B中所列的化合物, 优

选化合物I至XXXXVII，或者权利要求6至49的化合物；WO 04/071454，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至53，或者表Ia至If的化合物，或者权利要求2至55的化合物；WO 02/068420，特别是具体描述的化合物，例如化合物I至LXIII，或实施例I和类似物1至140，或实施例2和类似物1至174，或实施例3和类似物1，或实施例4至5，或实施例6和类似物1至5，或实施例7和类似物1-3，或实施例8和类似物1，或实施例9，或实施例10和类似物1至531，甚至优选的化合物为权利要求13的化合物；WO 03/000250，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至166，优选实施例1至9的化合物；WO 03/024942，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至59，表1的化合物(1至68)，权利要求6、7、8、9的化合物；WO 03024965024942，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至54；WO 03002593，特别是具体描述的化合物，例如表1或权利要求2至15的化合物；WO03037327，特别是具体描述的化合物，例如实施例1至209的化合物；WO 03/000250，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至166，优选实施例1至9的化合物；WO 03/024942，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至59，表1的化合物(1至68)，权利要求6、7、8、9的化合物；WO 03024965024942，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至54；WO03002593，特别是具体描述的化合物，例如表1或权利要求2至15的化合物；WO03037327，特别是具体描述的化合物，例如实施例1至209的化合物；WO0238541；WO0230890；WO 03/000250，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至166，优选实施例1至9的化合物；WO 03/024942，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至59，表1的化合物(1至68)，权利要求6、7、8、9的化合物；WO 03024965，特别是具体描述的化合物，例如化合物1至54；WO03002593，特别是具体描述的化合物，例如表1或权利要求2至15的化合物；WO03037327，特别是具体描述的化合物，例如实施例1至209的化合物；WO0238541，特别是具体描述的化合物，例如实施例1至53的化合物；WO 03/002531，特别是具体描述的化合物，优选第9至13页所列的化合物，最优选实施例1至46的化合物，甚至优选的化合物为实施例9的化合物；美国专利6,395,767号，优选实施例1至109的化合物，最优选实施例60的化合物。

公开的专利申请WO 9819998公开了N-(N'-取代的甘氨酸基)-2-氰基吡咯烷,特别是1-[2-[5-氰基吡啶-2-基]氨基]-乙氨基]乙酰基-2-氰基-(S)-吡咯烷(NVP-DPP728)。

DE19616 486 A1公开了缬氨酸基-吡咯烷、缬氨酸基-噻唑烷、异亮氨酸基-噻唑烷、异亮氨酸基-吡咯烷以及异亮氨酸基-噻唑烷和异亮氨酸基-吡咯烷的富马酸盐。

公开的专利申请WO 0034241和公开的专利US 6110949分别公开了N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氰基吡咯烷和N-(取代的甘氨酸基)-4-氰基吡咯烷。感兴趣的DPP-IV抑制剂特别是权利要求1至4中引用的那些。这些申请特别描述了化合物1-[[[3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷(还称为LAF237)。

公开的专利申请WO 9515309公开了氨基酸2-氰基吡咯烷酰胺作为DPP-IV抑制剂。公开的专利申请WO 9529691公开了 α -氨基烷基膦酸二酯的肽基衍生物,特别是具有脯氨酸或相关结构的那些。感兴趣的DPP-IV抑制剂特别是表1至8中引用的那些。

在WO 01/72290中,感兴趣的DPP-IV抑制剂特别是实施例1和权利要求1、4和6中引用的那些。

WO01/52825特别公开了(S)-1-{2-[5-氰基吡啶-2基]氨基}乙基-氨基乙酰基)-2-氰基-吡咯烷或(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷。

公开的专利申请WO 9310127公开了用作DPP-IV抑制剂的脯氨酸硼酸酯。感兴趣的DPP-IV抑制剂特别是实施例1至19中引用的那些。

公开的专利申请WO 9925719公开了sulphostin,它是一种通过培养链霉菌属(*Streptomyces*)微生物制备的DPP-IV抑制剂。

公开的专利申请WO 9938501公开了N-取代的4-8元杂环。感兴趣的DPP-IV抑制剂特别是权利要求15至20中引用的那些。

公开的专利申请WO 9946272公开了磷酸化合物作为DPP-IV抑制剂。感兴趣的DPP-IV抑制剂特别是权利要求1至23中引用的那些。

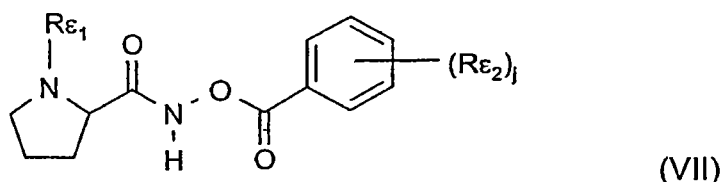
公开的专利申请WO 9967278和WO 9967279公开了DPP-IV前药和

A-B-C形式的抑制剂，其中C是稳定或不稳定的DPP-IV抑制剂。

在此处被引入作为参考的以上提到的专利文件中所公开的任何物质，被认为有可能用作DPP-IV抑制剂以用于实施本发明。

在另一个优选的实施方案中，DPP-IV抑制剂为N-肽基-O-芳酰基羟胺或其可药用盐。芳酰基例如是萘基羧基；或者是未取代的或例如被低级烷氧基、低级烷基、卤素或优选硝基单或二取代的苯甲酰基。肽基部分优选包含两个 α -氨基酸，例如甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸或脯氨酸，其中与羟胺氮原子直接连接的氨基酸优选为脯氨酸。

优选N-肽基-O-芳酰基羟胺为式VII化合物或其可药用盐，



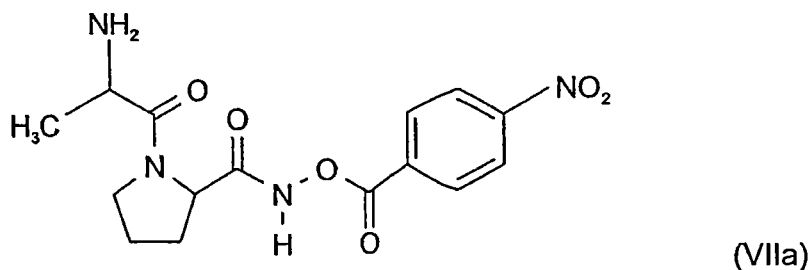
其中，

j为0、1或2；

R ϵ_1 表示天然氨基酸的侧链；且

R ϵ_2 表示低级烷氧基、低级烷基、卤素或硝基。

在本发明的一个特别优选的实施方案中，N-肽基-O-芳酰基羟胺为式VIIa化合物或其可药用盐。



例如式VII或VIIa的N-肽基-O-芳酰基羟胺及其制备由H.U. Demuth等人在J. Enzyme Inhibition 1988, 第2卷, 第129-142页、特别是在第130-132页中被描述。

优选的DPP-IV抑制剂为N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氟基吡咯烷、N(取代的甘氨酸酰基)-4-氟基吡咯烷、N-(N'-取代的甘氨酸酰基)-2-氟基吡咯烷、N-氨酰基噻唑烷、N-氨酰基吡咯烷、L-别-异亮氨酸酰基噻唑烷、L-

