



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652147 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 24

(21) 申请号 200880011164. 7 *A61K 31/047* (2006. 01)
(22) 申请日 2008. 04. 03 *A61K 31/40* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/496* (2006. 01)
097079/2007 2007. 04. 03 JP *A61K 31/54* (2006. 01)
60/907, 471 2007. 04. 03 US *A61K 31/7004* (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 31/702* (2006. 01)
2009. 09. 30 *A61P 3/04* (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据 *A61P 3/10* (2006. 01)
PCT/JP2008/056678 2008. 04. 03 *A61P 43/00* (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据
W02008/120813 JA 2008. 10. 09
(73) 专利权人 田边三菱制药株式会社
地址 日本大阪府
(72) 发明人 盐谷正治 石原知美 松下千亚纪
(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所 (普通合伙) 11277
代理人 刘新宇 李茂家
(51) Int. Cl.
A61K 45/06 (2006. 01)

审查员 张溪

权利要求书1页 说明书23页 附图5页

(54) 发明名称
二肽基肽酶 IV 抑制化合物和甜味剂的并用

(57) 摘要

本发明提供一种可发挥优异的抗肥胖效果 (体重减少效果和 / 或体脂肪减少效果) 的新型治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用。由二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂组合而成的药物组合物、以及其在药物制造中的应用。此外, 一种肥胖的治疗或预防方法, 其特征在于, 对具有肥胖症状的患者, 给予有效量的 (a) 二肽基肽酶 IV 抑制化合物和 (b) 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂。

1. 将二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的非糖质系甜味剂并用在制备用于体重减少或体脂肪减少的药物中的应用,所述非糖质系甜味剂为安赛蜜 K。

2. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,该药物是用于减少具有肥胖症状的患者的体重或减少其体脂肪的药物。

3. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,该药物是用于减少具有 II 型糖尿病和肥胖症状的患者的体重或减少其体脂肪的药物。

4. 根据权利要求 1 所述的应用,其中,该药物包括用于同时、分别、依次或者连续地使用的组合制剂。

5. 一种用于体重减少或体脂肪减少的药物组合物,其特征在于含有二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的非糖质系甜味剂,所述非糖质系甜味剂为安赛蜜 K。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述组合物是用于减少具有肥胖症状的患者的体重或减少其体脂肪的药物。

7. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述组合物是用于减少具有 II 型糖尿病和肥胖症状的患者的体重或减少其体脂肪的药物。

8. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其中所述组合物包括用于同时、分别、依次或者连续地使用的组合制剂。

二肽基肽酶 IV 抑制化合物和甜味剂的并用

技术领域

[0001] 本发明涉及用于减少体重 (reduction of body weight)、减少体脂肪 (reduction of body fat mass)、和 / 或治疗或预防肥胖的方法、用于上述方法的药物组合物、以及它们的应用。

[0002] 更详细而言,本发明涉及并用了 (1) 二肽基肽酶 IV 抑制化合物和 (2) 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂的、用于减少体重、减少体脂肪、和 / 或治疗或预防肥胖的方法、药物组合物、以及它们的应用。

背景技术

[0003] 肥胖在现代社会中成为很大的社会问题,但现有的肥胖治疗药 (奥利司他 (Orlistat)、右芬氟拉明 (Dexfenfluramine)、西布曲明 (sibutramine)、芬特明 (phentermine) 等) 的效果不一定充分,还存在有副作用的问题。

[0004] 肥胖由于其自身、或者由于与其它疾病的关系,会引起很多健康上的问题。作为与肥胖相关且会威胁生命的疾病,可以举出高血压、II 型糖尿病、血浆胰岛素浓度上升、胰岛素抵抗性、血脂异常症、高脂血症、动脉硬化症、心脏病等。

[0005] 这些之中,II 型糖尿病与肥胖之间存在密切的关系。

[0006] 作为 II 型糖尿病的诱因,可以举出胰脏胰岛素分泌障碍和胰岛素抵抗性,肥胖时,脂肪组织肥大时,脂肪细胞的胰岛素受体数目减少,此外,由于从脂肪细胞分泌 TNF- α 等引起胰岛素抵抗性的细胞因子的功能亢进等,引起胰岛素抵抗性。

[0007] 因此,对于 II 型糖尿病患者和患该病风险高的人来说,肥胖的预防是很重要的,此外对于并发肥胖的 II 型糖尿病患者,强烈要求改善肥胖。

[0008] 另一方面,二肽基肽酶 IV (DPP4) 是从多肽链的 N 末端特异性水解 Xaa-Pro 或 Xaa-Ala (Xaa 可以是任意氨基酸) 这类二肽的 1 种丝氨酸蛋白酶。

[0009] 此外, GLP-1 (胰高血糖素样肽 1) 是主要具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用的肽类激素,主要在餐后由小肠下部分泌,并在胰脏发挥作用。DPP4 水解该 GLP-1,使其失活,同时产生发挥 GLP-1 受体拮抗剂作用的肽。

[0010] 抑制 DPP4 的酶活性的化合物 (DPP4 抑制化合物),通过其抑制作用,提高内源性 GLP-1 的作用,从而提高葡萄糖依赖性胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion),发挥降血糖作用,同时改善受损的糖耐量 (impaired glucose tolerance)。

[0011] 因此,考虑到 DPP4 抑制化合物对于糖尿病等的预防和治疗是有用的,正在开发很多 DPP4 抑制化合物以作为糖尿病 (尤其是 II 型糖尿病) 的治疗药。

[0012] (Augustyns et al., Expert Opin. Ther. Patents, 2003, 13 :499-510 ;

[0013] Campbell, Ann. Pharmacother., 2007, 41 :51-60)

[0014] GLP-1 的类似物也作为糖尿病的治疗药正在被开发。此外,有报告暗示 GLP-1 具有摄食抑制作用,关于 GLP-1 的类似物,还发现有报告称,在通过人进行的临床试验中获得了抗肥胖效果。

- [0015] (Zander et al., Lancet, 2002, 359 :824-830 ;
- [0016] Iltz JL et al., Clin Ther., 2006, 28(5) :652-65 ;
- [0017] Mack et al., Int. J. Obes. 2006, 30(9) :1332-40 ;
- [0018] DeFronzo et al., Diabetes Care. 2005, 28(5) :1092-100)
- [0019] 虽然 DPP4 抑制化合物也被期待在治疗或预防肥胖等中的效果,但迄今为止,还没有发现通过 DPP4 抑制化合物的单独给予,而获得显著的抗肥胖效果的临床前或临床的报告。
- [0020] 关于糖类,已知的有以下内容。
- [0021] 已知 GLP-1 的水平由于各种糖类而上升。此外已知通过给予几种糖类,可抑制体重增加。
- [0022] 例如,Shima 等的文献 (Acta Endocrinologica, 1990, 123 :464-470) 中公开了 :通过给予 D- 葡萄糖、D- 半乳糖、麦芽糖、蔗糖、麦芽糖醇等糖类,血中的 GLP-1 水平上升。
- [0023] Tokunaga 等的文献 (J. Nutri. Sci. Vitaminol., 1986, 32 :111-121) 和日本特公昭 62-60369 中公开了 :通过对大鼠给予低聚果糖 (fructooligosaccharide),可观察到抑制体重增加。
- [0024] 此外, Cani 等的文献中公开 :通过将低聚果糖 (Oligofructose) (Raftilose ;葡萄糖基-(果糖基)n-果糖和(果糖基)m-果糖的混合物 ;平均聚合度 4.5) 给予大鼠或小鼠,血中和肠内的 GLP-1 浓度增加,糖负荷时的血糖水平降低,高脂肪食负荷大鼠还获得了体重减少的效果,等。
- [0025] (Cani 等, British Journal of Nutrition, 2004, 92 :521-526 ;
- [0026] Cani 等, Obesity, 2005, 13 :1000-1007 ;
- [0027] Cani 等, Journal of Endocrinology, 2005, 185 :457-465 ;
- [0028] Cani 等, Diabetes, 2006, 55 :1484-1490 ;W02005/36990)。
- [0029] 此外,日本特开平 6-65080 中公开了一种含有 L- 阿拉伯糖、D- 木糖等的防止肥胖用保健食品,公开了通过给予 L- 阿拉伯糖,抑制了小鼠体重的增加。
- [0030] 此外,日本特开平 10-290681 中公开了一种以低聚木糖作为有效成分的抗肥胖和 / 或体脂肪减少剂等。
- [0031] 但是,关于为了抗肥胖而组合使用 DPP4 抑制化合物和糖类等甜味剂,尚未已知。
- [0032] 专利文献 1 :日本特公昭 62-60369
- [0033] 专利文献 2 :日本特开平 6-65080
- [0034] 专利文献 3 :日本特开平 10-290681
- [0035] 专利文献 4 :W02005/36990
- [0036] 非专利文献 1 :Augustyns 等, Expert Opin. Ther. Patents, 2003, 13 :499-510
- [0037] 非专利文献 2 :Campbell, Ann. Pharmacother., 2007, 41 :51-60
- [0038] 非专利文献 3 :Zander 等, Lancet, 2002, 359 :824-830
- [0039] 非专利文献 4 :Iltz JL 等, Clin Ther., 2006, 28(5) :652-65
- [0040] 非专利文献 5 :Mack 等, Int. J. Obes., 2006, 30(9) :1332-40
- [0041] 非专利文献 6 :DeFronzo 等, Diabetes Care. 2005, 28(5) :1092-100
- [0042] 非专利文献 7 :Shima 等, Acta Endocrinologica, 1990, 123 :464-470

- [0043] 非专利文献 8 :Tokunaga 等, J. Nutri. Sci. Vitaminol., 1986, 32 :111-121
- [0044] 非专利文献 9 :Cani 等, British Journal of Nutrition, 2004, 92 :521-526
- [0045] 非专利文献 10 :Cani 等, Obesity, 2005, 13 :1000-1007
- [0046] 非专利文献 11 :Cani 等, Journal of Endocrinology, 2005, 185 :457-465
- [0047] 非专利文献 12 :Cani 等, Diabetes, 2006, 55 :1484-1490

发明内容

[0048] 发明要解决的问题

[0049] 本发明提供一种可发挥优异的抗肥胖效果(体重减少(减量)效果和/或体脂肪减少效果)的新型的治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用。

[0050] 此外,本发明提供一种在发挥上述那样的优异效果的同时,还可对糖尿病发挥治疗或预防效果(降血糖作用等)的方法、药物组合物、以及它们的应用。

[0051] 用于解决问题的方案

[0052] 本发明人等进行了深入研究,结果发现,通过将具有促进内源性 GLP-1 分泌作用的甜味剂与 DPP4 抑制化合物组合使用,能够获得优异的抗肥胖效果(体重减少(减量)效果和/或体脂肪减少效果),从而完成了本发明。

[0053] 即,本发明是由二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂组合而成的药物组合物。

[0054] 此外,本发明是一种药物组合物,其特征在于,其含有二肽基肽酶 IV 抑制化合物,且与具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂并用。

[0055] 此外,本发明是一种治疗或预防肥胖的方法,其特征在于,对具有肥胖症状的患者给予有效量的(a)二肽基肽酶 IV 抑制化合物和(b)具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂。作为本发明的一个实施方式,(a)的给予以与(b)的给予同时、或在(b)的给予前、或在(b)的给予之后的任一种方式进行。

[0056] 进而,本发明包含一种配合物在药物制造中的应用,该配合物为二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂的配合物。

[0057] 此外,本发明包含一种商品包装物,其同时包含作为有效成分的二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂、以及指示书,所述指示书是为了治疗或预防肥胖而同时、分别或连续地使用上述有效成分的指示书。

