

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 3 月 2 日 (02.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/022428 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田
薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/015956

(22) 国際出願日:

2005 年 8 月 25 日 (25.08.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-246620 2004 年 8 月 26 日 (26.08.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田
薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪
市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 伸宏
(SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒3004293 茨城県つ
くば市和台 1 0 番地 武田薬品工業株式会社内
Ibaraki (JP). 森藤 雄亮 (MORITOH, Yusuke) [JP/JP]; 〒
5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番
8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 渡部 正
教 (WATANABE, Masanori) [JP/JP]; 〒5328686 大阪

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide an agent for increasing the pancreatic insulin content which is useful in treating diabetes and so on. In an embodiment, an agent for increasing the pancreatic insulin content which comprises a combination of a non-insulin secretion type hypoglycemic agent with a dipeptidyl peptidase IV inhibitor is provided.

(57) 要約: 本発明は、糖尿病等の治療に有用な膵インスリン含量増加剤を提供する。1つの実施形態において、本発明は、非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬とを組み合わせる膵インスリン含量増加剤を提供する。

WO 2006/022428 A1

明細書
糖尿病治療剤

技術分野

5

本発明は、糖尿病等の治療に有用な膵インスリン含量増加剤に関する。

背景技術

- 10 1型のみならず2型糖尿病（空腹時血糖：FPG>126 mg/dL）において、
膵β細胞量が顕著に減少していることが知られており、この膵β細胞量の
減少は、空腹時血糖が正常値を若干上回るIFG（Impaired Fasting
Glucose）（110<FPG<125 mg/dL）にも既に認められている。膵β細胞量が
組織学的にインスリン陽性のβ細胞量として定量化されるのに対し、膵イ
15 ンスリン含量は、膵β細胞量と、個々のβ細胞が含有するインスリン量を
反映すると考えられる。このため糖尿病を根本治療するには、膵β細胞量
と個々のβ細胞が含有するインスリン量とを反映した膵インスリン含量を
積極的に増加させる薬剤が有効であると考えられる。

- また、膵β細胞量は、β細胞の新生と複製およびアポトーシスによる細
20 胞死により調整されており、糖尿病においては、膵β細胞が疲弊し、最終
的には膵β細胞死が亢進している。このため、膵インスリン含量を増加さ
せ、さらに、膵疲弊や膵β細胞死の抑制などの膵保護作用を有する薬剤は
、糖尿病の治療に極めて有効であると考えられる。

- ジペプチジルペプチダーゼI V（以下、DPP-IVと略記することがある）
25 阻害薬は、糖尿病治療薬などとして有用であることが知られている（例え
ば、国際公開第W002/062764号パンフレットおよび国際公開第W02004/
014860号パンフレット参照）。

 また、DPP-IV阻害薬は、抗糖尿病化合物と組合せて用いられることが知
られている（例えば、国際公開第W001/52825号パンフレットおよび米国特

許出願公開第2003/0166578号明細書参照)。

しかしながら、DPP-IV阻害薬と非インスリン分泌型血糖低下薬との組み合わせが膵インスリン含量増加剤として有用であることは報告されていない。

5

発明の開示

本発明の目的は、糖尿病等の治療に有用であり、かつ副作用のない膵インスリン含量増加剤を提供することである。

- 10 本発明者らは、DPP-IV阻害薬と非インスリン分泌型血糖低下薬とを組み合わせることによって、予想外に優れた膵インスリン含量増加効果が得られることを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

- 1) 非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害
15 薬とを組み合わせる膵インスリン含量増加剤；
- 2) 非インスリン分泌型血糖低下薬がインスリン抵抗性改善薬である前記
1) 記載の剤；
- 3) インスリン抵抗性改善薬がピオグリタゾンまたはその塩である前記 2
) 記載の剤；
- 20 4) 非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害
薬とを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における膵イン
スリン含量を増加する方法；
- 5) 膵インスリン含量増加剤を製造するための、非インスリン分泌型血糖
低下薬およびジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の使用；
- 25 6) 非インスリン分泌型血糖低下薬を含有する、ジペプチジルペプチダー
ゼ I V 阻害薬の膵保護作用増強剤；
- 7) 非インスリン分泌型血糖低下薬がインスリン抵抗性改善薬である前記
6) 記載の剤；
- 8) インスリン抵抗性改善薬がピオグリタゾンまたはその塩である前記 7

) 記載の剤 ;

9) 非インスリン分泌型血糖低下薬を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の膵保護作用を増強する方法 ;

5 10) ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の膵保護作用増強剤を製造するための、非インスリン分泌型血糖低下薬の使用 ;

11) ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬を含有する、非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤 ;

12) 非インスリン分泌型血糖低下薬がインスリン抵抗性改善薬である前記 11) 記載の剤 ;

13) インスリン抵抗性改善薬がピオグリタゾンまたはその塩である前記 12) 記載の剤 ;

14) ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用を増強する方法 ;

15) 非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤を製造するための、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の使用 ;

16) 非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬とを哺乳動物に投与することを特徴とし、これら薬物の単独投与に比較して相乗的に該哺乳動物の膵臓を保護する方法 ;
20 などに関する。

本発明の膵インスリン含量増加剤は、優れた膵インスリン含量増加効果を奏し、糖尿病等の治療に有用である。

25 本発明の膵インスリン含量増加剤および膵保護作用増強剤は、糖尿病患者に対して優れた血糖低下作用および血中インスリン値上昇作用を示し、さらに、糖尿病から糖尿病性合併症（例、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、動脈硬化症）への進展を抑制できる。

また、本発明の膵インスリン含量増加剤および膵保護作用増強剤は、糖

尿病による糖毒性、脂肪毒性、酸化ストレスあるいは小胞体ストレスなどに起因する膵疲弊を抑制し、膵 β 細胞の重要な機能である糖依存性インスリン分泌能を保持できる。

さらに、本発明の膵インスリン含量増加剤および膵保護作用増強剤は、
5 糖尿病による膵 β 細胞死を抑制でき、膵 β 細胞の新生あるいは複製を促進できる。

また、本発明の膵インスリン含量増加剤および膵保護作用増強剤は、糖依存的なインスリン分泌促進を惹起するが、インスリン製剤が有する副作用（例、血管合併症、低血糖）、スルホニルウレア受容体に作用するイン
10 スリン分泌型血糖低下薬が有する副作用（例、膵疲弊、低血糖）を有しない。したがって、本発明の膵インスリン含量増加剤および膵保護作用増強剤は、糖尿病等に罹患している患者に対して、長期にわたって安全に投与することができる。

15 発明を実施するための最良の形態

本明細書中、非インスリン分泌型血糖低下薬は、膵 β 細胞からのインスリン分泌作用以外の作用機序により血糖を低下させる化合物を意味する。該化合物は、ペプチド性または非ペプチド性のいずれであってもよいが、
20 非ペプチド性のものが好ましい。

また、非インスリン分泌型血糖低下薬は、非インスリン分泌型血糖低下活性が保持されている限り、その形態が生体内への投与前後で異なってもよい。すなわち、非インスリン分泌型血糖低下薬は、生体内での代謝を受けて構造変化体となった後に非インスリン分泌型血糖低下活性を有す
25 る「活性代謝物」であってもよい。さらに、非インスリン分泌型血糖低下薬は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により活性体に変化する「プロドラッグ」であってもよい。

非インスリン分泌型血糖低下薬の具体例としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、ビッグアニド剤、ソマトスタチン受容体作動薬、 11β -ヒド

ロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤などが挙げられる。これらは2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩
5 (好ましくは塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩 (好ましくはマレイン酸塩)、レグリキサン(Reglixane)(JTT-501)、ネトグリタゾン
(Netoglitazone)(MCC-555)、リボグリタゾン(Rivoglitazone)(CS-011)、
FK-614、W099/58510に記載の化合物 (例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェ
ニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)
10 、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)
、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、ムラグリタザール
(Muraglitazar)(BMS-298585)、エダグリタゾン(Edaglitazone)(BM-13-
1258)、ナベグリタザール(Naveglitazar)(LY-818)、メタグリダセン
(Metaglidasen)(MBX-102)、LY-510929、バラグリタゾン
15 (Balaglitazone)(NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921等が挙げられる。
なかでも、チアゾリジンジオン化合物が好ましく、さらにピオグリタゾ
ンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩) が好ましい。

ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、フェンホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩 (例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩) 等が挙げ
20 げられる。なかでも、メトホルミンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩) が好ましい。

ソマトスタチン受容体作動薬としては、例えばW001/25228、W003/42204
、W098/44921、W098/45285、W099/22735などに記載された化合物等が挙げ
られる。なかでも、ソマトスタチンサブタイプ2受容体作動薬が好ましい
25 。

11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬としては、例えばBVT-3498等が挙げられる。

α -グルコシダーゼ阻害剤としては、例えばボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等が挙げられる。

非インスリン分泌型血糖低下薬は、好ましくはインスリン抵抗性改善薬およびビグアナイド剤であり、さらに好ましくはインスリン抵抗性改善薬であり、特に好ましくはピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）である。

5

本明細書中、DPP-IV阻害薬は、DPP-IV [生化学国際連合命名委員会 (IUBMB) による分類: EC3.4.14.5] の酵素活性を阻害する化合物を意味する。該化合物は、ペプチド性または非ペプチド性のいずれであってもよいが、非ペプチド性のものが好ましい。

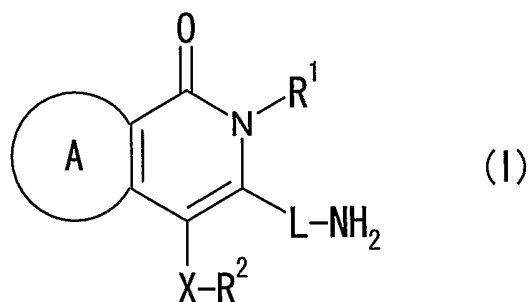
- 10 また、DPP-IV阻害薬は、DPP-IV阻害活性が保持されている限り、その形態が生体内への投与前後で異なってもよい。すなわち、DPP-IV阻害薬は、生体内での代謝を受けて構造変化体となった後にDPP-IV阻害活性を有する「活性代謝物」であってもよい。さらに、DPP-IV阻害薬は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により活性体に変化する「プロドラッグ」であってもよい。

