



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035522 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 07

(21) 申请号 200580034381. 4

(22) 申请日 2005. 10. 21

(30) 优先权数据

60/621, 891 2004. 10. 25 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 04. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/037819 2005. 10. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02006/047248 EN 2006. 05. 04

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 B·布尔凯 T·E·休斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 31/155(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61K 31/40(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 01/52825 A2, 2001. 07. 26, 说明书第 2 页第 13-16 行和第 21 页第 12-19 行 .

W0 02/083128 A1, 2002. 10. 24, 说明书摘要、第 18 页倒数第 8 行至第 19 页第 6 行和第 19 页第 13-16 行 .

审查员 吕霖

权利要求书 2 页 说明书 27 页

(54) 发明名称

DPP-IV 抑制剂、PPAR 抗糖尿病剂和二甲双胍的组合

(57) 摘要

本发明涉及组合如组合制剂或者药物组合物,其包含 i) 二肽基肽酶-IV(DPP-IV) 抑制剂, ii) 选自噻唑烷二酮类(格列酮(glitazones))、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂, 和 iii) 二甲双胍,用于同时、分开或者顺序使用,特别用于预防、延缓进展或者治疗二肽基肽酶-IV(DPP-IV) 介导的状况,尤其糖尿病、更具体地 2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT) 的状况、空腹血糖降低的状况、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症;此类组合用于制备此类状况的预防、延迟进展或者治疗的药物制剂的用途;此类组合用于哺乳动物的美容治疗以便实现体重的美容上有益减轻的效果的用途;DPP-IV 介导的状况的预防、延迟进展或者治疗的方法;改善温血动物的身体外观的方法。

1. 组合物,其包含:
 - i) 二肽基肽酶-IV 抑制剂 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷,
 - ii) 一种 PPAR 抗糖尿病剂,其选自格列酮类,和
 - iii) 二甲双胍,或者在每种情况中上述化合物的可药用盐和任选地至少一种可药用载体;用于同时、分开或者顺序使用。
2. 根据权利要求 1 的组合物,其是固定组合的形式。
3. 根据权利要求 2 的组合物,其中二肽基肽酶-IV 抑制剂、PPAR 抗糖尿病剂和二甲双胍为常规速释制剂的形式。
4. 根据权利要求 2 的组合物,其中
 - i) 二肽基肽酶-IV 抑制剂和 PPAR 抗糖尿病剂为常规速释制剂的形式,和
 - ii) 二甲双胍为延长释放制剂。
5. 根据权利要求 1 到 4 任一项的组合物,其中 PPAR 抗糖尿病剂选自吡格列酮、曲格列酮或罗格列酮,或者在每种情况中上述化合物的可药用盐。
6. 根据权利要求 5 的组合物,其中 PPAR 抗糖尿病剂选自吡格列酮或罗格列酮,或者在每种情况中上述化合物的可药用盐。
7. 根据权利要求 5 的组合物,其中 PPAR 抗糖尿病剂选自盐酸吡格列酮或罗格列酮马来酸盐。
8. (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷或其可药用盐与
 - i) 二甲双胍或其药用盐,和
 - ii) 吡格列酮或罗格列酮或在所有情况中其药用盐的组合物的用途,用于生产预防、延迟进展或者治疗二肽基肽酶-IV 介导的状况的药物。
9. 根据权利要求 8 的用途,其中二肽基肽酶-IV 介导的状况选自糖尿病、葡萄糖耐量降低的状况、空腹血糖降低的状况、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症。
10. 根据权利要求 9 的用途,其中糖尿病为 2 型糖尿病。
11. 根据权利要求 8 到 10 任一项的用途,其中施用 15、30 或 45mg 日剂量的吡格列酮或其药用盐。
12. 根据权利要求 8 到 10 任一项的用途,其中施用 4 或 8mg 日剂量的罗格列酮或者其任何药用盐。
13. 根据权利要求 12 的用途,其中施用的是罗格列酮马来酸盐。
14. 根据权利要求 12 的用途,其中作为每天单次剂量或者分成两次施用 4 或 8mg 日剂量的罗格列酮或者其任何药用盐。
15. 根据权利要求 14 的用途,其中施用的是罗格列酮马来酸盐。
16. 根据权利要求 8 到 10 任一项的用途,其中施用 250、500、750、850、1000、1500、2000 或 2550mg 日剂量的二甲双胍或其药用盐。
17. 根据权利要求 8 到 10 任一项的用途,其中所述组合物以固定组合的形式施用,所述组合包含:
 - i) (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷和吡格列酮和二甲

双胍或在任何情况下其药用盐,或

ii) (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基) 氨基] 乙酰基-2-氰基-吡咯烷和罗格列酮和二
甲双胍或在任何情况下其药用盐。

DPP-IV 抑制剂、PPAR 抗糖尿病剂和二甲双胍的组合

[0001] 本发明涉及组合,尤其药物组合,如组合制剂或者药物组合物,其包含 i) 二肽基肽酶 -IV(DPP-IV) 抑制剂, ii) 选自噻唑烷二酮类(格列酮 (glitazones))、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂,和 iii) 二甲双胍,用于同时、分开或者顺序使用,特别用于预防、延缓进展或者治疗二肽基肽酶 -IV(DPP-IV) 介导的状况,尤其糖尿病、更具体地 2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 的状况、空腹血糖降低 (impaired fasting plasma glucose) 的状况、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症;此类组合用于制备此类状况的预防、延迟进展或者治疗的药物制剂的用途;和此类组合用于哺乳动物的美容治疗以便实现体重的美容上有益减轻的效果的用途;DPP-IV 介导的状况的预防、延迟进展或者治疗的方法;改善温血动物的身体外观的方法。

[0002] PPAR 抗糖尿病剂:选自噻唑烷二酮类(格列酮)、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的抗糖尿病剂将在本文中称作“PPAR 抗糖尿病剂”。

[0003] DPP-IV 负责失活 GLP-1。更具体地,DPP-IV 产生 GLP-1 受体拮抗剂并借以缩短对 GLP-1 的生理应答。GLP-1 是胰腺胰岛素分泌的主要刺激物并且对葡萄糖处理具有直接的有益效果。

[0004] 非胰岛素依赖型糖尿病(2 型糖尿病)的特征是增加的外周胰岛素耐受性和异常胰岛素分泌。认识到胰岛素分泌的至少三种异常:在第一阶段,胰岛素分泌丧失,在第二阶段,胰岛素在升高的循环葡萄糖水平面前延迟并且不足。已知一些代谢、激素和药理学实体刺激胰岛素分泌,包括葡萄糖、氨基酸和胃肠肽。糖尿病控制和并发症试验(Diabetes Control and Complications Trial(DCCT))已经确定,血糖的降低与糖尿病微血管并发症的发作和进展的减少有关(Diabetes Control and Complications Trial Research Group; N. Engl. J. Med. 1993, 329, 977-986)。IGT 是与 2 型糖尿病密切相关的葡萄糖体内稳态的受损。两种状况都传递了大血管疾病的很大风险。因此,一种治疗焦点是对具有 2 型糖尿病、空腹血糖降低的状况或者 IGT 的受试者优化和可能地正常化糖血控制。当前可利用的活性剂需要改进以便更好地满足该治疗挑战。

[0005] 本发明涉及包含 1) 二肽基肽酶 -IV(DPP-IV) 抑制剂, 2) 一种 PPAR 抗糖尿病剂, 和 3) 二甲双胍,或者在每种情况中,这种化合物的可药用的盐和任选地至少一种可药用的载体的组合;用于同时、分开或者顺序使用。该组合物将在下文中称作本发明的组合。

[0006] 在本上下文中,“DPP-IV 抑制剂”还意在包括其活性代谢物和前体药物,如 DPP-IV 抑制剂的活性代谢物和前体药物。“代谢物”是当 DPP-IV 抑制剂被代谢时产生的 DPP-IV 抑制剂的活性衍生物。“前体药物”是代谢成 DPP-IV 抑制剂或者代谢成与 DPP-IV 抑制剂相同的代谢物的化合物。

[0007] DPP-IV 抑制剂是本领域已知的。例如,在每种情况中,DPP-IV 抑制剂一般性和特别地公开在例如 WO 98/19998、DE19616 486 A1、WO00/34241、WO 95/15309、WO 01/72290、WO01/52825、WO 9310127、WO 9925719、WO 9938501、WO 9946272、WO 9967278 和 WO

9967279 中。

[0008] 在下面的专利申请中描述优选的 DPP-IV 抑制剂 ;WO 02053548,特别是化合物 1001 到 1293 和实施例 1 到 124 ;WO 02067918,特别是化合物 1000 到 1278 和 2001 到 2159 ;WO 02066627,特别是所描述的实施例 ;WO 02/068420,特别是实施例 I 到 LXIII 中特别列出的所有化合物和所描述的对应的类似物,甚至优选的化合物是报告 IC50 的表中描述的 2(28)、2(88)、2(119)、2(136) ;W002083128,特别是实施例 1 到 13 ;US2003096846,特别是特别描述的化合物 ;W02004/037181,特别是实施例 1 到 33 ;W00168603,特别是实施例 1 到 109 的化合物 ;EP1258480,特别是实施例 1 到 60 的化合物 ;W00181337,特别是实施例 1 到 118 ;W002083109,特别是实施例 1A 到 1D ;W0030003250,特别是实施例 1 到 166 的化合物,最优选 1 到 8 ;W003035067,特别是实施例中描述的化合物 ;W003/035057 特别是实施例中描述的化合物 ;US2003216450,特别是实施例 1 到 450 ;W099/46272,特别是权利要求 12、14、15 和 17 中的化合物 ;W00197808,特别是权利要求 2 的化合物 ;W003002553,特别是实施例 1 到 33 的化合物 ;W001/34594,特别是实施例 1 到 4 中描述的化合物 ;W002051836,特别是实施例 1 到 712 ;EP1245568,特别是实施例 1 到 7 ;EP1258476,特别是实施例 1 到 32 ;US2003087950,特别是所描述的实施例 ;W002/076450,特别是实施例 1 到 128 ;W003000180,特别是实施例 1 到 162 ;W003000181,特别是实施例 1 到 66 ;W003004498,特别是实施例 1 到 33 ;W00302942,特别是实施例 1 到 68 ;US6482844,特别是所描述的实施例 ;W00155105,特别是实施例 1 和 2 中列出的化合物 ;W00202560,特别是实施例 1 到 166 ;W003004496,特别是实施例 1 到 103 ;W003/024965,特别是实施例 1 到 54 ;W00303727,特别是实施例 1 到 209 ;W00368757,特别是实施例 1 到 88 ;W003074500,特别是实施例 1 到 72、实施例 4.1 到 4.23、实施例 5.1 到 5.10、实施例 6.1 到 6.30、实施例 7.1 到 7.23、实施例 8.1 到 8.10、实施例 9.1 到 9.30 ;W002038541,特别是实施例 1 到 53 ;W002062764,特别是实施例 1 到 293,优选实施例 95 的化合物 (2-{{3-(氨基甲基)-4-丁氧基-2-新戊基-1-氧代-1,2-二氢-6-异喹啉基}氧基}乙酰胺盐酸盐) ;W00230890,特别是 90 页的实施例 1-1 到 1-109、实施例 2-1 到 2-9、实施例 3、实施例 4-1 到 4-19、实施例 5-1 到 5-39、实施例 6-1 到 6-4、实施例 7-1 到 7-10、实施例 8-1 到 8-8、实施例 7-1 到 7-7、91 到 95 页的实施例 8-1 到 8-59、实施例 9-1 到 9-33、实施例 10-1 到 10-20,US2003225102,特别是化合物 1 到 115、实施例 1 到 121 的化合物,优选化合物 a) 到 z)、aa) 到 az)、ba) 到 bz)、ca) 到 cz) 和 da) 到 dk),W00214271,特别是实施例 1 到 320 和 US2003096857 ;W02004/052850 特别是特别描述的化合物,如实施例 1 到 42 和权利要求 1 的化合物 ;DE 10256 264 A1,特别是所描述的化合物,如实施例 1 到 181 和权利要求 5 的化合物 ;W004/076433,特别是特别描述的化合物,如表 A 中所列,优选表 B 中所列化合物,优选化合物 I 到 XXXVII,或者权利要求 6 到 49 的化合物 ;W004/071454,特别是特别描述的化合物,例如,表 Ia 到 If 的化合物 1 到 53,或者权利要求 2 到 55 的化合物 ;W002/068420,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 I 到 LXIII 或者 Beispiele I 和类似物 1 到 140 或 Beispiele2 和类似物 1 到 174 和 Beispiele3 和类似物 1,或 Beispiele4 到 5,或 Beispiele6 和类似物 1 到 5,或 Beispiele7 和类似物 1-3,或 Beispiele8 和类似物 1,或 Beispiele9,或 Beispiele10 和类似物 1 到 531,甚至优选的是权利要求 13 的化合物 ;W003/000250,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 166,优选实施例 1 到 9 的化合物 ;W003/024942,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 59、表 1 的化合物 (1 到 68)、