[0058] 发明的效果

[0059] 通过本发明的药物组合物、治疗或预防方法、或应用,在具有肥胖症状的患者中,能够获得优异的抗肥胖效果(体重减少效果和/或体脂肪减少效果)。

[0060] 此外,通过本发明,能够同时获得上述那样优异的效果、和对糖尿病的治疗或预防效果(降血糖作用等)。因此,本发明的药物组合物、治疗或预防方法、或应用,对于同时具有肥胖症状和糖尿病(尤其是 II 型糖尿病)症状的患者是特别有用的。

附图说明

[0061] 图 1 表示对 DPP4 缺陷大鼠(F344/DuCr1Cr1j)给予低聚果糖时,对其带来的血浆中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验的结果。-▲-表示低聚果糖 6g/kg 经口给予

组、-●-表示作为对照而给予纯化水的组(均为 $n=6$),示出上述各组的血浆中活化型 GLP-1 浓度(平均值 $\pm$ 标准误差(SEM))的经时变化。(*: $p<0.05$,**: $p<0.01$,表示根据邓恩多重比较法(Dunn multiple comparisons)与对照组的差异具有显著性。)

[0062] 图2表示对C57BL/6J小鼠给予DPP4抑制化合物(化合物A)和低聚果糖时,对其带来的血浆中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验的结果。-○-表示作为对照而只给予纯化水的组、-●-表示只经口给予DPP4抑制化合物(化合物A)10mg/kg的组、-△-表示只经口给予低聚果糖6g/kg的组、-▲-表示经口给予DPP4抑制化合物(化合物A)10mg/kg和低聚果糖6g/kg的组(均为 $n=5$),示出上述各组中的血浆中活化型 GLP-1 浓度(平均值 $\pm$ 标准误差(SEM))的经时变化。(*: $p<0.05$,**: $p<0.01$,表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。)

[0063] 图3表示对高脂肪食负荷C57BL/6J小鼠中混食给药DPP4抑制化合物(化合物A)和低聚果糖时,对其带来的体重减少作用进行试验的结果。-○-表示没有进行高脂肪食负荷的正常小鼠的组、-●-表示作为对照而只负荷高脂肪食的组、-△-表示对高脂肪食负荷小鼠只混食给药DPP4抑制化合物(化合物A)10mg/100g的组、-▽-表示对高脂肪食负荷小鼠只经口给予低聚果糖10w/w%的组、-▼-表示对高脂肪食负荷小鼠混食给药DPP4抑制化合物(化合物A)10mg/100g和低聚果糖10w/w%两者的组(均为 $n=9\sim10$),示出上述各组中的体重(平均值 $\pm$ 标准误差(SEM))的经日变化。(*: $p<0.05$,**: $p<0.01$,表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。)

[0064] 图4a表示对C57BL/6J小鼠给予D-甘露糖醇和DPP4抑制化合物(化合物A'、西他列汀(Sitagliptin)或阿格列汀(Alogliptin))时,对其带来的血浆中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验的结果。-○-表示只经口给予D-甘露糖醇3g/kg的组、-●-表示经口给予D-甘露糖醇3g/kg和DPP4抑制化合物(化合物A')10mg/kg的组、-▲-表示经口给予D-甘露糖醇3g/kg和DPP4抑制化合物(西他列汀)10mg/kg的组、-▼-表示经口给予D-甘露糖醇3g/kg和DPP4抑制化合物(阿格列汀)10mg/kg的组(均为 $n=5$),示出上述各组中的血浆中活化型 GLP-1 浓度(平均值 $\pm$ 标准误差(SEM))的经时变化。(*: $p<0.05$,**: $p<0.01$,表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。)

[0065] 图4b表示对C57BL/6J小鼠给予蜜二糖和DPP4抑制化合物(化合物A'、西他列汀或阿格列汀)时,对其带来的血浆中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验的结果。-○-表示只经口给予蜜二糖6g/kg的组、-●-表示经口给予蜜二糖6g/kg和DPP4抑制化合物(化合物A')10mg/kg的组、-▲-表示经口给予蜜二糖6g/kg和DPP4抑制化合物(西他列汀)10mg/kg的组、-▼-表示经口给予蜜二糖6g/kg和DPP4抑制化合物(阿格列汀)10mg/kg的组(均为 $n=5$),示出上述各组中的血浆中活化型 GLP-1 浓度(平均值 $\pm$ 标准误差(SEM))的经时变化。(*: $p<0.05$,**: $p<0.01$,表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。)

[0066] 图4c表示对C57BL/6J小鼠给予安赛蜜(Acesulfame K)和DPP4抑制化合物(化合物A'、西他列汀、维格列汀(Vildagliptin)、沙格列汀(Saxagliptin)或化合物B)时,对其带来的血浆中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验的结果。-○-表示只经口给予安赛蜜3g/kg的组、-●-表示经口给予安赛蜜3g/kg和DPP4抑制化合物(化合物A')10mg/kg的组、-■-表示经口给予安赛蜜3g/kg和DPP4抑制化合物(西他列汀)10mg/kg的组、

- ▼ -表示经口给予安赛蜜 3g/kg 和 DPP4 抑制化合物（维格列汀）10mg/kg 的组、- ▽ -表示经口给予安赛蜜 3g/kg 和 DPP4 抑制化合物（沙格列汀）10mg/kg 的组、- ▲ -表示经口给予安赛蜜 3g/kg 和 DPP4 抑制化合物（化合物 B）10mg/kg 的组（均为 $n = 5$ ），示出上述各组中的血浆中活化型 GLP-1 浓度（平均值 $\pm$ 标准误差（SEM））的经时变化。（* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, 表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。）

[0067] 图 5a 表示对高脂肪食负荷的 C57BL/6J 小鼠中混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）和 D- 甘露糖醇时，对其带来的体重减少作用进行试验的结果。- ● - 表示作为对照而只负荷高脂肪食的组、- ○ - 表示对高脂肪食负荷小鼠只混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）10mg/100g 的组、- ◇ - 表示对高脂肪食负荷小鼠只经口给予 D- 甘露糖醇 5w/w% 的组、- ◆ - 表示对高脂肪食负荷小鼠混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）10mg/100g 和 D- 甘露糖醇 5w/w% 的两者的组（均为 $n = 9$ ），示出上述各组中的体重（平均值 $\pm$ 标准误差（SEM））的经日变化。（* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, 表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。）

[0068] 图 5b 表示对高脂肪食负荷的 C57BL/6J 小鼠中混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）和蜜二糖时，对其带来的体重减少作用进行试验的结果。- ● - 表示作为对照而只负荷高脂肪食的组、- ○ - 表示对高脂肪食负荷小鼠只混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）10mg/100g 的组、- △ - 表示对高脂肪食负荷小鼠只经口给予蜜二糖 5w/w% 的组、- ▲ - 表示对高脂肪食负荷小鼠混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）10mg/100g 和蜜二糖 w/w5% 两者的组（均为 $n = 9$ ），示出上述各组中的体重（平均值 $\pm$ 标准误差（SEM））的经日变化。（* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, 表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。）

[0069] 图 5c 表示对高脂肪食负荷的 C57BL/6J 小鼠中混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）和安赛蜜时，对其带来的体重减少作用进行试验的结果。- ● - 表示作为对照而只负荷高脂肪食的组、- ○ - 表示对高脂肪食负荷小鼠只混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）10mg/100g 的组、- ▽ - 表示对高脂肪食负荷小鼠只经口给予安赛蜜 5w/w% 的组、- ▼ - 表示对高脂肪食负荷小鼠混食给药 DPP4 抑制化合物（化合物 A'）10mg/100g 和安赛蜜 5w/w% 两者的组（均为 $n = 9$ ），示出上述各组中的体重（平均值 $\pm$ 标准误差（SEM））的经日变化。（* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, 表示根据邓恩多重比较法与对照组的差异具有显著性。）

具体实施方式

[0070] 本发明中，作为二肽基肽酶 IV 抑制化合物，通常可以使用具有直接作用于二肽基肽酶 IV，并抑制该酶活性的能力的化合物。该化合物可以是肽类或非肽类中的任意一种，但优选非肽类的物质。作为抑制形式，例如可以举出竞争性抑制、非竞争性抑制、反竞争性抑制和混合型抑制。

[0071] 二肽基肽酶 IV 抑制化合物是众所周知的，例如以下的公报中公开了各种化合物。作为本发明中使用的二肽基肽酶 IV 抑制化合物，可以适当使用这些之中公开的化合物，但不限于这些化合物。

[0072] 田边制药 W02002/30891 和与此相对应的美国专利 US6849622；

[0073] 田边制药 W02002/30890 和与此相对应的美国专利 US7138397；

[0074] Ferring W01995/15309、W02001/40180、W02001/81304、W02001/81337、W02003/00250、W02003/35057；

[0075] Probiodrug AG W01997/40832、EP1082314、W01999/61431、W02003/015775；

[0076] Novartis W01998/19998、W02000/34241、W02001/96295、US6107317、US6110949、US6172081；

[0077] GSK W02003/002531、W02003/002530、W02003/002553；

[0078] BMS W02001/68603、W02002/83128、W02005/012249；

[0079] Merck W02002/76450、W02003/004498；

[0080] Syrrrx W02005/026148、W02005/030751、W02005/095381、W02004/087053、W02004/103993；

[0081] 三菱ウエルファーマ W02002/14271、US7060722、US7074794、W02003/24942、日本特开 2002-265439、日本特开 2005-170792、W02006/88129；

[0082] 大正制药 W02004/020407；

[0083] 山之内制药 W02004/009544；

[0084] 协和发酵 W02002/051836；

[0085] 杏林制药 W02005/075421、W02005/077900、W02005/082847；

[0086] Alantos W02006/116157；

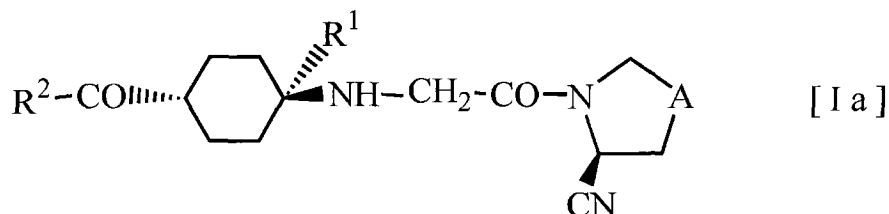
[0087] Glenmark W02006/090244、W02005/075426；

[0088] 三和化学研究所 W02004/067509；

[0089] LG lifescience W02005/037828、W02006/104356。

[0090] 作为优选的二肽基肽酶 IV 抑制化合物，例如可以举出美国专利 US6, 849, 622 中公开的用通式 (Ia) 表示的化合物或其药理学上可接受的盐：

[0091]



[0092] (式中，A 表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S}-$ ，

[0093] R^1 表示氢原子、低级烷基、羟基低级烷基或低级烷氧基低级烷基，

[0094] R^2 表示 (1) 可以取代的环式基团，该环式基团部分为 (i) 单环、二环或三环式烃基或 (ii) 单环、二环或三环式杂环基；或者 (2) 可以取代的氨基。)

[0095] 这些之中，更具体而言，例如可以举出：

[0096] (2S)-2-氰基-1-[反式-4-(二甲基氨基羰基)环己基氨基]乙酰基吡咯烷；

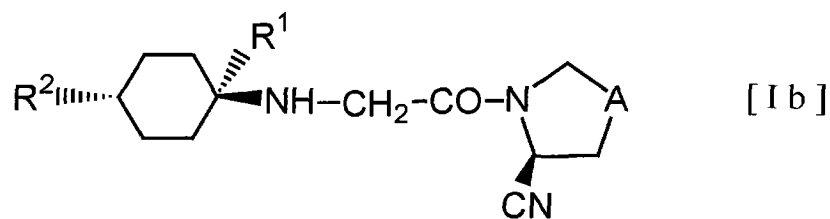
[0097] (2S)-2-氰基-1-[反式-4-(吗啉代羰基)环己基氨基]乙酰基吡咯烷；和