15

なお、DPP-IV阻害活性は、例えば「レイモンド (Raymond) らの方法 (ダイアビエティーズ (Diabetes)、47巻、1253-1258頁、1998年)」を利用した方法により確認することができる。

- 20 DPP-IV阻害薬の具体例としては、以下の化合物 (1) ~ (6) が挙げられる。これらは2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

(1) W002/062764に記載された式:



- 25 [式中、A環は置換されていてもよい5-10員芳香環を、

R^1 および R^2 は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、

Xは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^3-$ (R^3 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

- 5 Lは2価の炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩。

式(I)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

- 10 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

- 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ト
15 リエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フ
20 マル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リシン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

- 25 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

式(I)で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(化合物 I - a)

- 5 A環が、
- 1) シアノ基；
 - 2) カルバモイル基またはカルボキシル基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基 (好ましくはエチル) または C_{2-10} アルケニル基 (好ましくはエテニル) ；
 - 10 3) 置換されていてもよいヒドロキシ基 [好ましくは、カルバモイル基、カルボキシル基および炭素数 2 ～ 5 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはメトキシカルボニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 10 のアルコキシ基 (好ましくはメトキシ、イソプロポキシ) ；ヒドロキシ基；炭素数 7 ～ 13 のアラルキルオキシ基 (好ましくはベンジルオキシ)] [さらに好ましくは、カルバモイルメトキシ] ；
 - 15 4) アシル基 [好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニル (好ましくはアセチル)、カルバモイル、モノ-またはジ- (ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル) -カルバモイル (好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイル)、 C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル (好ましくはシクロプロピルカルバモイル)、 C_{7-13} アラルキル-カルバモイル (好ましくはベンジルカルバモイル)、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニル (好ましくはピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル (好ましくはメチルスルホニル)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル (好ましくはメチルスルフィニル)、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (好ましくはメトキシカルボニル)、チオカルバモイル] ；
 - 25 5) 置換されていてもよいアミノ基 (好ましくは、カルバモイルアミノ)

- ;
- 6) 置換されていてもよいチオール基 [好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキルチオ基 (好ましくはメチルチオ)] ;
- 5 7) 置換されていてもよい複素環基 [好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくはメチル、トリフルオロメチル)、カルボキシ基、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはエトキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{2-10} アルカノイルアミノ基 (例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルカルバモイルアミノ基 (例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、 C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基 (例、ベンゾイルアミノ)、 C_{3-10} シクロアルキルカルボニルアミノ基、
- 10 C_{7-13} アラルキルオキシカルボニルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシカルバモイルアミノ基 (例、メトキシカルバモイルアミノ) から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、
- 15 テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル) または非芳香族複素環基 (好ましくは、ジオキソイソインドール、5-オキソオキサジアゾール-3-イル、5-オキソチアジアゾール-3-イル)] ;
- 20

8) アミジノ基 ;

- 25 から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよいベンゼン環 ;

R^1 が炭素数 4 ないし 10 のアルキル基 (好ましくはイソブチル、ネオペンチル) または炭素数 4 ないし 10 のシクロアルキルアルキル基 (好ましくはシクロプロピルメチル) ;

R^2 がハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素) および C_{1-6} アルキル (好

ましくはメチル) から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (好ましくはフェニル) ;

X が結合手 ;

L が C₁₋₁₀ アルキレン (好ましくは -CH₂-) ; である化合物。

5

(化合物 I - b)

A 環が、

- 1) 炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはエトキシカルボニル) またはカルバモイル基でそれぞれ置換されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル基 (好ましくはエチル) または C₂₋₁₀ アルケニル基 (好ましくはエテニル)
10) ;
- 2) 置換されていてもよいヒドロキシ基 [好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基 (好ましくはメトキシ) ; さらに好ましくは、カルバモイルメトキシ] ;
- 15 3) アシル基 (好ましくはカルバモイル、チオカルバモイル、カルボキシル) ;
- 4) 置換されていてもよい複素環基 [好ましくは、C₁₋₆ アルキル基 (好ましくはメチル)、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基 (好ましくはエトキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C₂₋₁₀ アルカノイルアミノ基 (例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、C₁₋₁₀ アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C₁₋₁₀ アルキルカルバモイルアミノ基 (例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、C₆₋₁₄ アリールカルボニルアミノ基 (例、ベンゾイルアミノ)、C₃₋₁₀ シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₇₋₁₃ アラルキルオキシカルボニルアミノ基、モノーまたはジ- C₁₋₁₀ アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ基および C₁₋₆ アルコキシカルバモイルアミノ基 (例、メトキシカルバモイルアミノ) から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (好ましくはフェニル) ;

いし 2 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル）または非芳香族複素環基（好ましくは、5-オキソオキサジアゾール-3-イル）]；

5 から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

R^1 が炭素数 4 ないし 10 のアルキル基（好ましくはイソブチル、ネオペンチル）または炭素数 4 ないし 10 のシクロアルキルアルキル基（好ましくはシクロプロピルメチル）；

R^2 が 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ないし 10 のアルキル基（好ましくはブチル）；

X が $-O-$ ；

L が C_{1-10} アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）；である化合物。

式 (I) で表される化合物のなかでも、とりわけ 2- [3- (アミノメチル) -4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル] -1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル；

2- [3- (アミノメチル) -4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸；

20 2- [3- (アミノメチル) -4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド；

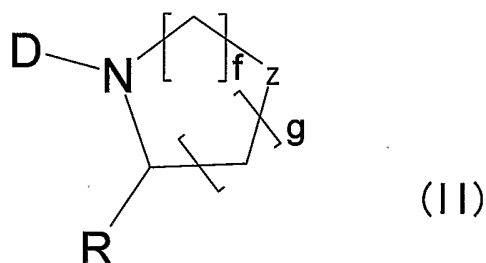
2- [3- (アミノメチル) -4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル；

(E) -3- [3- (アミノメチル) -4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル] -2-プロペナミド；

(E) -3- [3- (アミノメチル) -2-イソブチル-4-フェニル-

- 1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-2-プロペナミド
;
3-(アミノメチル)-2-イソブチル-1-オキソ-4-フェニル-1
, 2-ジヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド;
5 2-{[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキ
ソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル] オキシ}アセタミドなどが好ま
しい。

(2) W095/15309などに記載された式:



10

[式中、f は1または2を; g は0, 1または2を; Z は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{NR}^4-$ (R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) を; R は水素原子、シアノ基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)$ 、 $-\text{CCR}^5$ または $-\text{CH}=\text{NR}^6$ (R^5 は水素原子、フッ素原子、 C_{1-6} アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ または $-\text{COR}^4$ を (R^4 は前記と同意義を示す) ; R^6 はフェニル基、水酸基、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{OCOR}^4$ またはベンジルオキシ基を (R^4 は前記と同意義を示す) を示す) を; D は置換されていてもよいアミノ酸残基を示す] で表される化合物またはその塩。

20 式中、 R^4 で示される C_{1-6} アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。

25 Dで示される「置換されていてもよいアミノ酸残基」におけるアミノ酸

残基としては、 α -アミノ酸または β -アミノ酸から、これらアミノ酸を構成するカルボキシル基のOHを除去した基が挙げられる。

ここで、 α -アミノ酸としては、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、
5 プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、シトルリン、オルニチン、ホモシステイン等が挙げられる。

β -アミノ酸としては、例えば β -アラニン、 β -アミノシクロプロパン酸、 β -アミノシクロブタン酸、 β -アミノシクロペンタン酸、 β -アミノシクロ
10 ロヘキサン酸、 β -アミノシクロヘプタン酸、 β -アミノシクロオクタン酸が挙げられる。該 β -アミノ酸は、アミノ酸を構成する炭素鎖中に不飽和結合を有していてもよい。

上記した α -アミノ酸および β -アミノ酸は、D体、L体、DL体のいずれでもよいが、天然型のL体が好ましい。

15 上記アミノ酸残基は、アミノ酸を構成するアミノ基またはアミノ酸側鎖上に1ないし2個の置換基を有していてもよい。

上記した「アミノ基上の置換基」としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいピペリジニル基などが好ましい。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、
20 例えば C_{1-6} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-12} シクロアルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{4-12} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基（好ましくはフェニル基）、 C_{7-15} アラルキル基（好ましくはベンジル基、フェネチル基）、アダマンチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビスクロ[3.1.1]ヘプチル基などが挙げられる。

25 該炭化水素基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素）；シアノ基；アシル基で置換されてもよい水酸基；ヒドロキシメチル基；1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または

置換されていてもよい複素環基でモノーまたはジー置換されてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで「アシル基で置換されてもよい水酸基」におけるアシル基としては、例えば前記した化合物（I-a）におけるA環の置換基として例示したアシル基が挙げられる。

「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」における C_{6-14} アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

また、「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えばピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基などが挙げられる。

該 C_{6-14} アリール基および複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）；シアノ基；ニトロ基； C_{1-6} アルキル基；1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基；カルボキシル基；カルバモイル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくはメタンスルホニル基）； C_{1-6} アルキル基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノスルホニル基（好ましくはジメチルアミノスルホニル基）などが挙げられる。

前記「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基は、特に好ましくは、5-ニトロ-2-ピリジルアミノ基、5-シアノ-2-ピリジルアミノ基、2-ピリミジルアミノ基、2-ピラジルアミノ基等である。

前記「置換されていてもよいピペリジニル基」における置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基；ヒドロキシメチル基；前記「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい複素環基でモノーまたはジー置換されてもよいアミノ基」において例示した「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」および「置換されていてもよい複素環基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

上記「アミノ酸側鎖上の置換基」としては、例えば置換されていてもよい炭化水素基、水酸基、1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）

で置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

ここで、「置換されてもよい炭化水素基」における炭化水素としては、例えば C_{1-10} アルキル基、 C_{3-12} シクロアルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-12} シクロアルケニル基などが挙げられる。

該炭化水素基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（好ましくはアセチルアミノ基）、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、複素環基（好ましくはピリジル）などが挙げられる。

上記「アシル基」としては、置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニル基が好ましい。該「置換されていてもよい含窒素複素環」としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）、シアノ基、ニトロ基、1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル基）、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基でモノーまたはジ-置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基および C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい含窒素複素環（好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール）などが挙げられる。

