



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101784286 A

(43) 申请公布日 2010.07.21

(21) 申请号 200880102900.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.08.15

A61K 45/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

07114458.8 2007.08.16 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/060744 2008.08.15

(87) PCT申请的公布数据

W02009/022010 EN 2009.02.19

(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 克劳斯·达吉 迈克尔·马克

弗兰克·西梅尔斯巴克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮

权利要求书 4 页 说明书 29 页 附图 1 页

(54) 发明名称

包含 SGLT2 抑制剂与 DPP-IV 抑制剂的药物组合物

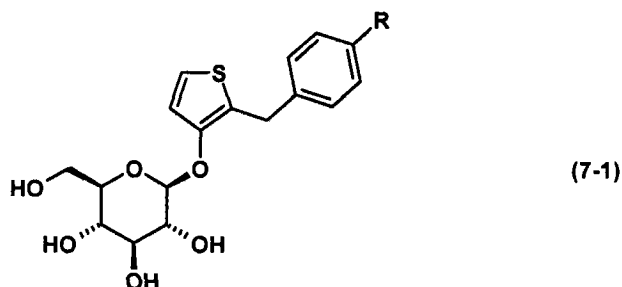
(57) 摘要

本发明涉及权利要求 1 的药物组合物,其包含 SGLT2 抑制剂以及 DPP-IV 抑制剂,该药物组合物适于治疗或预防一种或多种选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低及高血糖的病症。另外,本发明涉及预防或治疗代谢病及相关病症的方法。

1. 药物组合物,其包含 SGLT2 抑制剂以及 DPP IV 抑制剂;

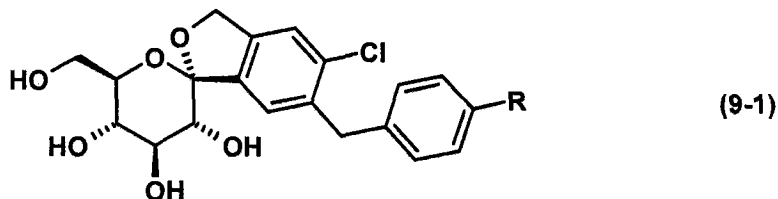
所述 SGLT2 抑制剂选自:

- (1) 达帕氟嗪;
- (2) 莱莫氟嗪或依碳酸莱莫氟嗪;
- (3) 赛利氟嗪或依碳酸赛利氟嗪;
- (4) 1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙基-苄基)-苯;
- (5) (1S)-1,5-脱水-1-[5-(萘-2-基甲基)-2-羟基苯基]-D-葡萄糖醇;
- (6) (1S)-1,5-脱水-1[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-葡萄糖醇;
- (7) 式 (7-1) 的噻吩衍生物



其中 R 表示甲氧基或三氟甲氧基;

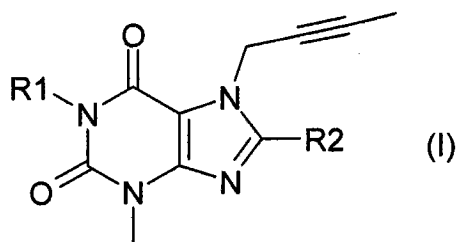
- (8) 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯;
- (9) 式 (9-1) 的螺缩酮衍生物:



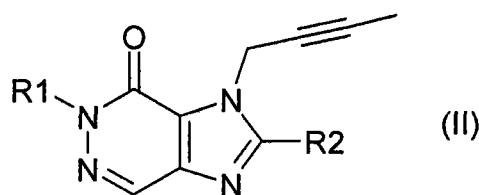
其中 R 表示甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、乙基、异丙基或叔丁基;或其可药用盐、水合物或溶剂合物;

所述 DPP IV 抑制剂选自:

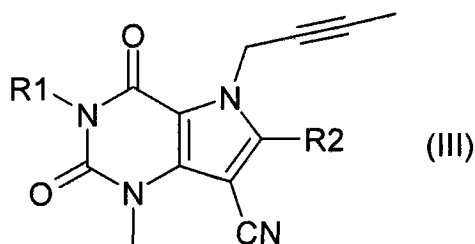
式 (I)



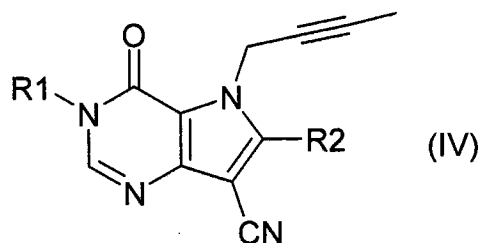
或式 (II)



或式 (III)



或式 (IV)



其中 R1 表示 ([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基、(喹唑啉-2-基) 甲基、(喹喔啉-6-基) 甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基) 甲基、(3-氰基-吡啶-2-基) 甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基) 甲基或 (4,6-二甲基-嘧啶-2-基) 甲基，且 R2 表示 3-(R)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或 (2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基，

或其可药用盐。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中所述 DPP IV 抑制剂选自：

1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

1-[([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

1-[(喹唑啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮；

1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤；

1-[(3-氰基-喹啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

1-(2-氰基-苄基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤；

1-[(3-氰基-吡啶-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

1-[(4-甲基-嘧啶-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤；

1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基

基-哌啶-1-基)-黄嘌呤;和

1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤;

或其可药用盐。

3. 前述权利要求中任一项的药物组合物,其特征在于该组合物适于组合或同时或依次使用 SGLT2 抑制剂和 DPP IV 抑制剂。

4. 前述权利要求中任一项的药物组合物,其特征在于 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂以单剂型存在。

5. 前述权利要求中任一项的药物组合物,其特征在于 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂各自以独立剂型存在。

6. 在有此需要的患者中预防、减缓发展、延迟或治疗代谢病的方法,所述代谢病选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、高血糖、餐后高血糖、超重、肥胖及代谢综合征,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

7. 在有此需要的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c 的方法,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

8. 在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转自葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的发展的方法,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

9. 在有此需要的患者中预防、减缓发展、延迟或治疗选自下列的病症或障碍的方法:糖尿病并发症,如白内障和微血管及大血管疾病,如肾病、视网膜病、神经病、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

10. 在有此需要的患者中降低体重或预防体重增加或促进体重降低的方法,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

11. 在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

12. 在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症的方法,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

13. 在有此需要的患者中维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗的方法,其特征在于组合或交替给药权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂与权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂。

14. 权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂在制备权利要求 6、7、8、9、10、11、12 或 13 中任一项的方法中使用的药物中的用途。

15. 权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂在制备权利要求 6、7、8、9、10、11、12 或 13 中任一

项的方法中使用的药物中的用途。

16. 权利要求 1 至 5 中任一项的药物组合物在制备用于在有此需要的患者中的下列用途的药物中的用途：

- 预防、减缓发展、延迟或治疗代谢病，所述代谢病选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、高血糖、餐后高血糖、超重、肥胖及代谢综合征；或

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

- 预防、减缓、延迟或逆转自葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的发展；或

- 预防、减缓发展、延迟或治疗选自下列的病症或障碍：糖尿病并发症，如白内障和微血管及大血管疾病，如肾病、视网膜病、神经病、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病；或

- 降低体重或预防体重增加或促进体重降低；或

- 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能；或

- 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症；或

- 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗。

17. 权利要求 6 至 13 中任一项的方法或权利要求 14、15 或 16 中任一项的用途，其中所述患者为经诊断患有选自超重、肥胖、内脏肥胖及腹部肥胖中的一种或多种的个体。

18. 权利要求 6 至 13 中任一项的方法或权利要求 14、15 或 16 中任一项的用途，其中所述患者为显示一种、两种或更多种下列症状的个体：

- (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL，尤其大于 125mg/dL；

- (b) 餐后血糖等于或大于 140mg/dL；

- (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%，尤其等于或大于 8.0%。

19. 权利要求 6 至 13 中任一项的方法或权利要求 14、15 或 16 中任一项的用途，其中所述患者为存在一种、两种、三种或更多种下列症状的个体：

- (a) 肥胖、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖；

- (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$ ；

- (c) HDL-胆固醇血液含量在女性患者中 $< 40\text{mg/dL}$ 且在男性患者中 $< 50\text{mg/dL}$ ；

- (d) 收缩血压 $\geq 130\text{mmHg}$ 且舒张血压 $\geq 85\text{mmHg}$ ；

- (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。

20. 权利要求 6 至 13 中任一项的方法或权利要求 14、15 或 16 中任一项的用途，其中所述患者为禁忌使用二甲双胍单一治疗和 / 或对治疗剂量的二甲双胍不耐受的个体。

21. 权利要求 6 至 13 中任一项的方法或权利要求 14、15 或 16 中任一项的用途，其中所述患者为尽管使用 SGLT2 抑制剂，尤其是权利要求 1 的 SGLT2 抑制剂的单一治疗仍无法充分控制血糖的个体。

22. 权利要求 6 至 13 中任一项的方法或权利要求 14、15 或 16 中任一项的用途，其中所述患者为尽管使用 DPP IV 抑制剂，尤其是权利要求 1 或 2 的 DPP IV 抑制剂的单一治疗仍无法充分控制血糖的个体。

包含 SGLT2 抑制剂与 DPP-IV 抑制剂的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物,其包含如下文所述的 SGLT2 抑制剂与如下文所指定的 DPP IV 抑制剂,该药物组合物适于治疗或预防选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损及高血糖中的一种或多种的病症。

[0002] 而且,本发明涉及在有此需要的患者中的下列方法:

[0003] - 预防、减缓发展、延迟或治疗代谢病;

[0004] - 改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c;

[0005] - 预防、减缓、延迟或逆转自葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的发展;

[0006] - 预防、减缓发展、延迟或治疗选自糖尿病并发症的病症或障碍;

[0007] - 降低体重或预防体重增加或促进体重降低;

[0008] - 预防或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能;

[0009] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症;

[0010] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗,

[0011] 其特征在于组合或交替给药如下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0012] 另外,本发明涉及如下文所定义的 SGLT2 抑制剂在制备用于在上下文所述的方法中使用的药物中的用途。

[0013] 另外,本发明涉及如下文所定义的 DPP IV 抑制剂在制备用于在上下文所述的方法中使用的药物中的用途。

[0014] 本发明也涉及本发明的药物组合物在制备用于在上下文所述的方法中使用的药物中的用途。

[0015] 发明背景

[0016] 专利申请 EP 1 329 456A1、WO 03/099836、WO 2006/034489、EP 1783122A1 和 EP 1553094 A1 中,公开了对钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白 SGLT2 具有抑制活性的新化合物。因此,该化合物被描述为适于用作尿糖排出的诱导剂及糖尿病治疗药物。

[0017] 在其他机制中,葡萄糖的肾脏过滤及再摄取有助于稳定态的血浆葡萄糖浓度,且因此可用作抗糖尿病的靶标。经肾脏上皮细胞过滤的葡萄糖的再摄取通过位于肾小管的刷状缘膜 (brush-border membranes) 中的钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT) 沿钠梯度进行⁽¹⁾。存在在其表达方式以及物理化学特性上不同的至少 3 种 SGLT 亚型⁽²⁾。SGLT2 仅在肾脏中表达⁽³⁾,而 SGLT1 另外在如肠、结肠、骨骼肌及心肌的其他组织中表达^(4,5)。已发现 SGLT3 为肠间质细胞中不具有任何转运功能的葡萄糖感受器⁽⁶⁾。可能地,其他相关但并非特征性基因可能还有助于肾脏葡萄糖再摄取^(7,8,9)。在正常血糖值下,葡萄糖完全由肾脏中的 SGLT 重吸收,而肾脏的再摄取能力在高于 10mM 的葡萄糖浓度下是饱和的,从而导致糖尿

