

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 3 部門第 2 区分
 【発行日】平成 25 年 6 月 27 日 (2013.6.27)

【公表番号】特表 2012-528170 (P2012-528170A)
 【公表日】平成 24 年 11 月 12 日 (2012.11.12)
 【年通号数】公開・登録公報 2012-047
 【出願番号】特願 2012-513184 (P2012-513184)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 A 6 1 K 38/28 (2006.01)
 A 6 1 K 31/155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 37/26
 A 6 1 K 31/155
 A 6 1 K 31/454

【手続補正書】
 【提出日】平成 25 年 5 月 9 日 (2013.5.9)
 【手続補正 1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項 1】

1 つもしくはそれ以上の経口抗糖尿病薬および / または 1 つもしくはそれ以上の注射用抗糖尿病薬による治療を既に受け、該治療が失敗した 2 型糖尿病の哺乳類の患者の治療剤であって、S G L T 2 阻害剤を投与することを特徴とする剤。

【請求項 2】

治療対象の患者が既にインスリンおよび / または 1 つもしくはそれ以上の抗糖尿病薬による治療を受けていた患者である請求項 1 で定義される剤。

【請求項 3】

該患者が既にメトホルミンおよび / またはチアゾリジンジオンおよび / またはインスリンによる治療を受けていた患者である請求項 1 で定義される剤。

【請求項 4】

該患者が 1 つもしくはそれ以上の経口抗糖尿病薬および / または 1 つもしくはそれ以上の注射用抗糖尿病薬と組み合わせて、S G L T 2 阻害剤により治療される請求項 1 で定義される剤。

【請求項 5】

該 S G L T 2 阻害剤が 1 日当たり約 0 . 5 から約 3 5 0 m g の範囲の量で投与される請求項 1 で定義される剤。

【請求項 6】

該患者が

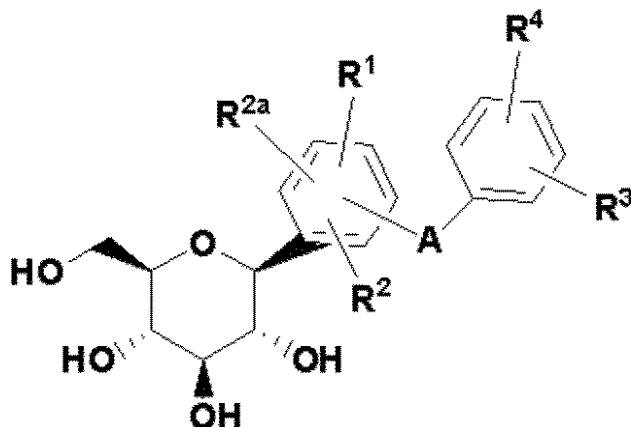
- a) インスリン；または
 b) インスリンおよびメトホルミン；または
 c) インスリンおよびチアゾリジンジオン；または
 d) インスリンおよびメトホルミンおよびチアゾリジンジオン

と組み合わせて、SGLT2阻害剤により治療される請求項4で定義される剤。

【請求項7】

該SGLT2阻害剤が構造：

【化1】



[式中、

R^1 、 R^2 および R^{2a} は独立して水素、OH、 OR^5 、アルキル、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 SR^{5i} またはハロゲンであるか、 R^1 、 R^2 および R^{2a} の内の2つはそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成してもよく；

R^3 および R^4 は独立して水素、OH、 OR^{5a} 、Oアリール、 OCH_2 アリール、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 COR^{6b} 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $-CONR^{6R^{6a}}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NH SO_2R^{5d}$ 、 $-NH SO_2$ アリール、アリール、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 、 $-SO_2$ アリール、または5、6もしくは7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)であるか、 R^3 および R^4 はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し；

R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} および R^{5i} は独立してアルキルであり；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、および R^{6d} は独立して水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、 R^6 および R^{6a} はそれらが結合した窒素と共に縮環した5、6または7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し；

AはO、S、NH、または $(CH_2)_n$ (ここで、nは0-3である)である]を有するか、またはその医薬的に許容される塩、立体異性体もしくはプロドラッグであり；