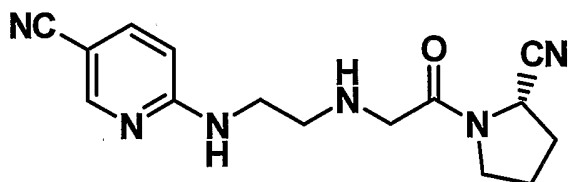
上記「置換されてもよいアミノ基」における置換基としては、例えばカルボキシル基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル基および含窒素複素環基（好ましくはピリジル）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。これらの置換基は、アミノ酸側鎖上にある、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基などと結合していてもよい。

式（II）で表される化合物の塩としては、式（I）で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

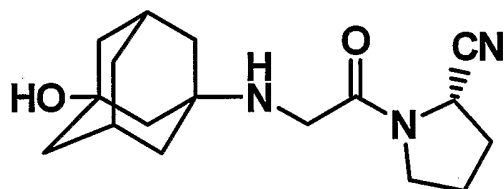
式（II）で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であっても

よく、さらにプロドラッグであってもよい。

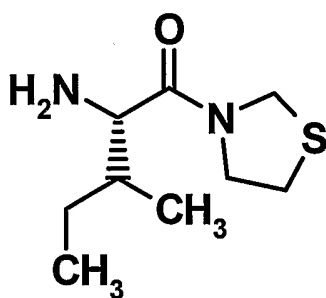
式 (II) で表される化合物の好適な例としては、式



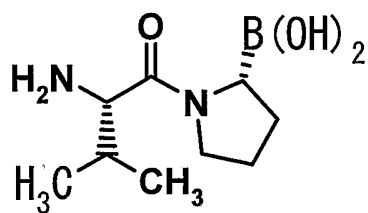
- 5 で表される (2S)-1-{{2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル}アミノ}アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (DPP-728) (W098/19998に記載)、式



- で表される (2S)-1-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}-2-
 10 シアノ-ピロリジン (LAF237、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)) (W000/34241に記載) などのN-(N'-置換グリシル)-2-シアノ-ピロリジン誘導体
 ;
 式

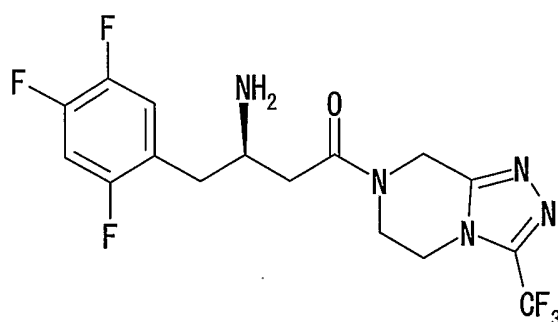


- 15 で表されるL-threo-イソロイシル チアゾリジンおよびその1/2フマル酸塩 (P32/98)、L-allo-イソロイシル チアゾリジン、L-threo-イソロイシル ピロリジン、L-allo-イソロイシル ピロリジン、L-バリル ピロリジンなどのチアゾリジンあるいはピロリジン誘導体 (W001/72290などに記載) ;
 式



で表される化合物 (PT-100) ; P93/01などが挙げられる。

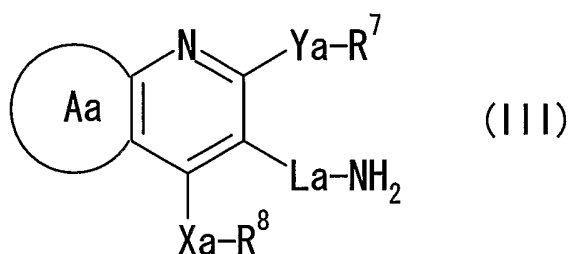
(3) 式 :



5

で表される化合物およびその塩（好ましくはリン酸塩、塩酸塩）（MK-431、シタグリプチン フォスフェート (Sitagliptin phosphate)）。

(4) W02004/014860に記載された式 :



10

[式中、A a 環は置換されていてもよい5-10員芳香環を、
 R^7 および R^8 は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、
X a および Y a は同一または異なって、結合手、-O-、-S-、-SO-、
15 -、-SO₂-または-NR⁹- (R^9 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を ;
L a は2価の炭化水素基を示す。] で表される化合物またはその塩。

式 (III) で表される化合物の塩としては、式 (I) で表される化合物の

塩と同様のものが挙げられる。

式 (III) で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

- 5 式 (III) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

(化合物III-a)

A a 環が

- 10 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
2) ニトロ基 ;
3) シアノ基 ;
4) 炭素数 1 ~ 3 のアルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ) ;
5) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、炭素数 2 ~ 8 のアル
15 コキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル)、カルバモイル基、シア
ノ基、アミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアルキルカルボニルアミノ基 (例、アセ
チルアミノ、イソブタノイルアミノ)、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボ
ニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミ
ノ)、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニ
20 ルアミノ)、炭素数 2 ~ 8 のアルキルカルバモイルアミノ基 (例、メチル
カルバモイルアミノ)、カルボキシルー C₁₋₆アルキルチオ基 (例、カルボ
キシルメチルチオ)、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニルー C₁₋₆アルキ
ルチオ基 (例、エトキシカルボニルメチルチオ) およびカルバモイルー C₁₋₆
アルキルチオ基 (例、カルバモイルメチルチオ) から選ばれる置換基をそ
25 れぞれ 1 ないし 3 個有していてもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキル基 (例、
メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル) または炭素数 2 ~ 10 の
アルケニル基 (例、エテニル、3-ブテニル) ;
6) 置換されていてもよいヒドロキシ基 [例、ハロゲン原子 ; カルボキシ
ル基および炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基 (例、tert-ブトキシ

カルボニル) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 のアルコキシ基 (例、メトキシ、カルボキシルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ) ; 炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) ; 炭素数 2 ~ 5
5 のアルキルカルボニル基 (例、ピバロイル) ; シアノ基 ; C_{1-10} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) および C_{1-10} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基 ; ヒドロキシ基 ; カルボキシル基 ; アミノ基 ; 炭素数 2 ~ 5 のアルキルカルボニルアミノ基 (例、アセチル
10 アミノ) ; C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) および C_{2-8} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、テトラ
15 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ) 、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキルオキシ基 (例、シクロペンチルオキシ) または炭
20 素数 7 ~ 13 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ; ヒドロキシ基]

7) アシル基 [例、ホルミル、カルボキシル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル) 、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル) 、カルバモイル、アミノカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、モノ-またはジ- (ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、
25 エトキシカルボニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル) -カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイル) 、 C_{3-10}

- シクロアルキル-カルバモイル (例、シクロプロピルカルバモイル)、 C_{7-13} アラルキル-カルバモイル (例、ベンジルカルバモイル)、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニル (例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル)、 C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル)、チオカルバモイル] ;
- 8) 置換されていてもよいアミノ基 [例、アミノ、モノ-またはジ- C_{2-10} アルキルカルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、イソブタノイルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、 C_{1-10} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ、モノ-またはジ- C_{1-10} アルキル-カルバモイルアミノ (例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ)、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニルアミノ (例、シクロペンチルカルボニルアミノ)、 C_{7-13} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、モノ-またはジ- C_{1-10} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ)、 C_{1-6} アルコキシ-カルバモイルアミノ (例、メトキシカルバモイルアミノ)、カルバモイル- C_{1-10} アルキルアミノ (例、カルバモイルメチルアミノ)、 C_{2-5} アルコキシカルボニル- C_{1-10} アルキルアミノ (例、メトキシカルボニルメチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)] ;
- 9) 置換されていてもよい炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 [例、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノ-またはジ- C_{2-10} アルキルカルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、 C_{1-10} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシ

- カルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキル-カルバモイルアミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニルアミノ基、 C_{7-13} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基および C_{1-6} アルコキシ-カルバモイルアミノ基(例、メトキシカルバモイルアミノ)から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル)] ;
- 10 10) 炭素数6~14のアリール基(例、フェニル) ;
- 11) 置換されていてもよいチオール基[例、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数1~10のアルキルチオ基(例、メチルチオ)] ;
- 12) 置換されていてもよい複素環基[例、1ないし3個のハロゲン原子
- 15 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、トリフルオロメチル)、カルボキシ基、炭素数2~8のアルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- C_{2-10} アルキルカルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ)、 C_{1-10} アルコキシ-カルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルアミノ)、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ-
- 20 C_{1-10} アルキル-カルバモイルアミノ基(例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ)、 C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基(例、ベンゾイルアミノ)、 C_{3-10} シクロアルキル-カルボニルアミノ基、 C_{7-13}
- 25 アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルバモイルアミノ基(例、メトキシカルバモイルアミノ)、炭素数2~5のアルキルカルボニル基(例、アセチル) およびカルバモイル- C_{1-6} アルキル基

- (例、カルバモイルメチル) から選ばれる 1 または 2 個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル) または非芳香族複素環基 (好ましくは、ジオキソイソインドール-2-イル; 5-オキソオキサジアゾール-3-イル; 5-オキソチアジアゾール-3-イル; 3-オキソピペラジーン-1-イル; 2, 3-ジオキソピペラジーン-1-イル; 2, 5-ジオキソピペラジーン-1-イル)] ;
- 1 3) アミジノ基;
- 10 から選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいベンゼン環;
- R^7 が炭素数 3 ~ 10 のアルキル基 (好ましくはイソブチル) または炭素数 4 ~ 10 のシクロアルキルアルキル基 (好ましくはシクロプロピルメチル) ;
- R^8 がハロゲン原子 (例、フッ素、塩素)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン化されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基 (例、トリフルオロメチル、メチル)、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ)、芳香族複素環基 (例、キノリル、チエニル) および炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル) から選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 または 2 個) の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- 15 炭素数 1 ~ 10 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル)、炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (例、フェニル) または炭素数 7 ~ 13 のアラルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル) ;
- X_a が結合手;
- 25 Y_a が結合手; かつ
- L_a が C_{1-10} アルキレン; である化合物。

式 (III) で表される化合物のなかでも、とりわけ (2E)-3-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)キノリン-6-イル]アクリルアミ

