

【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、SGLT2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、SGLT2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SGLT2阻害剤が1日当たり約0.5から約350mg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

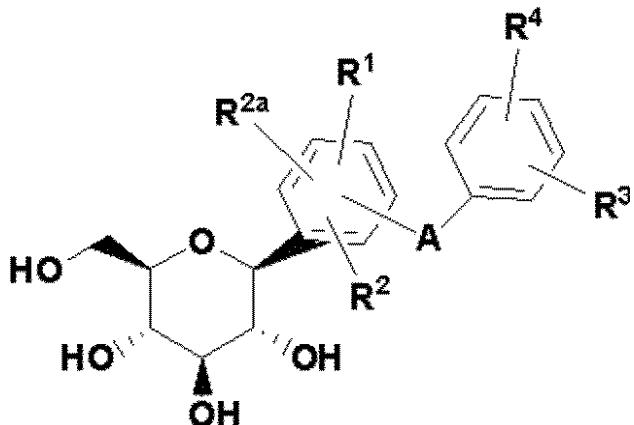
- a ) インスリン ; または
- b ) インスリンおよびメトホルミン ; または
- c ) インスリンおよびチアゾリジンジオン ; または
- d ) インスリンおよびメトホルミンおよびチアゾリジンジオン

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<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>は独立して水素、OH、OR<sup>5</sup>、アルキル、CF<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、OCF<sub>3</sub>、SR<sup>5i</sup>またはハロゲンであるか、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>2a</sup>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<sub>2</sub>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<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立して水素、OH、OR<sup>5a</sup>、Oアリール、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>アリール、アルキル、シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、-CONR<sup>6e</sup>R<sup>6a</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>アリール、アリール、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>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<sub>2</sub>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<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>およびR<sup>5i</sup>は独立してアルキルであり；

R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、およびR<sup>6d</sup>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<sup>6</sup>およびR<sup>6a</sup>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<sub>2</sub>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<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(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；

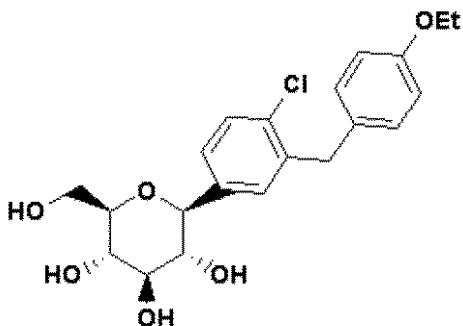
ただし、Aが(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(ここで、nは0、1、2、または3である)であるかAがOであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>2a</sup>の少なくとも1つがOHまたはOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>2a</sup>の少なくとも1つがCF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、またはOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であり、および/またはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の少なくとも1つがCF<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、CH(OH)R<sup>6c</sup>、COR<sup>6b</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>アリール、アリール、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>もしくは-SO<sub>2</sub>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】

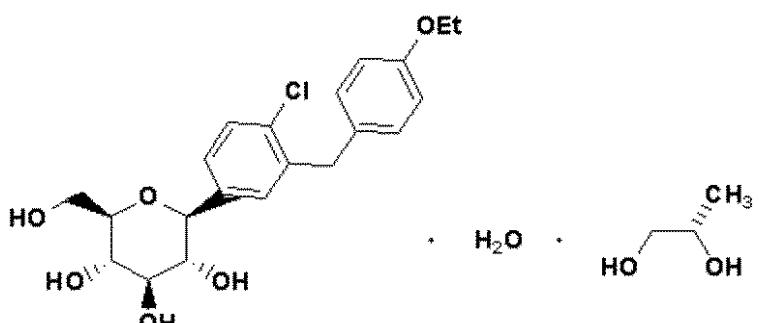
該 S G L T 2 阻害剤が構造：

【化 2】



### (ダバグリフロジン)

三七



(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 200 mg 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 mg 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 mg 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 200 mg 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 500 から約 2000 mg 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 75 mg 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 25 mg 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 10】

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、

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、抗氧化剤、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、リバーゼ阻害剤、セロトニン（およびドバミン）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、レブチンアナログ、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 <sub>2c</sub> 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、サクサグリプチン、ビルダグリプチン、シタグリプ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トット、シプロラミン、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】

ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - 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 阻害剤ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - 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】

ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン - 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。