权利要求 6、7、8、9 的化合物 ;W003024965024942,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 54 ;W003002593,特别是特别描述的化合物,例如,表 1 或者权利要求 2 到 15 的化合物 ;W003037327,特别是特别描述的化合物,例如,实施例 1 到 209 的化合物 ;W003/000250,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 166,优选实施例 1 到 9 的化合物 ;W003/024942,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 59,表 1 的化合物 (1 到 68)、权利要求 6、7、8、9 的化合物 ;W003024965024942,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 54 ;W003002593,特别是特别描述的化合物,例如,表 1 或权利要求 2 到 15 的化合物 ;W003037327,特别是特别描述的化合物,例如,实施例 1 到 209 的化合物 ;W00238541、W00230890。

[0009] W003/000250,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 166,优选实施例 1 到 9 的化合物 ;W003/024942,特别是特别描述的化合物,例如化合物 1 到 59,表 1 的化合物 (1 到 68)、权利要求 6、7、8、9 的化合物 ;W003024965,特别是特别描述的化合物,例如,化合物 1 到 54 ;W003002593,特别是特别描述的化合物,例如,表 1 或者权利要求 2 到 15 的化合物 ;W003037327,特别是特别描述的化合物,例如,实施例 1 到 209 的化合物 ;W00238541,特别是特别描述的化合物,例如,实施例 1 到 53 的化合物。

[0010] 在每种情况中,尤其在化合物权利要求和工作实施例的最终产物中,通过对这些出版物的引用,将最终产物的主题、药物制剂和权利要求引入本申请作为参考。

[0011] DPP-IV 抑制剂可以是肽或者非肽的。优选地,DPP-IV 抑制剂是非肽的。

[0012] DPP-IV 抑制剂在每种情况中一般性并且特别公开在 W098/19998、DE 196 16 486 A1、W000/34241 和 W095/15309 中,在每种情况中,尤其在化合物权利要求和工作实施例的最终产物中,通过对这些出版物的引用,将最终产物的主题、药物制剂和权利要求引入本申请作为参考。DPP728 和 LAF237 特别分别公开在 W098/19998 的实施例 3 中和 W000/34241 的实施例 1 中。式 VI (见上文) 的 DPP-IV 抑制剂特别公开在 Diabetes1998,47,1253-1258 中。可以如 W098/19998 的第 20 页描述的配制 DPP728。

[0013] 在进一步优选的实施方案中,DPP-IV 抑制剂是 N-肽基 -O-芳酰基羟胺或者其可药用的盐。芳酰基为例如,萘基羰基 ;或者苯甲酰基,其是未取代的或者被例如,低级烷氧基、低级烷基、卤素或者优选地硝基单取代或者二取代。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、赖氨酸或者脯氨酸,其中直接附着到羟胺氮原子的氨基酸优选是脯氨酸。W09819998 公开了 N-(N'-取代的甘氨酸)-2-氰基吡咯烷,优选的化合物公开在实施例 1 到 66 和权利要求 2 到 5,特别是权利要求 5 中,尤其 1-[2-[5-氰基吡啶 -2-基]氨基]-乙基氨基]乙酰基 -2-氰基 -(S)-吡咯烷 (DPP728)。

[0014] 在 W003/002553 中描述的优选的化合物在第 9 到 11 页列出并且引入本申请作为参考。

[0015] DE19616486A1 公开了 val-pyr、val-噻唑烷、异亮氨酰 - 噻唑烷、异亮氨酰 - 吡咯烷和异亮氨酰 - 噻唑烷和异亮氨酰 - 吡咯烷的 fumar 盐。

[0016] 公布的专利申请 W00034241 和公布的专利 US6110949 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)-4- 氰基吡咯烷。目的 DPP-IV 抑制剂特别是权利要求 1 到 4 中引用的那些。具体地,这些申请描述了化合物 1-[[(3-羟基 -1-金刚烷基) 氨基] 乙酰基]-2- 氰基 -(S)-吡咯烷 (也称作 LAF237)。

[0017] W09515309 公开了作为 DPP-IV 抑制剂的氨基酸 2- 氰基吡咯烷酰胺,W09529691 公

开了 α -氨基烷基磷酸的二酯的肽基衍生物,尤其具有脯氨酸或者相关结构的衍生物。目的 DPP-IV 抑制剂特别是表 1 到 8 中引用的那些。

[0018] 在 01/72290 中,目的 DPP-IV 抑制剂特别是权利要求 1 和权利要求 1、4 和 6 中引用的那些。

[0019] W001/52825 还公开了 (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 (LAF237)。

[0020] W09310127 公开了用作 DPP-IV 抑制剂的脯氨酸硼酸酯。目的 DPP-IV 抑制剂特别是实施例 1 到 19 中引用的那些。

[0021] 公布的专利申请 W09925719 公开了 sulphostin,其是通过培养链霉菌微生物制备的 DPP-IV 抑制剂。

[0022] W09938501 公开了 N-取代的 4 到 8 元杂环。目的 DPP-IV 抑制剂特别是实施例 15 到 20 中引用的那些。

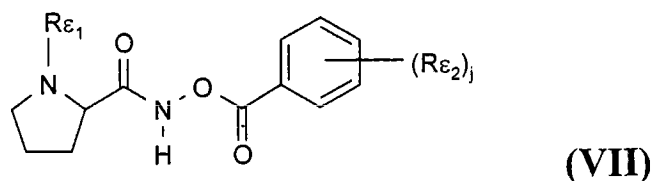
[0023] W09946272 公开了作为 DPP-IV 抑制剂的含磷化合物。目的 DPP-IV 抑制剂特别是权利要求 1 到 23 中引用的那些。

[0024] 其他优选的 DPP-IV 抑制剂是专利申请 W003/057200 的 14 到 27 页中公开的式 I、II 或者 III 的化合物。最优选的 DPP-IV 抑制剂是特别在 28 到 29 页描述的化合物。

[0025] 公布的专利申请 W09967278 和 W09967279 公开了 DPP-IV 前体药物和形式 A-B-C 的抑制剂,其中 C 是 DPP-IV 的稳定或者不稳定的抑制剂。

[0026] 优选地,N-肽基-O-芳酰基羟胺是式 VII 的化合物或者其可药用的盐,

[0027]



[0028] 其中

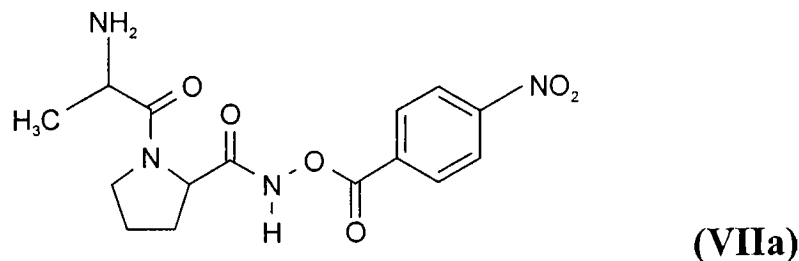
[0029] J 为 0、1 或 2 ;

[0030] R ϵ_1 代表天然氨基酸的侧链 ;和

[0031] R ϵ_2 代表低级烷氧基、低级烷基、卤素或者硝基。

[0032] 在本发明的非常优选的实施方案中,N-肽基-O-芳酰基羟胺是式 VIIa 的化合物

[0033]



[0034] 或者其可药用的盐。

[0035] 例如,式 VII 或者 VIIa 的 N-肽基-O-芳酰基羟胺是和它们的制备由 H. U. Demuth 等人在 J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, 129-142 页,特别在 130-132 页描述。

[0036] 优选的 DPP-IV 抑制剂是 Mona Patel 和 同事 (Expert Opinion InvestigDrugs. 2003Apr ;12(4) :623-33) 在第 5 段描述的那些, 特别是 P32/98、K-364、FE-999011、BDPX、NVP-DDP-728 和其他, 将它们的公布, 特别是所描述的 DPP-IV 抑制剂引入本文作为参考。

[0037] 优选的 DPP-IV 抑制剂为 N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氰基吡咯烷、N(取代的甘氨酸)-4-氰基吡咯烷、N-(N'-取代的甘氨酸)-2-氰基吡咯烷、N-氨酰基噻唑烷、N-氨酰基吡咯烷、L-别-异亮氨酸噻唑烷、L-苏-异亮氨酸吡咯烷、和 L-异亮氨酸吡咯烷、1-[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-(S)-吡咯烷和其药用盐。

[0038] 优选的 DPP-IV 抑制剂为 Mona Patel 和 同事 (Expert Opinion InvestigDrugs. 2003Apr ;12(4) :623-33) 在第 5 段描述的那些, 特别是 P32/98、K-364、FE-999011、BDPX、NVP-DDP-728 和其他, 将它们的公布, 特别是所描述的 DPP-IV 抑制剂引入本文作为参考。

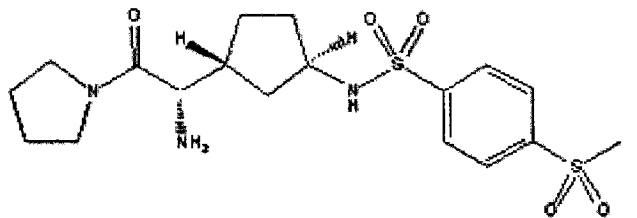
[0039] 另一种优选的抑制剂是在 W02001068603 或美国专利号 6,395,767 中公开的化合物 BMS-477118(实施例 60 的化合物), 也称作 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-三环 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基)-1-氧乙基]-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-腈, 如专利申请 W02004/052850 第二页的式 M 中描绘的苯甲酸盐 (1:1), 和对应的游离碱 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-三环 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-1-基)-1-氧乙基]-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-腈 (M') 和其一水合物 (M''), 如专利申请 W02004/052850 第三页的式 M 中描绘。化合物 BMS-477118 也称作 saxagliptin。

[0040] 另一优选的抑制剂是 W003/002531(实施例 9) 中公开的化合物 GSK23A, 也称作 (2S,4S)-1-((2R)-2-氨基-3-[(4-甲氧基苄基)磺酰基]-3-甲基丁酰基)-4-氟代吡咯烷-2-腈盐酸盐。

