

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-523382  
(P2015-523382A)

(43) 公表日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>C07C 279/26</b> (2006.01)	C 07 C 279/26	C S P	4 C 2 O 6
<b>A61K 31/155</b> (2006.01)	A 61 K 31/155		4 H 006
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A 61 P 3/10		
<b>A61P 3/06</b> (2006.01)	A 61 P 3/06		
<b>A61P 9/00</b> (2006.01)	A 61 P 9/00		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-521784 (P2015-521784)	(71) 出願人	51317772 テディス・ファーマシューティカルズ・エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成25年7月10日 (2013.7.10)		アメリカ合衆国・コネチカット・O 68 9
(85) 翻訳文提出日	平成27年3月9日 (2015.3.9)		O・サウスポート・オールド・ポスト・ロード・1 6 7
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/049984	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(87) 國際公開番号	W02014/011814	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開日	平成26年1月16日 (2014.1.16)	(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(31) 優先権主張番号	61/669,763	(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(32) 優先日	平成24年7月10日 (2012.7.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/670,368		
(32) 優先日	平成24年7月11日 (2012.7.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/670,376		
(32) 優先日	平成24年7月11日 (2012.7.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メトホルミンの三塩形態

## (57) 【要約】

2つの酸性官能基および1つの塩基性官能基を含む化合物（例えば、アスパラギン酸塩もしくはグルタミン酸塩）と、メトホルミンと、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩などの多価不飽和脂肪酸とを含む三塩化合物が本明細書で提供される。この塩は、糖尿病、合併脂質異常症（例えば高トリグリセリド血症）を伴う糖尿病、ならびに心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、および脳卒中など糖尿病が悪化させる心臓血管合併症の治療に使用することができる。本発明の化合物は、肥満の治療にも有用である。



含む、それを必要とする対象体の糖尿病を治療するための方法。

【請求項 1 3】

治療有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を、対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体のトリグリセリドを低下させる方法。

【請求項 1 4】

治療有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を、対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の心臓血管疾患を治療するための方法。

【請求項 1 5】

心臓疾患が、心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、または脳卒中である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

治療有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を、対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の肥満を治療するための方法。

【請求項 1 7】

R<sup>-</sup> がエイコサペンタエン酸塩であり、n が 1 である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を製造するための方法であって、a) メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そして b) 約 1 ~ 約 60 の温度で 2 当量のメトホルミン遊離塩基を 1 当量のアスパラギン酸および 1 当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 1 8】

R<sup>-</sup> がエイコサペンタエン酸塩であり、n が 2 である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を製造するための方法であって、a) メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そして b) 約 1 ~ 約 60 の温度で 2 当量のメトホルミン遊離塩基を 1 当量のグルタミン酸および 1 当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 1 9】

R<sup>-</sup> がドコサヘキサエン酸塩であり、n が 1 である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を製造するための方法であって、a) メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そして b) 約 1 ~ 約 60 の温度で 2 当量のメトホルミン遊離塩基を 1 当量のアスパラギン酸および 1 当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 2 0】

R<sup>-</sup> がドコサヘキサエン酸塩であり、n が 2 である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を製造するための方法であって、a) メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そして b) 約 1 ~ 約 60 の温度で 2 当量のメトホルミン遊離塩基を 1 当量のグルタミン酸および 1 当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 2 1】

メトホルミン(遊離塩基)またはメトホルミンの塩形態を投与することをさらに含む、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

メトホルミンの塩形態が、メトホルミンドコサヘキサエン酸塩、メトホルミンエイコサペンタエン酸塩、メトホルミン塩酸塩、メトホルミンコハク酸塩、またはメトホルミンマル酸塩である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

対象体が哺乳類である、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

対象体がヒトである、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、脂質異常症治療薬、および医薬として許

10

20

30

40

50

容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、血糖降下薬、および医薬として許容される担体とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0 0 0 1】

この出願は、2012年7月10日出願の米国仮特許出願第61/669,763号、2013年7月11日出願の米国仮特許出願第61/670,376号、2012年7月11日出願の米国仮特許出願第61/670,368号、および2013年3月15日出願の米国特許出願第13/841,970号に基づく優先権を主張する。これらの出願のすべての内容は、本明細書にその全体を援用する。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

真性糖尿病は世界的流行病になり、世界保健機構の予想によれば、2030年までに糖尿病患者の数は急激に増加する。これは恐ろしい予想である。その理由は、腎症、神経障害、網膜症、および心臓血管合併症を含めた糖尿病の長期合併症を管理することは、公衆衛生予算に重大な影響を及ぼすからである。糖尿病の顕著な特徴は、慢性的に高い血中グルコース濃度である。異常に高いグルコース濃度は、特徴的な糖尿病組織中のグルタチオン濃度に悪影響を及ぼす。さらに、酸化ストレスの増加および活性酸素種の産生増加が、高血糖状態下でもたらされる。

20

【0 0 0 3】

インスリンの早期の発見とそれに続くその広範な糖尿病治療における使用、ならびにスルホニル尿素、およびトログリタゾン、ロシグリタゾン、またはピオグリタゾンなどのチアゾリデンジオン、およびシタグリプチンなどのDPP-IV阻害薬の経口血糖降下薬としてのその後の発見と使用にもかかわらず、糖尿病の治療は未だ満足できるものではない。

【0 0 0 4】

インスリンの使用には、通常、自己注射による投与が1日に複数回必要である。インスリンの適切な用量を決定するには、尿または血液中の糖を頻繁に評価する必要がある。インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病、NIDDM）の治療は、通常、食事、運動、経口血糖降下薬、例えばチアゾリデンジオン、およびより重篤な場合にはインスリンの組合せから成る。しかし、臨床的に使用可能な血糖降下薬は、その使用の制限をもたらす副作用を有する恐れがあるか、または薬剤が特定の患者に無効である場合がある。インスリン依存性真性糖尿病（1型）の場合、インスリンの投与は、通常、療法の主要なコースである。

30

【0 0 0 5】

したがって、糖尿病、2型糖尿病（T2D）、および前糖尿病、ならびに神経障害、腎症、網膜症、白内障、および心不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症を含めた心臓血管合併症などの糖尿病患者における関連病態の有効な治療に対する必要性が依然として存在する。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 6】