苏-异亮氨酰基吡咯烷和L-别-异亮氨酰基吡咯烷、1-[2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙氨基]乙酰基-2-氟基-(S)-吡咯烷及它们的药用盐。

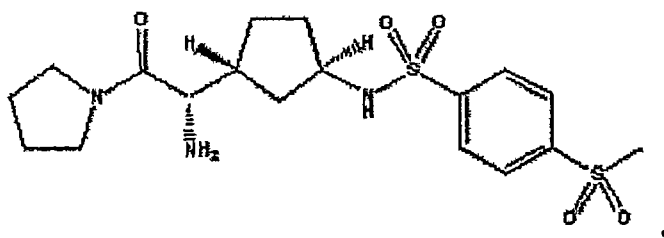
优选的DPP-IV抑制剂是由Mona Patel和col. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003年4月; 12(4):623-33)在第5段中所述的那些, 特别是P32/98、K-364、FE-999011、BDPX、NVP-DDP-728及其它, 其公开内容在此处被引入作为参考, 特别是所述的DPP-IV抑制剂。

FE-999011在专利申请WO 95/15309的第14页中作为第18号化合物被描述。

另一种优选的抑制剂是美国专利6,395,767号中公开的化合物BMS-477118 (实施例60的化合物), 其还称为如在专利申请WO 2004/052850的第2页的式M中所述的(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1-氧代乙基]-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲腈苯甲酸盐(1:1)及相应的游离碱、如在专利申请WO 2004/052850的第3页的式M中所述的(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1-氧代乙基]-2-氮杂二环-[3.1.0]己烷-3-甲腈(M')及其一水合物(M'')。

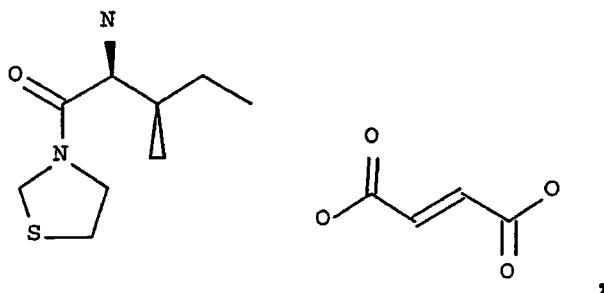
另一种优选的抑制剂是WO 03/002531(实施例9)中公开的化合物GSK23A, 其还称为(2S,4S)-1-((2R)-2-氨基-3-[(4-甲氧基苄基)磺酰基]-3-甲基丁酰基)-4-氟吡咯烷-2-甲腈盐酸盐。

本发明的其它特别优选的DPP-IV抑制剂在国际专利申请WO 02/076450 (特别是实施例1至128)中和由Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863)所描述, 特别是化合物1和表1和2中所列的化合物。优选的化合物为下式化合物21e (表1):



P32/98或P3298 (CAS号: 251572-86-8), 还称为3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-1-氧代戊基]噻唑烷, 可以用作3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-1-氧代戊基]噻唑

烷和(2E)-2-丁烯二酸盐(2:1)的混合物, 例如以下表明的:

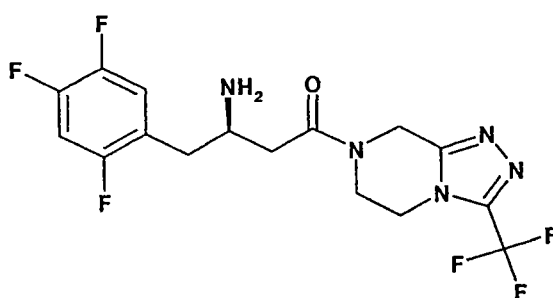


并且在WO 99/61431中以Probiodrug和化合物P 93/01的名称被描述。

其它优选的DPP-IV抑制剂是专利申请WO 02/083128、例如权利要求1至5中公开的化合物。最优选的DPP-IV抑制剂是由实施例1至13和权利要求6至10所具体描述的化合物。

其它优选的DPP-IV抑制剂在专利申请WO 2004/037169、特别是实施例1至48中和在WO 02/062764、特别是所述的实施例1至293中有描述, 甚至优选的DPP-IV抑制剂为第7页中和专利申请WO2004/024184、特别是参考实施例1至4中所述的化合物3-(氨基甲基)-2-异丁基-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。

其它优选的DPP-IV抑制剂在专利申请WO 03/004498、特别是实施例1至33中有描述, 并且最优选为由实施例7所述的下式化合物



MK-0431

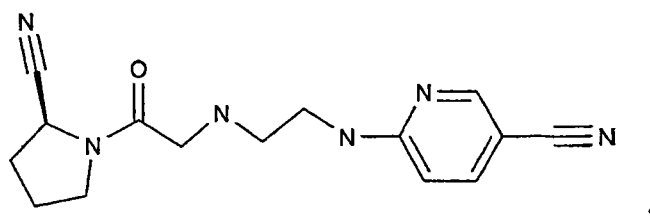
其还称为MK-0431。

优选的DPP-IV抑制剂还在专利申请WO 2004/037181、特别是实施例1至33中有描述, 最优选为权利要求3至5中所述的化合物。

优选的DPP-IV抑制剂为N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氟基吡咯烷、N(取代的甘氨酸基)-4-氟基吡咯烷、N-(N'-取代的甘氨酸基)-2-氟基吡

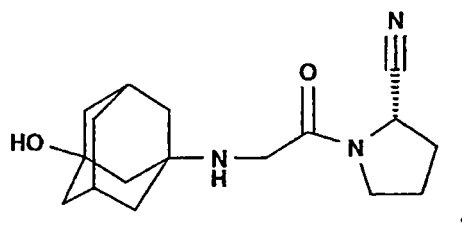
咯烷、N-氨酰基噻唑烷、N-氨酰基吡咯烷、L-别-异亮氨酰基噻唑烷、L-苏-异亮氨酰基吡咯烷和L-别-异亮氨酰基吡咯烷、1-[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙氨基]乙酰基-2-氰基-(S)-吡咯烷及它们的药用盐。

特别优选的DPP-IV抑制剂为下式的1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙氨基}乙酰基-2 (S)-氰基-吡咯烷二盐酸盐(DPP728)



特别是其二盐酸盐，

和下式的(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷(LAF237)



及L-苏-异亮氨酰基噻唑烷(根据Probiobdrug的化合物代码: 如上所述的P32/98)、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨甲基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和2-[[3-(氨甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基]乙酰胺, 以及任选其各自的药用盐。

DPP728和LAF237是特别优选的化合物并且分别在WO 98/19998的实施例3和WO 00/34241的实施例1中被具体公开。DPP-IV抑制剂P32/98 (见上文)在Diabetes 1998, 47, 1253-1258中有具体描述。DPP728和LAF237可以按照WO 98/19998的第20页或WO 00/34241中所述的方法来配制。用于施用LAF237的优选的制剂在美国临时申请60/604274号中有描述。