[0098] (2S)-2-氰基-1-[反式-4-(4-乙酰基哌嗪-1-基-羰基)环己基氨基]乙酰基吡咯烷；等，

[0099] 以及它们在药理学上可接受的盐。

[0100] 此外，作为优选的二肽基肽酶 IV 抑制化合物，可以举出美国专利 US7, 138, 397 中公开的用通式 (Ib) 表示的化合物或其药理学上可接受的盐：

[0101]



[0102] (式中,

[0103] A 表示 $-\text{CH}_2-$,[0104] R^1 表示 H、低级烷基、羟基低级烷基、或低级烷氧基低级烷基,[0105] R^2 表示可以取代的哌嗪基。),

[0106] 这些之中,更具体而言,例如可以举出:

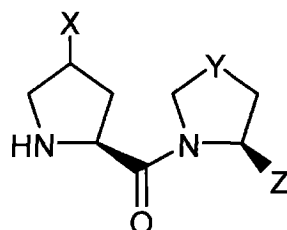
[0107] (2S)-2-氰基-1-[反式-4-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-1-甲基-r-1-环己基氨基]乙酰基吡咯烷;和

[0108] (2S)-2-氰基-1-[反式-4-(4-丙酰基-1-哌嗪基)-1-甲基-r-1-环己基氨基]乙酰基吡咯烷;等,

[0109] 以及它们在药理学上可接受的盐。

[0110] 此外,作为优选的二肽基肽酶 IV 抑制化合物,可以举出美国专利 US7,074,794 中公开的用下述通式表示的 L-脯氨酸衍生物或其药理学上可接受的盐:

[0111]



[0112] (式中,

[0113] X 表示 $-\text{NR}^1\text{R}^2$,[0114] (R^1 、 R^2 可以相同或不同,分别独立地表示环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基,或者相互结合而形成可以分别含有 1~2 个氮原子或氧原子的杂环,也可以在该杂环上进一步缩合可以具有取代基的芳香环,此外,该杂环也可以是螺环。);[0115] $-\text{NR}^3\text{COR}^4$,[0116] (R^3 、 R^4 可以相同或不同,分别独立地表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳烯基、杂芳基或杂芳基烷基。);[0117] $-\text{NR}^5\text{CONR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$,[0118] (R^5 、 R^6 、 R^7 可以相同或不同,分别独立地表示氢原子、烷基、酰基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,或者 R^6 、 R^7 相互结合而形成可以分别含有 1~2 个氮原子或氧原子的杂环,或者进一步在该杂环上缩合可以具有取代基的芳香环。);[0119] $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$,[0120] (R^8 、 R^9 可以相同或不同,分别独立地表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。);或[0121] $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{OCOR}^{11}$

[0122] (R^{10} 、 R^{11} 分别表示氢原子、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。)。

[0123] Y 表示 CH_2 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ 或 SO_2 。

[0124] Z 表示氢原子或氰基。

[0125] 此外,上述基团中,烷基、芳基、芳基烷基、芳烯基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环也可以分别具有取代基。)。

[0126] 这些之中,更具体而言,例如可以举出 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-5-吡唑基)-1-哌嗪基]-2-吡咯烷基羰基\}-1,3-噻唑烷$ 等、以及它们在药理学上可接受的盐,更优选 W02006/88129 中公开的 3- $\{(2S,4S)-4-[4-(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-哌嗪-1-基]-吡咯烷-2-基-羰基\}噻唑烷$ 以及它们在药理学上可接受的盐。

[0127] 作为参考文献,美国专利 US6,849,622、美国专利 US7,138,397、美国专利 US7,074,794 和 W02006/88129 包含在本发明内。

[0128] 上述或以下中,作为低级烷基(或烷基)、低级烷硫基(或烷硫基)、低级烷磺酰基(或烷基磺酰基)、低级烷氧基(或烷氧基)、低级烷基氨基(或烷基氨基),可以举出碳原子数 1~6 的直链状或支链状物质,尤其是可以举出碳原子数 1~4 的物质。此外,作为低级烷酰基(或烷酰基)、低级烷酰基氨基(或烷酰基氨基),可以举出碳原子数 2~7、尤其是碳原子数 2~5 的直链状或支链状物质。进而,作为卤素原子,可以举出氟、氯、溴或碘。

[0129] 上述或以下中,作为药理学上可接受的盐,例如可以举出盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐或氢溴酸盐等无机酸盐,或醋酸盐、富马酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲基苯磺酸盐或马来酸盐等有机酸盐等。此外,在二肽基肽酶 IV 抑制化合物具有羧基等取代基的情况下,可以举出与碱生成的盐(例如钠盐、钾盐等碱金属盐或钙盐等碱土金属盐)。

[0130] 作为其它优选的二肽基肽酶 IV 抑制化合物,例如可以举出以下这样的化合物。

[0131] 西他列汀(开发编码 MK-0431,出售名 Januvia)或其等价物,即,

[0132] (3R)-3-氨基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮杂双环[4.3.0]壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酮-1

[0133] (英文名:(3R)-3-amino-1-[9-(trifluoromethyl)-1,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-6,8-dien-4-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one)

[0134] 或其药理学上可接受的盐(磷酸盐等)。

[0135] 维格列汀(开发编码 LAF237,出售名 Galvus)或其等价物,即,

[0136] (2S)-1-[2-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基]吡咯烷-2-腈

[0137] (英文名:(2S)-1-[2-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile)

[0138] 或其药理学上可接受的盐。

[0139] 沙格列汀(开发编码 BMS-477118)或其等价物,即,

[0140] (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-1-金刚烷基)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-腈

[0141] (英文名:(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantyl)

acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile)

[0142] 或其药理学上可接受的盐。

[0143] 阿格列汀(开发编码 SYR-322)或其等价物,即,

[0144] 6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-1-(2-氰基苄基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0145] (英文名:6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1-(2-cyanobenzyl)-3-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dione)

[0146] 或其药理学上可接受的盐(苯甲酸盐等)。

[0147] L-苏式-异亮氨酰吡咯烷、L-别-异亮氨酰噻唑烷、L-别-异亮氨酰吡咯烷和它们在药理学上可接受的盐。

[0148] 本发明中与 DPP4 抑制化合物组合使用的甜味剂,是具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂。

[0149] 本申请说明书中“GLP-1 分泌促进作用”是指使血中活化型 GLP-1 水平上升的作用,例如是指在人或非人哺乳类的生物体内,通过经消化道(经口或经肠)给予时与不给予时相比,使血中(血浆中等)的活化型 GLP-1 上升到更高水平的作用。

[0150] 甜味剂可以是糖类和糖质系甜味剂(合成甜味剂等)中的任意一种。

[0151] 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂,优选在人或非人哺乳类的生物体内,通过经消化道(经口或经肠)给予时,基本上不会产生血糖值上升的物质。葡萄糖由于通过其给予会产生显著的血糖值的上升,因此不优选。

[0152] 从所述观点出发,作为具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂,在使用糖类的情况下,优选使用具有非代谢性和/或难消化吸收性的性质的糖类。

[0153] 作为非代谢性和/或难消化吸收性的糖类,包含例如由人或非人哺乳类的生物体无法利用的糖单元构成的糖类。或者,包含如下的糖类,即,具有通过人或非人哺乳类的生物体其自身所具有的消化酶组(小肠粘膜上皮层中存在的消化酶组等(例如蔗糖酶、葡萄糖淀粉酶、异麦芽糖酶、乳糖酶等二糖类水解酶等))难以分解的结构的糖类(例如含有 α -1,4 键和 β -1,4 键以外的类型的键的糖类、具有难以被小肠的二糖类水解酶分解的糖单元的糖类等)。

[0154] 合成甜味剂等糖质系甜味剂大部分是低卡路里的物质,通常不会产生血糖值的上升。

[0155] 作为具有促进 GLP-1 分泌作用的甜味剂(糖类),更具体而言,例如可以优选使用低聚果糖(fructooligosaccharide)(即,包含在 1 个 α -D-吡喃葡萄糖上连接有 2~8 个呋喃果糖基的结构的糖(蔗果三糖、蔗果四糖、蔗果五糖等)所构成的混合物)。

[0156] 此外,可以将作为低聚果糖的构成成分的蔗果三糖(kestose)(葡萄糖-1,2-果糖-1,2-果糖)、蔗果四糖(nistose)(葡萄糖-1,2-果糖-1,2-果糖-1,2-果糖)和蔗果五糖(葡萄糖-1,2-果糖-1,2-果糖-1,2-果糖-1,2-果糖)等以纯净物的形式、即基本上纯的形式使用,而不是以混合物的形式使用。

[0157] 这些均是具有非代谢性和/或难消化吸收性的性质的糖类。

[0158] 或者,作为具有促进 GLP-1 分泌作用的甜味剂(糖类),还可以优选使用木糖(xylose)(尤其是其 D-体)。

[0159] 本说明书中,低聚糖类是指具有由多个单糖(通常 2~9 个、优选 2~6 个)结构

结合而成的结构的糖类或它们的混合物。

[0160] 作为具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂(糖类),除了上述之外,还可以举出以下的糖类(低聚糖类(二~六糖类、低聚糖混合物等)和糖醇类)。

[0161] 二糖类:例如

[0162] 蜜二糖(α -D-吡喃半乳糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0163] 异麦芽糖(α -D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0164] 龙胆二糖(gentiobiose)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0165] 海藻糖(Trehalose)(α -D-吡喃葡萄糖基- α -D-吡喃葡萄糖苷)、

[0166] 异海藻糖(Isotrehalose)(β -D-吡喃葡萄糖基- β -D-吡喃葡萄糖苷)、

[0167] 新海藻糖(Neotrehalose)(β -D-吡喃葡萄糖基- α -D-吡喃葡萄糖苷)、

[0168] 黑曲糖(Nigerose)(α -D-吡喃葡萄糖基-(1→3)-D-葡萄糖)、

[0169] 麦芽酮糖(Maltulose)(α -D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-果糖)、

[0170] 异麦芽酮糖(Isomaltulose)(α -D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-D-果糖)、

[0171] 乳酮糖(Lactulose)(β -D-吡喃半乳糖基-(1→4)-D-果糖)、

[0172] 曲二糖(Kojibiose)(α -D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-D-葡萄糖)、

[0173] 槐糖(Sophorose)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-D-葡萄糖)、

[0174] 海带二糖(Laminarabiose)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→3)-D-葡萄糖)、

[0175] 纤维二糖(Cellobiose)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖)、

[0176] 纤维素二糖酸(Cellobionic acid)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖酸)、

[0177] 半乳糖蔗糖(Galactosucrose)(β -D-呋喃果糖基- α -D-吡喃半乳糖苷;
Fruf(β 2-1 α)Gal)、

[0178] 乳糖胺(LacN)(Lactosamine)(β -D-吡喃半乳糖基-(1→4)-D-葡萄糖胺)、

[0179] 乳糖二胺(Lacto sediamine)(2-氨基-2-脱氧- β -D-吡喃半乳糖基-(1→4)-D-葡萄糖胺)、

[0180] 乳糖酸(Lactobionic acid)(β -D-吡喃半乳糖基-(1→4)-D-葡萄糖酸)、

[0181] 异乳糖(Neolactose)(β -D-吡喃半乳糖基-(1→4)-D-阿卓糖)、

[0182] 樱草糖(Primeverose)(β -D-吡喃木糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0183] 芸香糖(Rutinose)(α -L-吡喃鼠李糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0184] 绵枣儿二糖(Scillabiose)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-L-鼠李糖)、