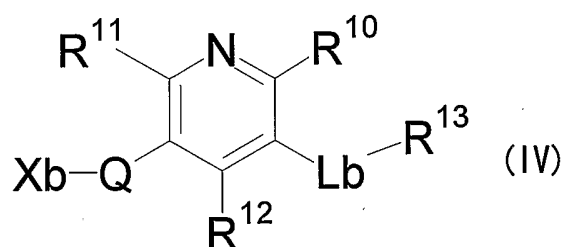
ド；

5-[[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)キノリン-6-イル]オキシ]ペンタン酸；

4-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)キノリン-6-イル]ピペラジン-2-オン；

1-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)キノリン-6-イル]ピペラジン-2,5-ジオンなどが好ましい。

(5) W02005/042488に記載された式：



10

[式中、R¹⁰およびR¹¹は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R¹²は置換されていてもよい芳香族基を、

R¹³は置換されていてもよいアミノ基を、

15 L bは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、

X bは水素原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す。

20 ただし、X bがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す] で表される化合物（ただし、

2,6-ジイソプロピル-3-メチルアミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-アミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

25

2,6-ジイソプロピル-3-(ジメチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-

5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-(エチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；および

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2,6-ジイソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-インドリル-5-アミノメチル)ピリジンを除く) またはその塩。

式 (IV) で表される化合物の塩としては、式 (I) で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

式 (IV) で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

式 (IV) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

15 (化合物IV')

R^{10} および R^{11} が、同一または異なって、(1) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくはシクロプロピル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基；(2) ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル)；または (3) C_{7-13} アラルキル基 (好ましくはベンジル)；

R^{12} が、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル)；

R^{13} が、 C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基 (好ましくはアミノ基)；

LbがC₁₋₁₀アルキレン（好ましくは—CH₂—）；

Qが結合手、C₁₋₁₀アルキレンまたはC₂₋₁₀アルケニレン（好ましくは結合手、—CH₂—、—(CH₂)₂—、—CH=CH—）；

Xbが、

- 5 (1)水素原子；
- (2)シアノ基；
- (3) (3a)カルボキシ基；(3b)カルバモイル基；(3c)カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていて
- 10 もよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基；(3d)カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてよい芳香族複素環（好ましくはピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル）—C₁₋₆アルコキシカルボニル基；(3e)C₁₋₆アルキル基で置換されていてよい非芳香族複素環（好まし
- 15 くはオキソジオキソリル、オキソージオキソラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル）—C₁₋₆アルコキシカルボニル基；(3f)カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてよいC₇₋₁₃アラルキルオキシカルボニル基；(3g)1～3個のハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシ基から選ば
- 20 れる置換基で置換されていてよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基；(3h)1～3個のハロゲン原子で置換されていてよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてよいカルバモイル—C₁₋₆アルキルカルバモイル基；(3i)C₁₋₆アルキル基で置換されていてよいC₁₋₆アルコキシカルボニル—C₁₋₆アルキルカルバモイル基；
- 25 (3j)C₁₋₆アルキル基で置換されていてよいモノーまたはジ—C₃₋₁₀シクロアルキルカルバモイル基；(3k)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびC₁₋₆アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてよいC₇₋₁₃アラルキルカルバモイル基；(3l)芳香族複素環（好ましくはピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル）—C₁₋₆

- アルキル-カルバモイル基 ; (3m) カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 ; (3n) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基 ; (3o) ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい含窒素複素環 (好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) -カルボニル基 ; (3p) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-含窒素複素環 (好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) -カルボニル基 ; (3q) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル-含窒素複素環 (好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) -カルボニル基 ; (3r) 非芳香族複素環 (好ましくはオキシジオキサリル、オキソ-ジオキサラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル) オキシ-カルボニル基 ; または (3s) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基 ;
- (4) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 ;
- (5) (5a) カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 ; (5b) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基および C_{1-6} アルキルチオ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基 (好ましくはフェニルチオ) ; または (5c) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環チオ基 (好ましくはチアゾリルチオ、オキサゾリルチオ、トリアゾリルチオ) ;
- (6) (6a) アミノ基 ; (6b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-10} アルキルアミノ基 (好ましくはメトキシカルボニルメチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ; (6c) カルボキシ- C_{1-10} アルキルアミノ基 ; (6d) C_{7-13} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基 ; (6e) カルバモイルアミノ基 ; (6f) モノ-またはジ- C_{1-6} アル

キルーカルバモイルアミノ基；(6g) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基；
 (6h) C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールス
 ルホニルアミノ基；(6i) C_{1-6} アルキル基およびモノーまたはジ- C_{1-6} ア
 ルキルーカルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい
 5 芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル）
 ーサルホニルアミノ基；または
 (7) テトラゾリル、オキシイミダゾリジニル（好ましくは2-オキシイミダ
 ズリジン-1-イル）、ジオキシイミダゾリジニル（好ましくは2, 4-
 ジオキシイミダゾリジン-3-イル）、オキソピペラジニル（好ましくは
 10 3-オキソピペラジン-1-イル）、ジオキソピペラジニル（好ましくは
 2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル、2, 5-ジオキソピペラジン-
 1-イル）またはオキソジヒドロオキサジアゾリル（好ましくは5-オキソ-
 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）；である化合物。

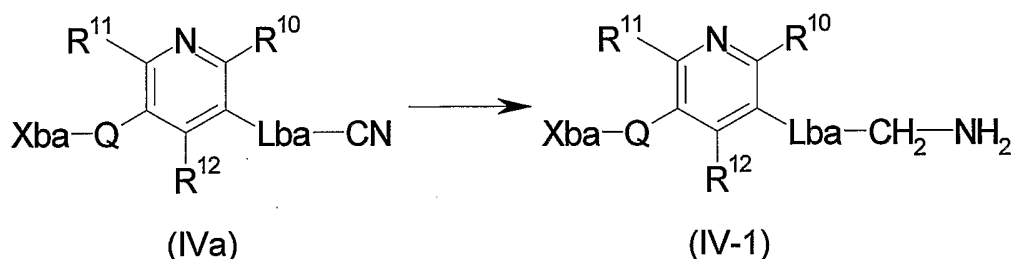
式(IV)で表される化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に詳述す
 15 る方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

式(IV)中、 Lb が Lba (CH_2) (Lba は結合手または2価の鎖
 状炭化水素基を示す)であり、 Xb が Xba (Xba は水素原子、ニトロ
 基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール
 20 基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を
 示す)であり、 R^{13} がアミノ基である化合物(IV-1)は、下記A法あるい
 はこれに準ずる方法により製造できる。

ここで、 Lba で示される2価の鎖状炭化水素基としては、前記 Lb と
 同様のものが挙げられる。 Lba は、好ましくは、結合手または C_{1-9} アル
 25 キレンである。

また、 Xba で示されるアシル基、置換されたヒドロキシ基、置換され
 ていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基および置換され
 ていてもよい環状基としては、それぞれ前記 Xb と同様のものが用いられ
 る。

[A法]



5

[式中の記号は前記と同意義を示す。ただし、X b a がエトキシカルボニル基であるとき、Q は 2 価の鎖状炭化水素基を示す]

本法では、化合物 (IVa) を還元反応に付すことによって化合物 (IV-1) を製造する。

還元反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物；などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (IVa) に対して、通常、0.1 ないし 20 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；

ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が用いられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

5 反応温度は、通常、 $-70 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、 $0.1 \sim 100$ 時間、好ましくは $0.1 \sim 40$ 時間である。

また、還元反応は、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物(IVa)に対して、通常、 $0.001 \sim 1000$ モル当量、好ましくは $0.01 \sim 100$ モル当量である。

15 水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、前記還元剤を用いる還元反応において例示したものが挙げられる。

反応温度および反応時間は、前記還元剤を用いる還元反応と同様である。

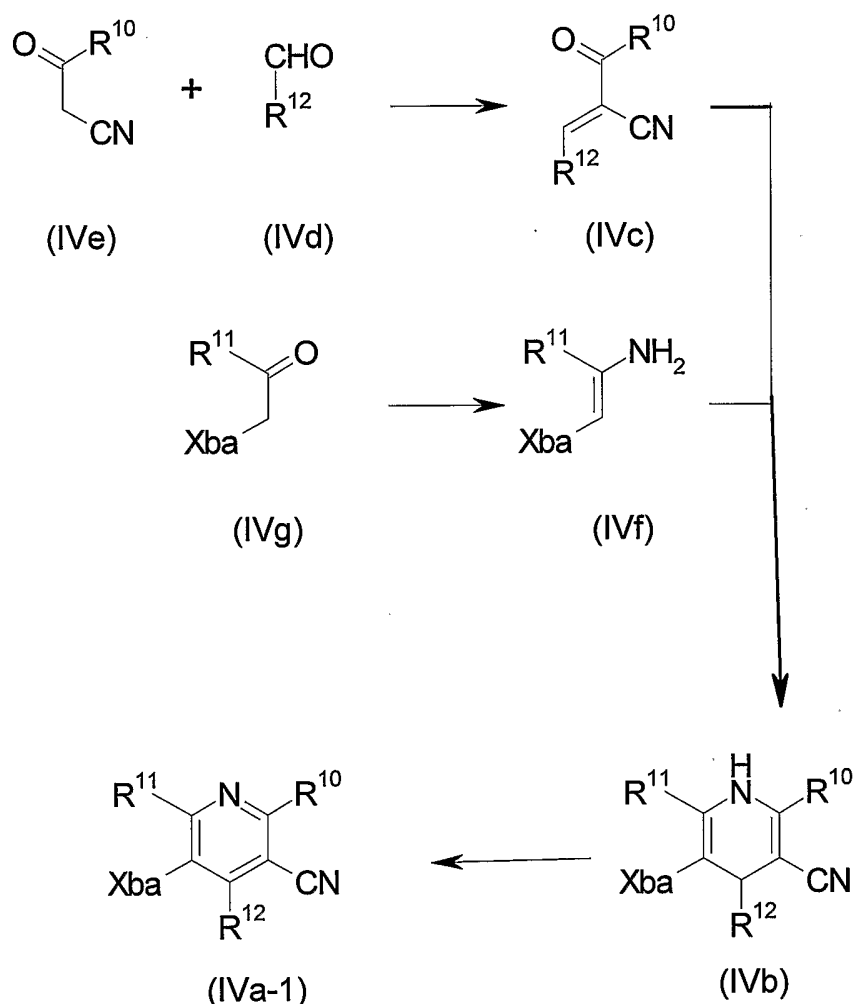
20 本反応は、必要によりアンモニア(例、アンモニア水、アンモニア-エタノール)の存在下に行ってもよい。アンモニアの存在下に反応を行うことにより、副反応が抑制され、化合物(IV-1)を高収率で製造することができる。