特别优选为口服具有活性的DPP-IV抑制剂。在另一个实施方案中, 优选的DPP-IV抑制剂优选不是二肽化合物和衍生物。

抗肥胖药或食欲调节药描述如下。

这些药物可以选自CART(可卡因苯丙胺调节转录肽)激动药、儿茶酚胺能药物(例如安非拉酮、芬特明、苯丙胺醇、吗咧啉)、NPY(神经肽Y)拮抗药、MC 4(黑皮质素4)激动药、MC 3(黑皮质素3)激动药、增食欲素

(orexin)拮抗药、TNF (肿瘤坏死因子)激动药、CRF (促肾上腺皮质激素释放因子)激动药、CRF BP (促肾上腺皮质激素释放因子结合蛋白)拮抗药、尿皮质素(urocortin)激动药、黑色素聚集激素拮抗药、 $\beta 3$ 肾上腺素能受体激动药、MSH(促黑素细胞激素)激动药或模拟物、MCH(黑色素细胞聚集激素)拮抗药、拟甲状腺素药、脱氢表雄酮或其类似物、糖皮质激素受体激动药或拮抗药、睫状神经营养因子、人刺豚鼠相关蛋白拮抗药、CCK(胆囊收缩素)激动药、单胺再摄取抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、混合5-羟色胺和去甲肾上腺素能化合物、5HT (5-羟色胺)激动药、多巴胺受体激动药、铃蟾肽激动药、促生长激素神经肽(galanin)拮抗药、生长激素、生长因子如催乳素或胎盘催乳素、生长激素释放化合物、TRH (促甲状腺激素释放激素)激动药、UCP 2或3 (解偶联蛋白2或3)调节剂、瘦素激动药、DA激动药(溴隐亭, doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂、RXR (类视色素X受体)调节剂、TR β 激动药、AGRP (刺豚鼠相关蛋白)抑制剂、阿片样物质拮抗药(例如纳曲酮)、exendin-4、PACAP (垂体腺苷酸环化酶活化肽)、大麻素受体拮抗药、GLP-1和睫状神经营养因子。

施用的抗肥胖药或食欲调节药的剂量通常还取决于受治疗者的健康、所需的肥胖症治疗的程度、同时进行的治疗的性质和种类(如果存在的话),以及治疗的频率和所需效应的性质。通常,作为单剂量或分开剂量施用的抗肥胖药的剂量通常为约0.001至约50mg/kg受治疗者的体重/日,优选约0.1至约10mg/kg受治疗者的体重/日。但是,通常剂量范围内的一些变化也可以是需要的,这取决于患者的年龄、重量和种属、施用的预期途径和所治疗肥胖症的发展和严重程度。

$\beta 3$ -肾上腺素能受体激动药的优选实例选自{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟乙基氨基)乙氧基]苯基}乙酸、{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟乙基氨基)乙氧基]苯基}苯甲酸、{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟乙基氨基)乙氧基]苯基}丙酸和{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟乙基氨基)乙氧基]苯氧基}乙酸。

在本发明的第一个实施方案中,食欲调节药(苯丙胺相关食欲抑制剂)

为芬特明或盐酸芬特明。芬特明可以按照美国专利2,408,345号中所述的方法来制备，其公开内容被引入本文作为参考。当抗肥胖药为芬特明时，芬特明的剂量为约0.01至约10mg/kg受治疗者的体重/日，优选约0.1至约1mg/kg受治疗者的体重/日。芬特明优选以15至100mg/日、优选30至50mg/日、最优选37.5mg/日并任选以分开剂量、以二至三次/日来施用。

另一种食欲调节药为胃肠激素肽YY (PYY) (Batterham RL, Bloom SR “胃肠激素肽YY调节食欲” -Ann N Y Acad Sci. (2003年6月); 994:162-8)。优选为胃肠激素片段肽YY3-36肽(YY₃₋₃₆)。

在本发明的一个实施方案中，抗肥胖药为瘦素。

在另一个实施方案中，抗肥胖药为右旋苯丙胺或苯丙胺。

在另一个实施方案中，抗肥胖药(5-羟色胺激动药)为氟苯丙胺或右旋氟苯丙胺或盐酸右旋氟苯丙胺。特别优选的血清素能药氟苯丙胺和右旋氟苯丙胺可以按照美国专利3,198,834号中所述的方法来制备，其公开内容被引入本文作为参考。当抗肥胖药为氟苯丙胺或右旋氟苯丙胺时，氟苯丙胺或右旋氟苯丙胺的剂量范围为约0.01至约30mg/kg受治疗者的体重/日，优选约0.1至约1mg/kg受治疗者的体重/日。氟苯丙胺优选以20至120mg/日、优选40至80mg/日、最优选60mg/日并任选以分开剂量、以二至三次/日来施用。右旋氟苯丙胺或盐酸右旋氟苯丙胺优选以10至120mg/日、优选20至60mg/日、最优选30mg/日并任选以分开剂量、以二至三次/日、例如2次15mg/日来施用。

在另一个实施方案中，抗肥胖药(5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂)为西布曲明或其盐酸盐。特别优选的单胺再吸收抑制剂西布曲明可以按照美国专利4,929,629号中所述的方法来制备，其公开内容被引入本文作为参考。当抗肥胖药为西布曲明时，西布曲明的剂量为约0.01至约30mg/kg受治疗者的体重/日，优选约0.1至约1mg/kg受治疗者的体重/日。

西布曲明或其盐酸盐优选以2至60mg/日、优选5至25mg或10至20mg/日、最优选15mg/日并任选以分开剂量、以二至三次/日来施用。优选西布曲明以Meridia®的形式使用。

特别优选的多巴胺受体激动药溴隐亭可以按照美国专利3,752,814和

3,752,888号中所述的方法来制备,其公开内容被引入本文作为参考。当抗肥胖药为溴隐亭时,溴隐亭的剂量范围为约0.01至约10mg/kg受治疗者的体重/日,优选约0.1至约10mg/kg受治疗者的体重/日。

在另一个实施方案中,抗肥胖药(脂酶抑制剂)为盐酸右旋氟苯丙胺或奥利司他。奥利司他是一种用于控制或预防肥胖症和高脂血的已知化合物。参见:1986年7月1日公开的美国专利4,598,089号,其还公开了制备奥利司他的方法,以及美国专利6,004,996号,其公开了适宜的药物组合物。奥利司他优选以60至720mg/日并以分开剂量、以二至三次/日口服施用。其中脂酶抑制剂以优选180至360mg、最优选360mg/日并优选以分开剂量、以二或特别是三次/日、例如3次120mg/日来给受治疗者施用。奥利司他正在以商品名Xenical®上市。优选奥利司他以Xenical®的形式使用。

在另一个实施方案中,抗肥胖药为吗咧啉或芬特明。吗咧啉优选以0.5至5mg/日、优选1mg/日并任选以分开剂量、以二至三次/日来施用。芬特明优选以10至50mg/日、优选15至37.5mg/日、最优选30mg/日并任选以分开剂量、以二至三次/日来施用。优选芬特明以Ionamin®的形式使用。