[0185] 松二糖(Turanose)(α -D-吡喃葡萄糖基-(1→3)-D-果糖)、

[0186] 夹豆二糖(Vicianose)(α -L-吡喃阿拉伯糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0187] 木二糖(2分子木糖以 β -1,4键结合的二糖类)等。

[0188] 三糖类:例如

[0189] 棉籽糖(Raffinose)(半乳糖-1,6-葡萄糖-1,2-果糖;

[0190] β -D-呋喃果糖基- α -D-吡喃半乳糖基-(1→6)- α -D-吡喃葡萄糖苷)、

[0191] 纤维三糖(Cellotriose)(β -D-吡喃葡萄糖基-(1→4)- β -D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖)、

[0192] 马铃薯三糖(Chacotriose)(α -L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-[α -L-吡喃鼠李糖

基-(1→4)]-D-葡萄糖)、

[0193] 龙胆三糖 (Gentianose) (β-D-呋喃果糖基-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-α-D-吡喃葡萄糖苷)、

[0194] 异麦芽三糖 (Isomaltotriose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0195] 异潘糖 (Isopanose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-[α-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)]-D-葡萄糖)、

[0196] 麦芽三糖 (Maltotriose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖)、

[0197] 甘露三糖 (Manninotriose) (α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-D-葡萄糖)、

[0198] 松三糖 (Melezitose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→3)-β-D-呋喃果糖基-α-D-吡喃葡萄糖苷)、

[0199] 潘糖 (Panose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖)、

[0200] 车前糖 (Planteose) (α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-β-D-呋喃果糖基-α-D-吡喃葡萄糖苷)、

[0201] 茄三糖 (Solatriose) (α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-[β-D-吡喃葡萄糖基-(1→3)]-D-半乳糖)、

[0202] 伞形糖 (Umbelliferose) (β-D-呋喃果糖基-α-D-吡喃半乳糖基-(1→2)-α-D-吡喃半乳糖苷) 等。

[0203] 四糖类：

[0204] 水苏糖 (Stachyose) (β-D-呋喃果糖基-α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-α-D-吡喃葡萄糖苷)、

[0205] 石蒜四糖 (Lycotetraose) (β-D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-[β-D-吡喃木糖基-(1→3)]-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-β-D-半乳糖)、

[0206] 麦芽四糖 (Maltotetraose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖) 等。

[0207] 五糖类：例如

[0208] 麦芽五糖 (Maltopentaose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖)、

[0209] 毛蕊花糖 (Verbascose) (β-D-呋喃果糖基-α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-α-D-吡喃半乳糖基-(1→6)-α-D-吡喃葡萄糖苷) 等。

[0210] 六糖类：例如

[0211] 麦芽六糖 (Maltohexaose) (α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-α-D-吡喃葡萄糖基-(1→4)-D-葡萄糖) 等。

[0212] 低聚糖混合物：例如

- [0213] Oligotose(注册商标)(麦芽糖、麦芽三糖等的混合物)、
- [0214] 低聚麦芽糖、
- [0215] 低聚异麦芽糖、
- [0216] 低聚葡萄糖、
- [0217] 甜菜低聚糖 (beet-oligosaccharide)(含有甜菜提取物、棉籽糖)、
- [0218] 低聚半乳糖、
- [0219] 低聚龙胆糖、
- [0220] 低聚黑曲糖、
- [0221] 菊粉低聚糖 (inulo-oligosaccharide)、
- [0222] 低聚乳果糖(以低聚乳果糖(lactosucrose)为主成分的混合物)、
- [0223] 大豆低聚糖、
- [0224] 低聚木糖等。
- [0225] 糖醇类:例如
- [0226] 苏糖醇(尤其是其D体)、
- [0227] 赤藓糖醇、
- [0228] 木糖醇、
- [0229] 阿拉伯糖醇(尤其是其D体)、
- [0230] 核糖醇、
- [0231] 山梨糖醇(sorbitol)(别名:山梨醇(sorbit)或葡萄糖醇(glucitol))、
- [0232] 甘露糖醇(尤其是其D体)、
- [0233] 蒜糖醇、
- [0234] 半乳糖醇(Galactitol)(别名:卫矛醇(Dulcitol))、
- [0235] 艾杜糖醇(尤其是其D体)、
- [0236] 塔罗糖醇(阿卓糖醇)(尤其是其D体)、
- [0237] 乳糖醇(Lactitol)(β -D-吡喃半乳糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-D-葡萄糖醇)、
- [0238] 异麦芽酮糖醇(Palatinit)、
- [0239] 麦芽糖醇(Maltitol)(α -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-D-葡萄糖醇)等。
- [0240] 作为具有GLP-1分泌促进作用的低聚糖类(非代谢性和/或难消化吸收性的物质),例如可以举出具有由多个选自以下的“糖单元组”中的相同或不同的(通常2~9个,优选2~6个)糖单元结合而成的结构的糖类(其中,除去全部糖单元都是D-吡喃葡萄糖的情况。)或者它们的混合物。所述糖类中,可以优选举出包含 α -1,4糖苷键和 β -1,4糖苷键以外的类型的键的糖类。
- [0241] 糖单元组:
- [0242] D-吡喃葡萄糖(葡萄糖);
- [0243] D-呋喃果糖(果糖);
- [0244] 吡喃木糖(木糖);和
- [0245] D-吡喃半乳糖(半乳糖)。
- [0246] 作为具有GLP-1分泌促进作用的糖醇类(非代谢性和/或难消化吸收性的物质),例如可以举出作为碳原子数4~6的醛糖(D-葡萄糖、D-甘露糖、D-赤藓糖、D-半乳糖、

D- 苏糖、L- 苏糖、D- 核糖、D- 阿拉伯糖、D- 木糖、D- 阿洛糖、D- 艾杜糖、D- 塔罗糖等。这些之中,优选 D- 体。) 的还原体的糖醇,或者作为以碳原子数 4 ~ 6 的醛糖作为糖单元的二 ~ 三糖类的还原体的糖醇。

[0247] 作为具有 GLP-1 分泌促进作用的非糖质系的甜味剂,可以使用:

[0248] 安赛蜜 (Acesulfame K (乙酰磺胺酸钾))、

[0249] 三氯蔗糖 (Sucralose)、

[0250] 阿斯巴甜 (具有由苯基丙氨酸的甲基酯和天冬氨酸形成的酰胺键结构的合成甜味剂)、

[0251] 甜菊糖 (stevia) (甜菊苷,甜菊原叶的提取和纯化物) 等。

[0252] 作为本发明中使用的具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂,作为优选的物质,可以举出以下的 (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5)。

[0253] (1) 低聚果糖、蔗果三糖、蔗果四糖或蔗果五糖;

[0254] (2) 木糖 (尤其是 D- 木糖);

[0255] (3) 蜜二糖、棉籽糖、异麦芽糖、木二糖、低聚木糖等低聚糖类;

[0256] (4) 甘露糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、木糖醇等糖醇类;和

[0257] (5) 安赛蜜、三氯蔗糖等非糖质系甜味剂。

[0258] 此外,这些之中,作为更优选的物质,可以举出蜜二糖、甘露糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇等糖类和安赛蜜等非糖质系甜味剂等。

[0259] 此外,这些之中,作为进一步优选的物质,作为糖类可以举出蜜二糖和甘露糖醇,作为非糖质系甜味剂,可以举出安赛蜜。

[0260] 甜味剂 (糖类和糖质系甜味剂) 可以使用液状、粉末状中的任意一种形态。

[0261] 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂,例如可以通过后述的实验例 1 或 2 中记载的方法,确认其 GLP-1 分泌促进作用。

[0262] 在给予 DPP4 抑制化合物的条件下,也可以对各甜味剂的 GLP-1 分泌促进作用进行试验,但如后述的实验例 1 中记载的那样,通过使用 DPP4 缺陷动物,可以更简便地确认 GLP-1 分泌促进作用。

[0263] 已知日本チヤールスリバー公司的 F344 大鼠 (F344/DuCr1Cr1j) 是 DPP4 缺陷大鼠,适合用于这样的试验。

[0264] DPP4 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂的并用方式没有特别限定。

[0265] 例如,可以是将 DPP4 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂两者配合到同一制剂中的配合剂的方式。

[0266] 或者,可以是将 DPP4 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂分别制成制剂,再同时给予这些制剂的方式。

[0267] 或者,还可以是将 DPP4 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂分别制成制剂,再 (以该顺序或相反的顺序) 依次或连续给予这些制剂的方式。

[0268] 本发明中, DPP4 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂,可以分别与适应于给药方法的惰性载体一起使用,作为惯用的药物制剂进行制剂化后使用。作为所述载体,例如可以举出通常药物中可接受的结合剂 (阿拉伯胶、明胶、山梨醇、聚乙烯基吡咯烷酮等)、赋形剂 (乳糖、砂糖、玉米淀粉等)、润滑剂 (硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇等)、崩解剂

(马铃薯淀粉等)等。制成注射剂或点滴剂时,可以使用注射用蒸馏水、生理盐水、葡萄糖水溶液等进行制剂化。

[0269] 制剂的剂型没有特别限定,例如可以使用片剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、溶液、悬浮液、乳液、注射剂、点滴剂等惯用的剂型。

[0270] 此外,也可以制剂化而制成干糖浆、糖浆、咀嚼片、泡腾片等形式。这些剂型之中,优选颗粒剂、散剂、干糖浆、糖浆、咀嚼片、泡腾片。

[0271] 本发明的治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用可以适用于治疗或预防肥胖。此外,本发明的治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用还可以适用于减少体重或减少体脂肪。进而,本发明的治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用还可以适用于减少具有肥胖症状的患者的体重或减少其体脂肪。此外,本发明的治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用可以适用于并发 II 型糖尿病和肥胖症状的患者。此外,本发明的治疗或预防方法、药物组合物、以及它们的应用还可以适用于减少 II 型糖尿病和具有肥胖症状的患者的体重或减少其体脂肪。

[0272] 除了二肽基肽酶 IV 抑制化合物和具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂之外,本发明的药物组合物还可以含有至少 1 种药物上可接受的载体或赋形剂。此外,本发明的药物组合物可以制成用于同时、分别、依次或连续使用的组合制剂。

[0273] 将本发明的药物组合物、和治疗或预防方法应用于药物用途时的给药方法没有特别限定,可以使用通常的经口或非经口的方法(静脉内、肌肉内、皮下、经皮、经鼻、以及经粘膜、经肠等)。

[0274] DPP4 抑制化合物的给药量,可根据作为有效成分的化合物的效力和特性,在对于表现药效而言充分的有效量的范围内适当设定。

[0275] DPP4 抑制化合物的给药量虽然根据给药方法、给予对象(患者等)的年龄、体重、状态而不同,但可设定为通常的给药量,例如在通常每天 0.001 ~ 300mg/kg 体重的范围内设定为适当的量。

[0276] DPP4 抑制化合物的给药量,只要设定为:对于通常在给予后 24 小时内将接受给予的生物体内的二肽基肽酶 IV 的酶活性抑制 30% 以上、优选为 60% 以上、更优选为 90% 以上所需的量即可。

[0277] 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂的给药量,可根据所使用的糖的效力和特性,在对于与 DPP4 抑制化合物组合时表现药效而言充分的有效量的范围内适当设定。