【特許文献 1】米国特許第3,174,901号

【特許文献 2】米国特許第7,030,151号

【特許文献 3】米国特許第4,346,227号

【特許文献 4】米国特許第4,448,979号

【特許文献 5】米国特許第6,858,618号

【特許文献 6】米国特許第4,448,784号

【特許文献 7】米国特許第4,450,171号

50

- 【特許文献 8】WO 2007 / 005572
- 【特許文献 9】米国特許第 5,767,115 号
- 【特許文献 10】米国特許第 5,846,966 号
- 【特許文献 11】米国特許第 3,013,072 号
- 【特許文献 12】米国特許第 3,183,260 号
- 【特許文献 13】米国特許第 4,324,796 号
- 【特許文献 14】米国特許第 4,381,304 号
- 【特許文献 15】米国特許第 4,153,710 号
- 【特許文献 16】米国特許第 6,733,782 号
- 【特許文献 17】米国特許第 5,545,413 号
- 【特許文献 18】米国特許第 4,708,868 号
- 【特許文献 19】米国特許第 6,830,760 号
- 【特許文献 20】米国特許第 7,144,900 号
- 【特許文献 21】米国特許第 7,084,123 号
- 【特許文献 22】米国特許第 5,859,037 号
- 【特許文献 23】米国特許第 4,379,785 号
- 【特許文献 24】米国特許第 4,007,201 号
- 【特許文献 25】米国特許第 3,583,979 号
- 【特許文献 26】米国特許第 4,639,436 号
- 【特許文献 27】WO 2007 / 128721
- 【特許文献 28】WO 2004 / 018468
- 【特許文献 29】WO 2006 / 048427
- 【特許文献 30】米国特許第 6,699,871 号
- 【特許文献 31】WO 2003 / 004498
- 【特許文献 32】WO 2005 / 003135
- 【特許文献 33】WO 2007 / 050485
- 【特許文献 34】WO 2007 / 019255
- 【特許文献 35】WO 2006 / 078593
- 【特許文献 36】WO 2000 / 34241
- 【特許文献 37】WO 2005 / 067976
- 【特許文献 38】WO 2006 / 135723
- 【特許文献 39】米国特許第 6,166,063 号
- 【特許文献 40】WO 2004 / 052850
- 【特許文献 41】WO 2008 / 131149
- 【特許文献 42】WO 2005 / 106011
- 【特許文献 43】WO 2005 / 115982
- 【特許文献 44】WO 2005 / 117841
- 【特許文献 45】米国特許第 6,395,767 号
- 【特許文献 46】WO 2001 / 68603
- 【特許文献 47】WO 2003 / 002531
- 【特許文献 48】WO 2005 / 009956
- 【特許文献 49】米国特許第 7,132,443 号
- 【特許文献 50】WO 2007 / 035629
- 【特許文献 51】WO 2007 / 035372
- 【特許文献 52】WO 2007 / 112368
- 【特許文献 53】WO 2007 / 033266
- 【特許文献 54】米国特許出願第 2005 / 261271 号
- 【特許文献 55】EP 1586571
- 【特許文献 56】WO 2005 / 095381
- 【特許文献 57】WO 2008 / 031749

10

20

30

40

50

- 【特許文献 58】WO 2008 / 031750  
 【特許文献 59】WO 2008 / 055814  
 【特許文献 60】WO 2007 / 017423  
 【特許文献 61】WO 2005 / 000848  
 【特許文献 62】WO 2006 / 040625  
 【特許文献 63】WO 2008 / 001195  
 【特許文献 64】WO 2005 / 047297  
 【特許文献 65】WO 2003 / 099836  
 【特許文献 66】WO 2008 / 116179  
 【特許文献 67】WO 2008 / 002824  
 【特許文献 68】WO 2005 / 012326  
 【特許文献 69】WO 2009 / 035969  
 【特許文献 70】WO 2008 / 069327  
 【特許文献 71】WO 2004 / 007517  
 【特許文献 72】EP 1213296  
 【特許文献 73】EP 1354888  
 【特許文献 74】EP 1344780  
 【特許文献 75】EP 1489089  
 【特許文献 76】米国特許第4,340,605号  
 【特許文献 77】米国特許第4,342,771号  
 【特許文献 78】米国特許第4,367,234号  
 【特許文献 79】米国特許第4,617,312号  
 【特許文献 80】米国特許第4,687,777号  
 【特許文献 81】米国特許第4,703,052号  
 【特許文献 82】仏国特許第2796551号  
 【特許文献 83】米国特許出願公開第2003 / 0220301号  
 【特許文献 84】WO 2007 / 128724  
 【特許文献 85】米国特許出願第2010 / 032011号  
 【非特許文献】  
 【0007】  
 【非特許文献 1】J. Chem. Soc.、1922、121、1790  
 【非特許文献 2】Clarkeら、Diabetologia、2005、48、868  
 ~877  
 【非特許文献 3】Billmannら、Circulation. 1999、99、245  
 2~2457  
 【非特許文献 4】Kangら、Am. J. Clin. Nutr. 2002、71、202  
 S~207S  
 【非特許文献 5】Itohら、Arteroscler. Thromb. Vasc. Bi  
 ology. 2007、27、1918~1925  
 【非特許文献 6】FDA News Release. 2011年10月7日  
 【非特許文献 7】Le Roith, D.ら(編)、Diabetes Mellitus  
 (Lippincott-Raven Publishers、米国ペンシルヴァニア州  
 フィラデルフィア、1996)  
 【非特許文献 8】Ford ESら、JAMA. (2002) 287: 356~9  
 【非特許文献 9】Katsuki Aら、Diabetes Care 2001; 24  
 : 362~5  
 【非特許文献 10】Matthewsら、Diabetologia 1985、28:  
 412~19  
 【非特許文献 11】Forstら、Diabetes 2003、52 (Suppl. 1  
 ) : A459

10

20

30

40

50

【非特許文献12】Galvin P.ら、Diabet. Med. 1992; 9: 921~8

【非特許文献13】Laaksonen D Eら、Am. J. Epidemiol. 2002; 156: 1070~7

【非特許文献14】JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285: 2486~2497

【非特許文献15】Stumvollら、Eur. J. Clin. Invest. 2001、31: 38081

【非特許文献16】J. B. Meiggsら、Diabetes 2003; 52: 1475~1484

【非特許文献17】Diabetes Care 2002; 25: 742~749

【非特許文献18】Sidiikaら、Journal of Lipid Research 1992、33、1~7

【非特許文献19】Laboratory Animals (2004) 38、246~256

【非特許文献20】Holford, N. H. G. および Scheiner, L. B.、Clin. Pharmacokin. 6: 429~453 (1981)

【非特許文献21】Loewe, S. および Muischnek, H.、Arch. Expt. Pathol. Pharmacol. 114: 313~326 (1926)

【非特許文献22】Chou, T. C. および Talalay, P.、Adv. Enzyme Regul. 22: 27~55 (1984)

【非特許文献23】Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies 1: 189 (2004)

【非特許文献24】Curr. Opin. Pharmacol. 6: 162 (2006)

【非特許文献25】Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 13: 42 (2004)

【非特許文献26】Metabolism 55、20 (2006)

【非特許文献27】Lancet 358、1709 (2001)