在一个优选的实施方案中,抗肥胖药为phen-fen,它是氟苯丙胺或其盐酸盐和芬特明的组合。

在另一个实施方案中,抗肥胖药为苯甲曲秦或其酒石酸盐、安非拉酮或其盐酸盐、氟西汀、sertaline或其盐酸盐、麻黄碱或其硫酸盐、安非他酮、托吡酯、苄非他明或其盐酸盐、苯丙胺醇或其盐酸盐或者依考匹泮。氟西汀或安非拉酮优选以20至120mg/日、优选40至80mg/日、最优选60mg(氟西汀)或75mg(安非拉酮)/日并任选以分开剂量、以二至三次/日来施用。安非拉酮优选每日服用3次($3 \times 25\text{mg}$)。优选安非拉酮以Tenuate®的形式使用。

优选为如下定义的组合,例如分别为组合制剂或药物组合物,其包含式(I)的DPP-IV抑制剂或其可药用盐和作为第二种活性剂的选自如下药物的活性剂:芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、

苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱、伪麻黄碱及它们的药用盐。

此外，还优选为如下定义的组合，例如分别为组合制剂或药物组合物，其包含式(I)的DPP-IV抑制剂或其可药用盐和选自奥利司他、西布曲明、安非拉酮、phen-fen和芬特明的一种活性剂。

相应的活性成分或其可药用盐还可以以溶剂化物、例如水合物或包括用于结晶的其它溶剂的形式使用。

所组合的化合物可以作为可药用盐而存在。如果这些化合物具有例如至少一个碱性中心，则它们可以形成酸加成盐。如果需要时具有另外存在的碱性中心，则也可以形成相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如COOH)的化合物也可以与碱形成盐。

所有这些上市的产品可以本身用于本发明的组合治疗。

通过通用名或商品名而被识别的活性剂的结构可以从标准目录“默克索引”的现行版本或从数据库、例如Patents International (例如IMS世界出版物)中获得。其相应的内容在此处被引入作为参考。本领域的任何技术人员完全能够识别活性剂，并且在这些参考文献的基础上，同样能够制备并以标准试验模型、在体外和体内检验药物的适应症和性质。

更加出人意料的是如下实验结果：与仅应用一种用于本文公开的组合的药物活性化合物的单一疗法相比，组合施用DPP-IV抑制剂或其盐和至少一种选自(i)至(ii)的治疗药物不仅可产生有益的、特别是协同的治疗作用，而且还可产生由组合治疗引起的另外的益处和另外的出人意料的有益作用。

通过已建立的试验模型和特别是本文所述的那些试验模型可以证明，式(I)的DPP-IV抑制剂和至少一种选自(i)至(ii)的治疗药物的组合可更有效地预防或优选治疗以下说明的疾病。特别是通过已建立的试验模型和特别是本文所述的那些试验模型可以证明，本发明的组合可更有效地预防或优选治疗下文说明的疾病。

对于如本文所述的多种组合而言，如果同时服用，不仅可产生另外增强的有益的、特别是协同的治疗作用，而且还可产生由同时治疗引起的另外的益处，例如出人意料地延长效能、更广泛种类的治疗性疗法以及对与

糖尿病IGT或肥胖症有关的疾病和病症的出人意料的有益作用。

术语“增强”应该表示分别增强相应的药理活性或治疗效应。通过共同施用本发明的另一种组分而增强本发明的组合的一种组分表示正在获得比单独用一种组分获得的效应更大的效应。

术语“协同”应该表示，当药物一起服用时可产生大于每种药物单独服用时的效应总和的总联合效应。

此外，对于人类患者、特别是对于老年人而言，记住同时、例如餐前服用比按时间交错、即根据更复杂的治疗方案服用两种片剂是更方便和更容易的。对于本文所述的所有情况，更优选两种活性成分作为固定组合、即作为单一片剂来施用。服用单一片剂比同时服用两种片剂更容易进行。此外，包装也可以更容易完成。

相关领域的技术人员完全能够选择有关的和标准的动物试验模型来证明上下文表明的治疗适应证和有益作用。

受施用本发明所用的活性剂的组合影响的药物活性可以例如通过使用相关领域已知的相应的药理学模型来证明。

单独或以组合提供的药物对心血管的有益作用、特别是在糖尿病中的该有益作用的评价可以使用模型、例如Nawano等人, *Metabolism* 48: 1248-1255, 1999的出版物中所述的Zucker肥胖大鼠来进行。此外，使用糖尿病自发性高血压大鼠的研究在Sato等人, *Metabolism* 45:457-462, 1996的出版物中有描述。

为了评价本发明的组合的抗高血压活性，例如可以应用如由Lovenberg W: 用于高血压研究的动物模型. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987, 229, 225-240所述的方法学。为了评价本发明的组合可以用于治疗充血性心力衰竭，例如可以应用如由Smith HJ, Nuttall A: 心力衰竭的实验模型. *Cardiovasc Res* 1985, 19, 181-186所公开的方法。例如Luft等人: 高血压引起的终末器官损伤. “用于老问题的新的转基因法” -*Hypertension* 1999, 33, 212-218还描述了分子方法、例如转基因法。

为了评价本发明的组合的减肥活性，即重量减轻、血浆三酰甘油水平的降低、小鼠粪便中的脂肪排泄物、身体、肝脏和子宫旁的脂肪组织的重

量减轻、能量摄入以及肝脏三酰甘油和总胆固醇浓度的降低,例如可以应用如由Han LK (J Nutr. 2002年8月;132(8):2241-5.)所述的方法学。

为了评价本发明的组合可以用于治疗充血性心力衰竭,例如可以应用如由Smith HJ, Nuttall A: 心力衰竭的实验模型. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186所公开的方法。此外,如由Doggrell SA和Brown L (Cardiovasc Res 1998, 39: 89-105)所述的高血压和心力衰竭的大鼠模型可以用于组合的药理学评价。此外,如现有技术中所述的大鼠模型可以用于组合的药理学评价。分子方法、例如转基因法在现有技术中也有描述。

本发明的组合的促胰岛素分泌性质可以通过按照例如T.Ikenoue等人. Biol.Pharm.Bull. 29(4), 354-359 (1997)中公开的方法学来测定。

同时评价单独或以组合提供的药物的减少重量增加作用和心血管作用以及对葡萄糖利用的作用可以使用模型、例如Nawano等人, Metabolism 48: 1248-1255, 1999的出版物中所述的Zucker肥胖大鼠来进行。此外,使用糖尿病自发性高血压大鼠的研究在Sato等人, Metabolism 45:457-462, 1996的出版物中有描述。此外,大鼠模型、例如Cohen-Rosenthal糖尿病高血压大鼠(Rosenthal等人, Hypertension. 1997;29:1260-1264)也可以用于同时评价组合对血压、重量增加和葡萄糖代谢的作用。

在本说明书中,这些参考文献的相应主题随同被引入作为参考。

因此,本发明的组合可以用于例如预防疾病和紊乱、延缓疾病和紊乱的发展或治疗疾病和紊乱,其中这些疾病和紊乱可以被DPP-IV抑制剂所抑制、可以被胰岛素分泌增加所抑制和可以被胰岛素增敏所抑制。