25 このようにして得られる化合物(IV-1)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記A法において原料化合物として用いられる化合物(IVa)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

例えば、式 (IVa) 中、Q および L b a が結合手、X b a がアシル基である化合物 (IVa-1) は、下記 B 法により製造することができる。

[B 法]



5

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物 (IVa-1) は、自体公知の方法、例えば化合物 (IVb) と、希硝酸や硝酸二アンモニウムセリウムなどの酸化剤とを、1,4-ジオキサンやアセ
 10 トンなどの反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることによって製造することができる。

該化合物 (IVb) は、自体公知の方法、例えば、丸善出版 1973 年刊「新実験化学講座第版 (日本化学会編)」第 14 巻有機化合物の合成と反応

2057頁に記載のHantzschのピリジン合成法あるいはそれに準ずる方法により、例えば化合物(IVc)と化合物(IVf)とから製造することができる。

化合物(IVc)は、自体公知の方法、例えば、化合物(IVd)と化合物(IVe)とを公知のKnövenagel法に付すことによって製造することができる。

化合物(IVf)は、自体公知の方法、例えばSynthesis, (1999年), 11巻, 1951-1960頁; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2002年), 1663-1671頁などに記載の方法、またはそれに準ずる方法に従って、化合物(IVg)から製造することができる。

前記した化合物(IVd)、化合物(IVe)および化合物(IVg)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

式(IV)中、 R^{13} が C_{1-10} アルキル基でモノあるいはジ置換されたアミノ基である化合物(IV-2)は、式(IV)中、 R^{13} がアミノ基である化合物(IV-3)をアルキル化反応に付すことにより製造できる。

本反応は、常法にしたがい、(1)必要により塩基の存在下、アルキル化剤を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で、あるいは(2)必要により還元剤の存在下、カルボニル化合物を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ここで、アルキル化剤としては、例えば C_{1-10} アルキルハライド、 C_{1-10} アルキルスルホン酸エステルなどが挙げられる。

カルボニル化合物としては、例えばアルデヒド、ケトンなどが挙げられる。

アルキル化剤およびカルボニル化合物の使用量は、化合物(IV-3)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩; ピリジン、トリエチルアミンなどのアミン類; 水素化ナトリウムなどの金属水素化物; ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（IV-3）に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当量である。

還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物；などが
5 挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物（IV-3）に対して、通常、0.1 ないし 20 モル当量である。

また、前記カルボニル化合物を用いる反応は、還元剤を用いずに、パラジウム-炭素などの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよ
10 ぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物（IV-3）に対して、好ましくは 0.01 ～ 100 モル当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩などが挙げられる。

15 アルキル化反応に用いられる「反応に悪影響をおよぼさない溶媒」としては、例えばトルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いて
20 もよい。

アルキル化反応において、反応温度は、好ましくは約 -10 ～約 100 °C である。

アルキル化反応において、反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

25 このようにして得られる化合物（IV-2）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

式（IV）で表される化合物を製造する際、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基またはカルボニル基を有する場合

、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 $C_1 - 6$ アルキル-
 5 カルボニル基、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、 $C_7 -$
 $1 - 3$ アラルキルカルボニル基、 $C_7 - 1 - 3$ アラルキルオキシカルボニル
 基、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基、シリ
 ル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリ
 ル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C
 10 $2 - 6$ アルケニル基などが挙げられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハ
 ロゲン原子、 $C_1 - 6$ アルコキシ基またはニトロ基などで置換されてい
 もよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_7 -$
 $1 - 3$ アラルキル基、フェニル基、トリチル基、シリル基（例、トリメチル
 15 シリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメ
 チルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 $C_2 - 6$ アルケニル基など
 が挙げられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子、 $C_1 - 6$ ア
 ルコキシ基またはニトロ基などで置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 $C_1 - 6$ アルキル基、フェニ
 20 ル基、トリチル基、 $C_7 - 1 - 3$ アラルキル基、ホルミル基、 $C_1 - 6$ アルキ
 ルカルボニル基、ベンゾイル基、 $C_7 - 1 - 3$ アラルキルカルボニル基
 、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、シリル基
 （例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、
 tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 $C_2 - 6$
 25 アルケニル基（例、1-アリル）などが挙げられる。これらの基は、1 ない
 し 3 個のハロゲン原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基または
 ニトロ基などで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1, 3-
 ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ- $C_1 - 6$ アルキルアセター

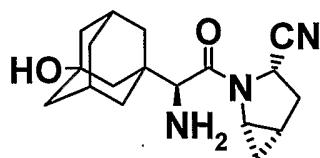
ル)などが挙げられる。

また、これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。

また、式 (IV) で表される化合物の製造において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、式 (I) で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

- 式 (IV) で表される化合物のなかでも、とりわけ
- 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸；
- 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸；
- 3-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル；
- {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン；
- 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル)アミノ)安息香酸メチル；
- N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソオキサゾール-4-カルボキサミドなどが好ましい。

(6) 式：



で表される化合物およびその塩酸塩 (BMS-477118、サクサグリプチン (Saxagliptin)) ; TS-021、E-3024、T-6666 (TA-6666)、823093、825964、

815541など。

本発明の膵インスリン含量増加剤（以下、本発明の剤と略記することがある）は、活性成分である非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬
5 とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体と共に製剤化されていてもよい。

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等
10 張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低
15 置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

20 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙
25 げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロー
スナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

5 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウ
10 リル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセル
15 ロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩な
20 どの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブ
タノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、
ソルビン酸などが挙げられる。

25 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミ

ニウム塩)、天然色素(例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ、黄色三二酸化鉄)などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

5

本発明の剤の剤形としては、例えば錠剤(舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、点滴剤、点眼剤、経肺剤(吸入剤)等の非経口剤が挙げられる。また、これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセル)であってもよい。これら製剤の中でも、利便性あるいはコンプライアンスに優れる経口剤が好ましい。

15 本発明の剤は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

本発明の剤中の活性成分(非インスリン分泌型血糖低下薬および/またはDPP-IV阻害薬)の含量は、活性成分の種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば1~90重量%、好ましくは5~80重量%である。

20 本発明の剤において、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、剤形、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えば非インスリン分泌型血糖低下薬1重量部に対し、DPP-IV阻害薬を通常0.005~200重量部程度、好ましくは0.01~100重量部程度用いればよい。

25 本発明の剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1)非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2)非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の

製剤の同一投与経路での同時投与、3) 非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、非インスリン分泌型血糖低下薬、DPP-IV阻害薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明の剤は、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対し、経口的または非経口的に安全に投与することができる。

本発明の剤の投与量は、活性成分である非インスリン分泌型血糖低下薬またはDPP-IV阻害薬の投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、対象疾患、剤形、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

また、非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬の投与量は、临床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。

非インスリン分泌型血糖低下薬の投与量は、例えば成人患者（体重60 kg）1人あたり、通常0.01~500 mg/日、好ましくは0.1~100 mg/日である。この量を1日2~3回に分けて投与することもできる。

非インスリン分泌型血糖低下薬としてインスリン抵抗性改善薬を用いる場合、インスリン抵抗性改善薬の投与量は、成人患者（体重60 kg）1人あたり、通常0.1~100 mg/日、好ましくは1~60 mg/日である。

とりわけ、インスリン抵抗性改善薬が塩酸ピオグリタゾンである場合、塩酸ピオグリタゾンの有効量は、成人患者（体重60 kg）1人あたり、通常7.5~60 mg/日、好ましくは15~45 mg/日である。

また、インスリン抵抗性改善薬がマレイン酸ロシグリタゾンである場合、マレイン酸ロシグリタゾンの有効量は、成人患者（体重60 kg）1人あたり、通常1~12 mg/日、好ましくは2~8 mg/日である。

非インスリン分泌型血糖低下薬としてビグアナイド剤（好ましくは塩酸

メトフォルミン)を用いる場合、ビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)の投与量は、成人患者(体重60 kg) 1人あたり、通常125~2550 mg/日、好ましくは250~2550 mg/日である。

5 DPP-IV阻害薬の投与量は、例えば成人患者(体重60 kg) 1人あたり、通常0.01~1000 mg/日、好ましくは0.1~500 mg/日である。この量を1日2~3回に分けて投与することもできる。

本発明の剤は、非インスリン分泌型血糖低下薬またはDPP-IV阻害薬の単独投与に比べて、増強された膵インスリン含量増加作用を有する。本明細
10 書中、「膵インスリン含量」とは、膵臓中のインスリン含量を意味する。

「膵インスリン含量」は、被験動物の膵組織から自体公知の方法にしたがって抽出したインスリンを、自体公知の方法にしたがって測定することによって求められる。インスリンの測定法は、インスリンが測定できれば
15 どのような方法であっても良く、具体的には1種類の抗インスリン抗体を用いるラジオイムノアッセイあるいはエンザイムイムノアッセイ;あるいはエピトープの異なる2種類の抗インスリン抗体を用いるエンザイムイムノアッセイなどが用いられる。

また、「膵インスリン含量」は、膵インスリンmRNAや膵β細胞量を指標として評価することもできる。

20 ここで、膵インスリンmRNAおよび膵β細胞量は、自体公知の方法を用いて測定できる。例えば、膵β細胞量の測定には、インスリン抗体を用いた組織染色による方法が一般的に用いられるが、インスリンmRNAを検出するin situ hybridizationや、膵β細胞に選択的に発現する蛋白質に対して高い特異性を有して結合する内因性あるいは外因性物質を標識し、該標識体
25 を被験動物に投与後、その標識活性を測定する方法などを用いても良い。前記内因性あるいは外因性物質は、例えば放射性同位元素、発光物質(低分子化合物あるいはルシフェラーゼ、GFPなどの蛋白質)、蛍光物質などによって標識することができる。

さらに、「膵インスリン含量」は、残存膵β細胞量の推定に用いられる

公知の方法によって評価することもできる。該方法としては、例えばグルカゴン負荷試験を行って、血中の活性型インスリンまたはC-ペプチドを測定する方法などが挙げられる。あるいは、グルカゴン負荷試験の代わりに糖負荷試験を行って、血中の活性型インスリンまたはC-ペプチドを測定することもできる。また、グルカゴン負荷試験を行わずに、血中の活性型インスリンまたはC-ペプチドを測定することもできる。