[0278] 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂的给药量,虽然根据给药方法、给予对象(患者等)的年龄、体重、状态而不同,但例如在通常每天 0.001 ~ 5.0g/kg 体重的范围内设定为适当的量。

[0279] 具有 GLP-1 分泌促进作用的甜味剂(尤其是非代谢性和/或难消化吸收性的糖类)在大量给予时,容易出现腹泻等消化道症状。

[0280] 因此,甜味剂的给药量尽量设定为少量,优选只给予对于通过与 DPP4 抑制化合物的组合而表现药效所必要的量。

[0281] 从回避消化道症状的观点出发,非代谢性和/或难消化吸收性的糖类通常设定为 3g/kg 体重以下、优选为 1g/kg 体重以下、更优选为 0.3g/kg 体重以下的范围内。

[0282] 此外,另一方面,从用于表现药效的必要性的观点出发,甜味剂(例如甘露糖醇、

山梨糖醇等)优选设定为 0.01g/kg 体重以上、更优选为 0.03g/kg 体重以上的范围内。

[0283] 此外,甘露糖醇、山梨糖醇等糖类,存在作为惰性载体而用于制剂化的情况,那样以糖类作为惰性载体而与 DPP4 抑制化合物组合使用的情况不包含在本发明中。

[0284] 本发明中,作为 DPP4,可以举出人或非人哺乳类的 DPP4。

[0285] 本发明中,作为药物、药物组合物、以及治疗或预防方法的适用对象,可以举出人或非人哺乳类(特别优选人)。

[0286] 抗肥胖作用(体重减少作用和/或脂肪减少作用),可以通过已知的使用了动物模型的体内试验进行确认。

[0287] 作为所述试验方法,例如可以举出使用了通过高脂肪食负荷而制作的 DIO(diet-induced obesity,营养性肥胖)小鼠、正常大鼠(SD 大鼠)、通过高脂肪食负荷而制作的 DIO(diet-induced obesity)大鼠等的方法(Int. J. Obes., 2006, 30 :1332-1340, Obesity Res., 2005, 13, 1000-1007 等),或者可以举出与它们相同的方法。

[0288] 更详细而言,例如可以与后述实施例 3 中记载的方法同样地实施试验。

[0289] 实施例

[0290] 以下,使用实施例对本发明进行说明,但本发明不限于这些实施例。

[0291] 实施例 1 在 DPP4 缺陷大鼠(F344Ducr1Cr1j)中,甜味剂的 GLP-1 分泌促进作用(血中活化型 GLP-1 水平上升作用):

[0292] (1) 试验方法:

[0293] 试验动物使用雄性 F344Ducr1Cr1j 大鼠(日本チャールスリバー)(使用时 7~10 周龄)。已知 F344Ducr1Cr1j 大鼠是具有自然产生的 DPP4 基因缺陷的系统的的大鼠(Watanabe 等, Experientia, 1987, 43 :400-401)。

[0294] 这些试验动物通过前一晚绝食后,以体重为指标进行分组后使用。对这些动物经口给予待测甜味剂的溶液(或作为对照的纯化水)(10mL/kg),在 0、30、60、180、360 分钟后通过尾部顶端采集血液样品。对这些样品测定血浆中活化型 GLP-1 浓度。

[0295] 如下进行血浆中活化型 GLP-1 浓度的测定。对采集的血液进行离心处理(4℃、3000rpm、10 分钟),采集血浆。血浆中 GLP-1 浓度使用悬浮式蛋白芯片系统(Bio-Plex suspension Array System)(Rat Endocrine LINCoplex kit; LINC0 Research 公司制)、或胰高血糖样肽-1(活性型)ELISA 试剂盒(Glucagon-Like Peptide-1(Active)ELISA KIT)(商品名)(LINC0Research 公司制、活化型 GLP-1 测定试剂盒)进行测定。

[0296] 对测定结果,通过邓恩多重比较(双侧检验)实施甜味剂负荷组和对照组的比较,检验组间差异的显著性。此外,显著性水平(significance level)采用 5%,使用统计分析软件(生物实验数据统计分析系统;EXSAS,株式会社アームシステックス)进行分析。

[0297] (2) 试验结果:

[0298] 对于给予甜味剂的情况和对照,通过上述(1)的方法对血中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验。

[0299] 使用低聚果糖(明治制果(株)制)作为待测甜味剂,经口给予 6g/kg/10mL。作为对照给予纯化水。其结果,给予低聚果糖 6g/kg 的组与对照组相比,给予后 30、60、180、360 分钟后的血浆中活化型 GLP-1 的水平均显著地显示高值。

[0300] 结果示于图 1。

[0301] 此外,使用木糖和木糖醇作为待测甜味剂,它们各经口给予 3 ~ 6g/kg/10mL,同样地进行试验。其结果,给予这些糖类的组与对照组相比,血浆中活化型 GLP-1 的水平显示显著高的值。

[0302] 实施例 2 并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂带来的 GLP-1 分泌促进作用(血中活化型 GLP-1 水平上升作用)(1):

[0303] (1) 试验方法:

[0304] 使用雄性 SD(CD)/Crj 大鼠(日本チャールスリバー)(使用时 6 周龄)或雄性 C57BL/6J 小鼠(日本クレア)(使用时 9 周龄)进行试验。

[0305] 这些试验动物预先以体重为指标进行分组后使用。对这些动物经口给予(10mL/kg)待测 DPP4 抑制化合物(或作为对照的纯化水)。其给予 30 分钟后,经口给予(10mL/kg)待测甜味剂的溶液(或作为对照的纯化水),在 0、30、60、180、300 分钟后采集血液样品。对这些样品测定血浆中活化型 GLP-1 浓度。

[0306] 血浆中活化型 GLP-1 浓度的测定与上述实施例 1 的(1)同样地进行。

[0307] 对于测定结果,通过邓恩多重比较(双侧检验)实施甜味剂负荷组和对照组的比较,检验组间差异的显著性。此外,显著性水平采用 5%,使用统计分析软件(生物实验数据统计分析系统:EXSA S,株式会社アームシステックス)分析。

[0308] (2) 试验结果:

[0309] 对于并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂的情况、和各自单独给予的情况,通过上述(1)的方法,对血中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验。

[0310] 作为试验动物,使用 C57BL/6J 小鼠。

[0311] 作为 DPP4 抑制化合物,经口给予(10mL/kg)(2S)-2-氰基-1-[反式-4-(二甲基氨基羰基)环己基氨基]乙酰基吡咯烷盐酸盐(以下,称为化合物 A。)10mg/kg。作为对照,经口给予(10mL/kg)纯化水。

[0312] 此外,作为甜味剂,经口给予(10mL/kg)低聚果糖(明治制果(株)制)6g/kg。作为对照,经口给予(10mL/kg)纯化水。

[0313] 其结果,给予化合物 A(10mg/kg)和低聚果糖(6g/kg)两者的组与对照组相比,给予后 30、60、180、300 分钟后血浆中活化型 GLP-1 均显示显著高的值,可知活化型 GLP-1 水平持续维持在较高的水平。另一方面,在只给予化合物 A(10mg/kg)或只给予低聚果糖(6g/kg)的组中,没有确认到血浆中活化型 GLP-1 的水平的上升。结果示于图 2。

[0314] 此外,作为待测甜味剂使用木糖,与化合物 A(10mg/kg)组合经口给予木糖 6g/kg,同样地进行试验。其结果,与化合物 A 组合给予木糖的组与对照组相比,可看到血浆中活化型 GLP-1 的水平的显著上升。

[0315] 实施例 3 并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂带来的体重减少作用(1):

[0316] (1) 试验方法

[0317] (使用了 DIO(diet-induced obesity)小鼠进行的体重减少作用试验):

[0318] 使用高脂肪食负荷的雄性 C57BL/6J 小鼠(DIO 小鼠)进行试验。

[0319] 使 3 周龄的雄性 C57BL/6J 小鼠(日本クレア)自由摄取作为饲料的脂肪含量 37.2w/w%、5.578kcal/g 的高脂肪食(オリエンタル酵母公司制),来实施高脂肪食的负荷。使正常食对照小鼠自由摄取 CRF-1(脂肪含量 5.7w/w%,3.59kcal/g,オリエンタル酵

母公司制)。

[0320] 将这样进行高脂肪食负荷而饲养到 39 周龄的小鼠供于试验。

[0321] 试验动物预先以体重和血糖值为指标进行分组。

[0322] 对这些动物经口给予或混食给药待测 DPP4 抑制化合物和待测甜味剂。

[0323] 经口给予的情况下,每天 2 次经口给予待测物质(待测 DPP4 抑制化合物(或作为对照的纯化水)和待测甜味剂的溶液(或作为对照的纯化水))10mL/kg,最长反复给予 2 周。

[0324] 混食给药的情况下,使用玛瑙研钵将待测物质(待测 DPP4 抑制化合物和待测甜味剂)细粉化,再添加到饲料(高脂肪食,オリエンタル酵母公司制)中,最长混食给药 2 周。

[0325] 开始给予待测物质后,经时测定体重和摄食量。

[0326] 进而,确认到体重减少作用时,在戊巴比妥麻醉下(70mg/kg, i. p.),使用实验小鼠专用 X 射线体脂肪率测定装置(PIXImus2, GE Medical System 公司),测定身体组成。

[0327] 对于测定结果,通过邓恩多重比较(双侧检验)实施甜味剂负荷组和对照组的比较,检验组间差异的显著性。此外,显著性水平采用 5%,使用统计分析软件(生物实验数据统计分析系统:EXSAS、株式会社アームシステックス)进行分析。

[0328] (2) 试验结果:

[0329] 对于并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂的情况、和各自单独给予的情况,通过上述(1)的方法,对体重减少作用进行试验。

[0330] 作为 DPP4 抑制化合物,混食给药(2S)-2-氰基-1-[反式-4-(二甲基氨基羰基)环己基氨基]乙酰基吡咯烷盐酸盐(以下,称为化合物 A。)10mg/100g。

[0331] 作为甜味剂,混食给药低聚果糖(明治制果(株)制)10w/w%。

[0332] 其结果,给予化合物 A(10mg/100g)和低聚果糖(10w/w%)两者的组与对照组相比,给予后 2 天~14 天后的体重均显著降低,确认到体重减少作用。另一方面,只给予化合物 A(10mg/100g)的组与对照组相比,体重没有变化。此外,只给予低聚果糖(10w/w%)的组,虽然看到体重稍微降低的倾向,但与对照组相比,没有显著差异。结果示于图 3。

[0333] 此外,给予 15 天后测定身体组成,结果给予化合物 A(10mg/100g)和低聚果糖(10w/w%)两者的组中,无脂肪重量(lean mass,瘦体重)(g)与对照组相比没有变化,只有脂肪重量(fat mass)(g)与对照组相比显著减少了。由此认为,通过给予化合物 A 和低聚果糖两者,获得了体脂肪减少作用。

[0334] 实施例 4 通过并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂带来的 GLP-1 分泌促进作用(血中活化型 GLP-1 水平上升作用)(2):

[0335] (1) 试验方法:

[0336] 使用雄性 C57BL/6J 小鼠(日本クレア)(使用时 7 周龄)进行试验。

[0337] 试验动物通过前一晚绝食后以体重为指标进行分组后使用。对这些动物经口给予(10mL/kg)待测 DPP4 抑制化合物(或作为对照的纯化水)。其给予 30 分钟后,经口给予(10mL/kg)待测甜味剂的溶液(或作为对照的纯化水),0、30、60、180、300 分钟后采集血液样品。对这些样品测定血浆中活化型 GLP-1 浓度。