[0041] FE-999011 在专利申请 W095/15309 第 14 页描述为化合物 18。

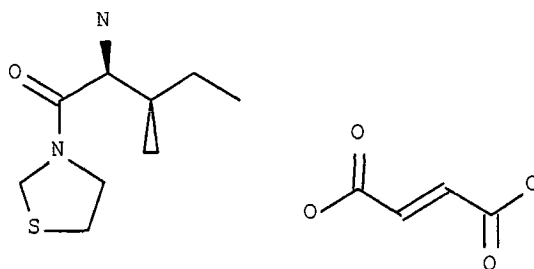
[0042] 本发明的其他非常优选的 DPP-IV 抑制剂在国际专利申请 W002/076450(特别是实施例 1 到 128) 并且特别被 Wallace T. Ashton(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters14(2004)859-863) 描述, 特别是化合物 1 和表 1 和 2 中所列的化合物。优选的化合物是下式的化合物 21e(表 1)

[0043]



[0044] P32/98 或 P3298(CAS 编号:251572-86-8) 也称作 3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-1-氧戊基]噻唑烷, 可以用作 3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-1-氧戊基]噻唑烷和 (2E)-2-丁烯二酸 (2:1) 混合物, 如下面所示

[0045]



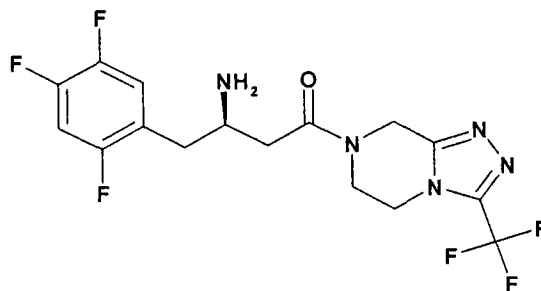
[0046] 并且以 Probiodrug 的名义描述在 W099/61431 和 Diabetes1998,47,1253-1258 中,以及该同一公司描述的化合物 P93/01。

[0047] 其他优选的 DPP-IV 抑制剂是专利申请 W002/083128,如权利要求 1 到 5 中公开的化合物。最优选的 DPP-IV 抑制剂是特别由实施例 1 到 13 和权利要求 6 到 10 特别描述的化合物。

[0048] 其他优选的 DPP-IV 抑制剂在专利申请 W02004/037169 中描述,特别是实施例 1 到 48 和 W002/062764 中描述的那些,特别是所描述的实施例 1 到 293,甚至优选的是在第 7 页和专利申请 W02004/024184,特别是参考实施例 1 到 4 中描述的化合物 3-(氨基甲基)-2-异丁基(isobutyl)-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异噻啉甲酰胺和 2-[[3-(氨基甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异噻啉基]氧基]乙酰胺。

[0049] 其他优选的 DPP-IV 抑制剂在专利申请 W003/004498,特别是实施例 1 到 33 中描述,最优选的是实施例 7 描述的下式化合物

[0050]



MK-0431

[0051] ,其也称作 MK-0431 或 Sitagliptin。

[0052] 优选的 DPP-IV 抑制剂也在专利申请 W02004/037181,特别是实施例 1 到 33 中描述,最优选地,在权利要求 3 到 5 中描述的化合物。

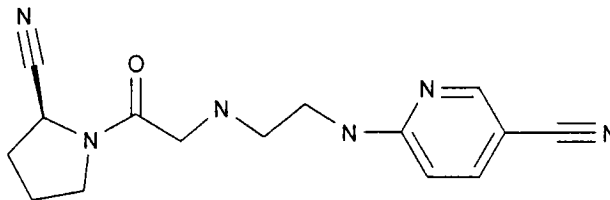
[0053] 优选的 DPP-IV 抑制剂是 N-取代的金刚烷基-氨基-乙酰基-2-氰基吡咯烷、N(取代的甘氨酸)-4-氰基吡咯烷、N(N'-取代的甘氨酸)-2-氰基吡咯烷、N-氨基酰基噻唑烷、N-氨基酰基吡咯烷、L-别-异亮氨酸噻唑烷、L-苏-异亮氨酸吡咯烷、和 L-别-异亮氨酸吡咯烷、1-[2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基]乙酰基-2-氰基-(S)-吡咯烷、MK-431 和其药用盐。

[0054] 最优选的 DPP-IV 抑制剂选自 [S]-1-[2-(5-氰基-2-吡啶基氨基)乙基氨基]乙酰基-2-吡咯烷腈单盐酸盐、(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷和 L-苏-异亮氨酸噻唑烷(根据 Probiodrug 的化合物代码:P32/98,如上文描述)、MK-0431、3-(氨基甲基)-2-异丁基-1-氧代-4-苯基-1,2-二氢-6-异噻啉甲酰胺和 2-[[3-(氨基甲基)-2-异丁基-4-苯基-1-氧代-1,2-二氢-6-异噻啉基]氧基]乙酰胺

和任选地,其药用盐。

[0055] 尤其优选的是下式的 1-{2-[(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基}乙酰基-2(S)-氰基-吡咯烷二氢氯化物 (DPP728) (也称作 [S]-1-[2-(5-氰基-2-吡啶基氨基)乙基氨基]乙酰基-2-吡咯烷脒单盐酸盐),

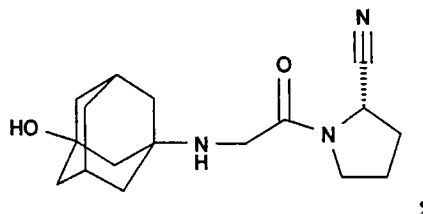
[0056]



[0057] 特别是其二氢氯化物和单盐酸盐,

[0058] 和下式的 1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-, (S) (也称作 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷, LAF237 或者 vildagliptin)

[0059]



[0060] 和 L-苏-异亮氨酰噻唑烷 (如上述根据 Probiodrugs 的化合物代码:P32/98), MK-0431、GSK23A、saxagliptin、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]乙酰胺和任选地,其药用盐。

[0061] DPP728 和 vildagliptin 分别特别公开在 W098/19998 的实施例 3 和 W000/34241 的实施例 1 中。DPP-IV 抑制剂 P32/98 (见上文) 特别描述于 Diabetes 1998, 47, 1253-1258。可以如 W098/19998 的第 20 页或者 W000/34241 或者国际专利申请号 EP2005/000400 (申请号) 中描述的配制 DPP728 和 LAF237。

[0062] 特别优选的是口服活性 DPP-IV 抑制剂。在另一实施方案中,优选的 DPP-IV 抑制剂优选不是二肽化合物和衍生物。

[0063] 认为上面提到的专利文件中公开的任何物质 (这里引入作为参考) 都可能用于实施本发明的 DPP-IV 抑制剂。

[0064] 将根据本发明单独使用的 DPP-IV 抑制剂可以与载体结合使用。

[0065] 在本上下文中,载体是工具 (天然的、合成的、肽的、非肽的), 例如, 将包埋在其中的特定物质转运通过细胞膜并进入细胞的蛋白质。需要不同的载体 (天然的、合成的、肽的、非肽的) 来转运不同的物质, 因为设计每种载体使其识别仅一种物质, 或者一组相似的物质。

[0066] 本领域技术人员已知的任何检测手段可以用于检测 DPP-IV 与载体的结合, 例如, 通过标记载体。

[0067] DPP-IV 抑制剂可以是肽的或者优选地, 非肽的抑制剂。

[0068] 最优选的是口服活性 DPP-IV 抑制剂和其药用盐。

[0069] 根据本发明的活性成分或者其可药用的盐还可以以溶剂合物,如水合物的形式使用,或者包括用于结晶的其他溶剂。

[0070] 将施用于约 70kg 体重的温血动物,例如人的 DPP-IV 抑制剂的剂量,特别是抑制 DPP-IV 酶,例如在降低血压和 / 或改善青光眼的症状中有效的剂量为每人每天约 3mg 到约 3g,优选约 10mg 到约 1g,例如,约 20mg 到 200mg,优选分成 1 到 4 个单次剂量,其可以例如是相同的大小。通常,儿童接受成人剂量的约一半。每个个体必需的剂量可以例如通过测量活性成分的血清浓度来监测,并调节到最佳水平。单次剂量包含例如,每个成年患者 10、40 或者 100mg。

[0071] (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷的剂量优选为每天 10 到 150mg,最优选每天 25 到 100mg 或者 25 到 50mg 或者 25 到 100mg。日口服剂量的优选的实例是 25、30、35、45、50、55、60、70、80、90 或 100mg。活性成分的应用可以高达每天三次,优选每天一或两次。

[0072] 二甲双胍已经广泛被开药方用来降低 NIDDM 患者中的血糖并且以 500、750、850 和 1000mg 规格上市。然而,因为其是短效药物,二甲双胍需要每天两次或者每天三次给药(500-850mg 片剂 2-3/ 天或者 1000mg,每次两天随膳服用)。美国专利号 3,174,901 中公开的双胍抗高血糖药二甲双胍当前在美国以其盐酸盐 (Glucophage®), Bristol-Myers Squibb Company) 形式上市。二甲双胍(二甲基双胍)和其盐酸盐的制备是现有技术并且首次由 Emil A. Werner 和 James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794 公开。二甲双胍可以例如,以如以商标 GLUCOPHAGE™ 上市的形式施用。

[0073] Mefformin 增加宿主的外周组织中对胰岛素的敏感性。Mefformin 还参与抑制从肠的葡萄糖吸收、抑制肝糖异生,和抑制脂肪酸氧化。Mefformin 的合适的剂量方案包括 500mg 单位剂量,每天 2 到 3 次,并且可以甚至增加到每天 5 次或者 850mg,每天 1 次或两次。[Martindale, The Complete Drug Reference]。

[0074] 使用抗高血糖药如盐酸二甲双胍的某些控释或者缓释制剂已经局限于使用发泡剂或者胶凝剂来控制药物从剂型的释放。该研究的实例是 W096/08243 的教导和 GLUCOPHAGE XR 产品插入物,其是通过商业途径从 Bristol-Myers Squibb 可以得到的控释二甲双胍产品。GLUCOPHAGE (盐酸二甲双胍片剂) 应该以分份剂量随膳服用,而 GLUCOPHAGE XR (盐酸二甲双胍延长释放片剂) 将一般每天一次,随着晚餐服用。二甲双胍优选为盐酸二甲双胍的形式。

[0075] 本文使用的术语“二甲双胍”指二甲双胍或者其可药用的盐,如盐酸盐、二甲双胍(2:1) 延胡索酸盐,和 1999 年 3 月 4 日申请的美国申请序号 09/262,526 中公开的二甲双胍(2:1) 琥珀酸盐、氢溴酸盐、对-氯代苯氧基乙酸盐或者双羟萘酸盐,和单和二羧酸的其他已知的二甲双胍盐,包括美国专利号 3,174,901 中公开的那些,将所有盐都一起称作二甲双胍。优选本文使用的二甲双胍为二甲双胍盐酸盐,即,以 GLUCOPHAGE-D 或 GLUCOPHAGE XR 上市的二甲双胍盐酸盐 (Bristol-Myers Squibb Company 的商标)。

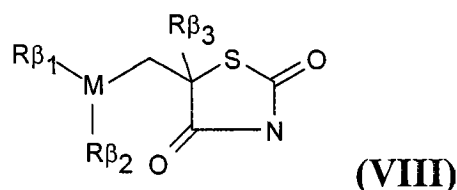
[0076] 在本上下文中,“DPP-IV 抑制剂”、“二甲双胍”、“格列酮”或者任何特定格列酮,像“吡格列酮”、“罗格列酮”意在包含其任何可药用的盐、晶体形式、水合物、溶剂合物、非对映异构体或者对映异构体。

[0077] PPAR 抗糖尿病剂选自噻唑烷二酮（格列酮）、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂。