また、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを組み合わせる用いることにより、各薬剤の単独使用時と比べて、薬剤の使用量を低減することができ、これら薬剤が好ましくない作用（例、体重増加作用）を有する場合、このような作用を低減することができる。

さらに、本発明の剤は、非インスリン分泌型血糖低下薬またはDPP-IV阻害薬の単独投与に比べて、それぞれ増強された血糖低下作用、糖化ヘモグロビン値低下作用、血中インスリン値上昇作用等を有する。

したがって、本発明の剤は、糖尿病〔例、1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病（LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)）、妊娠糖尿病、インスリン分泌不全型糖尿病、肥満型糖尿病、耐糖能不全（IGT (Impaired Glucose Tolerance)）、IFG (Impaired Fasting Glucose)、IFG (Impaired Fasting Glycaemia)〕、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、動脈硬化症、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕などの予防および治療に有用である。さらに、本発明の剤は、糖尿病から糖尿病性合併症（好ましくは、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、動脈硬化症）への進展を抑制できる。

血糖値が通常値よりも高い哺乳動物においては、高血糖自体が原因となって、膵インスリン含量を低下させるため、本発明の剤は、血糖値が通常値よりも高い哺乳動物に対して、血糖値正常化のために用いることができる。さらに、本発明の剤は、血糖値が通常値よりも高い哺乳動物の中でも

、膵（ β 細胞）機能が低下し、インスリン分泌不全状態となった哺乳動物に対して有用である。

また、本発明の剤は、膵インスリンmRNA量を増加できる。また、本発明の剤は、糖尿病による糖毒性、脂肪毒性、糖脂肪毒性、酸化ストレスあるいは小胞体ストレスなどに起因する膵疲弊を抑制し、膵 β 細胞の重要な機能である糖依存性インスリン分泌能を保持できる。さらに、本発明の剤は、糖尿病による膵 β 細胞死を抑制でき、膵 β 細胞の新生あるいは複製を促進できる。さらに、本発明の剤は、膵 β 細胞の巨大化を促進できる。

本発明の剤は、活性成分である非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬に悪影響を及ぼさない限り、他の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。

ここで、「併用薬剤」としては糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などが挙げられる。

本発明の剤と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明の剤と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の剤の活性成分1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

前記糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1））、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、NN-2211、AC-2993（

exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂]、アミリンアゴ
ニスト(例、プラムリンチド)、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻
害剤(例、バナジン酸ナトリウム)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、糖
新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-
5 ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、SGLT(sodium-glucose
cotransporter)阻害剤(例、T-1095)、アディポネクチンまたはその作動
薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、グルコキナーゼ
活性化薬(例、Ro-28-1675)、JNK阻害薬、GSK3 β 阻害薬等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トル
10 レスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミ
ナルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット(AS-3
201))、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、B
DNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例え
ば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)
15 -5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど))
、神経再生促進薬(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン
メシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT946、ピ
マゲジン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、EX0-226
)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド
20 、メキシレチン)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1
(ASK-1)阻害薬が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバ
スタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバス
タチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれら
25 の塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤
(例、W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキ
シ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキ
ソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピ
ペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、

クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT
阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)
)、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン)、プロブコール、ニコチン
酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イ
5 コサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、
ガンマオリザノール(γ -oryzanol))等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル
、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデ
サルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テ
10 ルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-
オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-
2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)、カルシウム拮抗剤(
例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジ
ピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL
15 0671、NIP-121)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミ
ン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモ
ン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、
クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;
20 W001/82925およびW001/87834に含まれる化合物);ニューロペプチドY拮抗
薬(例、CP-422935);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-
147778);グレリン拮抗薬;腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、
ATL-962)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、ペプチド性食欲抑制薬(例
、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴ
25 ニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウム
テオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(
例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロク
ロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、

ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、
5 エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラナーゼ(alteplase)、ナテプラナーゼ(nateplase)、モンテプラナーゼ(montepulse)、パミテプラナーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート
10 (sarpogrelate hydrochloride))などが挙げられる。

本発明の剤において、DPP-IV阻害薬をGLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂]に置き換えた場合にも、それぞれ増強された膵インスリン含
20 量増加作用、血糖低下作用、糖化ヘモグロビン値低下作用、血中インスリン値上昇作用等が得られる。この際、GLP-1受容体アゴニストは、本発明の剤におけるDPP-IV阻害薬と同様に製剤化し、哺乳動物に投与することができる。

25 本発明は、さらに、「非インスリン分泌型血糖低下薬を含有する、DPP-IV阻害薬の膵保護作用増強剤」に関する。すなわち、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを組み合わせることで、DPP-IV阻害薬の有する膵保護作用を増強することができる。

ここで、非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬としては、

前記膵インスリン含量増加剤において例示したものが挙げられ、これらの投与量も前記膵インスリン含量増加剤の場合と同様である。

膵保護作用としては、例えば膵インスリン含量増加作用、膵疲弊予防・治療作用、膵（ β 細胞）機能改善作用、膵（ β 細胞）再生作用、膵（ β 細胞）再生促進作用、糖毒性抑制作用、脂肪毒性抑制作用、糖脂肪毒性抑制作用、酸化ストレス抑制作用、小胞体ストレス抑制作用、膵 β 細胞アポトーシス抑制作用、インスリン分泌力増強作用などが挙げられる。ここで、インスリン分泌力増強作用は、投与対象における血漿インスリン値と血漿グルコース値との比を算出することによって評価でき、「血漿インスリン値／血漿グルコース値」の上昇はインスリン分泌力の増強を意味する。膵保護作用は、好ましくは膵インスリン含量増加作用である。

「非インスリン分泌型血糖低下薬を含有する、DPP-IV阻害薬の膵保護作用増強剤」は、非インスリン分泌型血糖低下薬を用いて、前記膵インスリン含量増加剤と同様に製造し、糖尿病、糖尿病性合併症などの予防および治療に用いることができる。

また、「非インスリン分泌型血糖低下薬を含有する、DPP-IV阻害薬の膵保護作用増強剤」の投与形態は、前記膵インスリン含量増加剤の場合と同様に、非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬の同時または時間差をおいての投与のいずれであってもよい。

さらに、「非インスリン分泌型血糖低下薬を含有する、DPP-IV阻害薬の膵保護作用増強剤」は、前記併用薬剤と組み合わせて用いることもできる。

本発明は、さらに、「DPP-IV阻害薬を含有する、非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤」に関する。すなわち、DPP-IV阻害薬と非インスリン分泌型血糖低下薬とを組み合わせることで、非インスリン分泌型血糖低下薬の有する膵保護作用を増強することができる。

ここで、DPP-IV阻害薬、非インスリン分泌型血糖低下薬および膵保護作用としては、前記と同様のものが挙げられ、DPP-IV阻害薬および非インスリン分泌型血糖低下薬の投与量も前記膵インスリン含量増加剤の場合と同

様である。

「DPP-IV阻害薬を含有する、非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤」は、DPP-IV阻害薬を用いて、前記膵インスリン含量増加剤と同様に製造し、糖尿病、糖尿病性合併症などの予防および治療に用いることができる。

また、「DPP-IV阻害薬を含有する、非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤」の投与形態は、前記膵インスリン含量増加剤の場合と同様に、非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬の同時または時間差をおいての投与のいずれであってもよい。

さらに、「DPP-IV阻害薬を含有する、非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤」は、前記併用薬剤と組み合わせて用いることもできる。

本発明は、さらに、「非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを哺乳動物に投与することを特徴とし、これら薬物の単独投与に比較して相乗的に該哺乳動物の膵臓を保護する方法」に関する。すなわち、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬とを組み合わせることで、相乗的な膵保護効果が得られる。

ここで、非インスリン分泌型血糖低下薬、DPP-IV阻害薬および哺乳動物としては、前記膵インスリン含量増加剤において例示したものが挙げられ、これらの投与量も前記膵インスリン含量増加剤の場合と同様である。

前記「相乗的な膵保護効果」とは、「非インスリン分泌型血糖低下薬の単独投与時に得られる膵保護効果」と「DPP-IV阻害薬の単独投与時に得られる膵保護効果」との和よりも優れた膵保護効果を意味する。また、「膵保護効果」とは、膵インスリン含量増加効果、膵疲弊予防・治療効果、膵（ β 細胞）機能改善効果、膵（ β 細胞）再生効果、膵（ β 細胞）再生促進効果、糖毒性抑制効果、脂肪毒性抑制効果、糖脂肪毒性抑制効果、酸化ストレス抑制効果、小胞体ストレス抑制効果、膵 β 細胞アポトーシス抑制効果、インスリン分泌力増強作用などを意味する。膵保護効果は、好ましくは膵インスリン含量増加効果である。

また、非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬の投与形態は特に限定されず、同時または時間差をおいての投与のいずれであってもよい。

- さらに、非インスリン分泌型血糖低下薬およびDPP-IV阻害薬は、前記併用薬剤と組み合わせて用いることもできる。

本発明は、以下の参考例、実施例および実験例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

10

参考例 1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

- 1) 水素化ナトリウム(60%油性, 8.0 g, 0.2 mol)のテトラヒドロフラン(80 mL)懸濁液を激しく攪拌しながら加熱還流した。得られた懸濁液に、
15 イソ吉草酸メチル(11.6 g, 0.1 mol)、アセトニトリル(10.5 mL, 0.2 mol)、およびテトラヒドロフラン(25 mL)の混合物を30分間かけて滴下し、5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、2-プロパノール(5 mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水(100 mL)に
20 溶解して、ヘキサン次いでヘキサングエチルエーテル混合液で洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(12.6 g, 収率100%)を淡黄色油状物として得た。得られた淡黄色油状物は、更なる精製をせず次工程で使用した。
25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.50 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.43 (2H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、ピペリジン(0.34 g, 4.0 mmol)、酢酸(0.48 g,

8.0 mmol)、およびトルエン(200 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.45 g, 収率57%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.68 (1H, brs), 7.00-7.20 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.3 g, 22.5 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、2規定硝酸(100 mL)を加えて70°Cで1時間撹拌した。反応液を氷浴中撹拌し、酢酸エチル(100 mL)と2規定水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)とを加えた。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液とを合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(5.94 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.60 (3H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.00 g, 3.10 mmol)と、ラネーニッケル(4 mL)、25%アンモニア水(6 mL)、テトラヒドロフラン(15 mL)およびメタノール(45 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。反応液をろ

過したろ液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.97 g, 収率95%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

10 融点56-57°C

参考例2 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸

15 1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.90 g, 2.76 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-*t*-ブチル(0.76 mL, 3.31 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.16 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.0 g, 2.34 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて、3日間加

熱還流した。反応液を室温に戻し、0.5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を水-メタノールから結晶化させて、5-[[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.58 g, 収率60%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.30 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

参考例3 ビス[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸] フマル酸塩

1) 5-[[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(53.7 g, 130 mmol)と4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(400 mL)の混合溶液を室温で3時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル(200 mL)で洗浄した。得られた白色個体をジイソプロピルアルコール(500 mL)に溶解し、50℃で30分間攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却した後、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ジイソプロピルアルコール(50 mL)で洗浄して、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩のプロパン-2-オール(1:1)溶媒和物(46.5 g, 収率80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.04 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.90 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.73-3.86 (3H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.26 (3H, brs).

2) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩のプロパン-2-オール (1:1) 溶媒和物 (35.6 g, 80 mmol) を水 (80 ml) に懸濁した後、室温で一規定水酸化ナトリウム水溶液 (160 ml, 160 mmol) を加えて1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、エタノール (10 ml) で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (13.3 g, 収率53%) (以下、化合物Aと略記することがある) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.93 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.49 (2H, s), 7.14-7.20 (4H, m).

3) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (15.4 g, 49.3 mmol) を水 (400 ml) に懸濁させ、加熱還流下30分間攪拌した。得られた懸濁液にフマル酸 (3.43 g, 29.6 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水 (50 ml) で洗浄してビス[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸] フマル酸塩 (13.9 g, 収率76%) (以下、化合物Aの1/2フマル酸塩と略記する) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.26-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.72 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

実施例 1

	1) 化合物 A の 1/2 フマル酸塩	30 g
	2) 塩酸ピオグリタゾン	16.53 g
5	3) 乳糖	53.47 g
	4) トウモロコシデンプン	15 g
	5) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
	6) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠	計 160 g

10

1)、2)、3)、4)の全量および30gの5)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの5)および1gの6)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、錠剤1000錠を得る。

15 実験例 1

膵インスリン含量が低下した糖尿病モデルであるBKS. Cg-⁺ Lepr^{db/+} Lepr^{db}/Jcl マウス(以下、db/db マウスと略記する)(6週齢、雄性、日本クレア)および正常モデルであるBKS. Cg-m ^{+/+} Lepr^{db}/Jcl マウス(以下、db/+m マウスと略記する)(6週齢、雄性、日本クレア)を用い、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬との組み合わせにより得られる血漿グルコース値低下効果、膵インスリン含量増加効果および血漿インスリン/血漿グルコース値増加効果を検討した。

まず、db/db マウス(32匹)をA~D群の4群(各8匹)に分け、
 25 A群(対照群)には粉末飼料(商品名:CE-2、日本クレア、以下同様)を、
 B群には塩酸ピオグリタゾン(ピオグリタゾンとして0.01(w/w)%)を含有する粉末飼料を、
 C群には化合物Aの1/2フマル酸塩(化合物Aとして0.03(w/w)%)を含有す

る粉末飼料を、

D群には塩酸ピオグリタゾン(ピオグリタゾンとして0.01(w/w)%)および化合物Aの1/2フマル酸塩(化合物Aとして0.03(w/w)%)を含有する粉末飼料を、それぞれ3週間連続して与えた。

- 5 また、db/+m マウスに粉末飼料を3週間連続して与え、これをE群（正常群）とした。

なお、上記A～E群において、マウスの摂餌量に有意な差は認められなかった。

- 10 上記A～E群において、粉末飼料投与開始21日目に、マウスから採血し、血漿グルコース値および血漿インスリン値を測定した。また、粉末飼料投与開始23日目に、マウスの膵臓を摘出し、膵インスリン含量を測定した。

なお、血漿グルコース値は、LタイプワコーGlu2（商品名、和光純薬工業株式会社）を用いて酵素法により測定した。

- 15 また、血漿インスリン値は、ラジオイムノアッセイ（商品名、シオノリアインスリン）にて測定し、血漿インスリン値を血漿グルコース値で除することにより、血漿インスリン/血漿グルコース値を求めた。

また、膵インスリン含量は以下のようにして測定した。

- 20 まず、マウス膵臓をその10倍重量の75%エタノール（0.15M塩酸含有）中で破碎した。得られる破碎液を、4℃遮光の条件下一晩静置後、15000rpmで5分間遠心した。得られる上清を0.1%BSA（ウシ血清アルブミン）含有PBS（リン酸緩衝生理食塩液）で適当に希釈した後、希釈液中のインスリン含量を上記血漿インスリン値と同様にして測定し、膵組織重量あたりのインスリン含量を算出した。

- 25 結果をそれぞれ〔表1〕～〔表4〕に示す。表中の値は平均値（n=8）±標準偏差を示す。

[表 1] 血漿グルコース値 (mg/dl)

5	群	血漿グルコース値
	A 群(対照)	504.6 ± 42.5
	B 群(ピオグリタゾン)	411.0 ± 54.4
	C 群(化合物 A)	502.0 ± 54.3
	D 群(ピオグリタゾン+化合物 A)	267.1 ± 89.7
	E 群(正常群)	146.4 ± 20.1

10 [表 2] 膵インスリン含量 (μ U/mg tissue)

15	群	膵インスリン含量
	A 群(対照)	911.7 ± 420.3
	B 群(ピオグリタゾン)	2314.2 ± 1285.4
	C 群(化合物 A)	918.4 ± 328.6
	D 群(ピオグリタゾン+化合物 A)	4962.7 ± 2441.0
	E 群(正常群)	4823.6 ± 754.9

[表 3] 血漿インスリン値 (μ U/mL)

20	群	血漿インスリン値
	A 群(対照)	97.8 ± 53.8
	B 群(ピオグリタゾン)	289.2 ± 261.8
	C 群(化合物 A)	135.5 ± 115.4
25	D 群(ピオグリタゾン+化合物 A)	538.2 ± 363.6
	E 群(正常群)	55.6 ± 28.1

[表 4] 血漿インスリン/血漿グルコース値 (μ U/mg)

群	血漿インスリン/血漿グルコース値
A 群(対照)	20.1 $\pm$ 12.3
5 B 群(ピオグリタゾン)	72.9 $\pm$ 64.5
C 群(化合物 A)	29.0 $\pm$ 28.4
D 群(ピオグリタゾン+化合物 A)	248.9 $\pm$ 214.0
E 群(正常群)	37.4 $\pm$ 15.9

10 [表 1] ~ [表 4] に示されるように、非インスリン分泌型血糖低下薬と DPP-IV 阻害薬との組み合わせにより、血漿グルコース値の相乗的な低下効果 (交互作用 $P=0.0036$)、膵インスリン含量の相乗的な増加効果 (交互作用 $P=0.0128$)、および血漿インスリン/血漿グルコース値の相乗的な増加効果 (交互作用 $P=0.0455$) が得られた。

15

実験例 2

db/db マウス (6週齢、雄性、日本クレア) および db/+m マウス (6週齢、雄性、日本クレア) を用い、非インスリン分泌型血糖低下薬と DPP-IV 阻害薬との組み合わせにより得られる血漿グルコース値低下効果、膵インスリン含量増加効果および血漿インスリン/血漿グルコース値増加効果を検討した。

まず、db/db マウス (32匹) を F ~ I 群の 4 群 (各 8 匹) に分け、F 群 (対照群) には粉末飼料 (商品名: CE-2、日本クレア、以下同様) を、
25 G 群には塩酸ピオグリタゾン (ピオグリタゾンとして 0.01 (w/w) %) を含有する粉末飼料を、
H 群にはヴィルダグリプチン (0.03 (w/w) %) を含有する粉末飼料を、
I 群には塩酸ピオグリタゾン (ピオグリタゾンとして 0.01 (w/w) %) およびヴ

ィルダグリプチン(0.03(w/w)%)を含有する粉末飼料を、それぞれ5週間連続して与えた。

また、db/+m マウスに粉末飼料を5週間連続して与え、これをJ群(正常群)とした。

5 なお、上記F～I群において、マウスの摂餌量に有意な差は認められなかった。

上記F～I群において、粉末飼料投与開始35日目に、マウスから採血し、血漿グルコース値および血漿インスリン値を測定した。また、粉末飼料投与開始37日目に、マウスの膵臓を摘出し、膵インスリン含量を測定した

10 。

なお、血漿グルコース値、血漿インスリン値、血漿インスリン/血漿グルコース値、および膵インスリン含量は実験例1と同様にして測定した。

結果をそれぞれ[表5]～[表8]に示す。表中の値は平均値(n=8)±標準偏差を示す。

15

[表5] 血漿グルコース値(mg/dl)

20

群	血漿グルコース値
F群(対照)	484.1±65.7
G群(ピオグリタゾン)	348.5±97.4
H群(ヴィルダグリプチン)	520.8±43.5
I群(ピオグリタゾン+ヴィルダグリプチン)	292.3±78.0
J群(正常群)	127.6±14.8

25

[表 6] 膵インスリン含量 (μ U/mg tissue)

	群	膵インスリン含量
5	F 群(対照)	500.3 $\pm$ 127.5
	G 群(ピオグリタゾン)	834.7 $\pm$ 275.3
	H 群(ヴィルダグリブチン)	559.2 $\pm$ 169.2
	I 群(ピオグリタゾン+ヴィルダグリブチン)	1472.7 $\pm$ 661.0
	J 群(正常群)	3840.8 $\pm$ 638.0

10 [表 7] 血漿インスリン値 (μ U/mL)

	群	血漿インスリン値
15	F 群(対照)	77.2 $\pm$ 34.8
	G 群(ピオグリタゾン)	200.2 $\pm$ 78.0
	H 群(ヴィルダグリブチン)	80.2 $\pm$ 44.5
	I 群(ピオグリタゾン+ヴィルダグリブチン)	573.3 $\pm$ 381.3
	J 群(正常群)	22.4 $\pm$ 24.2