[0338] 血浆中活化型 GLP-1 浓度的测定和测定结果的分析及检验,与上述实施例 1 的(1)同样地进行。

[0339] (2) 试验结果：

[0340] 作为甜味剂,使用低聚果糖(明治制果(株)制)、蔗果三糖(明治制果(株)制、GF2)、棉籽糖(和光纯药(株)制)、蜜二糖(和光纯药(株)制)、低聚木糖(三得利(株)制)、木糖(和光纯药(株)制)、木糖醇(和光纯药(株)制)、山梨糖醇(和光纯药(株)制)、D-甘露糖醇(和光纯药(株)制)、赤藓糖醇(和光纯药(株)制)、麦芽糖醇((株)林原生物化学研究所制)、三氯蔗糖(三荣源 FFI(株)制)或安赛蜜(和光纯药(株)制),经口给予(10mL/kg)6g/kg、3g/kg 或 1g/kg。

[0341] 此外,作为 DPP4 抑制化合物,使用 (2S)-2- 氰基-1-[反式-4-(二甲基氨基羰基)环己基氨基]乙酰基吡咯烷苯磺酸盐(以下,称为化合物 A')。10mg/kg(作为对照使用纯化水),将其经口给予(10mL/kg)。

[0342] 对于并用这些各种甜味剂和 DPP4 抑制化合物的情况,通过上述(1)的方法,对血中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验(各组 n = 4 ~ 5)。

[0343] 结果示于表 1。给予各种甜味剂(6g/kg、3g/kg 或 1g/kg)和化合物 A'(10mg/kg)两者的组,其血中活化型 GLP-1 浓度(给予后 1 小时),用相对于给予低聚果糖(6g/kg)和化合物 A' 的组的血中活化型 GLP-1 浓度(给予后 1 小时)的相对值表示。

[0344] 给予表 1 的各种甜味剂(6g/kg、3g/kg 或 1g/kg)和化合物 A' 的各组中,确认到活化型 GLP-1 水平的上升,其上升与给予低聚果糖(6g/kg)和化合物 A'(10mg/kg)的组中的上升程度相同或获得了更大的上升。

[0345] 表 1

[0346]

DPP4抑制化合物	甜味剂	血浆中活化型 GLP-1 浓度 (相对值(*))
化合物 A' (10mg/kg)	低聚果糖(6g/kg)	100
	蔗果三糖(6g/kg) = GF2	166
	棉籽糖(6g/kg)	77
	蜜二糖(6g/kg)	454
	低聚木糖(6g/kg)	178
	木糖(6g/kg)	597
	木糖醇(3g/kg)	272
	(6g/kg)	774
	山梨糖醇(3g/kg)	286
	(6g/kg)	863
	D-甘露糖醇(3g/kg)	160
	(6g/kg)	742
	赤藓糖醇(3g/kg)	147
	(6g/kg)	461
	麦芽糖醇(6g/kg)	422
	三氯蔗糖(6g/kg)	166
	安赛蜜(1g/kg)	149
	(3g/kg)	377

[0347] *:以通过给予化合物 A' 和低聚果糖(6g/kg)而获得的血浆中活化型 GLP-1 浓度

(给予后 1 小时) 作为 100 时的相对值

[0348] 实施例 5 并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂带来的 GLP-1 分泌促进作用(血中活化型 GLP-1 水平上升作用)(3) :

[0349] (1) 试验方法 :

[0350] 与上述实施例 4 的 (1) 同样地进行试验。

[0351] 血浆中活化型 GLP-1 浓度的测定和测定结果的分析和检验,与上述实施例 1 的 (1) 同样地进行。

[0352] (2) 试验结果 :

[0353] 作为 DPP4 抑制化合物,使用西他列汀 (MK-0413)10mg/kg、阿格列汀 (SYR-322)1mg/kg、维格列汀 (LAF 237)10mg/kg、沙格列汀 (BMS-477118)3mg/kg、化合物 A'10mg/kg、或化合物 B ((2S)-2-氰基-1-[t-4-(4-丙酰基-1-哌嗪基)-1-甲基-r-1-环己基氨基]乙酰基吡咯烷)10mg/kg,将它们经口给予 (10mL/kg)。作为对照,经口给予纯化水 (10mL/kg)。

[0354] 此外,作为甜味剂,使用 D-甘露糖醇 (和光纯药 (株)制)3g/kg、蜜二糖 (和光纯药 (株)制)6g/kg、或安赛蜜 (和光纯药 (株)制)3g/kg,将它们经口给予 (10mL/kg)。作为对照,经口给予 (10mL/kg) 纯化水。

[0355] 对于并用这些各种 DPP4 抑制化合物和各种甜味剂的情况,通过上述 (1) 的方法,对血中活化型 GLP-1 水平上升作用进行试验 (各组 n = 5)。

[0356] 结果示于图 4a、图 4b、图 4c 和表 2。

[0357] 如图 4a、图 4b、图 4c 所示,给予各种甜味剂和各种 DPP4 抑制化合物的组与对照组 (只给予各种甜味剂的组) 相比,给予后 30、60、180、360 分钟后,血浆中活化型 GLP-1 的水平平均显示高的值。

[0358] 此外,如表 2 所示,给予各种甜味剂和 DPP4 抑制化合物的组与对照组 (只给予各种甜味剂或只给予 DPP4 抑制化合物的组) 相比,血浆中活化型 GLP-1 水平的上升 (AUC 增加量) 显示显著高的值。

[0359] 表 2

甜味剂	DPP4抑制化合物	血浆中活化型GLP-1的 AUC增加量 (pM·Hr) ^{a)}
—(纯化水)	西他列汀(MK-0413) (10 mg/kg)	79 ± 1
D-甘露糖醇 (3 g/kg)	—(纯化水)	85 ± 1
	西他列汀(MK-0413) (10 mg/kg)	166 ± 9 **
	阿格列汀(SYR-322) (1 mg/kg)	136 ± 7
	化合物A' (10 mg/kg)	170 ± 27 **
蜜二糖 (6 g/kg)	—(纯化水)	95 ± 2
	西他列汀(MK-0413) (10 mg/kg)	218 ± 18 **
	阿格列汀(SYR-322) (1 mg/kg)	172 ± 10 *
	化合物A' (10 mg/kg)	228 ± 32 **
安赛蜜 (3 g/kg)	—(纯化水)	51 ± 1
	西他列汀(MK-0413) (10 mg/kg)	148 ± 13 **
	维格列汀(LAF237) (10 mg/kg)	199 ± 18 **
	沙格列汀(BMS-477118) (3 mg/kg)	174 ± 10 **
	化合物A' (10 mg/kg)	142 ± 11 **
	化合物B (10 mg/kg)	153 ± 14 **

[0361] a) 平均值 ± 标准误差 (SEM)、n = 5、* :p < 0.05, ** :p < 0.01 (根据邓恩多重比较法,与对照组的差异具有显著性)

[0362] 实施例6通过并用DPP4抑制化合物和甜味剂带来的体重减少作用(2):

[0363] (1) 试验方法

[0364] (使用了DIO(diet-induced obesity)小鼠进行的体重减少作用试验):

[0365] 与上述实施例3的(1)同样地进行试验。使用进行高脂肪食负荷而饲养到14~22周龄的雄性C57BL/6J小鼠进行试验。

[0366] 试验动物预先以体重和血糖值为指标进行分组。

[0367] 对这些动物混食给药待测DPP4抑制化合物和待测甜味剂,最长给予15天。

[0368] 开始给予待测物质后,经时测定体重和摄食量。与上述实施例3的(1)同样地对测定结果进行检验和分析。

[0369] 此外,确认到体重减少作用时,与上述实施例3的(1)同样地测定身体组成。

[0370] (2) 试验结果:

[0371] 作为甜味剂,使用D-甘露糖醇(和光纯药(株)制)、蜜二糖(和光纯药(株)制)或安赛蜜(和光纯药(株)制),各自混食给药5w/w%。此外,作为DPP4抑制化合物,混食给药10mg/100g化合物A'。

[0372] 对于并用这些各种甜味剂和DPP4抑制化合物的情况,通过上述(1)的方法,对体重减少作用进行试验(各组n=9)。

[0373] 结果示于图5a、图5b、图5c、表3-a、表3-b和表3-c。

[0374] 如图5a、图5b和图5c所示,给予各种甜味剂(D-甘露糖醇、蜜二糖或安赛蜜)和DPP4抑制化合物两者的组与对照组相比,从给予后2天到给予后13天后(或12天后),体重均显著减少,确认到体重减少作用。

[0375] 另一方面,只给予化合物A'的组,与对照组相比,体重没有变化。

[0376] 此外,只给予各种甜味剂(D-甘露糖醇、蜜二糖或安赛蜜)的组中,与对照组相比没有显著差异。

[0377] 给予后 13 天后(或 12 天后)的数据如表 3(a)、表 3(b)、和表 3(c) 所示。

[0378] 由这些结果可以认为,通过各种甜味剂(D-甘露糖醇、蜜二糖或安赛蜜)和 DPP4 抑制化合物,获得了体重减少的增强效果。

[0379] 表 3-a

[0380]

甜味剂	DPP4 抑制化合物	13 天后的体重增加量(g) ^{a)}
—	—	2.2±0.5
—	化合物 A' (混食给药 10mg/100g)	2.0±0.3
D-甘露糖醇(混食给药 5w/w%)	—	1.1±0.5
D-甘露糖醇(混食给药 5w/w%)	化合物 A' (混食给药 10mg/100g)	0.2±0.7*

[0381] a) 平均值 ± 标准误差 (SEM)、n = 9、* :p < 0.05, ** :p < 0.01 (根据邓恩多重比较法,与对照组的差异具有显著性)

[0382] 表 3-b

[0383]

甜味剂	DPP4 抑制化合物	13 天后的体重增加量(g) ^{a)}
—	—	2.2±0.5
—	化合物 A' (混食给药 10mg/100g)	2.0±0.3
蜜二糖(混食给药 5w/w%)	—	2.2±0.2
蜜二糖(混食给药 5w/w%)	化合物 A' (混食给药 10mg/100g)	0.9±0.4*

[0384] a) 平均值 ± 标准误差 (SEM)、n = 9、* :p < 0.05, ** :p < 0.01 (根据邓恩多重比较法,与对照组的差异具有显著性)

[0385] 表 3-c

[0386]

甜味剂	DPP4 抑制化合物	12 天后的体重增加量 (g) ^{a)}
—	—	0.0±0.2
—	化合物 A' (混食给药 10mg/100g)	0.6±0.1
安赛蜜 (混食给药 5w/w%)	—	-0.5±0.3
安赛蜜 (混食给药 5w/w%)	化合物 A' (混食给药 10mg/100g)	-1.0±0.4*

[0387] a) 平均值 ± 标准误差 (SEM)、n = 9、* :p < 0.05, ** :p < 0.01 (根据邓恩多重比较法,与对照组的差异具有显著性)

[0388] 此外,使用 D-甘露糖醇和安赛蜜作为甜味剂的组中,给予 15 天后测定身体组成,结果给予化合物 A' 和 D-甘露糖醇或给予化合物 A' 和安赛蜜两种情况的组与对照组相比,无脂肪重量 (lean mass) (g) 没有变化,只有脂肪重量 (fat mass) (g) 与对照组相比显著减少了。

[0389] 实施例 7 并用 DPP4 抑制化合物和甜味剂带来的体重减少作用 (3) :

[0390] (1) 试验方法

[0391] (使用了 DIO(diet-induced obesity) 小鼠进行的体重减少作用试验) :

[0392] 与上述实施例 3 的 (1) 同样地进行试验。使用进行高脂肪食负荷而饲养至 16 周龄的雄性 C57BL/6J 鼠进行试验。

[0393] 试验动物事先以体重为指标进行分组。

[0394] 对这些动物混食给药待测 DPP4 抑制化合物和待测甜味剂,最长给予到 15 天后。开始给予待测物质后,经时测定体重和摄食量。

[0395] (2) 试验结果 :