[0078] 抗糖尿病剂噻唑烷二酮（格列酮）为例如，(S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮（恩格列酮）、5-{{4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代丙基)-苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（达格列酮）、5-{{4-(1-甲基-环己基)甲氧基)-苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（环格列酮）、5-{{4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（DRF2189）、5-{{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苄基}-噻唑烷-2,4-二酮（BM-13.1246）、5-(2-萘基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮（AY-31637）、二{{4-[(2,4-二氧-5-噻唑烷基)甲基]苯基}甲烷（YM268）、5-{{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]苄基}-噻唑烷-2,4-二酮（AD-5075）、5-{{4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基}-噻唑烷-2,4-二酮（DN-108）、5-{{4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-{{3-(4-氯代-苯基)}-2-丙炔基}-5-苯基磺酰基}噻唑烷-2,4-二酮、5-{{3-(4-氯代苯基)}-2-丙炔基}-5-(4-氟代苯基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-{{4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（罗格列酮）、5-{{4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（吡格列酮）、5-{{4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（曲格列酮）、5-{{6-(2-氟代-苯甲氧基)萘-2-基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（MCC555）、5-{{2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基}-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮（T-174）和 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟代甲基-苄基)苯甲酰胺（KRP297）。

[0079] 优选地，抗糖尿病剂噻唑烷二酮是式 VIII 的化合物：

[0080]



[0081] 其中

[0082] M 代表萘基、苯并噁唑基、二氢苯并吡喃基、吡啶、苯基（任选被卤素取代）或者苯基乙炔基（任选被卤素取代）；

[0083] $R\beta_1$ 代表卤素或者基团 $-QR\beta_4$ ，其中

[0084] Q 可以是氧、低级亚烷基、羰基、或者 $-NH-$ ，

[0085] $R\beta_4$ 是

[0086] 萘基；

[0087] 苯基，其是未取代的或者被 2,4-二氧代-5-噻唑烷基取代；或者

[0088] 低级烷基或者羟基低级烷基，其是未取代的或者被

[0089] a) 吡啶或者 2,3-二氢吡啶，

[0090] b) 吡啶基、低级烷基-吡啶基、N-低级烷基-N-吡啶基氨基或者卤代苯基，

[0091] c) 二氢苯并吡喃基，其是未取代的或者被羟基或者低级烷基取代，

- [0092] d) 噁唑基,其被低级烷基和苯基取代,
[0093] e) 环烷基,其是未取代的或者被低级烷基取代,或者
[0094] f) 芳基环烷基羰基
[0095] 所取代,
[0096] $R\beta_2$ 代表氢或者三氟甲基苯基-低级烷基氨基甲酰基;和
[0097] $R\beta_3$ 代表氢或者芳基磺酰基;
[0098] 或者其可药用的盐。

[0099] 优选地,式 VIII 的化合物选自 (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噁唑烷-2,4-二酮(恩格列酮)、5-{{4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代丙基)-苯基}-甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(达格列酮)、5-{{4-(1-甲基-环己基)甲氧基}-苯基}甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(环格列酮)、5-{{4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基}甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(DRF2189)、5-{{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苯基}-噁唑烷-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘基磺酰基)-噁唑烷-2,4-二酮(AY-31637)、二{{4-[(2,4-二氧代-5-噁唑烷基)甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-{{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]}苯基}-噁唑烷-2,4-二酮(AD-5075)、5-{{4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基}-噁唑烷-2,4-二酮(DN-108)、5-{{4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基)乙氧基)苯基}甲基}-噁唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯代-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)噁唑烷-2,4-二酮、5-[[3-(4-氯代苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟代苯基-磺酰基)噁唑烷-2,4-二酮、5-[[6-(2-氟代-苄氧基)萘-2-基甲基]-噁唑烷-2,4-二酮(MCC555)、5-{{2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基}-甲基}噁唑烷-2,4-二酮(T-174)和5-(2,4-二氧代噁唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺(KRP297)或者其可药用的盐。

[0100] 更优选地,式 VIII 的化合物选自 5-{{4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基}甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(罗格列酮)、5-{{4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基}-甲基}噁唑烷-2,4-二酮(吡格列酮)和 5-{{4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基}-甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(曲格列酮)、MCC555、T-174 和 KRP297、特别是罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮,或者其可药用的盐。

[0101] 开发中的其他优选的抗糖尿病剂噁唑烷二酮是 AZ242(AstraZeneca)2 期;KRP-297(Kyorin,授权给 Merck)1-2 期;MCC-555(MitsubishiChemicals,授权给 J&J)2 期;JTT-501(Japan Tobacco,授权给 Pharmacia)2 期。

[0102] 格列酮 5-{{4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基}-甲基}噁唑烷-2,4-二酮(吡格列酮,EP 0 193 256 A1),5-{{4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基}甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(罗格列酮,EP 0 306 228 A1),5-{{4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基}-甲基}噁唑烷-2,4-二酮(曲格列酮,EP 0 139 421), (S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噁唑烷-2,4-二酮(恩格列酮,EP 0 207 605 B1),5-(2,4-二氧代噁唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺(KRP297,JP10087641-A),5-[[6-(2-氟代-苄氧基)萘-2-基甲基]噁唑烷-2,4-二酮(MCC555,EP 0 604 983 B1),5-{{4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代丙基)-苯基}-甲基}-噁唑烷-2,4-二酮(达格列酮,EP 0 332

332), 5-(2- 萘基磺酰基)- 噻唑烷 -2,4- 二酮 (AY-31637, US4, 997, 948), 5- {[4-(1- 甲基 - 环己基) 甲氧基)- 苯基] 甲基}- 噻唑烷 -2,4- 二酮 (环格列酮, US4, 287, 200) 在每种情况下一般性和特别地公开在每个物质旁括号中引用的文件中, 在每种情况下, 尤其化合物权利要求和工作实施例的最终产品中, 将最终产物的主题、药物制剂和权利要求通过引用这些出版物并入本文作为参考。B. B. Lohray 等人, J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630 中 1627 和 1628 页中例 2d 和 3g 中描述了 DRF2189 和 5- {[4-(2-(2,3- 二氢吡啶 -1- 基) 乙氧基) 苯基] 甲基}- 噻唑烷 -2,4- 二酮的制备。可以根据 J. Wrobel 等人, J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091 中描述的方法进行 5-[3-(4- 氯代苯基)]-2- 丙炔基]-5- 苯基磺酰基)- 噻唑烷 -2,4- 二酮和本文提到的其中 A 为苯基乙炔基的其他化合物的制备。

[0103] 具体地, 可以如 EP 0 604 983 B1 的 49 页 30-45 行公开的配制 MCC555; 可以如 EP 0 207 605 B1 的 6 页 52 行、7 页 6 行或者类似于 24 页实施例 27 或者 28 公开的配制恩格列酮; 可以如 EP 0 332 332 B1 的 8 页 42 行到 54 行公开的配制达格列酮和 5-[4-[2-(5- 甲基 -2- 苯基 -4- 噁唑基)- 乙氧基)] 苄基}- 噻唑烷 -2,4- 二酮 (BM-13. 1246)。可以如 US4, 997, 948 的 4 列、32 到 51 行公开的施用 AY-31637 和如 EP 0 306 228 A1 的 9 页、32 到 40 行公开的施用罗格列酮, 后者优选为马来酸盐。罗格列酮可以以其按商标 AVANDIA™ 上市的形式施用。曲格列酮可以以其按商标 ReZulin™、PRELAY™、ROMOZIN™ (在英国) 或 NOSCAL™ (在日本) 上市的形式施用。吡格列酮可以如 EP 0 193 256 A1 的实施例 2 中公开, 优选以单盐酸盐形式施用。对应于个体患者的需要, 可能以例如按商标 ACTOS™ 上市的形式施用吡格列酮。环格列酮可以例如如 US4, 287, 200 的实施例 13 中公开的配制。

[0104] 为了将 PPAR 抗糖尿病剂, 特别格列酮施用于成年糖尿病患者 (体重 :50kg), 例如, 每日剂量通常为 0.01 到 1000mg, 优选 0.1 到 500mg。该剂量可以每天施用一次到几次。特别地, 当盐酸吡格列酮用作胰岛素致敏剂时, 每天盐酸吡格列酮的剂量通常是 7.5 到 60mg, 优选 15 到 45mg。当曲格列酮用作胰岛素致敏剂时, 每天曲格列酮的剂量通常为 100 到 1000mg, 优选 200 到 600mg。当罗格列酮 (或者其马来酸盐) 用作胰岛素致敏剂时, 每天罗格列酮的剂量通常为 1 到 12mg, 优选 2 到 12mg。

[0105] 格列酮优选为吡格列酮、盐酸吡格列酮、曲格列酮或者罗格列酮 (或者其马来酸盐), 特别优选盐酸吡格列酮。

[0106] 本领域中已经提出抗高血糖药和噻唑烷二酮衍生物的组合的药物剂型。例如, EP 0 749 751 教导了包含胰岛素敏感性增强剂 (其将是噻唑烷二酮化合物) 与其他抗糖尿病剂组合的药物组合物。更特别地, EP 0 749751 教导优选的胰岛素敏感性增强剂是吡格列酮, 其可以与其他抗糖尿病剂如二甲双胍、苯乙双胍或者丁双胍组合, 并且这些药物可以结合 (混合和 / 或包衣) 常规赋形剂以提供味道掩蔽或者持续释放。抗高血糖药和噻唑烷二酮衍生物的组合的另一实例是美国专利号 6, 011, 049。该专利教导了缓释形式, 如渗透泵或者皮肤贴剂形式的含有吡格列酮或者曲格列酮和二甲双胍的单一药物组合物。抗高血糖药和噻唑烷二酮衍生物的其他组合可以见美国专利号 6, 524, 621 ;6, 475, 521 ;6, 451, 342 和 6, 153, 632 和 PCT 专利申请 W001/3594 和 W001/3594, 将它们引入本文作为参考。

[0107] 本领域还已知 W099/47125 和美国专利号 6, 099, 862, 其公开了用含有抗高血糖药或者降血糖药的速释包衣包衣的二甲双胍渗透泵片剂。

[0108] 尽管现有技术教导了含有抗高血糖药化合物和噻唑烷二酮衍生物的药物剂量制

剂,但是本发明提供了将在下面描述的相比现有技术的许多益处。

[0109] 在单一疗法或者与磺酰脲、二甲双胍或者胰岛素组合疗法中,ACTOS®(吡格列酮)的剂量将不超过45mg,每天一次。ACTOS与二甲双胍组合可以以15mg或者30mg、每天一次开始。当前的二甲双胍剂量可以在起始ACTOS治疗时继续。二甲双胍的剂量不可能由于在与ACTOS的组合疗法中的低血糖而将需要调整。ACTOS可以以15mg、30mg和45mg的片剂得到。

[0110] **AVANDIA®**(罗格列酮)可以作为单次日剂量以4mg起始剂量施用或者分份并且在早晨和晚上施用。对于治疗8到12周后应答不足(如通过FPG的减少测定的)的患者,剂量可以作为单一疗法或者与二甲双胍组合增加到每天8mg。AVANDIA的剂量应该不超过每天8mg,作为单次剂量或者分成每天两次。AVANDIA可以以2mg、4mg和8mg片剂得到。

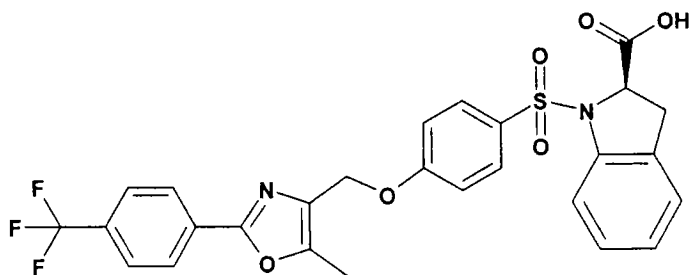
[0111] 还可以根据本发明使用包含二甲双胍和噻唑烷二酮衍生物的上市的组合。具体地,可以以例如按商标**AVANDAMET®**上市的形式施用罗格列酮与二甲双胍的组合。使用AVANDAMET的抗糖尿病疗法的剂量应该基于有效性和耐受性个体化并且不超过8mg/2,000mg的最大推荐日剂量。**AVANDAMET®**提供了不同种类的片剂。每个片剂含有作为马来酸盐的罗格列酮和盐酸二甲双胍,如下:1mg/500mg、2mg/500mg、4mg/500mg、2mg/1,000mg、4mg/1,000mg。