[表 8] 血漿インスリン/血漿グルコース値 (μ U/mg)

	群	血漿インスリン/血漿グルコース値
20	F 群(対照)	16.3 $\pm$ 8.3
	G 群(ピオグリタゾン)	63.9 $\pm$ 35.9
	H 群(ヴィルダグリブチン)	15.1 $\pm$ 7.1
	I 群(ピオグリタゾン+ヴィルダグリブチン)	243.7 $\pm$ 206.3
	J 群(正常群)	18.1 $\pm$ 21.0

[表 5] ~ [表 8] に示されるように、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬との組み合わせにより、膵インスリン含量の相乗的な増加

効果（交互作用 $P=0.0367$ ）および血漿インスリン/血漿グルコース値の相乗的な増加効果（交互作用 $P=0.0212$ ）が得られた。

実験例 3

5

db/db マウス（6週齢、雄性、日本クレア）およびdb/+m マウス（6週齢、雄性、日本クレア）を用い、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬との組み合わせにより得られる血漿グルコース値低下効果、膵インスリン含量増加効果および血漿インスリン/血漿グルコース値増加効果を検討した。

10

まず、db/db マウス（32匹）をK～N群の4群（各8匹）に分け、K群（対照群）には粉末飼料（商品名：CE-2、日本クレア、以下同様）を、

15

L群には塩酸ピオグリタゾン（ピオグリタゾンとして0.01(w/w)%)を含有する粉末飼料を、

M群には塩酸シタグリブチン（シタグリブチンとして0.03(w/w)%)を含有する粉末飼料を、

20

N群には塩酸ピオグリタゾン（ピオグリタゾンとして0.01(w/w)%)および塩酸シタグリブチン（シタグリブチンとして0.03(w/w)%)を含有する粉末飼料を、それぞれ4週間連続して与えた。

また、db/+m マウスに粉末飼料を4週間連続して与え、これをO群（正常群）とした。

なお、上記K～N群において、マウスの摂餌量に有意な差は認められなかった。

25

上記K～N群において、粉末飼料投与開始28日目に、マウスから採血し、血漿グルコース値および血漿インスリン値を測定した。また、粉末飼料投与開始29日目に、マウスの膵臓を摘出し、膵インスリン含量を測定した。

。

なお、血漿グルコース値、血漿インスリン値、血漿インスリン/血漿グル

コース値、および膵インスリン含量は実験例 1 と同様にして測定した。

結果をそれぞれ [表 9] ～ [表 12] に示す。表中の値は平均値 (n = 8) ± 標準偏差を示す。

5 [表 9] 血漿グルコース値 (mg/dl)

	群	血漿グルコース値
	K 群 (対照)	533.8 ± 82.8
	L 群 (ピオグリタゾン)	341.0 ± 100.6
10	M 群 (シタグリプチン)	492.3 ± 38.3
	N 群 (ピオグリタゾン + シタグリプチン)	146.6 ± 64.9
	O 群 (正常群)	178.5 ± 13.4

[表 10] 膵インスリン含量 (μU/mg tissue)

15	群	膵インスリン含量
	K 群 (対照)	387.4 ± 105.0
	L 群 (ピオグリタゾン)	1117.2 ± 479.7
	M 群 (シタグリプチン)	331.1 ± 79.6
20	N 群 (ピオグリタゾン + シタグリプチン)	4100.5 ± 1957.6
	O 群 (正常群)	2898.3 ± 219.8

[表 1 1] 血漿インスリン値 (μ U/mL)

	群	血漿インスリン値
	K群(対照)	146.6 $\pm$ 55.9
5	L群(ピオグリタゾン)	739.5 $\pm$ 472.8
	M群(シタグリプチン)	103.1 $\pm$ 47.2
	N群(ピオグリタゾン+シタグリプチン)	694.5 $\pm$ 316.0
	O群(正常群)	75.8 $\pm$ 64.1

10 [表 1 2] 血漿インスリン/血漿グルコース値 (μ U/mg)

	群	血漿インスリン/血漿グルコース値
	K群(対照)	28.9 $\pm$ 13.7
	L群(ピオグリタゾン)	261.7 $\pm$ 217.9
15	M群(シタグリプチン)	21.6 $\pm$ 11.3
	N群(ピオグリタゾン+シタグリプチン)	564.1 $\pm$ 328.7
	O群(正常群)	40.5 $\pm$ 31.2

20 [表 9] ~ [表 1 2] に示されるように、非インスリン分泌型血糖低下薬とDPP-IV阻害薬との組み合わせにより、血漿グルコース値の相乗的な低下効果(交互作用 $P=0.0077$)、膵インスリン含量の相乗的な増加効果(交互作用 $P=0.0002$) および血漿インスリン/血漿グルコース値の相乗的な増加効果(交互作用 $P=0.0348$) が得られた。

25 産業上の利用可能性

本発明の膵インスリン含量増加剤は、優れた膵インスリン含量増加効果を奏し、糖尿病等の治療に有用である。

本出願は、日本特許出願、特願２００４－２４６６２０を基礎としており、その内容は全て本明細書に包含される。

請求の範囲

1. 非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬とを組み合わせるなる膵インスリン含量増加剤。
5
2. 非インスリン分泌型血糖低下薬がインスリン抵抗性改善薬である請求項 1 記載の剤。
10
3. インスリン抵抗性改善薬がピオグリタゾンまたはその塩である請求項 2 記載の剤。
15
4. 非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬とを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における膵インスリン含量を増加する方法。
20
5. 膵インスリン含量増加剤を製造するための、非インスリン分泌型血糖低下薬およびジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の使用。
25
6. 非インスリン分泌型血糖低下薬を含有する、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の膵保護作用増強剤。
30
7. 非インスリン分泌型血糖低下薬がインスリン抵抗性改善薬である請求項 6 記載の剤。
35
8. インスリン抵抗性改善薬がピオグリタゾンまたはその塩である請求項 7 記載の剤。
40
9. 非インスリン分泌型血糖低下薬を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の膵保護作

用を増強する方法。

10. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の膵保護作用増強剤を製造するための、非インスリン分泌型血糖低下薬の使用。

5

11. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬を含有する、非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤。

12. 非インスリン分泌型血糖低下薬がインスリン抵抗性改善薬である請求項 11 記載の剤。

10

13. インスリン抵抗性改善薬がピオグリタゾンまたはその塩である請求項 12 記載の剤。

14. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用を増強する方法。

15

15. 非インスリン分泌型血糖低下薬の膵保護作用増強剤を製造するための、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬の使用。

20

16. 非インスリン分泌型血糖低下薬とジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬とを哺乳動物に投与することを特徴とし、これら薬物の単独投与に比較して相乗的に該哺乳動物の膵臓を保護する方法。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/06 (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **A61K31/455** (2006.01), **A61P1/18** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61K31/4985** (2006.01), **A61K31/40** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/06 (2006.01), **A61K31/4439** (2006.01), **A61K31/455** (2006.01), **A61P1/18** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61K31/4985** (2006.01), **A61K31/40** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-535898 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 02 December, 2003 (02.12.03), Full text & WO 2001/97808 A1 & EP 1292300 A1 & US 2003/166578 A1	1-3, 5-8, 10-13, 15
X	JP 2003-520226 A (NOVARTIS AG), 02 July, 2003 (02.07.03), Full text & WO 2001/52825 A2 & EP 1248604 A2 & US 2003/139434 A1	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	JP 2003-523396 A (NOVO NORDISK AS, DK), 05 August, 2003 (05.08.03), Full text & WO 2001/62266 A2 & US 2001/025023 A1 & EP 1259246 A2	1-3, 5-8, 10-13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2005 (25.11.05)

Date of mailing of the international search report
06 December, 2005 (06.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015956

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-528135 A (PROBIODRUG AG), 24 September, 2003 (24.09.03), Full text & WO 2001/72290 A2 & US 2001/051646 A1 & EP 1283735 A2	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	POSPISILIK, J.A. et al., Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats, Diabetes, 2003, Vol.52, No.3, p.741-50	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	REIMER, M.K. et al., Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice, Eur.J.Endocrinol, 2002, Vol.146, No.5, p.717-27	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	FINEGOOD, D.T. et al., Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats., Rosiglitazone prevents the rise in net cell death, Diabetes, 2001, Vol.50, No.5, p.1021-9	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	ISHIDA, H. et al., Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: Possible protection of beta cells from oxidative stress, Metabolism, 2004, Vol.53, No.4, p.488-94	1-3, 5-8, 10-13, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015956

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4, 9, 14, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4, 9, 14, and 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K45/06 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/455 (2006.01), A61P1/18 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01), A61K31/40 (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K45/06 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61K31/455 (2006.01), A61P1/18 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61K31/4985 (2006.01), A61K31/40 (2006.01)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	JP 2003-535898 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 2003. 12. 02, 全文 & WO 2001/97808 A1 & EP 1292300 A1 & US 2003/166578 A1	1-3, 5-8, 10-13, 15	
X	JP 2003-520226 A (NOVARTIS AG) 2003. 07. 02, 全文 & WO 2001/52825 A2 & EP 1248604 A2 & US 2003/139434 A1	1-3, 5-8, 10-13, 15	
A	JP 2003-523396 A (NOVO NORDISK AS, DK) 2003. 08. 05, 全文 & WO 2001/62266 A2 & US 2001/025023 A1 & EP 1259246 A2	1-3, 5-8, 10-13, 15	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 25. 11. 2005		国際調査報告の発送日 06. 12. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 川口 裕美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-528135 A (PROBIODRUG AG) 2003.09.24, 全文 & WO 2001/72290 A2 & US 2001/051646 A1 & EP 1283735 A2	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	POSPISILIK, J. A. et al, Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats, Diabetes, 2003, Vol.52, No. 3, p. 741-50	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	REIMER, M. K. et al, Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice, Eur J Endocrinol, 2002, Vol.146, No.5, p. 717-27	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	FINEGOOD, D. T. et al, Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death, Diabetes, 2001, Vol.50, No.5, p.1021-9	1-3, 5-8, 10-13, 15
A	ISHIDA, H. et al, Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: Possible protection of beta cells from oxidative stress, Metabolism, 2004, Vol.53, No.4, p.488-94	1-3, 5-8, 10-13, 15

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲4, 9, 14, 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲4, 9, 14, 16は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。