[0396] 作为甜味剂,使用山梨糖醇 (和光纯药 (株) 制) 或赤藓糖醇 (和光纯药 (株) 制),各自混食给药 5w/w%。此外,作为 DPP4 抑制化合物,混食给药 10mg/100g 的化合物 A'。对于并用这些各种甜味剂和 DPP4 抑制化合物的情况,通过上述 (1) 的方法,对体重减少作用进行试验 (各组 n = 7)。

[0397] 结果示于表 4。

[0398] 如表 4 所示,给予各种甜味剂 (山梨糖醇或赤藓糖醇) 和 DPP4 抑制化合物两者的组与对照组相比,确认到体重的减少。

[0399] 此外,通过另外进行的试验,只给予各种甜味剂 (山梨糖醇或赤藓糖醇) 的情况与对照组相比,没有确认到体重的减少。

[0400] 表 4

[0401]

甜味剂	DPP4抑制化合物	体重增加量 (g) ^{a)}	
		8天后	15天后
-	-	0.8±0.3	1.9±0.3
山梨糖醇 (混食 给药 5w/w%)	化合物 A' (混食给药 10 mg/100g)	-0.7±0.4 *	0.8±0.3
赤藓糖醇 (混食 给药 5w/w%)	化合物 A' (混食给药 10 mg/100g)	0.2±0.1	0.9±0.3

[0402] a) 平均值 ± 标准误差 (SEM)、n = 7、* :p < 0.05, ** :p < 0.01 (根据邓恩多重比较法,与对照组的差异具有显著性)