(“糖尿病”)。此临界浓度可通过 SGLT2 抑制来降低。在使用 SGLT 抑制剂根皮昔的实验中,已显示出 SGLT 抑制作用将部分抑制葡萄糖自肾小球滤液进入血液中的再摄取,从而引起血糖浓度降低并引起糖尿^(10,11)。

[0018] (1)Wright, E. M. (2001)Am. J. Renal Physiol. 280, F10-F18 ;

[0019] (2)Wright, E. M. 等人, (2004)Pflugers Arch. 447 (5) :510-8 ;

[0020] (3)You, G. 等人, (1995)J. Biol. Chem. 270 (49) 29365-29371 ;

[0021] (4)Pajor AM, Wright E M (1992)J. Biol. Chem. 267 (6) :3557-3560 ;

[0022] (5)Zhou, L. 等人, (2003)J. Cell. Biochem. 90 :339-346 ;

[0023] (6)Diez-Sampedro, A. 等 人, (2003)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100 (20), 11753-11758 ;

[0024] (7)Tabatabai, N. M. (2003)Kidney Int. 64, 1320-1330 ;

[0025] (8)Curtis, R. A. J. (2003)US Patent Appl. 2003/0054453 ;

[0026] (9)Bruss, M. 和 Bonisch, H. (2001)Cloning and functional characterization of a new human sugar transporter in kidney (Genbank Acc.No. AJ305237) ;

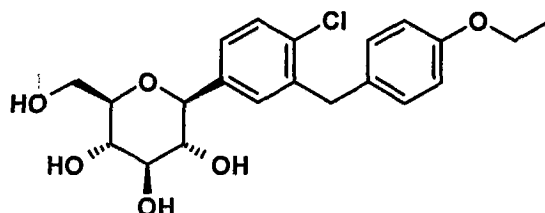
[0027] (10)Rossetti, L. 等人, (1987)J. Clin. Invest. 79, 1510-1515 ;

[0028] (11)Gouvea, W. L. (1989)Kidney Int. 35 (4) :1041-1048。

[0029] 已知化合物达帕氟嗪 (Dapagliflozin)、莱莫氟嗪 (Remogliflozin) (包括依碳酸莱莫氟嗪 (Remogliflozin etabonate)) 及赛利氟嗪 (Sergliflozin) (包括依碳酸赛利氟嗪 (Sergliflozin etabonate)) 为目前开发用于治疗 II 型糖尿病的有效 SGLT2 抑制剂。在下文中,将描述这些化合物以及其它描述为 SGLT2 抑制剂的化合物的化学结构 :

[0030] (1) :达帕氟嗪 :

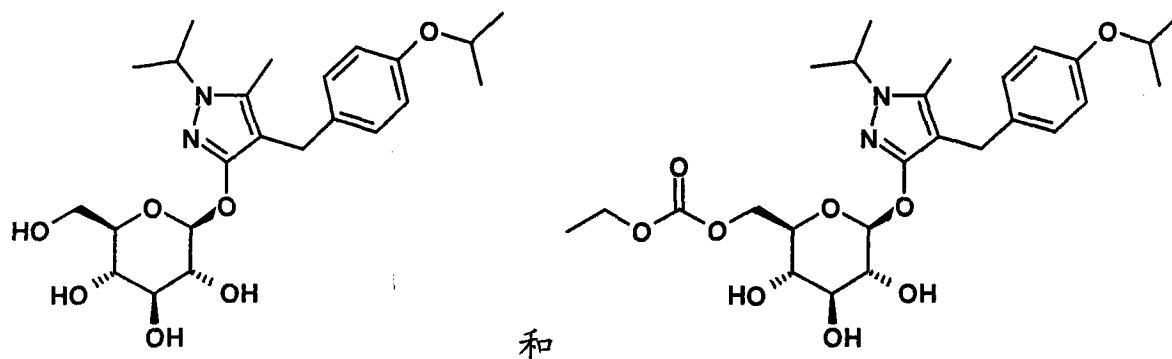
[0031]



[0032] 该化合物公开于例如 WO 03/099836 中。晶型公开于例如 W02008/002824 中。

[0033] (2) :莱莫氟嗪及依碳酸莱莫氟嗪 :

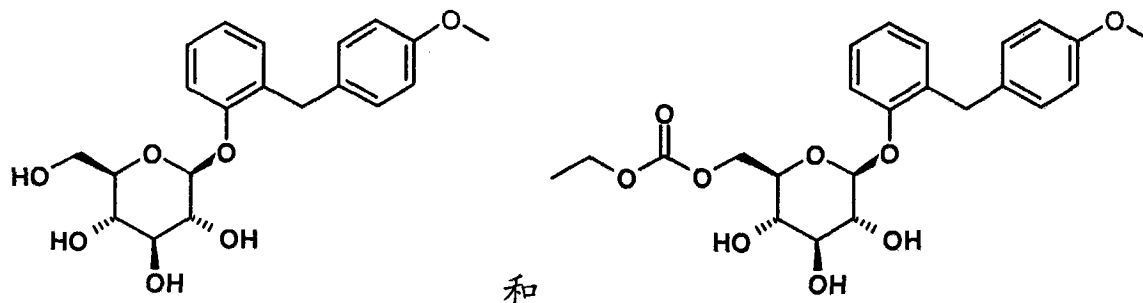
[0034]



[0035] 该化合物公开于例如 EP 1354888 A1 中。

[0036] (3): 赛利氟嗪及依碳酸赛利氟嗪:

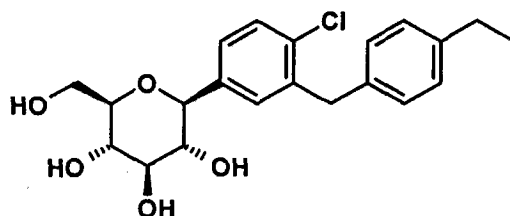
[0037]



[0038] 这些化合物公开于 EP 1 329 456 A1 中且依碳酸赛利氟嗪的晶型公开于 EP 1 489 089 A1 中。

[0039] (4): 1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙基-苄基)-苯:

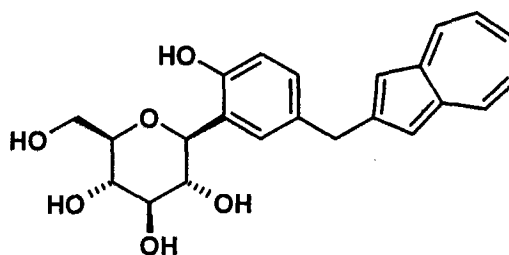
[0040]



[0041] 该化合物公开于 WO 2006/034489 中。

[0042] (5): (1S)-1,5-脱水(anhydro)-1-[5-(萘-2-基甲基)-2-羟基苯基]-D-葡萄糖醇:

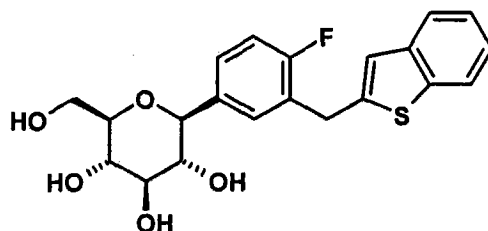
[0043]



[0044] 化合物 4-(萘-2-基甲基)-2-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-1-羟基-苯公开于 WO2004/013118 及 WO 2006/006496 中。其结晶胆碱盐公开于 WO 2007/007628 中。

[0045] (6): (1S)-1,5-脱水-1-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-葡萄糖醇:

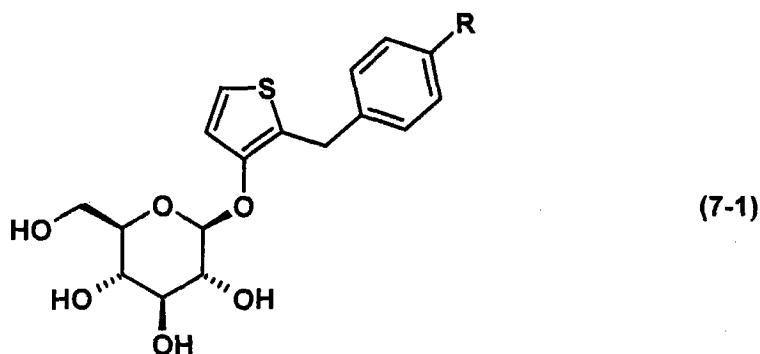
[0046]



[0047] 该化合物公开于 WO 2004/080990 及 WO 2005/012326 中。与 L-脯氨酸的共晶体公开于 WO 2007/114475 中。

[0048] (7):式(7-1)的噻吩衍生物:

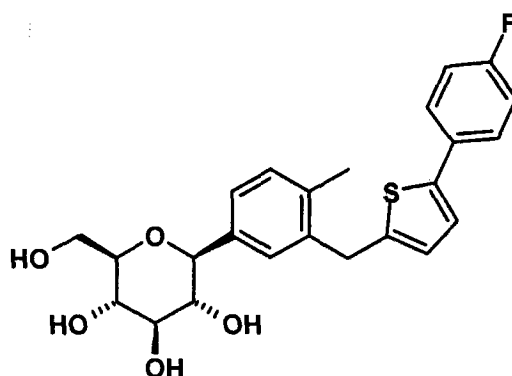
[0049]



[0050] 其中R表示甲氧基或三氟甲氧基。这些化合物及其制备方法公开于W02004/007517、DE 102004063099及W0 2006/072334中。

[0051] (8):1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯

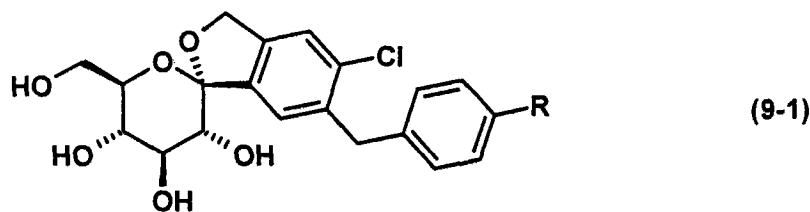
[0052]



[0053] 该化合物公开于W0 2005/012326中。结晶半水合物公开于W02008/069327中。

[0054] (9):式(9-1)的螺缩酮衍生物:

[0055]



[0056] 其中R表示甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、乙基、异丙基或叔丁基。这些化合物公开于W0 2007/140191及W0 2008/013280中。

[0057] DPP IV抑制剂代表正在开发用于治疗或改善II型糖尿病患者的血糖控制的一类新药。

[0058] 举例而言,DPP IV抑制剂及其用途公开于W0 2002/068420、W02004/018467、W0 2004/018468、W0 2004/018469、W0 2004/041820、W02004/046148、W0 2005/051950、W0 2005/082906、W0 2005/063750、W02005/085246、W0 2006/027204、W0 2006/029769、W02007/014886;W02004/050658、W0 2004/111051、W0 2005/058901、W0 2005/097798;W02006/068163、W0 2007/071738、W0 2008/017670;W0 2007/054201或W02007/128761。

[0059] II型糖尿病为日益增加的疾病,该疾病由于高频率的并发症,而致使预期寿命的

显著降低。由于与糖尿病相关的微血管并发症,II 型糖尿病目前为工业化世界中成人发作型视力丧失、肾衰竭及截肢的最常见原因。此外,II 型糖尿病的存在伴随心血管疾病风险增加 2 至 5 倍。