[0112] 非格列酮型PPAR γ 激动剂特别是N-(2-苯甲酰基苯基)-L-酪氨酸类似物,例如,GI-262570和JTT501。

[0113] 如本文使用的术语“双PPAR γ /PPAR α 激动剂”指同时为PPAR γ 和PPAR α 激动剂的化合物。优选的双PPAR γ /PPAR α 激动剂特别是那些 ω -[(氧代喹啉基烷氧基)苯基]链烷酸盐(酯)和其类似物,非常特别为W099/08501中描述的化合物DRF-554158和Fukui在Diabetes2000,49(5),759-767中描述的化合物NC-2100。

[0114] 双重作用PPAR α / γ 激动剂尤其包括在2003年3月30日公布的共有的国际申请PCT/EP02/13025与公布号W003/043985中公开的那些,尤其权利要求19的化合物,最优选实施例4的化合物19,如化合物4-19所示,式

[0115]



[0116] 在下文中称作化合物L。

[0117] 另一种优选的PPAR α / γ 激动剂是3-异丁基-8-(6-甲氧基-异喹啉-4-基甲基)-1-甲基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮。

[0118] 优选的PPAR抗糖尿病剂选自噻唑烷二酮(格列酮)或者双PPAR γ /PPAR α 激动剂,最优选地选自噻唑烷二酮。

[0119] 优选的PPAR抗糖尿病剂选自化合物L、吡格列酮、盐酸吡格列酮、曲格列酮或者罗

格列酮或者马来酸罗格列酮,或者在每种情况中,这种化合物的可药用的盐。

[0120] 多次给药方案、以及大剂量、依赖剂量的吸收、弱生物利用率不是优选的,因为它导致患者的非依从性、潜在的副作用和超剂量的危险。因此,必须从多次给药转移到新的和理想的每天一次或者每天两次给药方案。因此,申请人开发了新的患者方便的、划算的药物剂型以提高治疗质量。

[0121] 从而,在另一方面,本发明还涉及优选的药物剂型以提供本文已经描述的优点和改善疾病,特别是 2 型糖尿病和 IGT 的治疗。

[0122] 优选地,组合为固定组合剂型的形式,例如,三种活性成分在相同片剂或者胶囊剂中,如下述。

[0123] - 剂型,其中 DPP-IV 抑制剂、PPAR 抗糖尿病剂和二甲双胍为常规的速释剂剂的形式。

[0124] - 剂型,其中 1)DPP-IV 抑制剂和 PPAR 抗糖尿病剂为常规的速释剂剂的形式和 2)二甲双胍为延长释放的剂剂。

[0125] - 剂型,其中 1)PPAR 抗糖尿病剂为常规的速释剂剂的形式;和 2)二甲双胍和 DPP-IV 抑制剂为延长释放剂剂。

[0126] - 剂型,其中 1)DPP-IV 抑制剂和 PPAR 抗糖尿病剂为常规的速释剂剂的形式和 2)二甲双胍为部分常规的速释剂剂和部分的延长释放剂剂。

[0127] - 剂型,其中 1)PPAR 抗糖尿病剂为常规的速释剂剂的形式和 2)二甲双胍和 DPP-IV 抑制剂为部分常规的速释剂剂和部分的延长释放剂剂。

[0128] 剂型优选为用于经口施用的固体药物剂型。

[0129] 剂型可以是片剂或者胶囊剂。片剂为多层或者两层片剂的形式。片剂可以包括包衣。

[0130] 胶囊剂可以包括丸剂、小珠、粒剂、多微粒、片剂和粉剂的一种或多种。

[0131] 剂型可以包含二甲双胍的延长释放核心和 PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂的速释层。

[0132] 剂型可以是胶囊剂,其包含 PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂(在相同的或者分开的粒剂、丸剂或者多微粒中)的速释粒剂(或者如下文描述的丸剂或者多微粒)和二甲双胍的延长释放粒剂(或者如下文描述的丸剂或者多微粒)。

[0133] 剂型可以是片剂,其包含含有 PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂的速释层和含有二甲双胍的延长释放层。剂型还可以是片剂,其包含含有 PPAR 抗糖尿病剂的速释层、含有 DPP-IV 抑制剂的第二个速释层和含有二甲双胍的延长释放层。

[0134] 延长释放层可以是核心并且速释层可以覆盖该核心的至少一部分。剂型可以是多层或者双层剂型。核心可以是基质并且基质可以是二甲双胍和一种或多种速率控制聚合物的均匀混合物并且可以还包括一种或多种可药用的赋形剂。速释外层可以还包括膜形成聚合物并且;任选地其他可药用的赋形剂。膜形成聚合物可以是水溶性聚合物。可药用的赋形剂可以是增塑剂、遮光剂和着色剂的一种或多种。

[0135] 经口施用后,二甲双胍可以在约 4 到约 36 小时的期间内,更具体地,约 8 到约 24 小时的期间内释放。

[0136] 延长释放剂剂包含可药用的赋形剂(用于延长释放层或者粒剂或者片剂中)并且

是本领域公知的,并且例如在本文引用的现有技术文件中描述。延长释放层可以是基质并且基质可以是二甲双胍和一种或多种速率控制聚合物的均匀混合物。所述一种或多种速率控制聚合物可以是亲水聚合物、疏水聚合物,或者其组合。基质可以还包括一种或多种可药用的赋形剂。可药用的赋形剂可以是稀释剂、润滑剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、着色剂和增香剂的一种或多种。优选地,例如,含有二甲双胍的剂剂形式的制剂能够有效压缩成单个片剂系统,其显示出二甲双胍的独立于 pH 的延长释放。

[0137] 速释制剂包含可药用的赋形剂(用于延长释放层或者剂剂或者片剂中)并且是本领域公知的,并且例如在本文引用的现有技术文件中描述。然而,速释制剂可以仅仅局限于一种或多种活性成分,不用加入其他可药用的赋形剂。

[0138] 本文使用的术语“双层的”意在包括固体剂型,其中有两个单独的药物层,仅一个表面相互接触。这些可以例如,通过将在以前压缩的颗粒上压缩额外的颗粒或者备选地,通过将以前压缩的片剂喂入机器中并在预形成的片剂周围压缩另一颗粒层来制备。

[0139] 双层片剂生产方法的另一实例包括:(1)将一定量的 PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂与多种赋形剂、着色剂和/或其他可药用的赋形剂和添加剂混合以形成速释制剂,(2)将一定量的二甲双胍与速率控制聚合物和多种赋形剂、着色剂、和/或其他药物添加剂混合以形成延长释放制剂,和(3)将 PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂的一定量的速释制剂与二甲双胍的一定量的延长释放制剂压缩以形成双层片剂。

[0140] 生产方法还可以包括分别制备含有二甲双胍、PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂的特定配制的剂剂,然后将它们(三种分开的剂剂)压缩成多层片剂,其显示出延长(优选在体外独立于 pH 的)释放二甲双胍和速释 PPAR 抗糖尿病剂和 DPP-IV 抑制剂。优选地,二甲双胍的独立于 pH 的体外释放长达 8-12 小时。

[0141] 一个实施方案包括提供延长释放层和速释层之间的亲水聚合物的封闭衣。

[0142] 其他实施方案包括涉及用聚合物包衣片剂以便修饰药物的释放的修饰。固体剂型可以任选用本领域公知的非功能包衣包衣,或者用进一步修饰药物从剂型释放的包衣包衣。如可以进行并且本领域技术人员理解的所有此类修饰都在本发明范围内。例如,一种此类修饰包括将组合物制成分层片剂,其中组合物提供了一种以上的治疗剂的延长释放,或者一种治疗剂的延长释放和其他治疗剂的速释或者延迟释放。

[0143] 本发明还涉及任一种上述剂型生产本发明的药物的用途,所述药物用于预防、延迟二肽基肽酶-IV(DPP-IV)介导的状况的进展或者治疗所述状况,所述状况尤其是糖尿病,更尤其是 2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低(IGT)的状况、空腹血糖降低状况、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症。

[0144] 二甲双胍(二甲基双胍)和其盐酸盐的制备是现有技术并且首次由 Emila. Werner 和 James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794 公开。二甲双胍可以例如,以按照商标 GLUCOPHAGE™ 上市的形式施用。

[0145] 还包含对应的立体异构体以及对应的多晶型物,例如,晶体修饰,其公开在所引用的专利文件中。

[0146] 在本发明的非常优选的实施方案中,DPP-IV 抑制剂选自(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷和(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,PPAR 抗糖尿病剂选自化合物 L、罗格列酮、吡格列酮,并且第

三种化合物是二甲双胍,或者在每种情况中,这种化合物的可药用的盐。

[0147] 在本发明的第二种非常优选的实施方案中,DPP-IV抑制剂是L-苏-异亮氨酰噻唑烷(P32/98)、MK-0431、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,并且PPAR抗糖尿病剂选自化合物L、罗格列酮、吡格列酮,并且第三种化合物是二甲双胍,或者在每种情况中,这种化合物的可药用的盐。

[0148] 术语“预防”指对健康患者预防性施用所述组合以防止本文提到的状况的爆发。此外,术语“预防”指对待治疗的处于该状况(特别是糖尿病)的前期的患者施用这种组合。

[0149] 本文使用的术语“进展的延迟”指对待治疗的处于该状况(特别是糖尿病)的前期的患者施用组合,如组合制剂或者药物组合物,在所述患者中,诊断对应的状况的预先形式。

[0150] 通过代码、一般或者商品名鉴定的活性剂的结构可以从标准一览表“The Merck Index”的现行版本或者从数据库,例如,PatentsInternational(例如,IMS World Publications)得到。将其对应的内容引入本文作为参考。本领域技术人员完全能够基于这些参考文献鉴定活性剂,同样能够生产和测试在体外和体内的标准测试模型中的药学适应症和性质。

[0151] 将组合的化合物可以作为可药用的盐存在。如果这些化合物例如,具有至少一个碱性中心,那么它们可以形成酸加成盐。如果希望,还可以形成具有额外存在的碱性中心的对应的酸加成盐。具有酸性基团(例如,COOH)的化合物也可以与碱形成盐。例如,将组合的化合物可以作为钠盐、或者作为马来酸盐或者作为二氢氯化物存在。活性成分或者其可药用的盐还可以以水合物的形式使用或者包括用于结晶的其他溶剂。

[0152] 组合制剂,其包含:

[0153] 1) 二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂,

[0154] 2) 选自噻唑烷二酮(格列酮)、非格列酮型PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂,和

[0155] 3) 二甲双胍,

[0156] 或者在每种情况中,这种化合物的可药用的盐和任选用于同时、分开或者顺序使用的至少一种,即一种或多种,例如,两种可药用的载体。

[0157] 在如下意义上,特别覆盖“套药包”(kit of parts):

[0158] 1) 二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂,

[0159] 2) 选自噻唑烷二酮(格列酮)、非格列酮型PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂,和

[0160] 3) 二甲双胍,

[0161] 或者在每种情况中,这种化合物的可药用的盐,

[0162] 可以独立给药或者通过使用不同的固定组合与不同量的组分,即在不同的时间点或者同时给药。套药包的部分可以例如,同时或者在时间上错开施用,即在不同时间点施用,并且对于套药包的任一部分具有相等或者不同的时间间隔。优选地,选择时间间隔使得在部分的组合使用中,对所治疗的疾病或状况的效果大于通过仅仅使用任一种组分得到的效果更大。优选地,有至少一种有益效果,例如,与抗糖尿病剂2)和3)组合的DPP-IV抑制