【非特許文献28】Trends Endocrin. Met. 10、9 (1999)

【非特許文献29】Diabetes Res. Clin. Pr. 40、S51 (1998)

【非特許文献30】Expert Opin. Inv. Drug 12、87 (2003)

【非特許文献31】Kimら、Journal of Medicinal Chemistry 48、141~151 (2005)

【非特許文献32】Kimら、Journal of Medicinal Chemistry 51、589~602 (2008)

【非特許文献33】Journal of Medicinal Chemistry 52、1785~1794 (2009)

【非特許文献34】「Remington's Pharmaceutical Sciences」、19版 (Mack Publishing Company、1995)

【非特許文献35】「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Company、Easter、Pa.、15版 (1975)

【非特許文献36】Diab. Metab. Rev. 8: 9 (1992)

【非特許文献37】Tirabassiら、ILAR Journal 2004、45、292~302

【発明の概要】

【0008】

アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、またはその同族体と、メトホルミンと、エイコサ

10

20

30

40

50

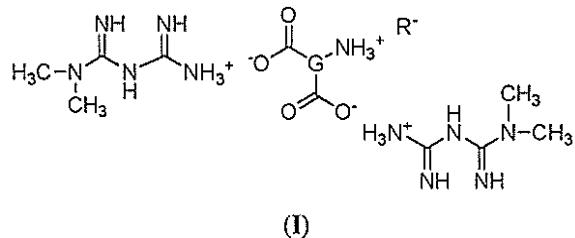
ペントエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩などの多価不飽和脂肪酸とを含む三塩化合物が本明細書で提供される。三塩化合物は、糖尿病、合併脂質異常症（例えば高トリグリセリド血症）を伴う糖尿病、ならびに心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、および脳卒中（stroke）など糖尿病が悪化させる心臓血管合併症の治療で使用することができる。三塩化合物は肥満の治療にも有用である。

## 【0009】

2つの酸性官能基および1つの塩基性官能基を含む化合物と、メトホルミンと、多価不飽和脂肪酸との三塩化合物が本明細書で提供され、これは、以下の式I：

## 【0010】

## 【化1】



## 【0011】

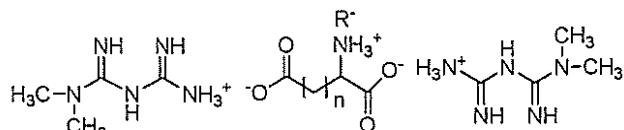
[式中、Gは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール基であり、R-は多価不飽和脂肪酸である]によって表される。式Iの1つの態様では、Gはアルキルである。

## 【0012】

特定の態様では、式Iの化合物は、式II：

## 【0013】

## 【化2】



(II)

## 【0014】

[式中、R-は多価不飽和脂肪酸であり、nは1～10である]、またはその医薬として許容される溶媒和物もしくは水和物である。式IIの特定の態様では、nは1または2である。別の特定の態様では、nは、3、4、または5である。

## 【0015】

式IおよびIIの1つの態様では、R-は、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩である。式IIの1つの態様では、R-は、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩であり、nは1である。式IIのさらなる別の態様では、R-は、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩であり、nは2である。

## 【0016】

式Iの化合物と、医薬として許容される担体、ビヒクル、または稀釀剤とを含む医薬組成物も本明細書で提供される。

## 【0017】

キットの使用説明書を備えた本発明の化合物を含む単位用量と、単位剤形を保持するための少なくとも1つの容器とを含むキットも本明細書で提供される。

## 【0018】

式Iの化合物は、多数の疾患および兆候の治療で使用することができる。したがって、1つの態様では、式Iの化合物の治療有効量を対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の糖尿病を治療するための方法が本明細書で提供される。別の態様では、式

Iの化合物の治療有効量を対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体のトリグリセリドを低下させる方法が本明細書で提供される。さらなる別の態様では、式Iの化合物の治療有効量を対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の心臓血管疾患を治療するための方法も本明細書で提供される。治療される心臓血管疾患の例は、心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、または脳卒中である。

【0019】

別の態様では、式Iの化合物の治療有効量を対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の肥満を治療するための方法が本明細書で提供される。

【0020】

1つの態様では、式Iの化合物の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、高脂血症を治療する方法が本明細書で提供される。別の態様では、式Iの化合物の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、高トリグリセリド血症を治療する方法が本明細書で提供される。別の態様では、式Iの化合物の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、脂質異常症を治療するための方法が本明細書で提供される。

10

【0021】

別の態様では、本発明の化合物の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、前糖尿病を治療する方法が本明細書で提供される。さらなる別の態様では、本発明の化合物の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、アテローム性動脈硬化症を治療する方法が本明細書で提供される。別の態様では、T2D、前糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、ならびに哺乳類、例えば糖尿病患者における、神経障害、腎症、網膜症、白内障、ならびに心房細動、心不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症を含めた心臓血管合併症などのT2D合併症から成る群より選択される代謝異常を治療するための、上記構造式IまたはIIの化合物と抗脂質異常症薬とを含む併用療法が本明細書で提供される。本明細書で提供されるさらなる態様は、それを必要とする対象体の肥満、心臓血管疾患、および関連兆候を治療するための、構造式IまたはIIの化合物と脂質異常症治療薬とを含む併用療法である。

20

【0022】

さらなる別の態様では、2型糖尿病(T2D)、前糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、ならびに哺乳類、例えば糖尿病患者の、神経障害、腎症、網膜症、白内障、ならびに心不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症を含めた心臓血管合併症などのT2D合併症から成る群より選択される代謝異常を治療するための、上記構造式IまたはIIの化合物と血糖降下薬とを含む併用療法が本明細書で提供される。

30

【0023】

したがって、1つの態様では、上記併用療法の治療有効量を対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の糖尿病を治療するための方法が本明細書で提供される。別の態様では、本発明の併用療法の治療有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体のトリグリセリドを低下させる方法が本明細書で提供される。さらなる別の態様では、本発明の併用療法の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の心臓血管疾患を治療するための方法が本明細書で提供される。治療される心臓血管疾患の例は、心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、または脳卒中である。

40

【0024】

別の態様では、本発明の併用療法の治療有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の肥満を治療するための方法が本明細書で提供される。

【0025】

1つの態様では、本発明の高脂血症併用療法の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、高脂血症を治療する方法が本明細書で提供される。別の態様では、本発明の高脂血症併用療法の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、高

50

トリグリセリド血症を治療する方法が本明細書で提供される。別の態様では、本発明の高脂血症併用療法の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、脂質異常症を治療する方法が本明細書で提供される。

#### 【0026】

別の態様では、本発明の併用療法の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、前糖尿病を治療する方法が本明細書で提供される。