[0060] 在疾病持续长时间后,大部分 II 型糖尿病患者将最终不能通过口服治疗且变成胰岛素依赖性的,其需要每日注射胰岛素及每日多次测量葡萄糖。

[0061] UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)证实了使用二甲双胍、磺酰脲类或胰岛素的强化治疗仅可使血糖控制得到有限改善(在 HbA1c 中差异为约 0.9%)。此外,即使在强化治疗组内的患者中,手臂血糖控制也随着时间显著恶化,而这归因于 β 细胞功能的恶化。重要的是,强化治疗与大血管并发症(即心血管事件)的显著减少并不相关。

[0062] 因此,仍然存在对于在血糖控制方面、疾病调节特性方面及降低心血管发病率及死亡率方面具有良好功效同时显示改良的安全性的方法、药物以及药物组合物的未满足的医学需求。

[0063] 发明目的

[0064] 本发明的目的在于提供预防、减缓(slowing)发展、延迟(delaying)或治疗代谢病(尤其是 II 型糖尿病)的药物组合物和方法。

[0065] 本发明的另一目的在于提供在有此需要的患者中改善血糖控制(glycemic control)的药物组合物和方法。

[0066] 本发明的另一目的在于提供预防、减缓或延迟自葡萄糖耐量降低(impaired glucose tolerance, IGT)、空腹血糖受损(impaired fasting blood glucose, IFG)、胰岛素抵抗(insulin resistance)和/或代谢综合征至 II 型糖尿病的发展的药物组合物和方法。

[0067] 本发明的另一目的在于提供预防、减缓发展、延迟或治疗选自糖尿病并发症的病症或障碍的药物组合物和方法。

[0068] 本发明的另一目的在于提供在有此需要的患者中降低体重或预防体重增加的药物组合物和方法。

[0069] 本发明的另一目的在于提供新的药物组合物,其对于治疗代谢病,尤其糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖受损(IFG)和/或高血糖具有高功效,并具有好至非常好的药理学和/或药代动力学和/或物化特性。

[0070] 通过上文及下文中的描述以及通过实施例,本发明的其他目的对本领域技术人员是显而易见的。

[0071] 发明概述

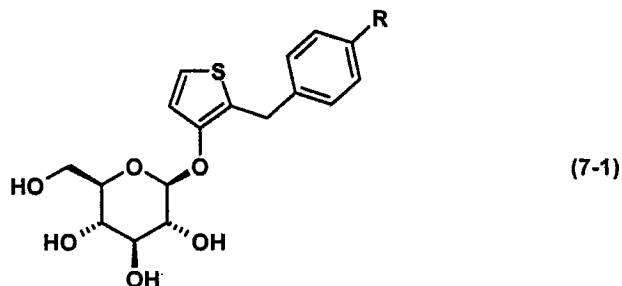
[0072] 在本发明范围内,现已意外发现,包含如下文所定义的 SGLT2 抑制剂的药物组合物可有利地与如下文所指定的 DPP-IV 抑制剂组合用于预防、减缓发展、延迟或治疗患者的代谢病,尤其是改善血糖控制。这开启了在 II 型糖尿病、超重、肥胖、糖尿病并发症及相近疾病状态的治疗及预防中的新的治疗可能性。

[0073] 因此,在第一方面本发明提供药物组合物,其包含 SGLT2 抑制剂和 DPP-IV 抑制剂;

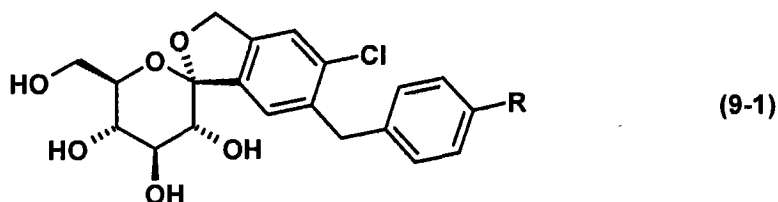
[0074] 所述 SGLT2 抑制剂选自:

[0075] (1) 达帕氟嗪;

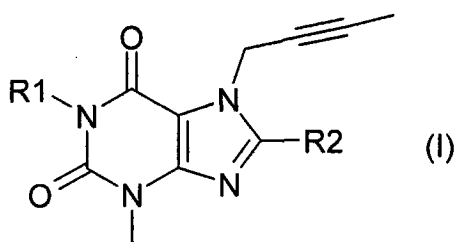
- [0076] (2) 莱莫氟嗪或依碳酸莱莫氟嗪；
 [0077] (3) 赛利氟嗪或依碳酸赛利氟嗪；
 [0078] (4) 1-氯-4-(β -D-吡喃葡萄糖-1-基)-2-(4-乙基-苄基)-苯；
 [0079] (5) (1S)-1,5-脱水-1-[5-(萘-2-基甲基)-2-羟基苯基]-D-葡萄糖醇；
 [0080] (6) (1S)-1,5-脱水-1-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-D-葡萄糖醇；
 [0081] (7) 式 (7-1) 的噻吩衍生物
 [0082]



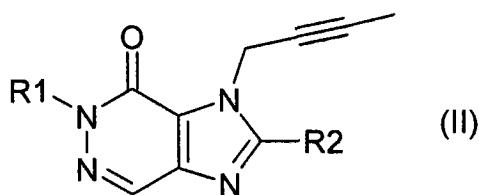
- [0083] 其中 R 表示甲氧基或三氟甲氧基；
 [0084] (8) 1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯；
 [0085] (9) 式 (9-1) 的螺缩酮衍生物：
 [0086]



- [0087] 其中 R 表示甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、乙基、异丙基或叔丁基；或其可药用盐、水合物或溶剂合物；
 [0088] 所述 DPP IV 抑制剂选自：
 [0089] 式 (I)
 [0090]

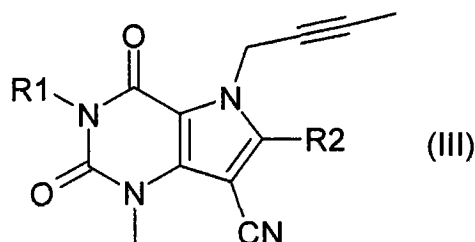


- [0091] 或式 (II)
 [0092]



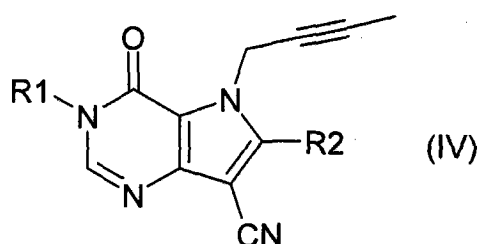
- [0093] 或式 (III)

[0094]



[0095] 或式 (IV)

[0096]



[0097] 其中 R1 表示 ([1,5] 二氮杂萘-2-基) 甲基、(喹唑啉-2-基) 甲基、(喹喔啉-6-基) 甲基、(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基、2-氰基-苄基、(3-氰基-喹啉-2-基) 甲基、(3-氰基-吡啶-2-基) 甲基、(4-甲基-嘧啶-2-基) 甲基或 (4,6-二甲基-嘧啶-2-基) 甲基, 且 R2 表示 3-(R)-氨基-哌啶-1-基、(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基或 (2-(S)-氨基-丙基)-甲基氨基; 或其可药用盐。

[0098] 根据本发明的另一方面, 提供在有此需要的患者中预防、减缓发展、延迟或治疗代谢病的方法, 该代谢病选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、高血糖、餐后高血糖 (postprandial plasma glucose)、超重、肥胖及代谢综合征, 该方法的特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0099] 根据本发明的另一方面, 提供在有此需要的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c 的方法, 其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0100] 本发明药物组合物亦可对于与葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或代谢综合征有关的疾病或病症具有重要的疾病减轻特性。

[0101] 根据本发明的另一方面, 提供在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或逆转自葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的发展的方法, 其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0102] 由于通过使用本发明的药物组合物可在有此需要的患者中达到血糖控制的改善, 因此其亦可治疗那些与血糖水平增加有关或由其引起的病症和 / 或疾病。

[0103] 根据本发明的另一方面, 提供在有此需要的患者中预防、减缓发展、延迟或治疗选自下列的病症或障碍的方法: 糖尿病并发症, 如白内障和微血管及大血管疾病, 如肾病、视网膜病、神经病、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病, 其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。术语“组织缺血”尤其包含糖尿病性大血管病、糖尿病性微血管病、伤口治愈不良

(impairedwound healing) 及糖尿病性溃疡。

[0104] 通过给药本发明的药物组合物且由于 SGLT2 抑制活性,过量水平的血糖不会转化成不溶的储存形式(如脂肪)而是通过患者的尿液排泄出去。因此,结果为无体重增加或甚至体重降低。

[0105] 根据本发明的另一方面,提供在有此需要的患者中降低体重或预防体重增加或促进体重降低的方法,其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0106] 本发明药物组合物中的 SGLT2 抑制剂的药理学效果与胰岛素无关。因此,可能改善血糖控制而对胰腺 β 细胞无额外压力。通过给药本发明的药物组合物,可延迟或防止 β 细胞退化及 β 细胞功能衰退(例如胰腺 β 细胞凋亡或坏死)。而且可改善或恢复胰腺细胞功能,并增加胰腺 β 细胞的数量及大小。表明通过以根据本发明的药物组合物进行治疗可使由高血糖扰乱的胰腺 β 细胞的分化状态及过度增生正常化。

[0107] 根据本发明的另一方面,提供在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能的方法,其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0108] 通过给药本发明的组合或药物组合物可降低或抑制肝中脂肪的异常累积。因此,根据本发明的另一方面,提供在有此需要的患者中预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症的方法,其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症尤其选自普通脂肪肝 (general fatty liver)、非酒精性脂肪肝 (NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、营养过度诱发的脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精诱发的脂肪肝或中毒性脂肪肝。

[0109] 因此,本发明的另一方面提供在有此需要的患者中维持和 / 或改善胰岛素敏感性 (insulin sensitivity) 和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗 (insulin resistance) 的方法,其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0110] 根据本发明的另一方面,提供上下文所定义的 SGLT2 抑制剂在制备用于在有此需要的患者中下列用途中的药物中的用途:

[0111] - 预防、减缓发展、延迟或治疗代谢病,该代谢病选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、高血糖、餐后高血糖、超重、肥胖及代谢综合征;或

[0112] - 改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c ;或

[0113] - 预防、减缓、延迟或逆转自葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的发展 ;或

[0114] - 预防、减缓发展、延迟或治疗选自下列的病症或障碍:糖尿病并发症,如白内障和微血管及大血管疾病,如肾病、视网膜病、神经病、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病 ;或

[0115] - 降低体重或预防体重增加或促进体重降低 ;或

[0116] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能 ; 或

[0117] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症 ; 或

[0118] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗 ;

[0119] 其特征在于组合或交替给药 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0120] 根据本发明的另一方面, 提供上下文所定义的 DPP IV 抑制剂在制备用于在有此需要的患者中下列用途中的药物中的用途 :

[0121] - 预防、减缓发展、延迟或治疗代谢病, 该代谢病选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、高血糖、餐后高血糖、超重、肥胖及代谢综合征 ; 或

[0122] - 改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c ; 或

[0123] - 预防、减缓、延迟或逆转自葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、胰岛素抵抗和 / 或自代谢综合征至 II 型糖尿病的发展 ; 或

[0124] - 预防、减缓发展、延迟或治疗选自下列的病症或障碍 : 糖尿病并发症, 如白内障和微血管及大血管疾病, 如肾病、视网膜病、神经病、组织缺血、动脉硬化、心肌梗塞、中风及外周动脉阻塞性疾病 ; 或