剂（或者在每种情况中，这种化合物的可药用的盐）的效果的相互增强、额外的有益效果、更小的副作用、在一种或每种组分的非有效剂量中组合的治疗效果，和特别是抗糖尿病剂 2) 和 3) 与 DPP-IV 抑制剂（或者在每种情况中，这种化合物的可药用的盐）组合之间加强或者协同作用，例如，大于累加的效果。

[0163] DPP-IV 介导的状况，特别是糖尿病、空腹血糖降低的状况、和 IGT 的性质是多因素的。在一些情况中，可以组合具有不同作用机理的药物。然而，仅考虑具有不同作用方式但是在相似领域作用的药物的任一组合不一定导致具有有利效果的组合。

[0164] 更加惊奇的是实验发现组合施用

[0165] 1) DPP-IV 抑制剂，

[0166] 2) 选自噻唑烷二酮（格列酮）、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂，和

[0167] 3) 二甲双胍，

[0168] 不仅导致有益的、特别是协同的治疗效果，而且导致组合治疗产生的额外的益处，如功效的令人惊奇的延长、更多样的治疗性治疗和对与糖尿病相关的疾病和状况的令人惊奇的有益效果，例如，较小的体重增加。

[0169] 其他益处是将根据本发明组合的各药物的较低的剂量可以用于减小剂量，例如，所需的剂量不仅通常更小而且应用的频率更低，或者可以用来减小副作用的发生率。这根据将治疗的患者的希望和需要。

[0170] 通过所建立的测试模型和特别是本文描述的那些测试模型，可以表明 1) DPP-IV 抑制剂，特别是 (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 (DPP728) 或者 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷 (LAF237)，和 2) 选自噻唑烷二酮（格列酮）、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂和 3) 二甲双胍的组合导致更有效地（例如，加强或者协同效果）预防或者优选治疗 DPP-IV 介导的状况，特别是糖尿病，特别是 2 型糖尿病、空腹血糖降低介导的状况，和 IGT 的状况。

[0171] 术语“加强”将分别指对应的药理学活性或者治疗效果的提高。通过共同施用根据本发明的其他组分加强根据本发明的组合的一种组分指所实现的效果大于仅用一种组分实现的效果或者大于每种组分的效果之和。

[0172] 术语“协同的”将指几种药物一起施用产生大于每种药物单独施用时的效果的总和的总联合效果。

[0173] 相关领域中的技术人员完全能够选择相关的动物测试模型来证明此前和此后指出的治疗适应症和有益效果。药理学活性可以例如基本按照小鼠中体内测试步骤或者如下文描述的临床研究来证明。

[0174] 用于血糖控制的小鼠中的体内测试

[0175] ICR-CDI 小鼠（雄性，5 周龄，体重：约 20g）避开食物 18 小时，然后用作测试受试者。将根据本发明的组合和仅活性成分悬浮在 0.5% CMC-0.14M 氯化钠缓冲液 (pH7.4) 中。将所得到的溶液以固定的体积量施用于测试受试者。预定时间后，测定相对于对照组，血糖的百分比降低。

[0176] 在仅在饮食上不充分控制的 2 型糖尿病受试者中临床双盲的随机化平行组研究

[0177] 该研究具体证明了分别所要求保护的组合制剂或者药物组合物的协同作用。对 DPP-IV 介导的状况, 尤其 2 型糖尿病的有益效果可以通过该研究的结果直接测定, 或者通过该研究设计中的改变来测定, 所述改变是本领域技术人员已知的。

[0178] 具体地, 该研究适于比较使用本发明的组合配偶体的单一疗法对血糖过多控制的效果与 DPP-IV 抑制剂加上这些化合物之一对血糖过多控制的效果。

[0179] 术语“本发明的组合配偶体”指 1) 选自噻唑烷二酮 (格列酮)、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的抗糖尿病剂, 和 2) 二甲双胍。

[0180] 仅选择就餐时没有实现接近血糖量正常 ($HbA_{1c} < 6.8\%$) 的诊断 2 型糖尿病的受试者用于该试验。用安慰剂实现对照 24 小时后, 在该研究中确定用 DPP-IV 单一疗法、用选自噻唑烷二酮 (格列酮)、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂的单一疗法或者用二甲双胍的单一疗法和 1) DPP-IV 抑制剂加上 2) 选自噻唑烷二酮 (格列酮)、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂, 和 3) 二甲双胍的组合疗法实现的对血糖过多控制的效果, 所有受试者继续与在治疗前期间内相同的饮食。血糖过多控制的测量是糖尿病治疗的经验证的替代终点。 HbA_{1c} 是用于评估血糖过多控制的唯一最可靠的度量 (D. Goldstein 等人, Tests of Glycemia in Diabetes; Diabetes Care 1995, 18 (6), 896-909) 并且是该研究中的主要应答变量。因为在产生每个红细胞时, 通过葡萄糖浓度测定血红蛋白的糖基化, 所以 HbA_{1c} 提供了对以前的三个月的平均血糖的估计。

[0181] 用双盲治疗开始 24 小时前, 在早餐、中餐和晚餐前, 对受试者施用安慰剂配合 1) DPP-IV 抑制剂, 例如, DPP728 和 LAF237, 和安慰剂配合 2) 选自噻唑烷二酮 (格列酮)、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂, 和 3) 二甲双胍, 为期 4 周 (I 期)。例如, 如果选择抗糖尿病剂噻唑烷二酮吡格列酮用于该研究, 那么与吡格列酮配合的安慰剂优选在 I 期仅与早餐一起施用。如果选择二甲双胍用于该研究, 那么配合安慰剂优选在早餐和晚餐前施用。

[0182] 对于选择 DPP728 作为 DPP-IV 抑制剂和抗糖尿病剂噻唑烷二酮吡格列酮或者罗格列酮和二甲双胍作为组合配偶体的情况, 如表 1 到 11 所述 (包括备选组合选项) 将受试者分成四个治疗组用于 24 周的双盲研究 (II 期)。

[0183] 将施用的组合的实例和治疗方案

[0184] 如果必须每天一次施用三种活性成分, 那么如上述的剂型将是优选的实施方案。

[0185] 根据本发明的优选的治疗方案在下文描述。在下面的实施例中, 罗格列酮为马来酸罗格列酮的形式。

[0186] 表 1: LAF237 加罗格列酮加二甲双胍

[0187]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
罗格列酮 2mg ^{**} + LAF237 安慰剂 [*] + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 500mg ^{***} + LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 2mg ^{**} + 二甲双胍 500mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0188] * 每天施用一次或两次, 即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0189] * * 每天施用一次, 优选伴随 LAF237 施用

[0190] * * * 如果为延长释放的片剂形式, 那么每天施用一次, 优选与晚餐或者与 LAF 和罗格列酮一起; 或者如果不是延长释放的片剂形式, 那么每天两次 (250mg X2), 优选与膳食一起施用。

[0191] 表 2: LAF237 加罗格列酮加二甲双胍

[0192]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
罗格列酮 2mg ^{**} + LAF237 安慰剂 [*] + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 500mg ^{***} + LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 2mg ^{**} + 二甲双胍 500mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0193] * 每天施用一次或两次, 即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0194] * * 每天施用一次, 优选伴随 LAF237 施用

[0195] * * * 如果为延长释放的片剂形式, 那么每天施用一次, 优选与晚餐或者与 LAF 和罗格列酮一起; 或者如果不是延长释放的片剂形式, 那么每天两次 (250mg X2), 优选与膳食一起施用。

[0196] 表 3: LAF237 加罗格列酮加二甲双胍

[0197]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}

罗格列酮 2mg ^{**} + LAF237 安慰剂 [*] + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 850mg ^{***} + LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 2mg ^{**} + 二甲双胍 850mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0198] * 每天施用一次或两次, 即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0199] * * 每天施用一次, 例如与早餐或者分份并且每天施用两次, 例如, 早餐和在晚上, 优选伴随 LAF237 施用

[0200] * * * 与膳食 (例如, 早餐) 一起或者与 LAF 和罗格列酮每天施用一次。

[0201] 表 4: LAF237 加罗格列酮加二甲双胍

[0202]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
罗格列酮 4mg ^{**} + LAF237 安慰剂 [*] + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 850mg ^{***} + LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 4mg ^{**} + 二甲双胍 850mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0203] * 每天施用一次, 例如, 与早餐, 或者每天两次, 即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0204] * * 每天施用一次, 例如, 与早餐, 或者分份和每天施用两次, 即 2x2mg, 例如早餐和在晚上, 优选伴随 LAF237 施用

[0205] * * * 与膳食 (例如, 早餐) 一起或者与 LAF 和罗格列酮一起每天施用一次。

[0206] 表 5: LAF237 加罗格列酮加二甲双胍

[0207]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] + 罗格列酮 安慰剂 ^{**} + 二甲双胍 安慰剂 ^{***}
--

罗格列酮 2mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 1000mg ^{***} +LAF237 安慰剂 [*] +罗格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF23750mg [*] 或 100mg [*] +罗格列酮 2mg ^{**} +二甲双胍 1000mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] +罗格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0208] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0209] ** 每天施用一次,优选伴随 LAF237 施用

[0210] *** 与膳食每天施用两次 (2x500mg) 或者如果为延长释放的片剂形式,那么每天一次,优选与晚餐或者与 LAF 和罗格列酮一起施用。

[0211] 表 6:LAF237 加罗格列酮加二甲双胍

[0212]

LAF23750mg [*] 或 100mg [*] +罗格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂
罗格列酮 4mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂
二甲双胍 1000mg+LAF237 安慰剂 [*] +罗格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF23750mg [*] 或 100mg [*] +罗格列酮 4mg ^{**} +二甲双胍 1000mg
LAF237 安慰剂 [*] +罗格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂

[0213] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0214] ** 每天施用一次,例如,与早餐一起,或者分份并且每天施用两次,即 2x2mg,例如在早晨和晚上,优选与 LAF237 相伴施用

[0215] *** 与膳食每天施用两次 (2x500mg) 或者如果为延长释放的片剂形式,那么每天施用一次,优选与晚餐或者与 LAF 和罗格列酮一起施用。

[0216] 表 7:LAF237 加吡格列酮加二甲双胍

[0217]

LAF23750mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
吡格列酮 15mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 500mg ^{***} +LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF23750mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 15mg ^{**} +二甲双胍 500mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0218] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0219] ** 每天施用一次,优选伴随 LAF237

[0220] *** 如果为延长释放片剂的形式,那么每天施用一次,优选与晚餐或者与 LAF 和吡格列酮一起或者如果不是延长释放片剂的形式,那么每天两次 (250mgx2),优选与膳食一起。

[0221] 表 8:LAF237 加吡格列酮加二甲双胍

[0222]

LAF23750mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
吡格列酮 15mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 850mg ^{***} +LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 15mg ^{**} +二甲双胍 500mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0223] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0224] ** 每天施用一次,优选伴随 LAF237 每天施用一次

[0225] *** 与膳食 (例如早餐) 或者与 LAF 和吡格列酮一起每天施用一次。

[0226] 表 9:LAF237 加吡格列酮加二甲双胍

[0227]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
吡格列酮 30mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 500mg ^{***} +LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 [*]
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 30mg ^{**} +二甲双胍 500mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0228] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0229] ** 每天施用一次,优选伴随 LAF237 每天施用一次

[0230] *** 如果为延长释放的片剂形式,每天施用一次(优选与晚餐或者与 LAF 和吡格列酮;或者如果不是延长释放的片剂形式,每天施用两次(250mg×2)(优选与膳食一起))。