#### 【0027】

さらなる別の態様では、本発明の併用療法の有効量を、それを必要とする対象体に投与することを含む、アテローム性動脈硬化症を治療する方法が本明細書で提供される。上記方法の1つの態様では、対象体はヒトである

10

式IIの化合物を作製する方法も本明細書で提供される。1つの態様では、R<sup>-</sup>がエイコサペンタエン酸塩であり、nが1である式IIの化合物を製造するための方法であって、a)メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そしてb)約1～約60の温度で2当量のメトホルミン遊離塩基を1当量のアスパラギン酸および1当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む方法が本明細書で提供される。

#### 【0028】

別の態様では、R<sup>-</sup>がエイコサペンタエン酸塩であり、nが2である式IIの化合物を製造するための方法であって、a)メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そしてb)約1～約60の温度で2当量のメトホルミン遊離塩基を1当量のグルタミン酸および1当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む方法が本明細書で提供される。

20

#### 【0029】

別の態様では、R<sup>-</sup>がドコサヘキサエン酸塩であり、nが1である式IIの化合物を製造するための方法であって、a)メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そしてb)約1～約60の温度で2当量のメトホルミン遊離塩基を1当量のアスパラギン酸および1当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む方法が本明細書で提供される。

#### 【0030】

さらなる別の態様では、R<sup>-</sup>がドコサヘキサエン酸塩であり、nが2である式IIの化合物を製造するための方法であって、a)メトホルミン塩からメトホルミン遊離塩基を調製し、そしてb)約1～約60の温度で2当量のメトホルミン遊離塩基を1当量のグルタミン酸および1当量のエイコサペンタエン酸と反応させることを含む方法が本明細書で提供される。

30

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0031】

メタボリックシンドロームは、世界的流行になったT2Dと複雑に絡み合っている。このシンドロームの臨床所見は患者依存的であり、糖尿病（慢性高血糖症）患者の共存症には、高血圧、脂質異常症、ならびに脳卒中、心筋虚血、および心筋症を含めた心臓血管合併症が含まれる。こうした共存症の長期の結果には、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、および糖尿病性白内障も含まれる。

40

#### 【0032】

メトホルミンは、糖尿病治療のために米国食品医薬品局によって承認された公知化合物である。その化合物ならびにその調製および使用は、例えば特許文献1に開示されている。メトホルミンは、2型糖尿病（T2D）の治療において経口的に有効である。メトホルミン（N,N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド）は、その塩酸塩である1,1-ジメチルビグアニド塩酸塩の形態で、米国で現在販売されているビグアニド血糖降下薬である。メトホルミン塩酸塩は、市販で購入することができ、また、例えば非特許文献1に開示のようにして調製することもできる。

#### 【0033】

英国プロスペクティブ糖尿病研究（UKPDS）（非特許文献2）によれば、メトホル

50

ミン療法は、経費節減になり、生活の質で調整した平均余命を向上させた。U K P D S では、メトホルミンによる初期療法に対して無作為化された太り過ぎの肥満患者で、心筋梗塞および糖尿病関連の死亡が顕著に低減した。メトホルミンは、体重増加を促進せず、数種の心臓血管リスク因子に対して有利な効果を有する。したがって、メトホルミンは、2型糖尿病を有する大部分の患者にとって好ましい薬物として広く認められている。しかし、メトホルミン療法中の糖尿病患者でも、心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、および脳卒中などの長期心臓血管合併症のリスクに直面する。高トリグリセリド(TG)は、心臓血管合併症の原因となる重要な共通の生化学的リンクになり得ると考えられる。疫学的および臨床的証拠によって、-3多価不飽和脂肪酸(PUFA)の摂取を増加させると冠動脈疾患による死亡を防ぐことが示唆されている。PUFAには、エイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)が含まれる。PUFAが、虚血心室性不整脈を予防し、終結できることは広く定着している(非特許文献3および非特許文献4)。特に、EPAが、主要な冠動脈での事象の予防に対する有望な治療であることは公知である。PUFAは、脂質依存性および脂質非依存性機構を介して複数の生物学的機能を有する。EPAおよびEPAとDHAとの混合物は、トリグリセリド(TG)が非常に高い患者のTG脂質濃度を改善することが示されている。また、EPAは、肥満動物および肥満ヒト対象体におけるアディポネクチンの分泌を増加させることが示されている(非特許文献5)。アディポネクチン濃度の増加は、動物およびヒトにおいて、脂質およびグルコースの代謝を調節する際に有利である。2型糖尿病患者、およびインスリン抵抗性と呼ばれる場合もあるメタボリックシンドロームとして公知の前糖尿病病態を有する患者の多くが、高血糖および高トリグリセリドを含めた多様なグルコースおよび脂質の代謝障害になることも公知である。

10

20

30

40

## 【0034】

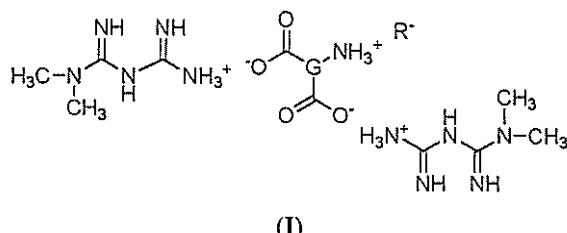
したがって、式Iの化合物や、式Iの化合物を、それを必要とする対象体に投与することを含む、糖尿病、合併脂質異常症(例えば、高トリグリセリド血症)を伴う糖尿病、ならびに心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、および脳卒中など糖尿病が悪化させる心臓血管合併症を治療するための方法が、本明細書で提供される。式Iの化合物は、それを必要とする対象体の肥満の治療にも有用である。

## 【0035】

式Iの化合物は、2つの酸性官能基および1つの塩基性官能基を含む化合物と、メトホルミンと、多価不飽和脂肪酸との三塩であり、以下の式:

## 【0036】

## 【化3】



## 【0037】

[式中、Gは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール基であり、R<sup>-</sup>は多価不飽和脂肪酸である]によって表される。式Iの1つの態様では、Gはアルキルである。Gがアルキルである場合、Gは、アルキレン、例えば、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>などであってよく、水素の1つは、式Iに示すNH<sub>3</sub><sup>+</sup>で置換されている。

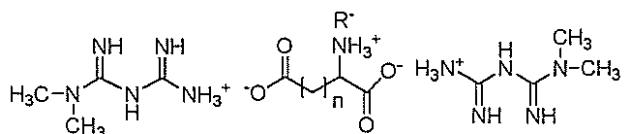
## 【0038】

1つの態様では、式Iの化合物は、式II:

## 【0039】

50

【化4】



(II)

【0040】

[式中、nは1～10であり、R<sup>-</sup>は多価不飽和脂肪酸である]によって表される。式I  
Iの特定の態様では、nは1～2である。式IIの別の特定の態様では、nは3～5である。