[0125] - 降低体重或预防体重增加或促进体重降低 ; 或

[0126] - 预防、减缓、延迟或治疗胰腺 β 细胞退化和 / 或胰腺 β 细胞功能衰退和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞功能和 / 或恢复胰腺胰岛素分泌功能 ; 或

[0127] - 预防、减缓、延迟或治疗由肝脏脂肪异常累积而引起的疾病或病症 ; 或

[0128] - 维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或治疗或预防高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗 ;

[0129] 其特征在于组合或交替给药 DPP IV 抑制剂与如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂。

[0130] 根据本发明的另一方面, 提供本发明的药物组合物在制备用于在上下文中所定义的治疗或预防方法中的药物中的用途。

[0131] 定义

[0132] 术语本发明药物组合物的“活性成分”是指本发明的 SGLT2 抑制剂和 / 或 DPP IV 抑制剂。

[0133] 术语人类患者的“体重指数”或“BMI”定义为以千克计的体重除以以米计的身高的平方, 因此 BMI 具有单位 kg/m^2 。

[0134] 术语“超重 (overweight)”定义为其中个体具有大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的 BMI 的病症。术语“超重”及“肥胖前期 (pre-obese)”可互换使用。

[0135] 术语“肥胖”定义为其中个体具有等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的 BMI 的病症。根据 WHO 定义, 术语肥胖可如下分类 : 术语“I 类肥胖”为其中 BMI 等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 但低于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症 ; 术语“II 类肥胖”为其中 BMI 等于或大于 $35\text{kg}/\text{m}^2$ 但低于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症 ; 术语“III 类肥胖”为其中 BMI 等于或大于 $40\text{kg}/\text{m}^2$ 的病症。

[0136] 术语“内脏肥胖”定义为其中在男性中测量大于或等于 1.0 的腰臀比 (waist-to-hip) 及在女性中测量到大于或等于 0.8 的腰臀比的病症。其定义胰岛素抵抗及

糖尿病前期发展的风险。

[0137] 术语“腹部肥胖”通常定义为其中在男性中腰围 > 40 英寸或 102cm 及在女性中腰围 > 35 英寸或 94cm 的病症。对于日本种族或日本患者而言,腹部肥胖可被定义在男性中腰围 ≥ 85 cm 及在女性中 ≥ 90 cm(例如参见研究委员会,对于日本代谢综合征的诊断)。

[0138] 术语“血糖正常”定义为其中受试者具有在正常范围内,即大于 70mg/dL(3.89mmol/L) 且小于 110mg/dL(6.11mmol/L) 的空腹血糖浓度的状况。词语“空腹”具有作为医学术语的常用含义。

[0139] 术语“高血糖”定义为其中受试者具有高于正常范围,即大于 110mg/dL(6.11mmol/L) 的空腹血糖浓度的病症。词语“空腹”具有作为医学术语的常用含义。

[0140] 术语“低血糖”定义为其中受试者具有低于 60mg/dL 至 115mg/dL(3.3mmol/L 至 6.3mmol/L) 的正常范围的血糖浓度的病症。

[0141] 术语“餐后高血糖”定义为其中受试者具有大于 200mg/dL(11.11mmol/L) 的 2 小时餐后血糖或血清葡萄糖浓度的病症。

[0142] 术语“空腹血糖受损”或“IFG”定义为其中受试者具有 100mg/dL 至 125mg/dL(亦即 5.6mmol/L 至 6.9mmol/L) 范围内,尤其是大于 110mg/dL 且小于 126mg/dL(7.00mmol/L) 的空腹血糖浓度或空腹血清葡萄糖浓度的病症。“正常空腹葡萄糖”的受试者具有小于 100mg/dL(即小于 5.6mmol/L) 的空腹葡萄糖浓度。

[0143] 术语“葡萄糖耐量降低”或“IGT”定义为其中受试者具有大于 140mg/dL(7.78mmol/L) 且小于 200mg/dL(11.11mmol/L) 的餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度的病症。异常葡萄糖耐量(即餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度)可以在于空腹后摄取 75g 葡萄糖后 2 小时以 mg 葡萄糖/dL 血浆计的血糖浓度来测量。“正常葡萄糖耐受性”的受试者具有小于 140mg/dL(7.78mmol/L) 的餐后 2 小时血糖或血清葡萄糖浓度。

[0144] 术语“高胰岛素血症”定义为其中受试者具有胰岛素抵抗且血糖正常或不正常,其中空腹或饭后血清或血浆胰岛素浓度升高至高于正常值,不具有胰岛素抵抗的瘦弱个体腰臀比 < 1.0 (男性)或 < 0.8 (女性)的病症。

[0145] 术语“胰岛素敏感”、“胰岛素抵抗改善”或“胰岛素抵抗降低”是同义的且可互换使用。

[0146] 术语“胰岛素抵抗”定义为其中需要循环胰岛素含量超过对葡萄糖负载的正常响应以维持血糖正常状态(Ford ES 等人, JAMA. (2002) 287 :356-9)。测定胰岛素抵抗的方法为血糖正常 - 高胰岛素血症钳夹试验。在组合胰岛素 - 葡萄糖输注技术的范围内测定胰岛素与葡萄糖的比率。若葡萄糖吸收低于所研究背景群体(WHO 定义)的 25 个百分点,则发现存在胰岛素抵抗。远比钳夹试验轻松的测试为所谓的最小模型,其中在静脉内葡萄糖耐受测量试期间,以固定时间间隔测量血液中的胰岛素及葡萄糖浓度且由此计算胰岛素抵抗。使用此方法,不可能区分肝脏胰岛素抵抗与外周胰岛素抵抗性。

[0147] 此外,可通过评定“稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)”记分(胰岛素抵抗的可靠指标)来量化胰岛素抵抗、具有胰岛素抵抗的患者对治疗的反应、胰岛素敏感性 & 高胰岛素血症(Katsuki A 等人, Diabetes Care 2001 ;24 :362-5)。还可参考用于确定胰岛素敏感性的 HOMA 指数(Matthews 等人, Diabetologia 1985, 28 :412-19) 或完整前胰岛素与胰岛素的比率(Forst 等人, Diabetes 2003, 52(Suppl. 1) :A459) 的方法且参考正常血糖钳夹

研究。此外,血浆脂联素含量可作为胰岛素敏感性的潜在替代项而被监测。用下式 (Galvin P 等人,Diabet Med 1992 ;9 :921-8) 由稳态模型指数 (HOMA)-IR 记分计算胰岛素抵抗的评估值:

[0148] $HOMA-IR = [空腹血清胰岛素 (\mu U/mL)] \times [空腹血糖 (mmol/L) / 22.5]$

[0149] 通常,使用其他参数在每日临床实践中使用以评估胰岛素抵抗。优选地,使用患者的甘油三酯浓度,例如甘油三酯含量增加与胰岛素抵抗的存在显著相关。

[0150] 具患 IGT 或 IFG 或 II 型糖尿病发展的倾向性的患者为那些具有高胰岛素血症且血糖正常的患者,且根据定义他们是胰岛素抵抗的。一般具有胰岛素抵抗的患者通常为超重或肥胖。若可检测到胰岛素抵抗,则这是存在糖尿病前期的尤其有力的指示。因此,可能为了维持葡萄糖稳定,胰岛素抵抗患者需要健康者 2-3 倍的胰岛素,如此才不导致任何临床症状。

[0151] 研究胰腺 β 细胞的功能的方法类似于上述关于胰岛素敏感性、高胰岛素血症或胰岛素抵抗的方法:例如,通过测定口服葡萄糖耐量试验或膳食耐量试验后的 β 细胞功能的 HOMA 指数 (Matthews 等人,Diabetologia 1985,28 :412-19)、完整前胰岛素与胰岛素的比率 (Forst 等人,Diabetes 2003,52 (Suppl. 1) :A459)、胰岛素/C肽分泌,或通过频繁取样的静脉内葡萄糖耐量试验后使用高血糖钳夹研究和/或最小建模 (Stumvoll 等人,Eur J Clin Invest 2001,31 :380-81),可测量 β 细胞功能的改善。

[0152] 术语“糖尿病前期”为其中个体倾向于发展成 II 型糖尿病的病症。糖尿病前期将葡萄糖耐量降低的定义延伸至包括具有 $\geq 100\text{mg/dL}$ 的高正常范围内的空腹血糖 (J. B. Meigs, 等人,Diabetes 2003 ;52 :1475-1484) 及空腹高胰岛素血症 (升高的血浆胰岛素浓度) 的个体。鉴别作为严重健康威胁的糖尿病前期的科学及医学基础陈述于由美国糖尿病协会 (American Diabetes Association) 及美国国家糖尿病和消化和肾脏疾病研究院 (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) 联合发表的题为“The Prevention of Delay of Type 2 Diabetes”的立场公报 (Position Statement) (Diabetes Care 2002 ;25 :742-749) 中。

[0153] 可能具有胰岛素抵抗的个体为那些具有两种或多种下列特征的个体:1) 超重或肥胖,2) 高血压,3) 高血脂,4) 一种或多种相关于 IGT 或 IFG 或 II 型糖尿病诊断的第 1 程度。可通过计算 HOMA-IR 记分而在这些个体中确定胰岛素抵抗。对于本发明目的而言,胰岛素抵抗定义为其中个体具有 > 4.0 的 HOMA-IR 记分或大于对进行葡萄糖及胰岛素测试的实验室所定义的正常值上限的 HOMA-IR 记分的临床病症。

[0154] 术语“II 型糖尿病”定义为其中受试者具有大于 125mg/dL (6.94mmol/L) 的空腹血糖或血清葡萄糖浓度的病症。血糖值的测量为常规医学分析中的标准方法。若进行葡萄糖耐量试验,则在空腹摄取 75g 葡萄糖之后 2 小时糖尿病患者的血糖含量将超过 200mg 葡萄糖/dl 血浆 (11.1mmol/L)。在葡萄糖耐量试验中,在禁食 10-12 小时后向所测试的患者口服给予 75g 葡萄糖,且在摄取葡萄糖之前即刻并在摄取后 1 及 2 小时记录血糖含量。在健康受试者中,血糖含量在摄取葡萄糖之前将介于每 dl 血浆 60 至 110mg 之间,在摄取葡萄糖 1 小时后小于 200mg/dL 且在 2 小时后小于 140mg/dL 。若在 2 小时后该值介于 140 至 200mg 之间,则将其视为异常葡萄糖耐量。

[0155] 术语“II 型糖尿病晚期”包括具有第二药物失效、胰岛素疗法适应症及发展成微血

管及大血管并发症（例如糖尿病性肾病或冠心病（CHD））的患者。

[0156] 术语“HbA1c”是指血红素 B 链的非酶糖化产物。其测定为本领域技术人员公知的。在监测糖尿病的治疗中，HbA1c 值格外重要。因为它的产生基本上取决于血糖含量及红细胞寿命，所以在“血糖记忆”意义上的 HbA1c 反映先前 4-6 周的平均血糖含量。其中 HbA1c 值一直由强化糖尿病治疗良好调节的糖尿病患者（即样品中总血红蛋白 < 6.5%）受到明显更好地保护以免受糖尿病微血管病变。例如，二甲双胍自身在糖尿病患者中的 HbA1c 值上达到 1.0-1.5% 级别的平均改善。此 HbA1c 值的减小并不足以在所有糖尿病患者中达到 < 6.5% 且优选 < 6% 的 HbA1c 的所要目标范围。

[0157] “代谢综合征”，也称作“综合症 X”（当用于代谢病背景中），也称作“代谢病综合征”，为主要特征在于具有胰岛素抵抗的复合综合征（Laaksonen DE 等人，Am J Epidemiol 2002;156:1070-7）。根据 ATP III/NCEP 准则（Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285: 2486-2497），当呈现三种或更多种下列风险因素时诊断为代谢综合征：