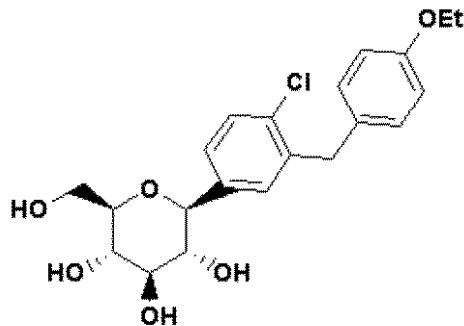
ただし、Aが $(CH_2)_n$ (ここで、nは0、1、2、または3である)であるかAがOであり、 R^1 、 R^2 、および R^{2a} の少なくとも1つがOHまたは OR^5 である場合、 R^1 、 R^2 、および R^{2a} の少なくとも1つが CF_3 、 OCF_3 、または $OCHF_2$ であり、および/または R^3 および R^4 の少なくとも1つが CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $CH(OH)R^{6c}$ 、 COR^{6b} 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NH SO_2R^{5d}$ 、 $-NH SO_2$ アリール、アリール、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ もしくは $-SO_2$ アリールである構造を有するか、あるいはその医薬的に許容される塩、全ての立

体異性体、またはそのプロドラッグエステルもしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 8】

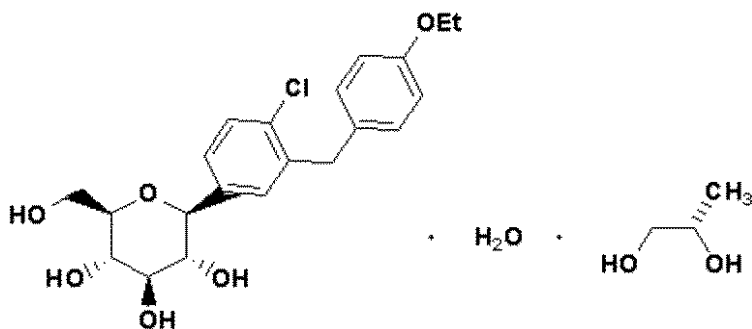
該 S G L T 2 阻害剤が構造：

【化 2】



(ダパグリフロジン)

または



(S-プロピレングリコール溶媒和物)

を有する請求項 1 に記載の剤。

【請求項 9】

該 S G L T 2 阻害剤がダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S であって、

(a) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリンと組み合わせて投与されるか；

(b) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリンおよび 1 日当たり約 5 0 0 から約 2 0 0 0 m g の投与量のメトホルミンと組み合わせて投与されるか；

(c) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリン、1 日当たり約 0 . 5 から約 7 5 m g の投与量のピオグリタゾン (Actos、Takeda Pharmaceuticals America、Inc.)、または 1 日当たり約 0 . 5 から約 2 5 m g の投与量のロシグリタゾン (Avandia、Glaxo - Wellcome) と組み合わせて投与されるか；あるいは

(d) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリン、1 日当たり約 5 0 0 から約 2 0 0 0 m g の投与量のメトホルミン、および 1 日当たり約 0 . 5 から約 7 5 m g の投与量のピオグリタゾンもしくは 1 日当たり約 0 . 5 から 2 5 m g の投与量のロシグリタゾンと組み合わせて投与される、

請求項 6 で定義される剤。

【請求項 1 0】

該患者が 1 つまたはそれ以上の抗肥満薬で治療されている請求項 1 で定義される剤。

【請求項 1 1】

投与される該 S G L T 2 阻害剤が約 0 . 5 から約 3 5 0 m g の投与量のダバグリフロジンまたはダバグリフロジン - P G S であって、

別の 1 つの抗糖尿病薬および / または別の治療薬 (ここで、抗糖尿病薬はビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、P P A R アゴニスト、P P A R アンタゴニストもしくはアゴニスト、P P A R / デュアルアゴニスト、1 1 - - H S D - 1 阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P 4) 阻害剤、S G L T 2 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、メグリチニド、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)、G L P - 1 受容体アゴニスト、および / または P T P - 1 B 阻害剤 (プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害剤) もしくはインスリン、グルコキナーゼ活性化薬、D G A T 阻害剤、C C R 2 アンタゴニストもしくは 1 1 - - H S D であるインスリン分泌促進剤もしくはインスリン増感剤であり ;