特别是本发明的组合可以用于例如预防疾病和紊乱、延缓疾病和紊乱的发展或治疗疾病和紊乱,其中所述的疾病和紊乱选自高血压(包括但不限于单纯收缩期高血压和家族性血脂异常性高血压)、充血性心力衰竭、左心室肥大、外周动脉疾病、糖尿病且特别是2型糖尿病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、慢性肾衰竭、糖尿病性神经病、综合征X、月经前期综合征、冠心病、心绞痛、血栓形成、动脉粥样硬化、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、中风、血管再狭窄、高血糖、高胰岛素血症、高脂血、高甘油三酯血症、抗胰岛素性、葡萄糖代谢受损、

葡萄糖耐量降低(IGT)的病症、空腹血糖受损的病症、肥胖症、与肥胖症有关的病症、勃起机能障碍、皮肤和结缔组织紊乱、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损。优选所述的组合可以用于治疗高血压且特别是单纯收缩期高血压(ISH)、充血性心力衰竭、内皮功能障碍、血管顺应性受损、葡萄糖耐量降低和II型糖尿病。

如本申请中定义的“可以被DPP-IV抑制剂所抑制的疾病或病症”包含但不限于抗胰岛素性、葡萄糖代谢受损、葡萄糖耐量降低的病症、空腹血糖受损的病症、肥胖症、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、白内障、糖尿病性肾病、肾小球硬化症、糖尿病性神经病、勃起机能障碍、月经前期综合征、冠心病、高血压、心绞痛、心肌梗塞、中风、血管再狭窄、皮肤和结缔组织紊乱、足溃疡和溃疡性结肠炎、内皮功能障碍和血管顺应性受损。优选“可以被DPP-IV抑制剂所抑制的疾病或病症”选自葡萄糖代谢受损、葡萄糖耐量降低的病症、空腹血糖受损的病症、肥胖症、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病和足溃疡。

已经出人意料地发现，如本发明中所述的DPP-IV抑制剂和抗肥胖药的组合可使患有2型糖尿病的高血压患者和不患有2型糖尿病的高血压患者的ISH (50年期间人类最常见的高血压)和脉率降低。

在本说明书中，术语“治疗”包括预防性或防止性治疗以及治愈性或疾病抑制性治疗，包括治疗有患病危险或被怀疑已经患有疾病或紊乱的患者以及患病的患者。该术语还包括用于延缓疾病发展的治疗。

如本文所用的术语“治愈性”表示在治疗正在进行的疾病、紊乱或病症中的效能。

术语“预防性”表示防止待治疗的疾病、紊乱或病症的发作或复发。

如本文所用的术语“延缓发展”表示给出现待治疗疾病之前或处于该疾病早期的患者施用组合，在这些患者中例如可诊断出相应疾病的预先形成，或者这些患者处于一定的情形下，例如在医学治疗或由意外引起的病症过程中，在这种情形下有可能出现相应的疾病。

优选本发明的组合中联合治疗有效量的活性剂可以同时或以任何顺序依次、例如分别或以固定组合施用。

在某些情况下，不同作用机制的药物可以组合使用。但是，仅考虑将具有不同作用方式但在相似领域作用的药物任意组合并不一定产生具有有益作用的组合。

更加出人意料的是如下实验结果：组合施用本发明的DPP-IV抑制剂或其各自的可药用形式不仅可产生有益的、特别是增强或协同的治疗作用。除此之外，还可以获得由组合治疗产生的另外的益处，例如出人意料地延长效能、更广泛种类的治疗性疗法，以及对与糖尿病有关的疾病和病症的出人意料的有益作用(例如减少重量增加或减少心血管副作用)和对与肥胖症有关的病症的出人意料的有益作用(例如减少心血管副作用、改善血糖控制和如本文所述的其它副作用)。本发明另外的和优选的方面为预防病症、延缓病症的发展或治疗病症，其中所述病症为单纯收缩期高血压和表示血管弹性降低的血管顺应性受损的病症。

与糖尿病、特别是2型糖尿病有关的疾病、紊乱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、黄斑变性、冠心病、心肌梗塞、糖尿病性心肌病、心肌细胞死亡、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风、肢体缺血、血管再狭窄、足溃疡、内皮功能障碍和/或动脉粥样硬化。

肥胖症对健康具有严重的不良作用。病态肥胖的个体的死亡率增加12倍。死亡率随肥胖症的增加而增加，特别是当肥胖症与腹内脂肪增加有关时。也很明显，肥胖症影响特定器官系统的程度受在种群内变化的易患基因的影响。

与肥胖症有关的疾病、紊乱或病症包括但不限于抗胰岛素性和2型糖尿病；生殖障碍，例如男性性腺功能减退症、多囊卵巢综合征、月经过少或男子乳腺发育；心血管疾病，包括冠心病、中风和充血性心力衰竭(CHF)；肺部疾病，例如胸壁顺应性降低、呼吸功增加、由代谢速率增加引起的每分通气量增加和肺总容量及功能残气量减少、阻塞性睡眠呼吸暂停和“肥胖通气不足综合征”；胆石和空腹引起的胆囊炎；癌症，特别是结肠癌、直肠癌和前列腺癌、胆囊癌、胆管癌、乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌和卵巢癌；骨、关节和皮肤疾病、库欣综合征、甲状腺功能减退症、胰岛素瘤、颅咽

管瘤和涉及下丘脑的其它紊乱。此外，已经发现，长期共同施用DPP-IV抑制剂可对血管形态学和功能产生有益的作用，并且可降低血管僵硬并相应地维持和改善血管顺应性。

因此，已经发现，向抗肥胖药中加入DPP-IV抑制剂可增强对收缩压的作用并且还可改善血管僵硬/顺应性。这些组合的益处还可以扩展为对内皮功能的累加或增强作用，并改善包括肾脏、心脏、眼和脑的多种器官/组织的血管功能和结构。通过降低葡萄糖水平，还可以证明有抗凝血和抗动脉粥样硬化的作用。葡萄糖的降低可预防或将心肾系统内的任何结构或功能蛋白的糖基化作用减到最小。通过施用组合时产生对血管功能/结构的累加或协同作用，这种作用证明是非常有益的。

此外，抗胰岛素性可以部分引起糖尿病、高血压和动脉粥样硬化的发展(Fukuda等人, 2001)。施用如本发明中所述的组合可产生另外的抗高血压作用，与单独施用任一种给定的药物后相比，可更大程度地改善高血压患者的血管动力学。有趣的是，通过防止肾素血管紧张素系统引起的胰岛素信号途径受损，施用组合可部分恢复胰岛素敏感度，而同时提高胰岛素水平并提高葡萄糖利用。因此，组合施用可同时改善常共存于患者中的两种病症：代谢和心血管异常。

这些结果是有希望的，因为当与安慰剂相比时，尽管降血糖药显著减少，但所要求的组合仍可使糖尿病患者的体重减轻更多并可降低HbA_{1c}水平、空腹葡萄糖浓度和三酰甘油水平。我们的组合可改善有葡萄糖耐受不良的肥胖受治疗者以及通过饮食、口服药物或胰岛素治疗的IGT患者或2型糖尿病患者的血糖控制(例如空腹血糖降低更多)。