[0158] 1. 腹部肥胖，其定义为腰围在男性中 > 40 英寸或 102cm 及在女性中 > 35 英寸或 94cm；或对于日本种族或日本患者而言，其定义为腰围在男性中 ≥ 85cm 及在女性中 ≥ 90cm；

[0159] 2. 甘油三酯：≥ 150mg/dL；

[0160] 3. 男性中 HDL-胆固醇 < 40mg/dL；

[0161] 4. 血压 ≥ 130/85mm Hg (SBP ≥ 130 或 DBP ≥ 85)；

[0162] 5. 空腹血糖 ≥ 110mg/dL。

[0163] NCEP 定义已得到验证（Laaksonen DE 等人，Am J Epidemiol (2002) 156: 1070-7）。血液中的甘油三酯及 HDL 胆固醇也可通过医学分析中的标准方法测定且例如公开于 Thomas L (编者)：“Labor und Diagnose”，TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000 中。

[0164] 根据常用定义，若收缩压 (SBP) 超过 140mm Hg 的值且舒张压 (DBP) 超过 90mm Hg 的值，则诊断有高血压。若患者患有明显糖尿病，则当前建议收缩压降低至低于 130mm Hg 且舒张压降低至低于 80mm Hg 的程度。

[0165] 术语“治疗”包括对已形成所述病症（尤其是显性形式的病症）的患者的治疗性治疗。治疗性治疗可为症状治疗以便减轻特定适应症的症状，或病因治疗以便逆转或部分地逆转适应症的病状或中止或减慢疾病的发展。因此，本发明的组合物及方法可用于例如一段时期内的治疗性治疗以及长期治疗。

[0166] 术语“预防性治疗”、“预防治疗”及“预防”可互换使用且包含治疗处于形成上文所提及的病症风险的患者，从而降低该风险。

[0167] 发明详述

[0168] 本发明的各方面，尤其是药物组合物、方法及用途，涉及如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂。

[0169] 根据本发明，应当理解，以上所列举的 SGLT2 抑制剂的定义也包含其可药用盐、其

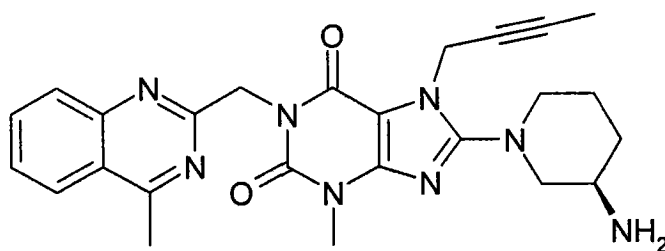
水合物、其溶剂合物及多晶型。优选的 SGLT2 抑制剂为如 W02008/002824 中所述的达帕氟嗪,包括其晶型,该专利全部在此引入作为参考。另一优选的 SGLT2 抑制剂为莱莫氟嗪,包括依碳酸莱莫氟嗪。

[0170] 本发明的各方面,尤其是药物组合物、方法及用途,涉及如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂或其前药或其可药用盐。

[0171] 优选的 DPP IV 抑制剂为任一或所有以下化合物及其可药用盐:

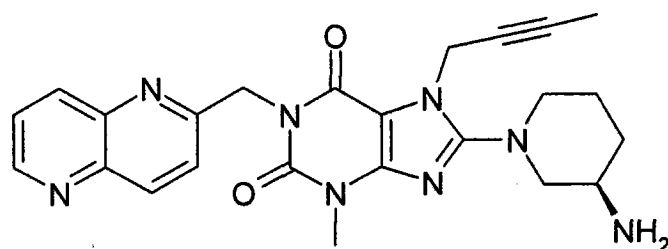
[0172] (A):1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参考 W0 2004/018468,实施例 2(142)):

[0173]



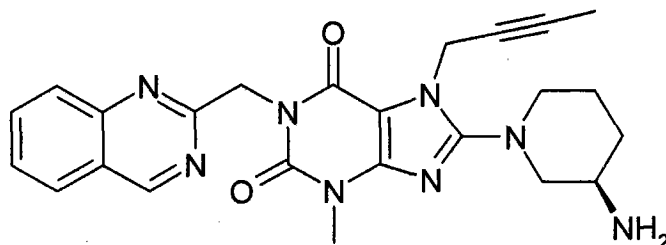
[0174] (B):1-[[[1,5]二氮杂萘-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参考 W0 2004/018468,实施例 2(252)):

[0175]



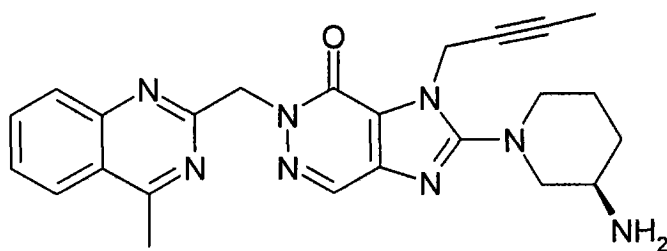
[0176] (C):1-[(喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤(参考 W0 2004/018468,实施例 2(80)):

[0177]



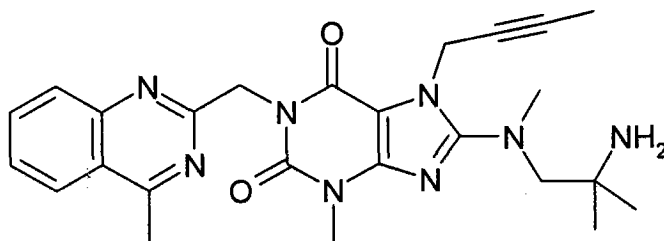
[0178] (D):2-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-3-(丁-2-炔基)-5-(4-甲基-喹唑啉-2-基甲基)-3,5-二氢-咪唑并[4,5-d]哒嗪-4-酮(参考 W0 2004/050658,实施例 136):

[0179]



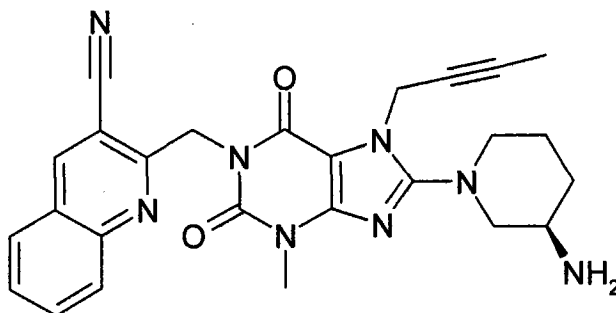
[0180] (E) : 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(2-氨基-2-甲基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤 (参考 WO 2006/029769, 实施例 2(1)) :

[0181]



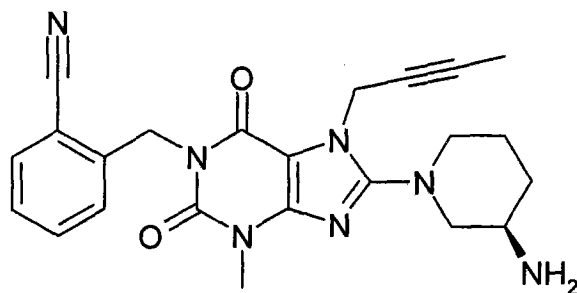
[0182] (F) : 1-[(3-氰基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参考 WO 2005/085246, 实施例 1(30)) :

[0183]



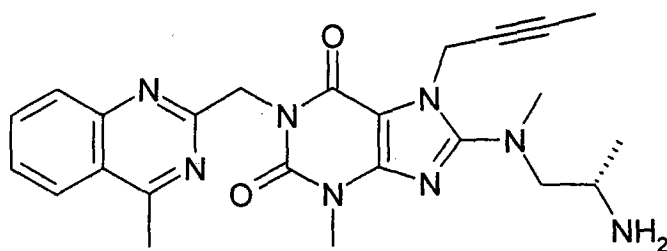
[0184] (G) : 1-(2-氰基-苯基)-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参考 WO 2005/085246, 实施例 1(39)) :

[0185]



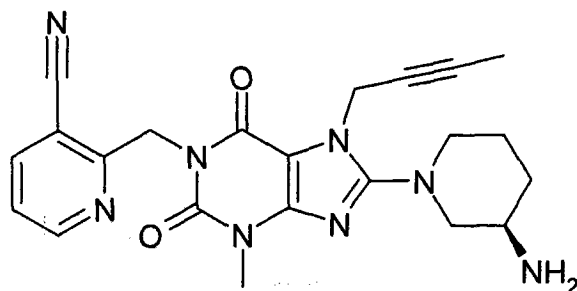
[0186] (H) : 1-[(4-甲基-喹啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[(S)-(2-氨基-丙基)-甲基氨基]-黄嘌呤 (参考 WO 2006/029769, 实施例 2(4)) :

[0187]



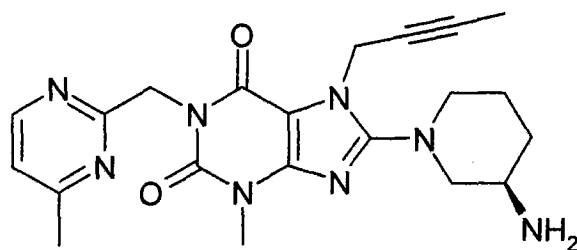
[0188] (I) : 1-[(3-氰基-吡啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参考 WO 2005/085246, 实施例 1(52)) :

[0189]



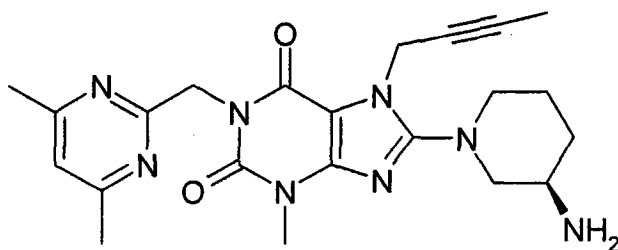
[0190] (J) : 1-[(4-甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参考 WO 2005/085246, 实施例 1(81)) :

[0191]



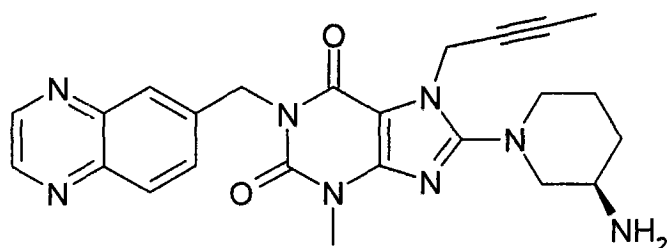
[0192] (K) : 1-[(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参考 WO 2005/085246, 实施例 1(82)) :

[0193]



[0194] (L) : 1-[(喹啉-6-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤 (参考 WO 2005/085246, 实施例 1(83)) :

[0195]



[0196] 这些DPP IV抑制剂,由于其既具有出人意料的效力及持久作用还具有有利的药理学特性、受体选择性及有利的副作用状况,或当与其它医药活性物质组合时产生意外的治疗优点或改良,因此不同于在结构上类似的DPP IV抑制剂。它们的制备公开于所提及的公开案中。

[0197] 根据本发明,应当理解,以上所列举的DPP IV抑制剂的定义也包含其可药用盐以及其水合物、溶剂合物及多晶型物。

[0198] 本发明的药物组合物、方法及用途最优选地涉及选自表1中的组合。

[0199] 表1

[0200]