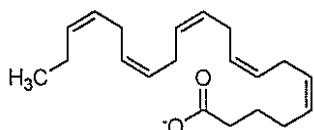
10

【0041】

式IIの1つの態様では、R<sup>-</sup>は、エイコサペンタエン酸塩：

【0042】

【化5】



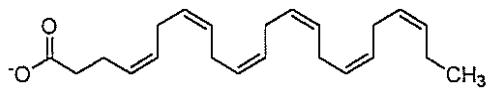
【0043】

またはドコサヘキサエン酸塩：

20

【0044】

【化6】



【0045】

である。

【0046】

式IIの1つの態様では、R<sup>-</sup>はエイコサペンタエン酸塩であり、nは1である。式I  
Iの別の態様では、R<sup>-</sup>はエイコサペンタエン酸塩であり、nは2である。

30

【0047】

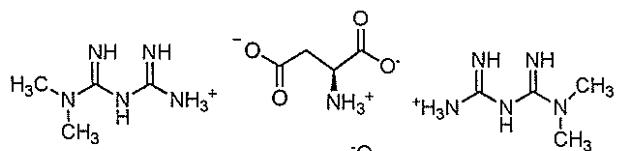
式IIの別の態様では、R<sup>-</sup>はドコサヘキサエン酸塩であり、nは1である。式IIの  
別の態様では、R<sup>-</sup>はドコサヘキサエン酸塩であり、nは2である。

【0048】

ある種の態様では、式IIの化合物は、化合物A、B、C、D、E、F、G、H、I、  
およびJ：

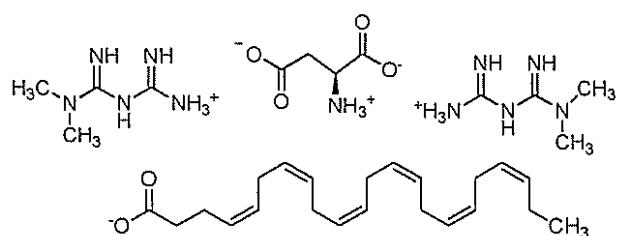
【0049】

【化 7 - 1】



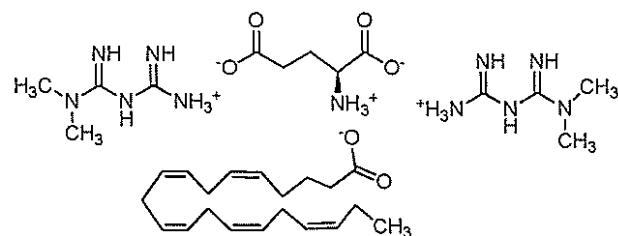
A;

10



B;

20

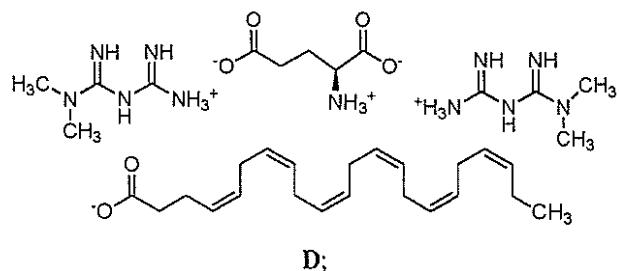


C;