[0231] 表 10:LAF237 加吡格列酮加二甲双胍

[0232]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
吡格列酮 15mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 1000mg ^{***} +LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**}
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 15mg ^{**} +二甲双胍 1000mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0233] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0234] ** 每天施用一次,优选伴随 LAF237 每天施用一次

[0235] *** 每天与膳食一起施用两次(2X500mg)或者如果为延长释放的片剂形式,每天一次,优选与晚餐或者与 LAF 和吡格列酮一起。

[0236] 表 11:LAF237 加吡格列酮加二甲双胍

[0237]

LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
吡格列酮 45mg ^{**} +LAF237 安慰剂 [*] +二甲双胍 安慰剂 ^{***}
二甲双胍 500mg ^{***} +LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 [*]
LAF237 50mg [*] 或 100mg [*] +吡格列酮 45mg ^{**} +二甲双胍 500mg ^{***}
LAF237 安慰剂 [*] +吡格列酮 安慰剂 ^{**} +二甲双胍 安慰剂 ^{***}

[0238] * 每天施用一次,例如,与早餐,或者每天两次,即 50mg 或 100mg 或 2x50mg

[0239] ** 每天施用一次,优选伴随 LAF237 每天施用一次

[0240] *** 如果为延长释放的片剂形式,每天施用一次(优选与晚餐或者与 LAF 和吡格列酮;或者如果不是延长释放的片剂形式,每天施用两次(250mg×2)(优选与膳食一起))。

[0241] LAF 片剂含有 50mg 化合物或者匹配的安慰剂。吡格列酮或罗格列酮片剂和二甲双胍片剂可以通过商业途径购买并且过包胶(overencapsulated)以匹配对应的安慰剂胶囊。

[0242] 将 LAF237 或者其药用盐的 100mg 日剂量每天一次施用或者分成两个 50mg 单独施用,优选与单独的膳食一起或者在膳食前施用。

[0243] 备选地,本发明还涉及上述组合疗法,其中将罗格列酮或罗格列酮马来酸盐或者任何其他盐的 8mg 日剂量每天施用一次或者分份每天两次,即 2x4mg。

[0244] 备选地,本发明还涉及上述组合疗法,其中将 2550mg 二甲双胍以每天三次,即 3x850mg 施用,或者 2000mg 二甲双胍每天两次,即 2x1000mg 施用,或者将 1500mg 以每天两次(即 2x750)或者每天三次(即 3x500mg)施用。

[0245] 根据本发明的组合,其中3种活性成分的剂量在上面表1到11中描述(包括上述的2550mg、2000mg或1500mg二甲双胍施用备选方法)。

[0246] LAF237 优选与膳食一起或者在膳食前(例如,饭前30分钟)施用。

[0247] 然后将受试者分成四个治疗组用于如表1中所述的24小时双盲研究(II期)。每个治疗组随机化约170名受试者。总研究持续时间为28周,包括每个受试者的导入期(run-in period)。可以通过本领域已知的方法进行统计学分析。

[0248] 建议受试者在预定的研究就诊当天不服用研究药物的早晨剂量或者吃早餐。在收集所有禁食实验样品和完成所有研究步骤后由接待人员施用早晨剂量。安排就诊在I期期间以2周间隔进行,在II期期间以4到8周间隔进行。受试者在每次就诊时禁食了至少7小时。在上午7:10到上午10:00之间抽取用于实验室评估的所有血样。根据优良实验室规范(Good Laboratory Practice)原则按照本领域已知的步骤进行所有测试。

[0249] 在Bio-Rad Diamat分析仪上使用离子交换方法通过高效液相层析(HPLC)测量HbA_{1c}。如果观察到异常血红蛋白或者血红蛋白降解,那么使用备用亲和方法。

[0250] 将测定的其他参数是空腹血糖(FPG)、空腹脂类(总的,HDL(高密度脂蛋白)-和LDL(低密度脂蛋白)-胆固醇,和甘油三酯)和体重。将使用己糖激酶方法测量FPG并且如果甘油三酯<400mg/dL(4.5mmol/l),那么使用Friedewald公式计算LDL-胆固醇。

[0251] 可以鉴定上述研究的多种参数,例如,以便优化特定疾病或者上述适应症的剂量,以处理研究期间的耐受性问题或者以较小的努力得到相似或者相同的结果。例如,不同的受试者群体可以参与这种临床试验,例如,诊断为2型糖尿病并且仅在饮食上实现了接近血糖量正常(HbA_{1c}<6.8%)的受试者、具有不同于糖尿病的疾病(例如,其他代谢病症)的受试者,或者通过其他标准(例如,年龄或者性别)选择的受试者;受试者数目可以减少到例如每个治疗组70到150,特别是100或200个受试者;(表1中所列示例性)治疗组可以删除,即例如,以用DPP-IV抑制剂和本发明的组合配偶体的组合与仅仅DPP-IV抑制剂或者仅仅二甲双胍或者仅仅吡格列酮或者仅仅罗格列酮或者双重组合,即本发明的组合配偶体(例如,二甲双胍+吡格列酮)比较进行研究;安慰剂导入期(I期)的期限可以改变,即,它可以延长、缩短或者删除;就诊时间表可以延长到例如,每10、12或14周;就诊指示可以改变,例如,必须在上午7:00到上午10:00之间抽取用于实验室评价的血样的指令;可以通过其他方式测定HbA_{1c};或者在上述研究期间将测定的一种或多种参数(例如,FPG或者空腹脂类)可以删减或者可以添加对额外参数(见下文)的测定。

[0252] 可以在研究过程中,例如,通过额外测试测定额外参数。此类额外测试可以包括分析身体脂类以便确定如下面列出的参数的量或者数目并且可以例如,用于确定所施用的活性成分的耐受性;测定血液中血细胞比容和血红蛋白、血小板计数、红细胞计数、总的和白细胞分类计数(嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、分叶核嗜中性粒细胞和总的嗜中性粒细胞);测定白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶(血清谷丙转氨酶)、天冬氨酸氨基转移酶(血清谷草转氨酶)、血液尿素氮或者尿素、碳酸氢盐、钙、氯化物、总的肌酸磷酸激酶(CPK)、肌酸磷酸激酶肌肉-脑部分同工酶(如果CPK升高)、直接胆红素、肌酸肝、 γ -谷氨酰基转移酶、乳酸脱氢酶、钾、钠、总胆红素、总蛋白质和尿酸;测定受试者尿中的胆红素、葡萄糖、酮、pH、蛋白质和比重;测定体重、血压(收缩和舒张压,静坐3分钟后)和桡动脉搏动(静坐3分钟后)。

[0253] 研究结果表明根据本发明的组合可以用于预防和优选地用于治疗 DPP-IV 介导的状况,尤其 2 型糖尿病。本发明的组合还可以用于预防和优选用于治疗 DPP-IV 介导的其他状况。

[0254] 此外,在如本文公开的多种组合中,用组分之一观察到的副作用令人惊奇地在应用组合时不积累。

[0255] 优选地,游离或者可药用的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和至少一种其他药学活性化合物的联合治疗有效量同时或者以任何顺序顺序、单独或者以固定组合施用。

[0256] DPP-IV 介导的状况优选选自糖尿病、空腹血糖降低、葡萄糖耐量降低、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症。

[0257] 非常优选地,DPP-IV 介导的状况是 2 型糖尿病。

[0258] 本发明的一个目的是提供药物组合物,其包含一定量的 DPP-IV 抑制剂 (i) 或者其可药用的盐和 (ii) 本发明的组合配偶体和至少一种可药用的载体,所述量对 DPP-IV 介导的状况联合治疗有效,所述状况尤其为糖尿病,更特别地是 2 型糖尿病、空腹血糖降低的状况、和 IGT 的状况。

[0259] 根据本发明的药物组合物可以以本身已知的方式制备并且适于经肠,如经口或者直肠和肠胃外施用于哺乳动物(温血动物),包括人,所述药物组合物包含治疗有效量的药学活性化合物,其单独存在或者与一种或多种可药用的载体,特别是适于经肠或者肠胃外应用的载体组合。

[0260] 该新颖的药物制剂含有例如,约 10% 到约 100%,例如,80% 或 90%,优选约 20% 到约 60% 的活性成分。根据本发明的用于经肠或者肠胃外施用的药物制剂是例如,单位剂型,如糖包衣片剂、片剂、胶囊剂或者栓剂,和安瓿剂的制剂。这些根据本身已知的方式制备,例如,通过常规混合、粒化、糖包衣、溶解或者冻干方法。从而,可以通过将活性成分与固体载体组合,如果希望,粒化所得混合物,并加工该混合物或者粒剂,如果希望或者必须,加入合适的赋形剂得到片剂或者糖衣片剂核心来得到用于经口使用的药物制剂。

[0261] 在该组合物中,组分 (i) 和 (ii) 可以一起施用、在一个组合的单位剂型中相继或者分开施用或者以两个或三个分开的单位剂型施用(例如,在一个单位剂型中的 DPP-IV 抑制剂 + 二甲双胍和在分开的单位剂型中的 PPAR 抗糖尿病剂,或在一个单位剂型中的 DPP-IV 抑制剂 + PPAR 抗糖尿病剂和单独的单位剂型中的二甲双胍或者在分开的单位剂型中的每种化合物)。在本发明的一个优选实施方案中,单位剂型为固定组合。在固定组合中,组分,例如,DPP-IV 抑制剂 + 二甲双胍或 DPP-IV 抑制剂 + PPAR 抗糖尿病剂或者二甲双胍 + PPAR 抗糖尿病剂或者优选地 DPP-IV 抑制剂 + 二甲双胍 + PPAR 抗糖尿病剂以单一盖仑制剂(例如,单一片剂或者单一浸剂)的形式施用。

[0262] 本发明的另一方面是包含 DPP-IV 抑制剂和至少一种其他本发明的组合配偶体(在每种情况中为游离形式或者可药用的盐的形式)的药物组合物用于制备药物制剂的用途,所述药物制剂用于预防或治疗 DPP-IV 介导的状况,尤其为糖尿病,更特别地是 2 型糖尿病、空腹血糖降低的状况、和 IGT 的状况。

[0263] 本发明组合的每种组分的治疗有效量可以同时或者以任何顺序顺序地施用,并且组分可以单独或者作为固定组合施用。例如,本发明的治疗方法可以包含 (i) 施用游离或者可药用的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和 (ii) 同时或者以任何顺序顺序地施用本发明的组合

配偶体,以联合有效量,优选以协同有效量,例如,以对应于本文描述的比例的日剂量施用。

[0264] 对应的活性成分或者其可药用的盐可以以水合物的形式使用或者包括用于结晶的其他溶剂。

[0265] 此外,术语施用还包括使用任一种抗糖尿病药物的前体药物,其在体内转化成选择性抗糖尿病药物。因此,将本发明理解为包括所有此类同时或者交替治疗的方案并且术语“施用”将相应地解释。

[0266] 本发明尤其涉及商业包装,其包含联合治疗有效量的游离或者可药用的盐形式的 DPP-IV 抑制剂和本发明的组合配偶体以及其用于治疗 DPP-IV 介导的状况,尤其糖尿病,更特别地是 2 型糖尿病、空腹血糖降低的状况、和 IGT 的状况的使用说明。

[0267] 用途 + 方法

[0268] 在本发明的其他方面,涉及肽基二肽酶 -IV (DPP-IV) 与 i) 选自噻唑烷二酮类(格列酮)、非格列酮型 PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂或者双 PPAR γ /PPAR α 激动剂的一种抗糖尿病剂,和 ii) 二甲双胍,或者在每种情况下这种化合物的可药用的盐的组合用于生产药物的用途,所述药物用于预防、延迟进展或者治疗肽基二肽酶 -IV (DPP-IV) 介导的状况,尤其糖尿病、更具体地 2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 的状况、空腹血糖降低的状况、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症。