序号	SGLT2 抑制剂的化合物序号	DPP IV 抑制剂
1	(1)	(A)
2	(1)	(B)
3	(1)	(C)
4	(1)	(D)
5	(1)	(E)
6	(1)	(F)
7	(1)	(G)
8	(1)	(H)
9	(1)	(I)
10	(1)	(J)
11	(1)	(K)
12	(1)	(L)
13	(2)	(A)
14	(2)	(B)
15	(2)	(C)
16	(2)	(D)
17	(2)	(E)

序号	SGLT2 抑制剂的化合物序号	DPP IV 抑制剂
18	(2)	(F)
19	(2)	(G)
20	(2)	(H)
21	(2)	(I)
22	(2)	(J)
23	(2)	(K)
24	(2)	(L)
25	(3)	(A)
26	(3)	(B)
27	(3)	(C)
28	(3)	(D)
29	(3)	(E)
30	(3)	(F)
31	(3)	(G)
32	(3)	(H)
33	(3)	(I)
34	(3)	(J)
35	(3)	(K)
36	(3)	(L)
37	(4)	(A)
38	(4)	(B)
39	(4)	(C)

序号	SGLT2 抑制剂的化合物序号	DPP IV 抑制剂
40	(4)	(D)
41	(4)	(E)
42	(4)	(F)
43	(4)	(G)
44	(4)	(H)
45	(4)	(I)
46	(4)	(J)
47	(4)	(K)
48	(4)	(L)
49	(5)	(A)
50	(5)	(B)
51	(5)	(C)
52	(5)	(D)
53	(5)	(E)
54	(5)	(F)
55	(5)	(G)
56	(5)	(H)
57	(5)	(I)
58	(5)	(J)
59	(5)	(K)
60	(5)	(L)
61	(6)	(A)

序号	SGLT2 抑制剂的化合物序号	DPP IV 抑制剂
62	(6)	(B)
63	(6)	(C)
64	(6)	(D)
65	(6)	(E)
66	(6)	(F)
67	(6)	(G)
68	(6)	(H)
69	(6)	(I)
70	(6)	(J)
71	(6)	(K)
72	(6)	(L)
73	(7)	(A)
74	(7)	(B)
75	(7)	(C)
76	(7)	(D)
77	(7)	(E)
78	(7)	(F)
79	(7)	(G)
80	(7)	(H)
81	(7)	(I)
82	(7)	(J)
83	(7)	(K)

序号	SGLT2 抑制剂的化合物序号	DPP IV 抑制剂
84	(7)	(L)
85	(8)	(A)
86	(8)	(B)
87	(8)	(C)
88	(8)	(D)
89	(8)	(E)
90	(8)	(F)
91	(8)	(G)
92	(8)	(H)
93	(8)	(I)
94	(8)	(J)
95	(8)	(K)
96	(8)	(L)
97	(9)	(A)
98	(9)	(B)
99	(9)	(C)
100	(9)	(D)
101	(9)	(E)
102	(9)	(F)
103	(9)	(G)
104	(9)	(H)
105	(9)	(I)

序号	SGLT2 抑制剂的化合物序号	DPP IV 抑制剂
106	(9)	(J)
107	(9)	(K)
108	(9)	(L)

[0201]

[0202]

[0203]

[0204] 在表 1 中所列的本发明的第 1-108 号组合中,重点是第 1 号、第 13 号、第 25 号、第 37 号、第 49 号、第 61 号、第 73 号、第 85 号及第 97 号组合,尤其第 1 号及第 13 号组合。

[0205] 与使用 SGLT2 抑制剂或 DPP IV 抑制剂的单一疗法相比,尤其在如下文所述的患者中,本发明的 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合使血糖控制得到显著改善。对患者(尤其如下文所述的患者)使用单一疗法,通过给药高于某最高剂量的上述药物通常无法进一步显著改善血糖控制。另外,考虑到潜在的副作用,使用最高剂量的长期治疗为不当的。因此,经由使用 SGLT2 抑制剂或 DPP IV 抑制剂的单一疗法无法使所有患者达成完全血糖控制。在此类患者中,糖尿病会继续发展且会出现糖尿病并发症,如大血管并发症。与相应的单一疗法相比,本发明的药物组合物和方法使更多数量的患者的 HbA1c 值降低至所需目标范围,例如<7%且优选<6.5%。

[0206] 另外,本发明的 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合使 SGLT2 抑制剂或 DPP IV 抑制剂或两种活性成分的剂量降低。剂量降低有益于患者,否则该患者会遭受使用更高剂量的 SGLT2 抑制剂或 DPP IV 抑制剂的单一疗法中的潜在的副作用。因此,本发明的药物组合物和方法显示出更小的副作用,从而使得该疗法更加耐受,并且改善了患者的治疗顺应性。

[0207] 使用本发明的 DPP IV 抑制剂的单一疗法并不独立于患者的胰岛素分泌能力或胰岛素敏感性。另一方面,给药本发明的 SGLT2 抑制剂的治疗不依赖于患者的胰岛素分泌能力或胰岛素敏感性。因此,不依赖于优势胰岛素含量或胰岛素抵抗和/或高胰岛素血症的任何患者均可得益于使用本发明的 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合的疗法。由于组合或交替给药 SGLT2 抑制剂,因此不依赖于其优势胰岛素含量或其胰岛素抵抗或高胰岛素血症的这些患者仍可用 DPP IV 抑制剂治疗。

[0208] 本发明的 DPP IV 抑制剂通过增加活性 GLP-1 含量而能够使患者的高血糖素分泌减少。从而限制肝葡萄糖产生。此外,由 DPP IV 抑制剂产生的升高的活性 GLP-1 含量对 β -细胞再生及新生具有有益作用。DPP IV 抑制剂的所有这些特征使得与 SGLT 2 抑制剂的组合非常有用且在治疗上相辅相成。

[0209] 当本发明涉及需要治疗或预防的患者时,其主要涉及人类的治疗及预防,但该药物组合物亦可相应地用于哺乳动物的兽药中。

[0210] 如上所述,通过给药本发明的药物组合物且尤其考虑到其中 SGLT2 抑制剂的高 SGLT2 抑制活性,过量的血糖通过患者的尿液排泄出来,因此不可能造成体重增加或甚至会造成体重降低。因此,根据本发明的治疗或预防有利地在需要该治疗或预防的那些患者或

其中禁忌体重增加的那些个体中是合适的,所述需要该治疗或预防的那些患者经诊断患有的一种或多种选自下列的病症:超重、I 类肥胖、II 类肥胖、III 类肥胖、内脏肥胖及腹部肥胖。

[0211] 本发明药物组合物以及尤其其中的 SGLT2 抑制剂在血糖控制方面,尤其对降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 (HbA1c) 方面显示出非常好的功效。通过给药本发明的药物组合物, HbA1c 的降低优选达到等于或大于优选 0.5%, 甚至优选等于或大于 1.0%, 且该降低尤其在 1.0% 至 1.5% 的范围内。

[0212] 此外,本发明方法和 / 或用途有利地适用于那些显示一种、两种或更多种以下病症的患者:

[0213] (a) 空腹血糖或血清葡萄糖浓度大于 110mg/dL, 尤其大于 125mg/dL;

[0214] (b) 餐后血糖等于或大于 140mg/dL;

[0215] (c) HbA1c 值等于或大于 6.5%, 尤其等于或大于 8.0%。

[0216] 本发明也公开了药物组合物用于在患有 II 型糖尿病或显示糖尿病前期的第一征兆的患者中改善血糖控制的用途。因此,本发明亦包括糖尿病预防。因此,如果在出现上述糖尿病前期的一种症状时,尽快使用本发明的药物组合物用于改善血糖控制,则明显 II 型糖尿病的发作可得到延缓或预防。

[0217] 此外,本发明的药物组合物尤其适于治疗具有胰岛素依赖性的患者,即经胰岛素或胰岛素衍生物或胰岛素替代物或包含胰岛素或其衍生物或替代物的制剂治疗或者即将经其治疗或需要其治疗的患者。这些患者包括 II 型糖尿病患者及 I 型糖尿病患者。

[0218] 已经发现通过使用本发明的药物组合物,即使在具有不足的血糖控制的那些患者中,尤其在虽然经抗糖尿病药物治疗,例如虽然经最大耐受剂量的二甲双胍或 SGLT2 抑制剂 (尤其本发明的 SGLT2 抑制剂) 或 DPP IV 抑制剂 (尤其本发明的 DPP IV 抑制剂) 的口服单一疗法治疗仍具有不足的血糖控制的那些患者中,可达到血糖控制的改善。对于二甲双胍的最大耐受剂量为例如 850mg 每日三次或其任何等效量。对于本发明的 DPP IV 抑制剂,尤其对于化合物 (A) (1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤),最大耐受剂量为例如 10mg 每日一次或其任何等效剂量。

[0219] 在本发明的范围内,术语“不足血糖控制”指其中患者表现出 HbA1c 值大于 6.5%, 尤其大于 8% 的病状。

[0220] 因此,本发明的优选实施方案提供在有此需要的经诊断患有葡萄糖耐量降低 (IGT)、空腹血糖受损 (IFG)、患有胰岛素抵抗、患有代谢综合征和 / 或患有 2 型或 I 型糖尿病的患者中改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c 的方法,其特征在于组合或交替给药如上下文所定义的 SGLT2 抑制剂与如上下文所定义的 DPP IV 抑制剂。

[0221] 通过给药本发明的 SGLT2 抑制剂来降低血糖浓度是非胰岛素依赖性的。因此,本发明的药物组合物尤其适于治疗经诊断患有的一种或多种以下病症的患者:

[0222] - 胰岛素抵抗、

[0223] - 高胰岛素血症、

[0224] - 糖尿病前期、

[0225] - II 型糖尿病,尤其患有 II 型糖尿病晚期,

[0226] -I 型糖尿病。

[0227] 此外,本发明的药物组合物尤其适于治疗经诊断患有的一种或多种以下病症的患者:

[0228] (a) 肥胖(包括 I、II 和 / 或 III 类肥胖)、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖,

[0229] (b) 甘油三酯血液含量 $\geq 150\text{mg/dL}$,

[0230] (c) HDL-胆固醇血液含量在女性患者中 $< 40\text{mg/dL}$ 且在男性患者中 $< 50\text{mg/dL}$,

[0231] (d) 收缩压 $\geq 130\text{mm Hg}$ 且舒张压 $\geq 85\text{mm Hg}$,

[0232] (e) 空腹血糖含量 $\geq 110\text{mg/dL}$ 。

[0233] 认为经诊断患有葡萄糖耐量降低(IGT)、空腹血糖受损(IFG)、患有胰岛素抵抗和 / 或患有代谢综合征的患者具有发展为心血管疾病(如心肌梗塞、冠心病、心功能不全、血栓栓塞事件)的风险增加。本发明的血糖控制可导致心血管风险降低。

[0234] 本发明的药物组合物(尤其由于其中的 SGLT2 抑制剂)显示出良好的安全性。因此,本发明的治疗或预防在另一抗糖尿病药物(如二甲双胍)的单一治疗受到禁忌和 / 或对治疗剂量的这些药物不耐受的那些患者中是有利可行的。尤其本发明的治疗或预防在表现出或患有增加的一种或多种下列病症的风险的那些患者或怀孕或哺乳期间的女性患者中是有利可行的,所述病症包括:肾功能不全或肾疾病、心脏疾病、心力衰竭、肝脏疾病、肺部疾病、代谢状态和 / 或乳酸性酸中毒危险。