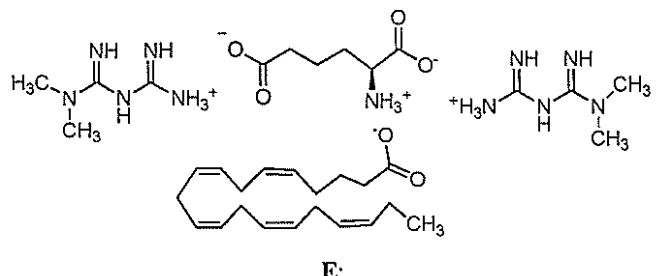
【0 0 5 0】

30

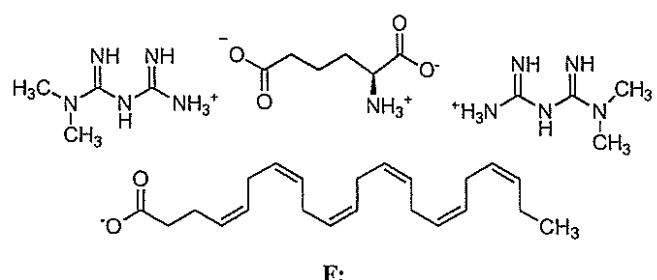
【化 7 - 2】



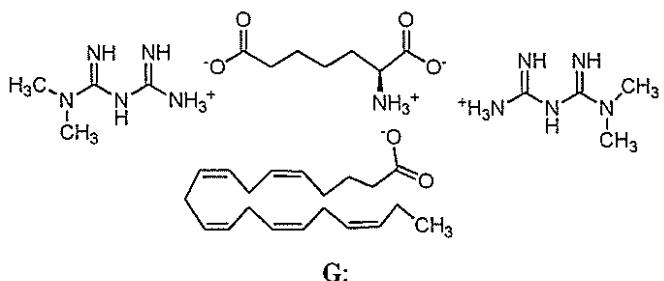
10



20

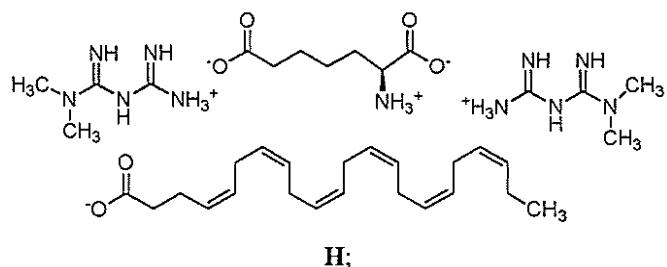


30

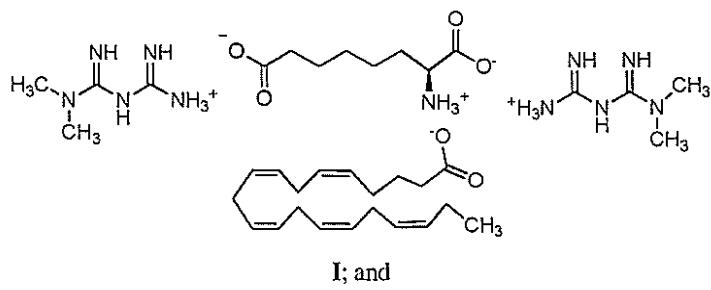


【 0 0 5 1 】

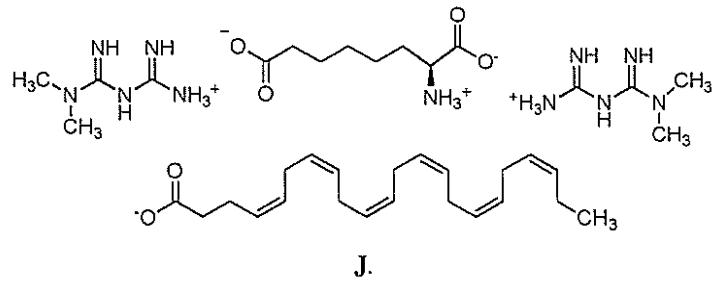
【化7-3】



10



20



30

【0052】

から成る群より選択される。

【0053】

式Iの化合物には、適用可能であれば、同位体およびエナンチオマーも含まれる。

【0054】

水溶性の大きい医薬調剤は、経口投与された場合、消化管から体循環内への吸収が効率的であることは周知である。かかる調剤の別の特質は、それが体循環内に吸収される速度であり、血液中の活性成分の濃度が大きくなる。さらに、静脈経路を介した生体異物の送達では、活性成分は、清澄溶液として提供されなければならない。P U F A および P U F A のエステルは、実際的には水不溶性である。実際、これらは水と混合された場合に石鹼状のエマルションを形成する。したがって、P U F A の最適な治療効果を達成する可能性は、水溶性 P U F A の送達により顕著に促進されるはずである。本発明の化合物は、P U F A や P U F A のエステルよりはるかに大きい水溶性を有するため、経口吸収が大きくなり、メトホルミンと P U F A とが同時に送達され、その結果、2型糖尿病患者で広範にみられる高血糖濃度と高TGとを標的にする場合に2重の作用が得られる。さらに、これら新規の塩は、多剤混合薬において2つの活性療法の使いやすい剤形を患者に提供し、毎日の患者の服薬順守に対する信頼度が増加する。米国食品医薬品局によって最近承認された J u v i s y n c は、使用の信頼性および患者の利便性の点で広く使用される2つの薬物の多剤混合の最新例である（非特許文献6）。さらに、本発明の化合物は経静脈剤形の調製を可能にする。

40

【0055】

50

本明細書において、「アルキル」という用語は、完全飽和の分枝または非分枝炭化水素部分を指す。アルキルは、好ましくは炭素原子1～20個、より好ましくは、炭素原子1～16個、炭素原子1～10個、炭素原子1～7個、炭素原子1～6個、炭素原子1～4個、または炭素原子1～3個を含む。アルキルの代表的な例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが挙げられる。本明細書において、「アルキル」という用語には、「アルケニル」基および「アルキニル」基も含まれる。

10

## 【0056】

「アルケニル」という用語は、単独または組合せて、少なくとも1つのオレフィン結合と示した数の炭素原子とを含む直鎖、環状、または分枝鎖の炭化水素残基を表す。好ましいアルケニル基は、最大8個、好ましくは最大6個の炭素原子を有し、最大4個の炭素原子が特に好ましい。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、1-シクロヘキセニル、1-シクロペンテニルである。

## 【0057】

「アルキニル」という用語には、上記アルキルと長さにおいて類似するが、少なくとも1つの3重結合を含有する不飽和脂肪族基が含まれる。例えば、「アルキニル」という用語には、直鎖アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど)、分枝鎖アルキニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基が含まれる。「アルキニル」という用語には、炭化水素骨格の1個以上の炭素を置換する酸素、窒素、硫黄、またはリン原子を含むアルキニル基がさらに含まれる。ある種の態様では、直鎖または分枝鎖アルキニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子を有する(例えば、直鎖ではC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>、分枝鎖ではC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)。C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>という用語には、2～6個の炭素原子を含むアルキニル基が含まれる。

20

## 【0058】

本明細書において、「シクロアルキル」という用語は、炭素原子3～12個、好ましくは炭素原子3～9個または3～7個の、飽和または不飽和の単環式、二環式、または三環式炭化水素基を表す。単環式炭化水素基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルなどが挙げられる。二環式炭化水素基の例としては、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどが挙げられる。三環式炭化水素基の例としては、アダマンチルなどが挙げられる。本明細書において、「シクロアルキル」には「シクロアルケニル」基が含まれる。

30

## 【0059】

「シクロアルケニル」という用語は、1～3個の環と環当り4～8個の炭素とを含む部分的に不飽和の環状炭化水素基を表す。基の例としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。「シクロアルケニル」という用語には、少なくとも1つの環が部分的に不飽和の炭素含有環であって、結合点がシクロアルケニル基に対するものであるという条件で、第2または第3の環が炭素環式または複素環式でもよい二環式および三環式基も含まれる。

40

## 【0060】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組合せて、別段の指示のない限り、示した数の炭素原子、ならびにO、N、Si、およびSから成る群より選択

50

される1～5個のヘテロ原子、より好ましくは1～3個のヘテロ原子から成る安定な直鎖または分枝鎖、またはそれらの組合せを意味し、窒素および硫黄原子は任意に酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されてもよい。ヘテロアルキル基は、炭素原子またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分と結合する。

#### 【0061】

「アリール」という用語には、水素と炭素のみから成り、6～19個の炭素原子または6～10個の炭素原子を含有する、芳香族単環式または複環式、例えば、三環式、二環式の炭化水素環系が含まれ、環系は部分的に飽和してもよい。アリール基には、限定されるものではないが、フェニル、トリル、キシリル、アントリル、ナフチル、およびフェナントリルなどの基が含まれる。アリール基は、芳香族でない脂環式または複素環式環と縮合または架橋して多環（例えばテトラリン）を形成することもできる。

10

#### 【0062】

本明細書において、「ヘテロアリール」という用語は、それぞれの環が最大7原子の安定な単環式または二環式環を表し、少なくとも1つの環は、芳香族であって、O、N、およびSから成る群より選択される1～4個のヘテロ原子を含有する。この定義の範囲内のヘテロアリール基には、限定されるものではないが、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンが含まれる。以下のヘテロ環の定義のように、「ヘテロアリール」は、窒素含有ヘテロアリールのN-オキシド誘導体を含むことも理解される。ヘテロアリール置換基が二環式であって、一方の環が非芳香族であるかまたはヘテロ原子を含まない場合、結合はそれぞれ芳香族環を介するかまたはヘテロ原子含有環を介すると理解される。

20

#### 【0063】

「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」という用語は、O、S、またはNのような少なくとも1つのヘテロ原子を含有する5～10員の完全に飽和または部分的に不飽和の非芳香族複素環式基を表す。最も頻出する例は、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、またはピラジニルである。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子を介していくてもヘテロ原子を介していくてもよい。