另外的益处是本发明中被组合的较低剂量的各药物可以用于减小剂量，例如剂量不仅需要经常是较小的，而且其应用频率也是较低的，或者可以用于减少副作用的发生率。这符合待治疗患者的期望和要求。

例如已经证明，本发明的组合提供了特别是在治疗糖尿病患者和肥胖患者中的益处，例如降低不良心血管事件的危险、降低副作用的危险、控制重量增加(糖尿病患者)。我们的组合可减少特别是心脏瓣膜疾病，例如瓣膜性回流或瓣病。

本发明的DPP-IV抑制剂已经证明可用于治疗2型糖尿病，并且同样可在例如改善微白蛋白尿中用于降低血压。本发明的组合可以仅用于治疗糖尿病且特别是2型糖尿病、IGT和肥胖症。由于本发明所用的DPP-IV抑制剂或抗肥胖药的剂量减小，因此组合是相当安全的，这使其适用于一线治疗。

当应用本发明的组合物时，另外的益处是本发明中被组合的较低剂量的各药物可以用于减小剂量，例如剂量不仅需要经常是较小的，而且其应用频率也是较低的，或者可以用于减少副作用的发生率。这符合待治疗患者的期望和要求。

优选本发明的组合中联合治疗有效量的活性剂可以同时或以任何顺序依次，分别或以固定组合施用。

如上下文所述的本发明的药物组合物可以用于同时使用或以任何顺序依次使用、用于分别使用或作为固定组合使用。

因此，本发明还涉及预防疾病或病症、延缓其发展或治疗其的方法，其中所述的疾病或病症选自

- (a) 2型糖尿病和有关的疾病、紊乱或病症(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) 抗胰岛素性和综合征X、肥胖症和有关的疾病、紊乱或病症(包括但不限于抗胰岛素性、2型糖尿病、生殖障碍、心血管疾病、肺部疾病、胆石和空腹引起的胆囊炎、癌症和皮肤病)、库欣综合征、甲状腺功能减退症、胰岛素瘤、颅咽管瘤和涉及下丘脑的其它紊乱;
- (c) 高血压，包括老年高血压、家族性血脂异常性高血压和单纯收缩期高血压(ISH); 胶原生成增加，纤维变性，重塑，其发生于高血压之后(组合的抗增殖作用); 勃起机能障碍、血管顺应性受损、中风; 伴有或不伴有高血压的所有这些疾病或病症，
- (d) 充血性心力衰竭、左心室肥大、心肌梗塞(MI)后的存活、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心绞痛、血栓形成，
- (e) 肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、肾小球硬化症、肾病;
- (f) 甲状腺功能减退症;

- (g) 有或无高血压的内皮功能障碍,
- (h) 高脂血、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) 皮肤和结缔组织紊乱, 和
- (k) 经皮腔内血管成形术后的再狭窄和冠状动脉旁路手术后的再狭窄; 外周血管疾病;

该方法包括给需要其的恒温动物、包括人施用联合有效量的DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂的组合,

- i) 抗肥胖药或其可药用盐,
 - ii) 食欲调节药或其可药用盐,
- 以及至少一种额外的可药用载体。

此外, 本发明还涉及用作药物的本发明的组合。

此外, 本发明还涉及DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂的组合在制备用于预防疾病或病症、延缓其发展或治疗其的药物中的用途,

- i) 抗肥胖药或其可药用盐,
- ii) 食欲调节药或其可药用盐,

其中所述的疾病或病症选自

- (a) 2型糖尿病和有关的疾病、紊乱或病症(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) 抗胰岛素性和综合征X、肥胖症和有关的疾病、紊乱或病症(包括但不限于抗胰岛素性、2型糖尿病、生殖障碍、心血管疾病、肺部疾病、胆石和空腹引起的胆囊炎、癌症和皮肤病、库欣综合征、甲状腺功能减退症、胰岛素瘤、颅咽管瘤和涉及下丘脑的其它紊乱);
- (c) 高血压, 包括老年高血压、家族性血脂异常性高血压和单纯收缩期高血压(ISH); 胶原生成增加, 纤维变性, 重塑, 其发生于高血压之后(组合的抗增殖作用); 勃起机能障碍、血管顺应性受损、中风; 伴有或不伴有高血压的所有这些疾病或病症,
- (d) 充血性心力衰竭、左心室肥大、心肌梗塞(MI)后的存活、冠状动脉疾

病、动脉粥样硬化、心绞痛、血栓形成，

- (e) 肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、肾小球硬化症、肾病；
- (f) 甲状腺功能减退症；
- (g) 有或无高血压的内皮功能障碍，
- (h) 高脂血、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) 皮肤和结缔组织紊乱，和
- (k) 经皮腔内血管成形术后的再狭窄和冠状动脉旁路手术后的再狭窄；外周血管疾病。

本发明还涉及用于预防疾病或病症、延缓其发展或治疗其的药物组合物，其中所述的疾病或病症选自

- (a) 2型糖尿病和有关的疾病、紊乱或病症(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) 抗胰岛素性和综合征X、肥胖症和有关的疾病、紊乱或病症(包括但不限于抗胰岛素性、2型糖尿病、生殖障碍、心血管疾病、肺部疾病、胆石和空腹引起的胆囊炎、癌症和皮肤病、库欣综合征、甲状腺功能减退症、胰岛素瘤、颅咽管瘤和涉及下丘脑的其它紊乱)；
- (c) 高血压，包括老年高血压、家族性血脂异常性高血压和单纯收缩期高血压(ISH)；胶原生成增加，纤维变性，重塑，其发生于高血压之后(组合的抗增殖作用)；勃起机能障碍、血管顺应性受损、中风；伴有或不伴有高血压的所有这些疾病或病症；
- (d) 充血性心力衰竭、左心室肥大、心肌梗塞(MI)后的存活、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心绞痛、血栓形成；
- (e) 肾衰竭且特别是慢性肾衰竭、肾小球硬化症、肾病；
- (f) 甲状腺功能减退症；
- (g) 有或无高血压的内皮功能障碍；
- (h) 高脂血、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) 皮肤和结缔组织紊乱，和

(k) 经皮腔内血管成形术后的再狭窄和冠状动脉旁路手术后的再狭窄；外周血管疾病；

该药物组合物包含DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下药物的治疗剂的组合，

i) 抗肥胖药或其可药用盐，

ii) 食欲调节药或其可药用盐，

以及至少一种额外的可药用载体。

如上所述的方法或用途，其中疾病或病症选自葡萄糖代谢受损、葡萄糖耐量降低的病症、空腹血糖受损的病症、肥胖症、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病和足溃疡。

如上所述的方法或用途，其中疾病或病症选自糖尿病且优选2型糖尿病、IGT或肥胖症以及与糖尿病或肥胖症有关的疾病或病症。

如上所述的方法或用途，其中与糖尿病、特别是2型糖尿病有关的紊乱或病症选自糖尿病性肾病、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、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、中风、肢体缺血、血管再狭窄、足溃疡、内皮功能障碍和/或动脉粥样硬化。