[0235] 此外,已发现给药本发明的药物组合物没有低血糖风险或风险很低。因此,本发明的治疗或预防在那些显示或具有较高的低血糖风险的患者中亦是有利可行的。

[0236] 本发明的药物组合物尤其适于上下文所述的疾病和 / 或病症的长期治疗或预防,尤其适于患有 II 型糖尿病的患者们的长期血糖控制。

[0237] 上下文中所用术语“长期”指在长于 12 周,优选长于 25 周,甚至更优选长于 1 年的时期内的患者中治疗或给药。

[0238] 因此,本发明的特别优选的实施方案提供用于治疗,优选为口服治疗的方法,其用于在 II 型糖尿病患者中,特别是在 II 型糖尿病晚期患者中,尤其在另外经诊断患有超重、肥胖(包括 I 类、II 类和 / 或 III 类肥胖)、内脏肥胖和 / 或腹部肥胖的患者中改善,特别是长期改善血糖控制。

[0239] 当 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂组合给药(例如同时)时,以及当其在单独制剂中交替(例如依次)给药时,都观测到上述作用。

[0240] 应当理解,待给药于患者的以及在本发明的治疗或预防中使用所需的本发明的药物组合物的量将随着给药途径、需要治疗或预防的病状的性质及严重程度、患者的年龄、体重及情况、伴行药物而变化,且最终将由主治医师决定。然而,一般而言,本发明的 SGLT2 抑制剂及 DPP IV 抑制剂为以通过其组合或交替给药以足以在待治疗的患者中改善血糖控制的量包括于药物组合物或剂型中。

[0241] 下文将阐述本发明的药物组合物和方法及用途中所用的 SGLT2 抑制剂和 DPP IV 抑制剂的量的优选范围。这些范围指对成人患者而言每天所给药的量,且可针对每天给药 2、3、4 或更多次以及针对其它给药途径以及针对患者年龄而相应的调整。

[0242] 在本发明范围内,该药物组合物优选口服给药。亦可采用其它给药形式且公开于下文中。优选地,包含 SGLT2 抑制剂的剂型口服给药。DPP IV 抑制剂的给药途径为口服给

药或通常为公知的途径给药。

[0243] 一般而言,在本发明药物组合物及方法中的 SGLT2 抑制剂的量优选介于使用该 SGLT2 抑制剂的单一疗法通常所建议量的 1/5 至 1/1 之间。有利地,本发明的组合疗法使用低于在单一疗法或常规疗法中单个 SGLT2 抑制剂或单个 DPP IV 抑制剂的剂量,由此避免在那些药物用作单一疗法时所出现的可能的毒性和不利的副作用。

[0244] 对于人类,例如约 70 千克体重的人类, SGLT2 抑制剂的量优选在每日 0.5mg 至 1000mg,甚至更优选每日 5mg 至 500mg 范围内。对于达帕氟嗪,优选范围为 1mg 至 50mg,优选 2mg 至 30mg,甚至更优选 1mg 至 10mg 或 5mg 至 20mg。因此,特定剂量强度(例如,对于片剂或胶囊而言)为例如 2.5mg、5mg、10mg 或 20mg,每日一次。对于赛利氟嗪及依碳酸赛利氟嗪,优选范围为 10mg 至 500mg。因此,特定剂量强度(例如,对于片剂或胶囊而言)为例如 50mg、125mg、250mg 或 500mg,每日 1 次、2 次或 3 次。对于莱莫氟嗪及依碳酸莱莫氟嗪,优选范围为 10mg 至 500mg,优选 50mg 至 200mg 或 100mg 至 400mg。因此,特定剂量强度(例如,对于片剂或胶囊而言)为例如 50mg、125mg、200mg、250mg、400mg 或 500mg,每日 1 次、2 次或 3 次。优选口服给药。因此,药物组合物可包含上文所提及的量。

[0245] 一般而言,本发明的药物组合物及方法中的 DPP IV 抑制剂的量优选介于使用该 DPP IV 抑制剂的单一疗法通常所建议量的 1/5 至 1/1 之间。

[0246] 通常,本文中所提及的 DPP IV 抑制剂当静脉给药时所需的剂量为 0.1mg 至 10mg,优选 0.25mg 至 5mg,且当口服给药时所需的剂量为 0.5mg 至 100mg,优选 2.5mg 至 50mg 或 0.5mg 至 10mg,更优选 2.5mg 至 10mg 或 1mg 至 5mg,在各种情况下每日 1 至 4 次。因此,化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤)当口服给药时所需的剂量为每位患者每日 0.5mg 至 10mg,优选每位患者每日 2.5mg 至 10mg(更优选每位患者每日 5mg 至 10mg)或每位患者每日 1mg 至 5mg。

[0247] 用包含本文中所提及的 DPP IV 抑制剂的药物组合物制备的剂型含有 0.1-100mg 剂量范围内的活性成分。特定剂量为 0.5mg、1mg、2.5mg、5mg 及 10mg。因此,化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤)的特定剂量强度为 0.5mg、1mg、2.5mg、5mg 及 10mg,其更特定剂量强度为 1mg、2.5mg 及 5mg。

[0248] 本发明的药物组合物中的 SGLT2 抑制剂及 DPP IV 抑制剂的量对应于如上文所提供的相应剂量范围。举例而言,药物组合物包含 1mg 至 50mg、优选 2mg 至 10mg 量的化合物(1)及 0.5mg 至 10mg 量的化合物(A)(1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤)。

[0249] 在本发明的方法及用途中, SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂组合或交替给药。术语“组合给药(administration in combination)”是指在相同时间(即同时地)或基本上在相同时间给药两种活性成分。术语“交替给药(administration in alternation)”是指首先给药第一活性成分且在一段时间后给药第二活性成分,即依次给药两种活性成分。该时间段可介于 30 分钟至 12 小时之间。组合或交替给药可每天实施一次、两次、三次或四次。

[0250] 对于将 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂组合给药,两种活性成分可以以单一剂型(例如以片剂或胶囊)存在,或每一活性成分可以以单独剂型(例如以两种不同或相同剂

型)存在。

[0251] 对于其交替给药,每一活性成分以单独剂型(例如以两种不同或相同剂型)存在。

[0252] 因此,本发明的药物组合物可以作为包含 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的单一剂型以及作为其中一种剂型包含 SGLT2 抑制剂且另一剂型包含 DPP IV 抑制剂的单独剂型存在。

[0253] 可能出现以下情形:其中一种活性成分不得不比另一种(例如)需要每天给药一次的活性成分更经常给药(例如每天两次)。因此术语“组合或交替给药”亦包括其中首先组合或交替给药两种活性成分,且在一段时间后仅再次给药一种活性成分的给药方案,或反之亦然。

[0254] 因此,本发明亦包括以独立剂型存在的药物组合物,其中一种剂型包含 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂且另一种剂型包含 SGLT2 抑制剂或 DPP IV 抑制剂。

[0255] 以单独或多剂型,优选以试剂盒的形式存在的药物组合物可用于组合疗法以灵活适应患者的个体治疗需要。

[0256] 优选的试剂盒包括

[0257] (a) 含有包含 SGLT2 抑制剂及至少一种可药用载体的剂型的第一容器;及

[0258] (b) 含有包含 DPP IV 抑制剂及至少一种可药用载体的剂型的第二容器。

[0259] 本发明的另一方面为制品,其包含以本发明单独剂型存在的药物组合物及包含这些单独剂型要组合或交替给药的说明的标签或包装插页。

[0260] 本发明的另一方面为制品,其包含药剂(其包含本发明的 SGLT2 抑制剂)及标签或包装插页(其包含该药剂可能或要与包含本发明的 DPP IV 抑制剂的药剂组合或交替给药的说明)。

[0261] 本发明的另一方面为制品,其包含药剂(其包含本发明的 DPP IV 抑制剂)及标签或包装插页(其包含该药剂可能或要与包含本发明的 SGLT2 抑制剂的药剂组合或交替给药的说明)。

[0262] 本发明药物组合物的所需剂量可方便地以每天一次或以合适的间隔给药的分隔剂量形式(例如每天两次、三次或多次剂量)存在。

[0263] 药物组合物可经配制用于以液体或固体形式或以适于通过吸入或吹入来给药的形式口服、经直肠、经鼻、局部(包括含服及舌下)、经皮、经阴道或胃肠外(包括肌内、皮下及静脉内)给药。优选口服给药。在适当时,制剂可便利地以分散剂量单位形式存在且可以药剂学领域中公知的方法加以制备。所有方法均包括下述步骤,使活性成分与一种或多种可药用载体,如液体载体或精细粉碎的固体载体或两者混合,且接着视需要将产物成形为所需制剂。

[0264] 药物组合物可配制成片剂、颗粒剂、微粒剂、粉剂、胶囊、小胶囊(caplets)、软胶囊、丸剂、口服溶液、糖浆、干糖浆、咀嚼片剂、含片、泡腾片、滴剂、悬浮液、速溶片剂、口服快速分散片剂等的形式。

[0265] 药物组合物和剂型优选包含一种或多种可药用载体,其必须在与制剂的其他成分相容且对其接受者无害的方面上是“可接受”的。

[0266] 适于口服给药的药物组合物可便利地以下列形式存在:分散单位形式,例如胶囊,包括软明胶胶囊、扁胶囊或片剂,其各自含有预定量的活性成分;粉剂或颗粒形式;溶液、

悬浮液或乳液形式,例如糖浆、酏剂或自乳化递药系统 (SEDDS)。活性成份亦可以大丸剂 (bolus)、药糖剂或糊剂形式存在。用于口服给药的片剂及胶囊可含有常规的赋形剂,如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或湿润剂。可根据本领域中公知的方法包衣片剂。口服液体制剂可呈例如水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂形式,或可以以无水产品形式存在,在使用前与水或其他合适溶媒重构。这些液体制剂可含有常规的添加剂,如悬浮剂、乳化剂、非水性溶媒 (其可包括食用油) 或防腐剂。

[0267] 本发明的药物组合物也可被配制用于胃肠外给药 (例如通过注射,例如快速推注或连续输注) 且可以单位剂量形式在添加有防腐剂的安瓿、预填充注射器、小体积输注或在多次剂量容器中存在。组合物可采取如油性或水性溶媒中的悬浮液、溶液或乳液形式,且可含有如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂的配制剂。或者,活性成份可以为通过无菌固体的无菌分离或通过从溶液中冻干而获得的粉末形式,在使用前与合适的溶媒 (例如无菌无热原水) 重构。

[0268] 适于其中载体为固体的直肠给药的药物组合物最优选是以单位剂量栓剂形式存在。适宜的载体包括可可油及本领域中通常使用的其他材料,且栓剂可便利地通过将活性化合物与经软化或熔融的载体混合随后于模具中冷却并成形而形成。

[0269] 与仅包含两种活性成分之一的药物组合物及方法相比,本发明药物组合物及方法显示出了治疗及预防上文所述的那些疾病和病症的有利效果。有利效果可见于 (例如) 功效、剂量强度、剂量频率、药效学特性、药代动力学特性、更少副作用等方面。

[0270] 可药用载体的实例为本领域技术人员所公知的。

[0271] 本发明的 SGLT2 抑制剂的制备方法对于本领域的技术人员而言是已知的。优选方法例如公开于如“发明背景”章节中所引用的文献及专利申请中。

[0272] 本发明的 DPP IV 抑制剂的合成方法对于本领域的技术人员而言是已知的。本发明的 DPP IV 抑制剂可有利地使用如文献中所述的合成方法制备。因此,例如,式 (I) 的嘌呤衍生物可按以下专利所述获得: WO 2002/068420、WO 2004/018468、WO 2005/085246、WO 2006/029769 或 WO 2006/048427,其公开内容在此引入作为参考。式 (II) 的嘌呤衍生物可按例如 WO2004/050658 或 WO 2005/110999 中所述获得,其公开内容在此引入作为参考。式 (III) 和 (IV) 的嘌呤衍生物可按例如 WO 2006/068163、WO 2007/071738 或 WO2008/017670 中所述获得,其公开内容在此引入作为参考。上文具体提及的那些 DPP IV 抑制剂的制备与其结合所提及的文件在此公开。特定 DPP IV 抑制剂的多晶型晶体变体和制剂分别公开于 WO 2007/054201 及 WO2007/128724 中,其公开内容在此引入作为参考。