30

#### 【0064】

さらに、上記のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロ環基は、「非置換」であっても「置換」されていてもよい。「置換」という用語は、分子の1個以上の原子、例えば、C、O、またはN上の水素を置換する置換基を有する部分を記述することを意図する。かかる置換基には、独立して、例えば、1つ以上の以下：直鎖もしくは分枝鎖アルキル（好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）、シクロアルキル（好ましくはC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>）、アルコキシ（好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）、チオアルキル（好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）、アルケニル（好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>）、アルキニル（好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>）、ヘテロ環式、炭素環式、アリール（例えばフェニル）、アリールオキシ（例えばフェノキシ）、アラルキル（例えばベンジル）、アリールオキシアルキル（例えばフェニルオキシアルキル）、アリールアセトアミドイル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニルおよびアリールカルボニルまたは他のこののようなアシル基、ヘテロアリールカルボニル、もしくはヘテロアリール基、(CR'R")<sub>0～3</sub>NR'R"（例えば-NH<sub>2</sub>）、(CR'R")<sub>0～3</sub>CN（例えば-CN）、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン（例えば、-F、-Cl、-Br、または-I）、(CR'R")<sub>0～3</sub>C（ハロゲン）<sub>3</sub>（例えば-CF<sub>3</sub>）、(CR'R")<sub>0～3</sub>CH（ハロゲン）<sub>2</sub>、(CR'R")<sub>0～3</sub>CH<sub>2</sub>（ハロゲン）、(CR'R")<sub>0～3</sub>CONR'R"、(CR'R")<sub>0～3</sub>(CNH)NR'R"、(CR'R")<sub>0～3</sub>S(O)<sub>1～2</sub>NR'R"、(CR'R")<sub>0～3</sub>CHO、(CR'R")<sub>0～3</sub>O(CR'R")<sub>0～3</sub>H、(CR'R")<sub>0～3</sub>S(O)<sub>0～3</sub>R'（例えば、-SO<sub>3</sub>H、-OSO<sub>3</sub>H）、(CR'R")<sub>0～3</sub>O(C

40

50

$R' R''$ )<sub>0~3</sub>H (例えば -  $CH_2OCH_3$  および -  $OCH_3$ )、( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub> $S$  ( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub>H (例えば -  $SH$  および -  $SCH_3$ )、( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub> $OH$  (例えば -  $OH$ )、( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub> $COR'$ 、( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub> (置換もしくは非置換フェニル)、( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub>( $C_3~C_8$  シクロアルキル)、( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub> $CO_2R'$  (例えば -  $CO_2H$ )、もしくは ( $CR' R''$ )<sub>0~3</sub> $OR'$  基、または天然アミノ酸の側鎖が含まれ; ここで、 $R'$  および  $R''$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_1~C_5$  アルキル、 $C_2~C_5$  アルケニル、 $C_2~C_5$  アルキニル、またはアリール基である。

## 【0065】

治療方法

10

式Iを有する三塩が本明細書で提供される。他の態様では、式IIを有す三塩が本明細書で提供される。ある種の態様では、式IIの化合物は、化合物A、B、C、D、E、F、G、H、I、およびJから成る群より選択される。

## 【0066】

こうした化合物は、T2D、前糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、ならびに神経障害、腎症、網膜症、白内障、ならびに糖尿病患者の心不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症を含めた心臓血管合併症などのT2D合併症の治療に有効である。

## 【0067】

通常糖尿病と呼ばれる真性糖尿病は、複数の原因因子に由来する疾患プロセスを表し、高血糖症と呼ばれる高濃度血漿グルコースを特徴とする。例えば非特許文献7を参照されたい。コントロール不良の高血糖症は、腎症、神経障害、網膜症、高血圧、脳血管疾患、および冠動脈性心疾患を含めた大血管および大血管疾患に対するリスクが増大するため死亡率増加および若年死を伴う。

20

## 【0068】

糖尿病には2つの主たる形態がある: 1型糖尿病 (以前はインスリン依存性糖尿病またはIDDMと呼ばれた) および2型糖尿病 (以前は、インスリン非依存性糖尿病またはNIDDMと呼ばれた)。

## 【0069】

2型糖尿病 (T2D) は、インスリンの絶対的というよりはむしろ相対的な欠乏に伴うインスリン抵抗性を特徴とする疾患である。2型糖尿病は、相対的なインスリン欠乏性を有する顕著なインスリン抵抗性から、いくらかのインスリン抵抗性を有する顕著なインスリン欠乏性まで多岐にわたる。インスリン抵抗性とは、広範囲の濃度にわたってインスリンの生物学的作用を発揮する能力が減退することである。インスリン抵抗性のある個体では、身体は異常に高量のインスリンを分泌してこの欠陥を補償する。インスリン抵抗性およびグルコースの適切な制御を補償するために不適切な量のインスリンが存在する場合、耐糖能異常状態を発症する。相当数の個体では、インスリンの分泌がさらに低減し、血漿グルコース濃度が上昇し、糖尿病の臨床状態がもたらされる。2型糖尿病は、インスリン感受性の主組織: 筋肉、肝臓、および脂肪組織におけるグルコースおよび脂質の代謝に対する調節効果を刺激するインスリンへの深刻な抵抗性によると考えることができる。インスリン反応に対するこの抵抗性は、筋肉におけるグルコースの取り込み、酸化、および貯蔵の不十分なインスリンによる活性化、ならびに脂肪組織における脂肪分解、および肝臓におけるグルコースの産生と分泌の不適切なインスリンによる抑制をもたらす。2型糖尿病では、遊離脂肪酸濃度が、肥満および一部の非肥満患者でしばしば高くなり、脂質酸化が増大する。

30

## 【0070】

「肥満」という用語は、個体のBMIが $30\text{ kg/m}^2$ 以上である状態として定義される。WHOの定義によれば、肥満という用語は以下のように分類することができる: 「クラスIの肥満」という用語は、BMIが $30\text{ kg/m}^2$ 以上であるが、 $35\text{ kg/m}^2$ 未満である状態であり; 「クラスIIの肥満」という用語は、BMIが $35\text{ kg/m}^2$ 以上

40

50

であるが、 $40 \text{ kg} / \text{m}^2$  未満である状態であり；「クラス I II の肥満」という用語は、B M I が $40 \text{ kg} / \text{m}^2$  以上である状態である。

【0071】

「正常血糖値」という用語は、対象体の空腹時血糖値が、正常範囲内、すなわち $70 \text{ mg} / \text{dL}$  ( $3.89 \text{ ミリモル/L}$ ) より高く、 $100 \text{ mg} / \text{dL}$  ( $5.6 \text{ ミリモル/L}$ ) より低い状態として定義される。「空腹時」という語は、医学用語としての通常の意味を有する。