別の治療薬は抗高脂血症薬もしくはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤、降圧薬もしくは血小板凝集抑制薬であるか、抗肥満薬であり、ならびに、ここで、別の治療薬は抗高脂血症薬、またはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤 (H M G - C o A 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、アスピリン、胆汁酸分泌促進剤、A C A T 阻害剤、L D L 受容体活性増強剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク (C E T P) 阻害剤、回腸 N a ⁺ / 胆汁酸共輸送体阻害剤、フィトエストロゲン、- ラクタム系コレステロール吸収阻害剤、H D L 増加薬、P P A R - アゴニストおよび / または F X R アゴニスト ; L D L 代謝促進剤、例えばナトリウム - プロトン交換阻害剤、L D L 受容体誘導剤もしくはステロイド配糖体、抗酸化剤、または抗ホモシステイン薬、イソニアジド、H M G - C o A 合成酵素阻害剤、またはラノステロール脱メチル化酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、またはステロール調節エレメント結合タンパク質 - 1 (S R E B P - 1)) であるか ;

別の薬剤は降圧薬 (ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬 (L - タイプおよび / または T - タイプ)、利尿薬、レニン阻害剤、A C E 阻害剤、A T - 1 受容体アンタゴニスト、E T 受容体アンタゴニスト、デュアル E T / A I I アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ (N E P) 阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤 (デュアル N E P - A C E 阻害剤) または硝酸塩) であるか ;

別の治療薬は血小板凝集抑制薬 (クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレルまたはアスピリンである) であるか ; あるいは

別の治療薬は抗肥満薬 (S G L T 2 阻害剤、- 3 アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン (およびドパミン) 再取込阻害剤、甲状腺ベータ化合物、食欲低下薬、N P Y アンタゴニスト、レプチンアナログ、M C 4 アゴニスト、M C H - 1 受容体アンタゴニスト、または 5 - H T _{2c} 受容体アゴニストもしくはカンナビノイド受容体アンタゴニスト) である) と組み合わせて投与される、請求項 1 で定義される剤。

【請求項 1 2】

別の抗糖尿病薬がメトホルミン、グリブリド、インスリン、グリビジド、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、サクサグリブチン、ビルダグリブチン、シタグリブチンまたはエクセナチド (Byetta) であるか ; あるいは

別の治療薬がアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、フルバスタチン、クロピドグレル、アスピリン、チクロピジンまたはプラスグレルであり、また別の治療薬がオルリスタット、シブトラミン、M C H R 1 アンタゴニスト、フェンテルミン、リモナバン、ベンズフェタミン、ジエチルプロピオン、メタンフェタミン、フェンジメトラジン、A T L - 9 6 2、A J 9 6 7 7、L 7 5 0 3 5 5、C P 3 3 1 6 4 8、トピラメート、アキソキン、デクスアンフェタミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールから選択される抗肥満薬である請求項 1 1 で定義される剤。

【請求項 1 3】

ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン - P G S が、

- a) メトホルミン；
 - b) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン；
 - c) インスリン；
 - d) メトホルミンおよびインスリン；
 - e) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびメトホルミン；
 - f) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびインスリン；あるいは
 - g) メトホルミン、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびインスリン
- と組み合わせて用いられる請求項 1 1 に記載の剤。

【請求項 1 4】

該 S G L T 2 阻害剤ダバグリフロジンまたはダバグリフロジン - P D S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の範囲の投与量において、医師の処方またはフィジシャンズデスク リファレンス (P D R) 最新版に開示の投与量のインスリン、および / または 1 日当たり約 5 0 0 から約 2 0 0 0 m g の範囲の投与量のメトホルミン、および / または 1 日当たり約 0 . 5 から約 2 5 m g の範囲の投与量のロシグリタゾン (Avandia、Glaxo - Wellcome) または 1 日当たり約 0 . 5 から約 7 5 m g の範囲の投与量のピオグリタゾン (Actos、Takeda Pharmaceuticals America、Inc.) と組み合わせて投与される請求項 1 3 で定義される剤。

【請求項 1 5】

ダバグリフロジンもしくはダバグリフロジン - P G S およびメトホルミンおよび / またはピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン、ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。