[0269] LAF237 或者其药用盐与

[0270] i) 二甲双胍或其盐,和

[0271] ii) 吡格列酮或罗格列酮或在任何情况下其药用盐,

[0272] 的组合用于生产药物的用途,所述药物用于预防、延迟进展或者治疗肽基二肽酶 -IV (DPP-IV) 介导的状况,尤其糖尿病、更具体地 2 型糖尿病、葡萄糖耐量降低 (IGT) 的状况、空腹血糖降低的状况、代谢性酸中毒、酮病、关节炎、肥胖症和骨质疏松症,其中上述治疗方案如表 1 到 11 使用(包括上述 2550mg、2000mg 或 1500mg 二甲双胍施用备选方法)。

[0273] 本发明的另一方面是治疗 DPP-IV 介导的状况,尤其 2 型糖尿病的方法,其包括对需要其的温血动物施用联合治疗有效量的游离或者其可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂,和本发明的组合配偶体。优选地,在治疗方法中,活性成分同时或者以任何顺序相继、单独或者以固定组合施用。在这种方法的一个优选实施方案中,联合治疗有效量的游离或者其可药用盐形式的二肽基肽酶 -IV 抑制剂和本发明的组合配偶体作为组合制剂提供。

[0274] 治疗 DPP-IV 介导的状况,尤其 2 型糖尿病的方法,其包括对需要其的温血动物施用联合治疗有效量的 LAF237 或者其药用盐与:

[0275] i) 二甲双胍或其盐,和

[0276] ii) 吡格列酮或罗格列酮或在任何情况下其药用盐的组合。

[0277] 如上所述的方法或者用途,其中施用 LAF237 或者其药用盐的 50mg 或 100mg 的日剂量。

[0278] 如上所述的方法或者用途,其中施用 LAF237 或者其药用盐的 100mg 的日剂量,并且以 50mg 的两个单独施用分份,优选与分开的膳食一起或者在膳食之前施用。

[0279] 如上所述的方法或者用途,其中施用吡格列酮或者其药用盐的 15、30 或 45mg 的日剂量。

[0280] 如上所述的方法或者用途,其中施用罗格列酮或罗格列酮马来酸盐或者其任何药

用盐的 4 或 8mg 的日剂量。如上所述的方法或者用途,其中作为单次剂量或者分份以每天两次,例如,2x2mg 或 2x4mg 施用罗格列酮或罗格列酮马来酸盐或者其任何药用盐的 4 或 8mg 的日剂量。

[0281] 如上所述的方法或者用途,其中施用二甲双胍或者其药用盐的 250、500、750、850、1000、1500、2000 或 2550mg 的日剂量。

[0282] 如上所述的方法或者用途,其中以固定组合的形式施用至少一种片剂,所述组合包含:

[0283] i) LAF237 和二甲双胍或在任何情况下其盐,

[0284] ii) 吡格列酮和二甲双胍或在任何情况下其盐,

[0285] iii) 罗格列酮和二甲双胍或在任何情况下其盐,

[0286] iv) LAF237 和吡格列酮或在任何情况下其盐,

[0287] v) LAF237 和罗格列酮或在任何情况下其盐,

[0288] vi) LAF237 和吡格列酮和二甲双胍或在任何情况下其盐,或

[0289] vii) LAF237 和罗格列酮和二甲双胍或在任何情况下其盐。

[0290] 此外,本发明提供了治疗葡萄糖耐量降低和空腹血糖降低的状况的方法,其包括对需要其的温血动物施用联合治疗有效量的游离或者其可药用盐形式的 DPP-IV 抑制剂和本发明的组合配偶体。

[0291] 此外,本发明涉及改善哺乳动物的身体外观的方法,其包括对所述哺乳动物,包括人,特别是患有代谢病症,尤其 2 型糖尿病的人经口施用本文描述的组合制剂或者药物组合物,其剂量有效影响,例如增加或者减小葡萄糖代谢,或者通过其他机制影响体重,并重复所述剂量直到发生了美容上有益的体重减轻。本文描述的组合还可以用于预防(由于美容的原因)经历体重增加的人的体重的进一步增加。此外,本发明涉及本文描述的组合,其用于改善哺乳动物,特别是人的身体外观,和这种组合用于改善哺乳动物,特别是人的身体外观的用途。超重是患代谢性病症,尤其 2 型糖尿病的危险因素之一,并且同时通常是这种代谢性病症,尤其 2 型糖尿病的结果。此外,已知多种抗糖尿病剂导致体重增加。因此,患有代谢性病症,尤其 2 型糖尿病的人通常面临超重。所以,可以在患有代谢性病症,如 2 型糖尿病的人中特别实现体重的美容上有益的减轻。本文描述的组合还可以用于替代或者补充患有 2 型糖尿病的人服用的抗糖尿病药物,以便为了美容的原因防止体重的进一步增加。

[0292] 将使用的 DPP-IV 抑制剂和本发明的组合配偶体的组合的剂量范围取决于本领域技术人员已知的因素,包括温血动物的物种、体重和年龄、待治疗的疾病的性质和严重性、施用方式和将使用的具体物质。除非在本文中另外陈述,DPP-IV 抑制剂和本发明的组合配偶体优选分份并且每天施用 1 到 4 次。

[0293] 尤其取决于所治疗的温血动物的需要,DPP728 或 LAF237 或其可药用的盐与本发明的组合配偶体的日剂量的重量比可以在宽范围内变动。

[0294] 在本发明的更优选的实施方案中,将施用下面的重量比的 DPP728 或 LAF237 或其可药用的盐与本发明的组合配偶体以便得到组分的协同效果:

[0295]

其他药学活性化合物	DPP728 或 LAF237/ 其他药学活性化合物
曲格列酮	1:1 到 1:10 之间,优选 1:2 到 1:6 之间,例如 1:4
二甲双胍	4:1 到 1:60 之间,优选 1:1 到 1:10 之间,例如 1:6

[0296] 如果温血动物是约 70kg 体重的人,那么至少一种其他药理学活性化合物的剂量优选为下面的:

[0297]

药理学活性化合物	优选剂量	最优选的剂量
环格列酮	每天约 0.25 到 200mg/kg 患者的体重	每天约 0.5 到 50mg/kg 患者的体重
达格列酮	每天约 0.05 到 50 mg/kg 患者的体重	每天约 0.05 到 5mg/kg 患者的体重
DN-108	每天约 0.25 到 200mg/kg 患者的体重	每天约 5 到 100mg/kg 患者的体重
DPP728	约 25 到 1000mg/天	约 150 到 300mg/天
恩格列酮	约 0.05 到 50 mg/kg 体重	约 0.05 到 5mg/kg 体重
KRP297	约 0.1 到 2500mg/天	约 1 到 1000mg/天
MCC555	约 0.1 到 2000mg/天	约 0.5 到 100mg/天
二甲双胍	约 250 到 1500 mg/天	约 500 到 1250, 例如 1000mg/天
吡格列酮	约 0.1 到 1000mg/天	约 10 到 150, 例如 15、30、45 或 90mg/天
罗格列酮	约 0.1 到 500mg/天	约 1 到 20, 例如 1、2、4 或 8mg/天
曲格列酮	约 0.1 到 2000mg/天	约 50 到 1000 例如 100、200、400、600 或 800 mg/天
5-[3-(4-氯代苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮	约 0.1 到 2500mg/天	约 1 到 1000mg/天
5-[3-(4-氯代苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟代-苯基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮	约 0.1 到 2500mg/天	约 1 到 1000mg/天
式 I 的 N-(N'-取代的甘氨酸)-2-氰基吡咯烷	每天约 0.1 到 250 mg/kg 患者体重	每天约 1 到 100mg/kg 患者体重

	mg/kg 体重	重
KRP297	约 0.1 到 2500mg/ 天	约 1 到 1000mg/ 天
MCC555	约 0.1 到 2000mg/ 天	约 0.5 到 100mg/ 天
二甲双胍	约 250 到 1500 mg/ 天	约 500 到 1250, 例如 1000mg/ 天
吡格列酮	约 0.1 到 1000mg/ 天	约 10 到 150, 例如 15、 30、45 或 90mg/ 天
罗格列酮	约 0.1 到 500mg/ 天	约 1 到 20, 例如 1、2、 4 或 8mg/ 天
曲格列酮	约 0.1 到 2000mg/ 天	约 50 到 1000 例如 100、 200、400、600 或 800 mg/ 天
5-[3-(4-氯代苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮	约 0.1 到 2500mg/ 天	约 1 到 1000mg/ 天
5-[3-(4-氯代苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟代-苯基磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮	约 0.1 到 2500mg/ 天	约 1 到 1000mg/ 天
式 I 的 N-(N'-取代的甘氨酸)-2-氰基吡咯烷	每天约 0.1 到 250 mg/kg 患者体重	每天约 1 到 100mg/kg 患者体重

[0298] 下面的实施例将阐明上述发明;然而,它们不意以任何方式在限制本发明的范围。

[0299] 根据本发明的组合、组合的制剂、药物制剂或者制品、剂型、治疗方法、用途、套药包 (Kit of Parts) 或者商业药盒,其中:

[0300] - 优选的 PPAR 抗糖尿病剂选自化合物 L、吡格列酮、盐酸吡格列酮、曲格列酮或罗格列酮、罗格列酮马来酸盐或在每种情况中这种化合物的可药用盐。

[0301] - 优选的 DPP-IV 抑制剂选自 1-{2-[5-氰基吡啶-2-基]氨基}乙基氨基}乙酰基-2(S)-氰基-吡咯烷二氢氯化物 (DPP728), 特别是其二氢氯化物;(S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷 (LAF237); L-苏-异亮氨酸噻唑烷(如上述根据 Probiodrug 的化合物代码:P32/98); MK-0431; 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}乙酰胺和任选地在所有情况中,其药用盐。

[0302] - 优选的 DPP-IV 抑制剂选自 (S)-1-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基-2-氰基-吡咯烷 (LAF237) 和 MK-0431 和任选地在所有情况中,其药用盐。

[0303] 实施例:双层片剂(一层二甲双胍和一层包含 (DPP-IV 抑制剂和吡格列酮) 的制

备：

[0304] 成分：Mg/片剂；二甲双胍盐酸盐 500；微晶纤维素 245；羧甲基纤维素钠 150；羟丙基甲基纤维素 100；硬脂酸镁；羟丙基甲基纤维素 E515.6；Seal Coat 聚乙二醇 40004.8；二氧化钛 2.4；吡格列酮盐酸盐，等同于吡格列酮 (30ma) 39.672 吡格列酮；DPP-IV 抑制剂 50；乳糖 80；紫菜羟丙基纤维素 2.4；羧甲基纤维素钙 3.6；硬脂酸镁 1.2；纯化水足量。

[0305] 步骤：

[0306] 1. 将二甲双胍盐酸盐碾磨并与微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合。混合物过筛。

[0307] 2. 将羟丙基甲基纤维素单独过筛并在低剪切混合机中与步骤 1 的混合物混合。然后将混合物与硬脂酸镁混合并穿过滚筒压紧机，然后再次碾磨形成颗粒。

[0308] 3. 将吡格列酮、DPP-IV 抑制剂、乳糖、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钙混合并用纯化水粒化。

[0309] 4. 将步骤 3 的湿润团块粒化、干燥并过筛。

[0310] 5. 用旋转压缩机将二甲双胍和（吡格列酮+DPP-IV 抑制剂）的润滑的颗粒压缩成双层片剂，即一层为二甲双胍，一层包含（DPP-4 抑制剂和吡格列酮）。

[0311] 此外，预期本文描述的发明变通方案的单个特征或者任选特征的任一组合特别从所要求保护的发明排除并且因此描述为否定限制。因此，本发明仅仅被所附权利要求所限制。

[0312] 将上述专利文件或者文献中公开的任何物质，例如，化合物或者制剂引入作为参考。