如上所述的方法或用途，其中DPP-IV抑制剂与抗肥胖药或食欲调节药同时施用或者与抗肥胖药或食欲调节药按时间依次施用。

如上所述的方法或用途，其中DPP-IV抑制剂和抗肥胖药或食欲调节药以本发明的组合、例如固定组合或组合制剂或成套药盒的形式施用。

如本文所述的组合、方法或用途，其中DPP-IV抑制剂为(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷，并且其中抗肥胖药或食欲调节药选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗咧啉、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱或者其各自的可药用盐。

如上所述的组合、方法或用途，其中DPP-IV抑制剂为(S)-1-{2-[5-氟基吡啶-2-基]氨基}乙基-氨基乙酰基)-2-氟基-吡咯烷，并且其中抗肥胖药或食

欲调节药选自芬特明、瘦素、溴隐亭、右旋苯丙胺、苯丙胺、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右旋氟苯丙胺、吗啡、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苡非他明、苯丙胺醇或依考匹泮、麻黄碱或伪麻黄碱或者其各自的可药用盐。

根据本发明，当DPP-IV抑制剂和抗肥胖药一起施用，这种施用可以是按时间依次的或同时的，通常优选同时施用的方法。对于依次施用，DPP-IV抑制剂和抗肥胖药可以以任何顺序施用。通常优选这种施用为口服。特别优选施用为口服和同时的。但是，如果受治疗者不能吞咽，或者口服吸收受损或不理想时，胃肠道外或透皮施用将是适宜的。当DPP-IV抑制剂和抗肥胖药依次施用，各自的施用可以通过相同方法或不同方法进行。

本发明的另一方面涉及如本文所述的组合在为了产生美容上有益的体重减轻而进行的哺乳动物的美容处置中的用途。

本发明还涉及改善恒温动物的身体外观的方法，该方法包括给需要其的恒温动物、包括人施用联合有效量的DPP-IV抑制剂或其可药用盐和至少一种选自以下的药物的组合，

- i) 抗肥胖药或其可药用盐，
 - ii) 食欲调节药或其可药用盐，
- 以及至少一种额外的可药用载体。

本发明的另一方面为用于预防疾病或病症、延缓其发展或治疗其的本发明的药盒，包含

- (a) 第一个单位剂型中的一定量的DPP-IV抑制剂或其可药用盐；
- (b) 第二个等等的单位剂型中的一定量的至少一种选自组分(i)至(ii)的治疗剂，或酌情为其各自的可药用盐；和
- (c) 含有所述的第一个、第二个等等的单位形式的容器。

在其变体中，本发明同样涉及“成套药盒”，成套药盒例如意指本发明的组合组分可以单独或通过使用含有不同量的组分的不同固定组合来给药，即同时或在不同时间点给药。成套药盒的各部分则可以例如同时或按时间顺序交错施用，即对成套药盒的任何部分而言，在不同时间点以相同

或不同时间间隔施用。优选选择时间间隔以使组合使用各部分对治疗的疾病或病症的效应大于通过仅使用任何一种组分得到的效应。

因此，本发明还涉及成套药盒，包含

- (a) 第一个单位剂型中的一定量的DPP-IV抑制剂或其可药用盐；
- (b) 一定量的至少一种选自组分(i)至(ii)的治疗剂，或酌情为其各自的可药用盐，为组分(a)至(b)的两个或三个或更多个单独的单位形式。

本发明还涉及市售包装，包含本发明的组合以及同时、分别或依次使用的说明。

在一个优选的实施方案中，(市售)产品为市售包装，包含作为活性成分的本发明的组合(为组分(a)或(b)的两个或三个或更多个单独的单位形式)，以及其同时、分别或依次使用或者其任何组合在延缓如本文提到的疾病(a)至(k)的发展或治疗如本文提到的疾病(a)至(k)中的说明。

本文提到的所有的优选应用于本发明的组合、组合物、用途、治疗方法、成套药盒和市售包装。

这些药物制剂用于给恒温动物经肠内、例如口服以及直肠或胃肠道外施用，该制剂包含单独的或与常规的药物辅助物质一起的药理活性化合物。例如，药物制剂含有约0.1%至90%、优选约1%至约80%的活性化合物。用于经肠内或胃肠道外以及眼部施用的药物制剂例如是单位剂量形式，例如包衣片剂、片剂、胶囊剂或栓剂以及安瓿剂。这些药物制剂按本身已知的方法来制备，例如使用常规的混合、制粒、包衣、溶解或冷冻干燥方法来制备。因此，用于口服使用的药物制剂可以通过如下方法获得：将活性化合物与固体赋形剂组合，如果需要将已得到的混合物制粒，如果需要或必要，在已加入适宜的辅助物质后将混合物或颗粒制成片剂或包衣片剂的片芯。

活性化合物的剂量可取决于多种因素，例如施用方式、恒温动物的种属、年龄和/或个体病症。

本发明的药物组合的活性成分的优选剂量为治疗有效剂量，特别是可市售得到的那些。

通常，对于口服施用，例如对于约75kg重量的患者，大约的日剂量估

计为约1mg至约360mg。

活性化合物的剂量可取决于多种因素，例如施用方式、恒温动物的种属、年龄和/或个体病症。

药物制剂可以以适宜的剂量单位形式、例如胶囊剂或片剂并且包含与联合有效的其它组分一起的一定量、例如50mg LAF237来提供。

如上文所述的本发明的药物组合物可以用于同时使用或以任何顺序依次使用，分别使用或作为固定组合使用。

因此，根据另一个实施方案，DPP-IV抑制剂与抗肥胖药优选以包含可药用的载体、赋形剂或稀释剂的固定药物组合物的形式施用。因此，本发明的DPP-IV抑制剂可以与抗肥胖药作为固定组合、以任何常规的口服、胃肠道外或透皮剂型施用。

给恒温动物、例如约70kg体重的人施用的式(I) DPP-IV抑制剂的剂量、特别是可有效地抑制DPP-IV酶、例如降低血压和/或改善青光眼症状的剂量为约3mg至约3g、优选约10mg至约1g、例如约20mg至200mg/人/日，优选分成可以例如是相同量的1至4份单剂量。通常，儿童接受约成人剂量的一半。每个个体所需的剂量可以例如通过测定活性成分的血清浓度来监测，并且可以调整至最优水平。单剂量包含例如10、40或100mg/成人患者。

(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷的剂量优选为每日10至150mg，最优选为每日25至100mg或25至50mg。优选的每日口服剂量的实例有25、30、35、45、50、55或60mg。活性成分可以以最多每日三次、优选每日一次或两次来应用。

本文提到的优选的抗肥胖药可以以适宜的剂量单位形式、例如胶囊剂或片剂并包含治疗有效量、例如约2至约120mg来提供，如已经在本文和现有技术中所述的。活性成分可以以最多每日三次、优选每日一次或两次来应用。对于固定组合，选择相同的优选剂量。