[0273] DPP IV 抑制剂可以可药用盐的形式存在。可药用盐例如包括如与盐酸、硫酸及磷酸的无机酸形成的盐;如与草酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸及谷氨酸的有机羧酸形成的盐;及如与甲磺酸及对甲苯磺酸的有机磺酸形成的盐。可通过在溶剂及分解器中以合适的量及比例混合化合物与酸来形成这些盐。这些盐也可通过阳离子或阴离子交换而从其他盐形式而获得。

[0274] SGLT2 抑制剂和 / 或 DPP IV 抑制剂或其可药用盐可以以溶剂合物 (如水合物或醇加合物) 的形式存在。

[0275] 在本发明范围的上述组合和方法中任一项可通过本领域中已知的动物模型予以测试。在下文中阐述适于评价本发明药物组合物及方法的药理相关特性的体内实验:

[0276] 本发明的药物组合物和方法可在遗传性高胰岛素血症或糖尿病动物（如 db/db 小鼠、ob/ob 小鼠、Zucker Fatty (fa/fa) 大鼠或 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠）中进行测试。此外，可在患有实验方法诱导的糖尿病且经链脲霉素 (streptozotocin) 预治疗的动物（如 Han Wistar 或 Sprague Dawley 大鼠）中测试。

[0277] 在对上文所述的动物模型的口服葡萄糖耐受性测试中，可在将 SGLT2 抑制剂及 DPP IV 抑制剂单独及组合单次给药之后测试本发明的组合对血糖控制的作用。过夜禁食动物口服葡萄糖激发 (challenge) 后，跟踪血糖随时间的变化过程。与各单一疗法相比，如通过峰值葡萄糖浓度的降低或葡萄糖 AUC 的降低所测量，本发明的组合使葡萄糖波动 (glucose excursion) 显著改善。此外，在 SGLT2 抑制剂和 DPP IV 抑制剂单独及组合多次给药于上述动物模型中后，可通过测量血液中的 HbA1c 值从而确定血糖控制效果。与各单一疗法相比，本发明的组合显著地降低了 HbA1c。

[0278] SGLT2 抑制剂或 DPP-IV 抑制剂或两种活性成分的可能的剂量降低可通过在上述动物模型中通过较低剂量的组合和单一疗法的血糖控制效果予以测试。与安慰剂治疗相比，较低剂量的本发明的组合能显著地改善血糖控制，然而较低剂量的单一疗法则不能。

[0279] 在上文所述的动物模型中所进行的口服葡萄糖耐受性测试中，单次给药后，本发明的治疗对胰岛素显示出的改善的不依赖性。过夜禁食动物葡萄糖激发之后，跟踪血浆胰岛素随时间的变化过程。与单独 DPP IV 抑制剂相比，SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合在更低血糖波动 (blood glucose excursion) 下显示出更低胰岛素峰值浓度或胰岛素 AUC。

[0280] 单次或多次给药后，本发明的治疗引起的活性 GLP-1 含量的增加可通过测量处于空腹或餐后状态的上文所述的动物模型的血浆中的含量来确定。同样，在相同条件下可测量血浆中高血糖素含量的降低。与单独 SGLT2 抑制剂相比，SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合显示出更高的活性 GLP-1 浓度及更低的高血糖素浓度。

[0281] 与单独 SGLT2 抑制剂相比，本发明的 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合对 β -细胞再生和新生的优异作用可通过下列方法确定：对上文所述的动物模型多次给药之后，通过测量胰腺胰岛素含量的增加，或通过对胰腺切片进行免疫组化染色之后经形态测量分析法测量 β -细胞群的增加，或通过测量孤立胰岛中的葡萄糖激发的胰岛素分泌的增加。

[0282] 以下实例旨在示例性地说明本发明，而非限制本发明。

[0283] 药理学实施例

[0284] 以下实施例显示了本发明的 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合与各自单一疗法相比对血糖控制的有益效果。所有涉及使用实验室动物的实验方案皆经联邦伦理委员会 (Ethics Committee) 审查且经政府当局批准。根据此实施例，对体重约 200g 的过夜空腹雄性 Sprague Dawley 大鼠 (Cr1 :CD(SD)) 进行口服葡萄糖耐受性测试。通过尾部放血获得给药前血样。血糖用血糖计测量，且随机分组动物用于血糖测量（每组 $n = 5$ ）。随后，各组接受单次口服给药单独的溶媒（含有 0.015% Polysorbate 80 的 0.5% 羟乙基纤维素水溶液）或含有 SGLT2 抑制剂或 DPP IV 抑制剂的溶媒或 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合。给药化合物之后 30 分钟，动物接受口服葡萄糖负荷 (2g/kg)。葡萄糖激发之后第 30 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟，测量尾部血液中的血糖。葡萄糖波动通过计算反应性葡萄糖 AUC 来量化。数据以平均值 $\pm$ S.E.M. 表示。通过 Student's t -检验进行统计比较。

[0285] 结果显示于下图 1 中。“化合物 A”为 DPP IV 抑制剂 1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基)甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-黄嘌呤,且以 1mg/kg 的剂量给药。达帕氟嗪为 SGLT2 抑制剂且以 0.3mg/kg 的剂量给药。在组合中,将 DPP IV 抑制剂及达帕氟嗪以与相应单一疗法中的剂量相同剂量一起给药。相对于对照的 P 值通过柱上方的符号表示。该组合相对于单一疗法的 P 值表示于图下方 (* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$)。在这些非糖尿病动物中,DPP IV 抑制剂使葡萄糖波动降低 25%,且达帕氟嗪使葡萄糖波动降低 31%。在口服葡萄糖耐受性测试中,此组合使葡萄糖波动降低 44%,且相对于各单一疗法,此葡萄糖 AUC 降低具有统计学意义。

[0286] 制剂实施例

[0287] 以下可以以类似于本领域公知的方法获得的制剂的实施例,其用以更全面地示例性地说明本发明,而非将其限定于这些实施例的内容。术语“活性物质”表示本发明的一种或多种化合物,即表示本发明的 SGLT2 抑制剂或本发明的 DPP IV 抑制剂或所述 SGLT2 抑制剂与 DPP IV 抑制剂的组合,例如,其选自列于表 1 中的组合 1 至 108。DPP IV 抑制剂的其它适宜的制剂可为申请 WO 2007/128724 中所公开的那些制剂,其公开内容全部在此引入作为参考。

[0288] 实施例 1 :每 10ml 含有 75mg 活性物质的无水安瓿

[0289] 组成 :

[0290]	活性物质	75.0mg
[0291]	甘露糖醇	50.0mg
[0292]	注射用水	添加至 10.0ml

[0293] 制备 :

[0294] 将活性物质及甘露糖醇溶于水中。封装之后,将溶液冷冻干燥。为制备即用溶液,将产物溶于注射用水中。

[0295] 实施例 2 :每 2ml 含有 35mg 活性物质的无水安瓿

[0296] 组成 :

[0297]	活性物质	35.0mg
[0298]	甘露糖醇	100.0mg
[0299]	注射用水	添加至 2.0ml

[0300] 制备 :

[0301] 将活性物质及甘露糖醇溶于水中。封装之后,将溶液冷冻干燥。为制备即用溶液,将产物溶于注射用水中。

[0302] 实施例 3 :含有 50mg 活性物质的片剂

[0303] 组成 :

[0304]	(1) 活性物质	50.0mg
[0305]	(2) 乳糖	98.0mg
[0306]	(3) 玉米淀粉	50.0mg
[0307]	(4) 聚乙烯基吡咯烷酮	15.0mg
[0308]	(5) 硬脂酸镁	<u>2.0mg</u>
[0309]		215.0mg

[0310] 制备：

[0311] 将(1)、(2)及(3)混合在一起且用(4)的水溶液制粒。将(5)添加至经干燥的颗粒物质中。将此混合物压制成具有双平面、在两面磨光且在一面具有分割凹口的片剂。

[0312] 片剂直径：9mm。

[0313] 实施例 4：含有 350mg 活性物质的片剂

[0314] 制备：

[0315] (1) 活性物质 350.0mg

[0316] (2) 乳糖 136.0mg

[0317] (3) 玉米淀粉 80.0mg

[0318] (4) 聚乙烯基吡咯烷酮 30.0mg

[0319] (5) 硬脂酸镁 4.0mg

[0320] 600.0mg

[0321] 将(1)、(2)及(3)混合在一起且用(4)的水溶液制粒。将(5)添加至经干燥的颗粒物质中。将此混合物压制成具有双平面、在两面磨光且在一面具有分割凹口的片剂。

[0322] 片剂直径：12mm。

[0323] 实施例 5：含有 50mg 活性物质的胶囊

[0324] 组成：

[0325] (1) 活性物质 50.0mg

[0326] (2) 干燥玉米淀粉 58.0mg

[0327] (3) 粉末状乳糖 50.0mg

[0328] (4) 硬脂酸镁 2.0mg

[0329] 160.0mg

[0330] 制备：

[0331] 将(1)与(3)一起研制。在剧烈混合下，将该研制品添加至(2)与(4)的混合物中。在胶囊填充机中将此粉末混合物装填于 3 号硬明胶胶囊中。

[0332] 实施例 6：含有 350mg 活性物质的胶囊

[0333] 组成：

[0334] (1) 活性物质 350.0mg

[0335] (2) 干燥玉米淀粉 46.0mg

[0336] (3) 粉末状乳糖 30.0mg

[0337] (4) 硬脂酸镁 4.0mg

[0338] 430.0mg

[0339] 制备：

[0340] 将(1)与(3)一起研制。在剧烈混合下，将此研制品添加至(2)与(4)的混合物中。在胶囊填充机中将此粉末混合物装填于 0 号硬明胶胶囊中。

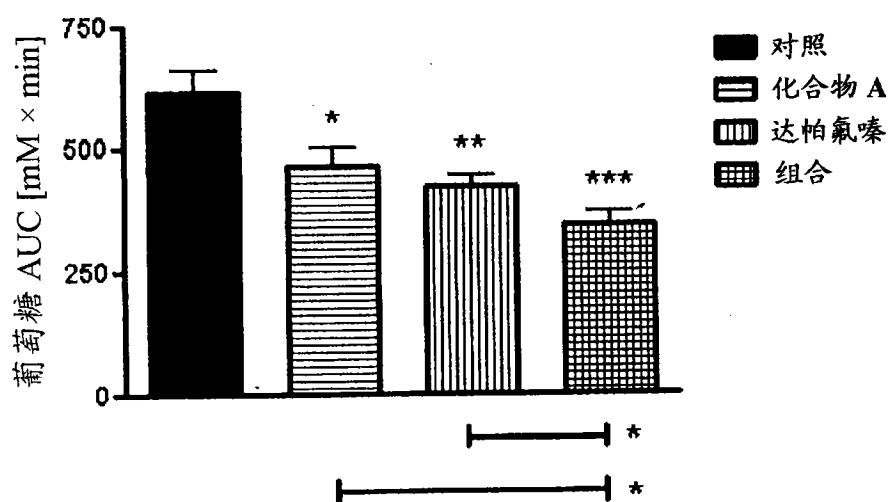


图 1