[0403] 产业上的可利用性

[0404] 本发明的药物组合物、治疗或预防方法、或使用对于具有肥胖症状的患者的体重减少和 / 或体脂肪减少是有用的,在肥胖的治疗或预防中是有用的。

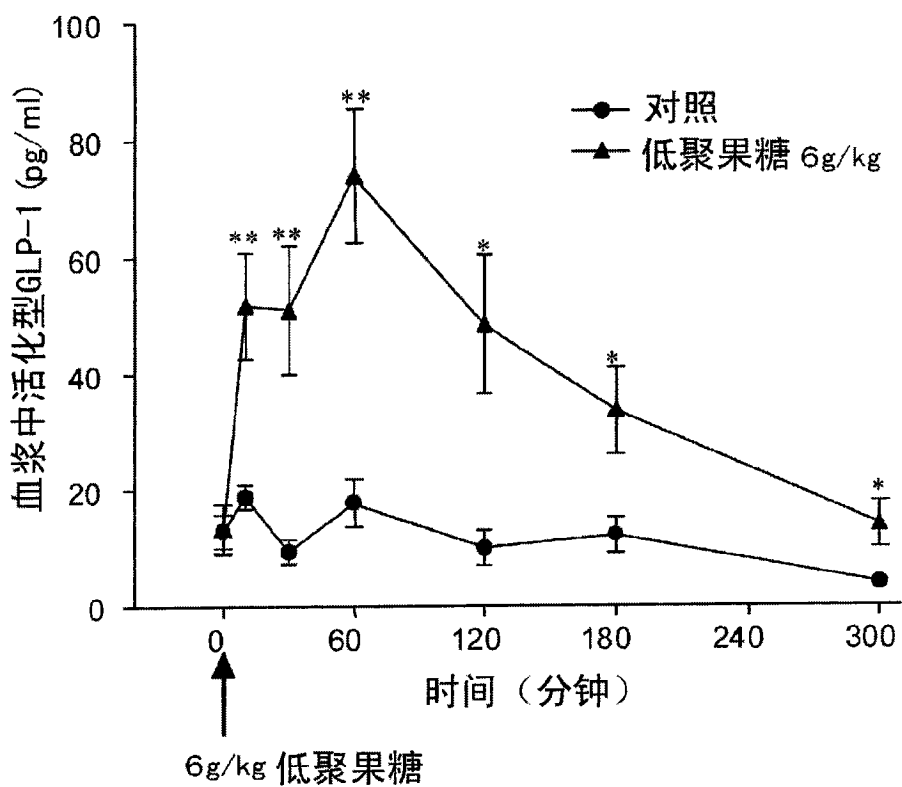


图 1

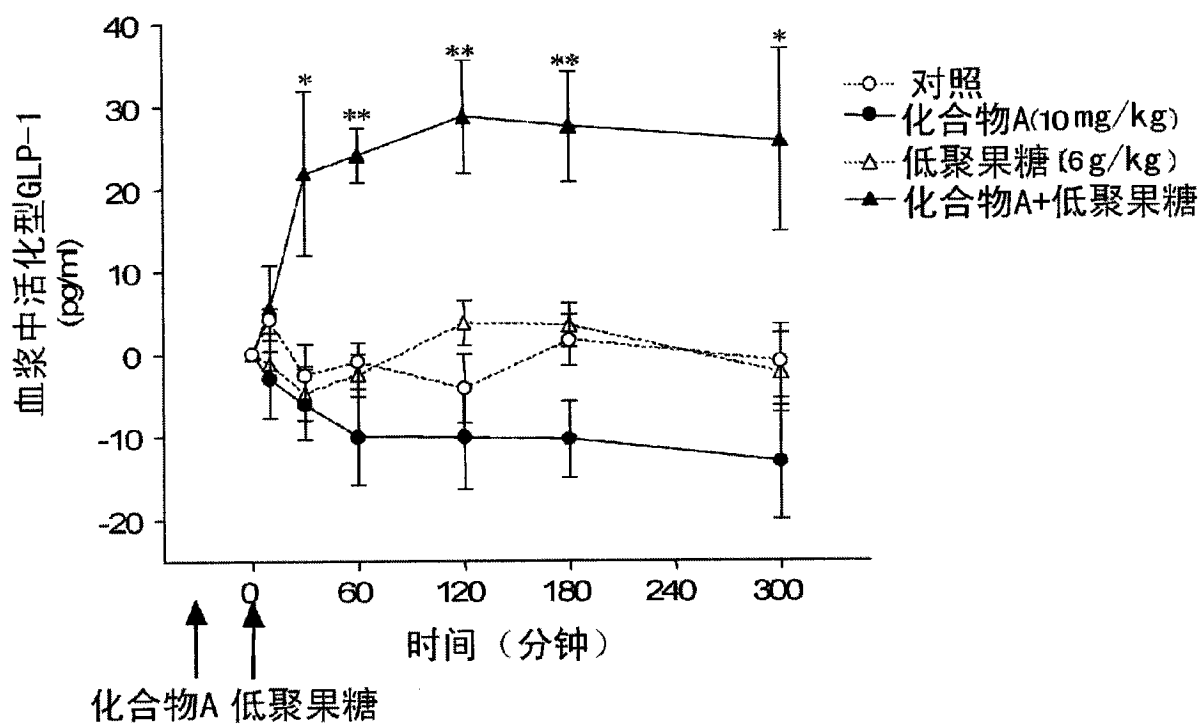


图 2

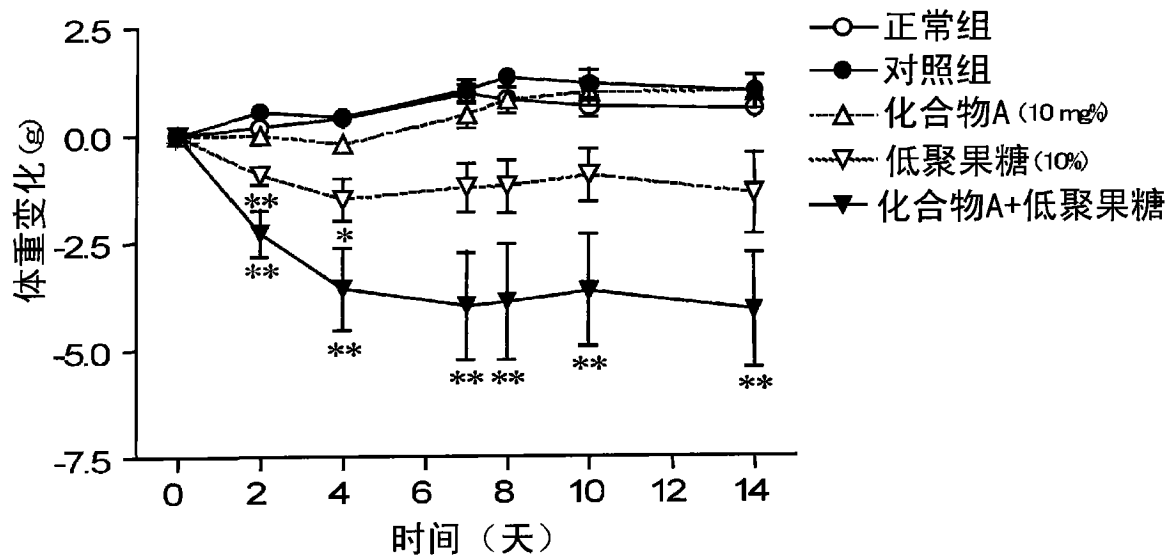


图 3

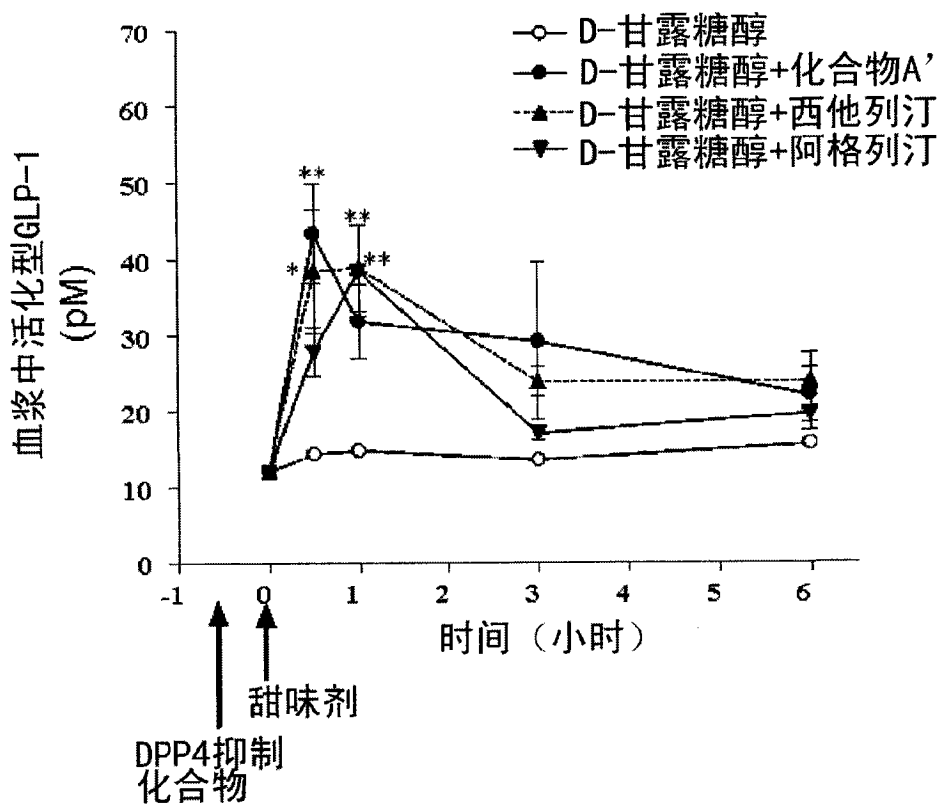


图 4a

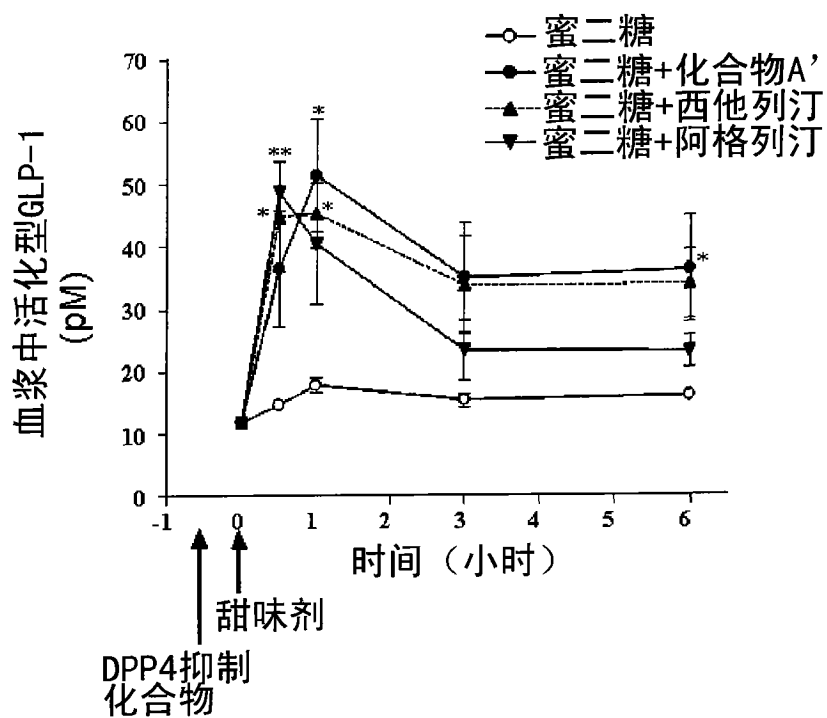


图 4b

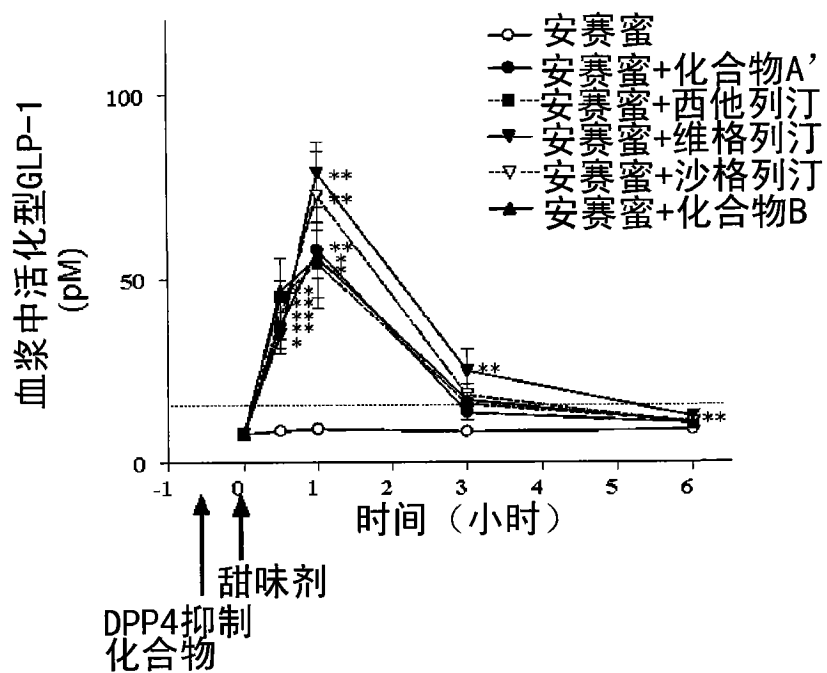


图 4c

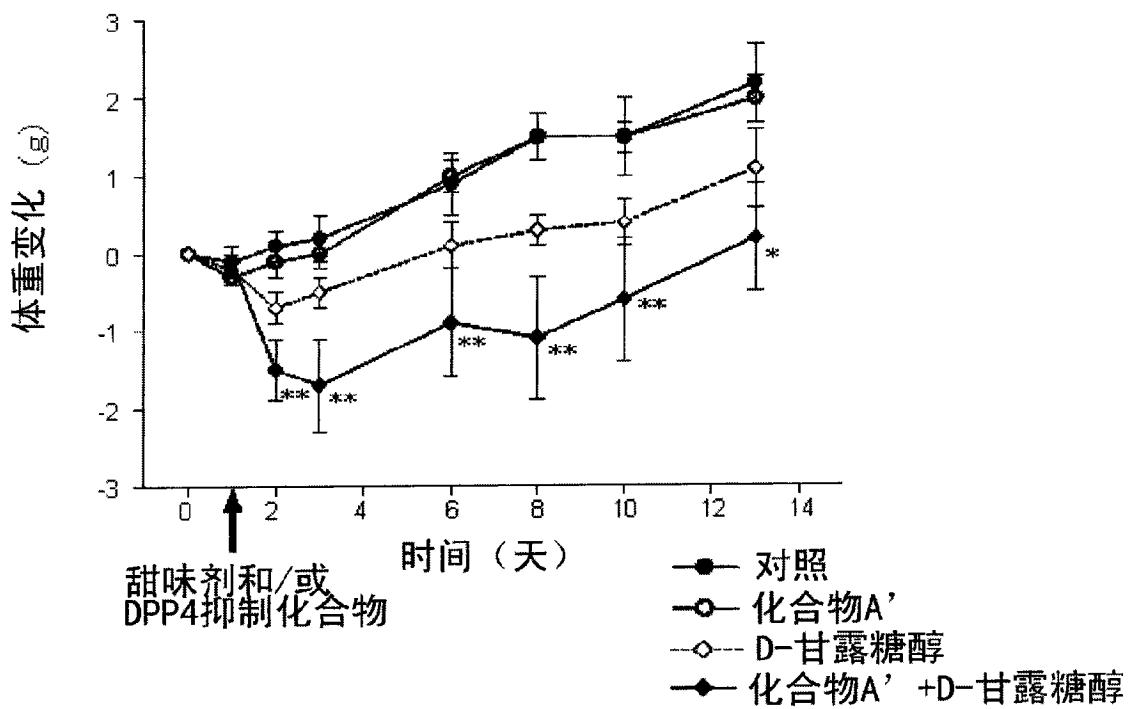


图 5a

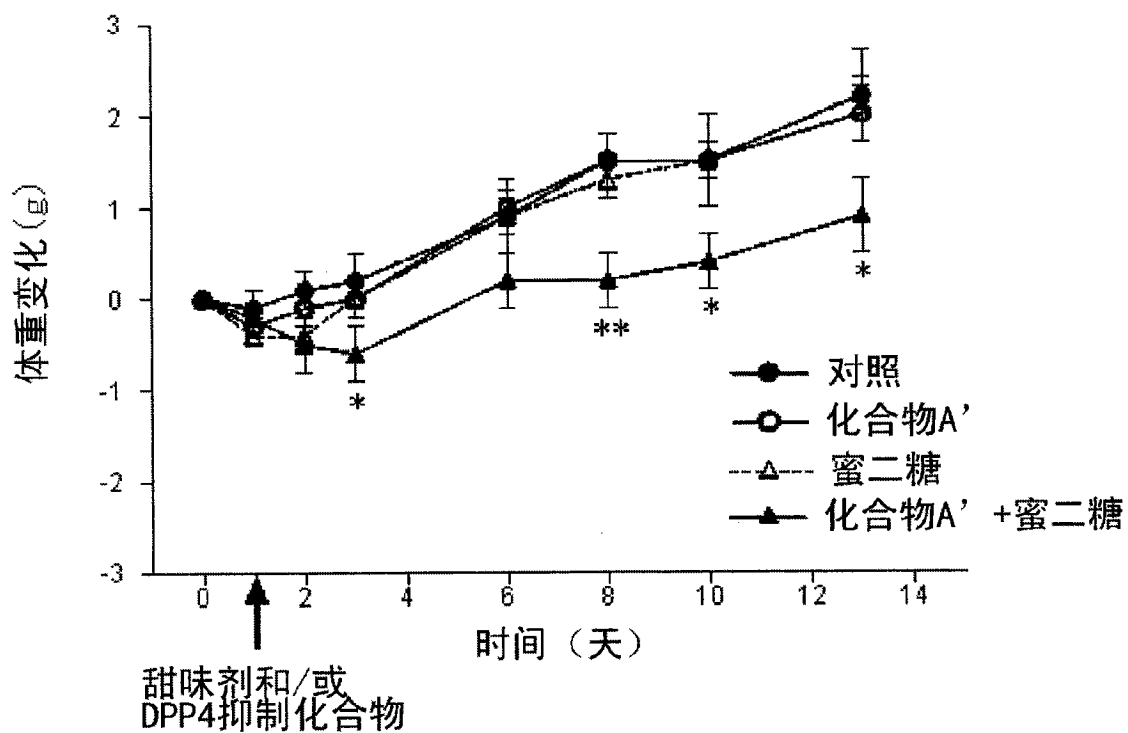


图 5b

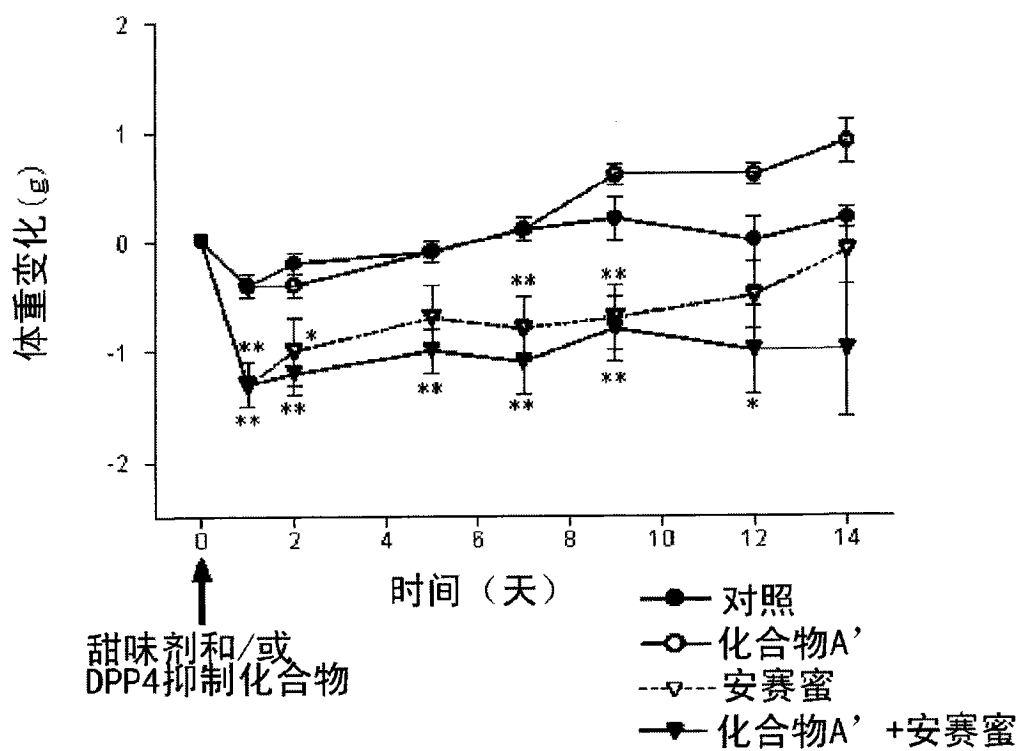


图 5c