相应的剂量可以例如在早晨、中午或晚上服用。

此外，申请者已经发现了改善糖尿病且特别是2型糖尿病、IGT或肥胖症以及与糖尿病或肥胖症有关的病症的治疗和/或预防的特定方案。出人意料的是，如果本发明的组合，优选DPP-IV抑制剂的服用与进餐相关，优选

在餐前不久或进餐开始时、任选在进餐期间或甚至在餐后不久服用。本发明的与进餐相关的方案可意想不到地降低与糖尿病或肥胖症有关的病症，特别是在患有糖尿病如2型糖尿病或高血压的患者中如此。

本发明的与进餐相关的方案可在患有糖尿病且特别是2型糖尿病或肥胖症的患者中特别意想不到地减少心血管疾病。

因此，在另一方面，本发明涉及本发明的组合在制备用于预防糖尿病且特别是2型糖尿病、IGT或肥胖症以及与糖尿病或肥胖症有关的病症、延缓它们的发展或治疗它们的药物中的用途，其中式(I)的DPP-IV抑制剂、优选(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷(LAF237)的施用与进餐相关。

本发明还涉及预防糖尿病且特别是2型糖尿病、IGT或肥胖症以及与糖尿病或肥胖症有关的病症、延缓它们的发展或治疗它们的方法，该方法包括给需要其的恒温动物、包括人施用治疗有效量的本发明的组合，其中式(I)的DPP-IV抑制剂、优选(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷(LAF237)的施用与进餐相关。

如上所述的治疗患有糖尿病、特别是2型糖尿病的患者用途或方法。

如本文中所用的名称“餐”意欲表示早餐、午餐或午夜快餐。

当本文中所用的表述“与进餐相关”与施用DPP-IV抑制剂联系时，则优选表明DPP-IV抑制剂在餐前不久或进餐开始时施用。但是，显然还可以在进餐期间或甚至在餐后不久施用，而不会偏离本发明的思想。因此，表述“与进餐相关”优选表示进餐开始前约30、优选10分钟至进餐结束后约10分钟，更优选进餐开始前约5分钟直至进餐结束，最优选进餐开始时。

本发明的组合、用途、方法、成套药盒中优选的DPP-IV抑制剂为1-{2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙氨基}乙酰基-2 (S)-氟基-吡咯烷二盐酸盐(DPP728)、特别是其二盐酸盐，和(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氟基-吡咯烷(LAF237)，及L-苏-异亮氨酸基噻唑烷(根据Probiobdrug的化合物代码：如上所述的P32/98)、MK-0431、GSK23A、BMS-477118、3-(氨甲基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异喹啉甲酰胺和2-{[3-(氨甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基]氧基}乙酰胺，以及任选

其各自的药用盐。

优选地，对于自由组合，优选为已经被批准和已经上市的市售产品的那些剂量。

特别优选为低剂量的组合。

以下实施例可以用所要求的组合来进行，以证明其具有所要求的活性和意想不到的作用。

实验1:

动物和手术

涉及动物的所有方法按照美国卫生与公众服务部的标准进行，并且由Novartis动物管理与使用委员会批准。在反向光照周期(光照2000小时至0800小时)下，将雄性肥胖Zucker大鼠(Charles River, 威尔明顿, MA)分开圈养，其可自由获得自来水和标准的啮齿动物食物(Purina Labs, 里士蒙, IN)。在11周龄时，在氯胺酮/甲苯噻嗪/乙酰丙嗪的麻醉下，将动物在右颈静脉处无菌植入硅橡胶导管。导管在颈背部处外露并充满肝素和聚乙烯吡咯烷酮溶液。实验前使大鼠从手术中恢复。

研究方案和测定

在12周龄时，给动物口服服用载体(0.5% CMC)或受试化合物，共计三周。在第22天时，进行口服葡萄糖耐量试验。简言之，将大鼠禁食约16小时。在实验当日的第-30分钟时间点时，给动物口服服用载体、单独的受试化合物(DPP-IV抑制剂、例如LAF237, 10 μ mole/kg; 或抗肥胖药，例如10mg/kg)或组合。然后将插管与取样管连接。在第-10和0分钟时，取两个基线样品(500 μ l)。第二个样品之后，必须通过管饲给予葡萄糖(1g/kg)。在5、10、15、20、30、45、60、75、90和120分钟时，取其它样品。将所有样品用来自未经处理大鼠的含有作为抗凝血剂的枸橼酸盐和枸橼酸钠的供体血液替换。用含有EDTA和100KIU特乐斯乐/ml血液的冷Eppendorf管收集血样。然后将样品离心并将血浆于-20 $^{\circ}$ C保存直至分析。在第29天时，进行英脱利匹特激发试验。简言之，将大鼠禁食约2小时。在实验当日的第-30分

钟时间点时, 给动物口服服用载体、单独的受试化合物($10\mu\text{mole/kg}$ LAF237; 或减肥化合物, 例如 10mg/kg)或组合。然后将插管与取样管连接。在第-10和0分钟时, 取两个基线样品($500\mu\text{l}$)。第二个样品之后, 通过管饲以 2g/kg 给予英脱利匹特脂肪乳剂(Fisher Scientific Inc, 匹兹堡, PA)。在5、10、15、20、30、45、60、75、90和120分钟时, 取其它样品。将所有样品用来自未经处理大鼠的含有作为抗凝血剂的枸橼酸盐和枸橼酸钠的供体血液替换。用含有EDTA和100KIU特斯乐/ml血液的冷Eppendorf管收集血样。将样品离心并将血浆于 -20°C 保存直至分析。

使用改良的Sigma诊断学葡萄糖氧化酶试剂盒(Sigma化学公司, 圣路易斯, MO)分析血浆葡萄糖。通过来自Linco Research的双抗体(圣路易斯, MO)测定血浆免疫反应胰岛素(IRI)的浓度。该测定法具有较低的 30pmol/l 的检测限, 其批内分析和批间分析变异小于5%。按照先前所述的方法[(Balken等人, 1999)]测定血浆样品中血浆DPP-IV的活性。使用GLP-1 (活性) Elisa试剂盒(Linco Research 目录号EGLP-35K, 圣路易斯, MO)测定GLP-1 (7-36)酰胺的血浆水平[(Balkan等人, 1999)]。用来自Sigma化学公司(圣路易斯, MO)的测定试剂盒由酶法测定血浆总胆固醇、三酰甘油和游离脂肪酸的水平。

结果:

LAF237和抗肥胖药的组合治疗对Zucker fa/fa大鼠的体重增加的影响

与用给定的任一种药物单独处理的大鼠相比, 用DPP-IV抑制剂和抗肥胖药处理的大鼠可表现出意想不到的协同的重量减轻。

LAF237和抗肥胖药的组合治疗对Zucker fa/fa大鼠的OGTT葡萄糖或胰岛素偏移的影响

用我们的组合可以观察到意想不到的协同作用。

LAF237和抗肥胖药的组合治疗对Zucker fa/fa大鼠的血浆纤维蛋白原的影响

用我们的组合可以观察到意想不到的协同作用。