【0072】

「高血糖症」という用語は、対象体の空腹時血糖値が、正常範囲を超える、すなわち $100 \text{ mg} / \text{dL}$  ( $5.6 \text{ ミリモル/L}$ ) より高い状態として定義される。「空腹時」という語は、医学用語としての通常の意味を有する。

10

【0073】

「耐糖能異常」または「IGT」という用語は、対象体の食後 2 時間の血液グルコースまたは血清グルコース濃度が、 $140 \text{ mg} / \text{dL}$  ( $7.78 \text{ ミリモル/L}$ ) より高く、 $200 \text{ mg} / \text{dL}$  ( $11.11 \text{ ミリモル/L}$ ) より低い状態として定義される。異常耐糖能、すなわち、食後 2 時間の血液グルコースまたは血清グルコース濃度は、絶食後に $75 \text{ g}$  のグルコースを摂取後 2 時間の血漿 d L 当りのグルコース mg で、血糖値として測定することができる。「正常耐糖能」である対象体の食後 2 時間の血液グルコールまたは血清グルコース濃度は、 $140 \text{ mg} / \text{dL}$  ( $7.78 \text{ ミリモル/L}$ ) より低い。

20

【0074】

「高インスリン血症」という用語は、インスリン抵抗性である対象体の空腹時または食後の血清もしくは血漿インスリン濃度が、正常血糖値であるか否かにかかわらず、ウエストとヒップとの比が $< 1.0$  (男性の場合) または $< 0.8$  (女性の場合) であるインスリン抵抗性でない正常で痩せた個体よりも、高い状態として定義される。

【0075】

「インスリン増感」、「インスリン抵抗性改善」、または「インスリン抵抗性低下」という用語は、同義語であり、互換的に使用される。

【0076】

「インスリン抵抗性」という用語は、正常血糖値状態を維持するには、グルコース負荷に対する正常な応答を超える循環インスリン濃度を必要とする状態として定義される (非特許文献 8)。インスリン抵抗性を測定する方法は、正常血糖高インスリンクランプ試験である。インスリンとグルコースとの比が、インスリン - グルコース同時点滴技術の範囲内で測定される。グルコース吸収が、調査したバックグラウンド個体数の 25 番目のパーセンタイルより低い場合、インスリン抵抗性であると判定する (WHO の定義)。クランプ試験よりむしろ手間がかからないのは、いわゆる最小モデルであり、経静脈的ブドウ糖負荷試験中に、血液中のインスリンおよびグルコース濃度を一定時間間隔で測定し、これからインスリン抵抗性を計算する。この方法では、肝臓と末梢のインスリン抵抗性を識別することは不可能である。さらに、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性を有する患者の療法への応答、インスリン感受性、および高インスリン血症は、「インスリン抵抗性指数 (HOMA - IR)」スコア、すなわち、インスリン抵抗性の信頼性のある指標を評価することによって定量化することができる (非特許文献 9)。インスリン感受性に関する HOMA 指数の決定方法 (非特許文献 10)、完全プロインスリンのインスリンに対する比の決定方法 (非特許文献 11)、および正常血糖値クランプ試験についてさらに参照する。加えて、血漿アディポネクチン濃度は、インスリン感受性の潜在的な代替値としてモニターすることができる。インスリン抵抗性指数 (HOMA - IR) スコアによるインスリン抵抗性の評価は、式 (非特許文献 12) :  $HOMA - IR = [ \text{空腹時血清インスリン} (\mu \text{U} / \text{mL}) ] \times [ \text{空腹時血漿グルコース} (\text{ミリモル/L}) / 22.5 ]$  を用いて計算される。

30

【0077】

原則として、毎日の臨床診療では他のパラメーターを用いてインスリン抵抗性を評価す

40

50

る。トリグリセリド濃度の増加はインスリン抵抗性の存在と顕著に相関するため、例えば患者のトリグリセリド濃度を用いることが好ましい。

#### 【0078】

「シンドロームX」とも呼ばれ（代謝障害との関連で用いる場合）、「代謝異常症候群」とも呼ばれる「メタボリックシンドローム」は、基本的特徴がインスリン抵抗性である複合症候群である（非特許文献13）。ATP III/NCEPガイドライン（全米コレステロール教育プログラム（NCEP）専門家パネルによる、成人における高血中コレステロールの検出、評価、及び治療に関する第3次報告書の要旨（成人治療パネルIII）、非特許文献14）によれば、メタボリックシンドロームは、3つ以上の以下のリスク因子が存在する場合に診断される：

1. 腹部肥満：男性では $> 40$ インチまたは $102\text{ cm}$ 、女性では $> 35$ インチまたは $94\text{ cm}$ の胸囲で定義される；あるいは日本民族または日本人患者に関しては、男性 $85\text{ cm}$ および女性 $90\text{ cm}$ の胸囲で定義される；
2. トリグリセリド： $> 150\text{ mg/dL}$
3. HDLコレステロール：男性で $< 40\text{ mg/dL}$
4. 血圧： $130/85\text{ mmHg}$ （SBP 130またはDBP 85）
5. 空腹時血糖値： $> 100\text{ mg/dL}$

IGTまたはIFGまたはT2Dの発症体質を有する患者は、高インスリン血症を伴う正常血糖を有する者であり、定義によりインスリン抵抗性である。インスリン抵抗性である典型的な患者は、通常、太り過ぎまたは肥満である。インスリン抵抗性が検出できる場合は、前糖尿病の存在の特に強力な兆候である。

#### 【0079】

このように、グルコースの恒常性を維持するには健常人の2~3倍ものインスリンを必要とする恐れがあり、そうでなければ何らかの臨床症状を生ずる。

#### 【0080】

臍細胞の機能を調査するための方法は、インスリン感受性、高インスリン血症、またはインスリン抵抗性に関する上記方法と同様である：細胞機能の改善は、例えば、細胞機能に対するHOMA-指數の決定（非特許文献10）、完全プロインスリンのインスリンに対する比の決定（非特許文献11）、経口的ブドウ糖負荷試験もしくは食事負荷試験後のインスリン/C-ペプチド分泌の決定によって、または頻繁にサンプリングした経静脈的ブドウ糖負荷試験後の高血糖クランプ試験および/または最小モデリングを用いることによって（非特許文献15）、測定することができる。

#### 【0081】

「前糖尿病」は、個体が2型糖尿病を発症しやすくなっている病態である。前糖尿病は、耐糖能異常の定義を、空腹時血糖値が高い正常範囲 $100\text{ mg/dL}$ 以内（非特許文献16）であって、空腹時高インスリン血症（血漿インスリン濃度上昇）を有する個体を含めるように拡張している。重大な健康脅威として前糖尿病を同定するための科学的および医学的基準は、米国糖尿病協会と国立糖尿病・消化器病・腎臓病研究所から共同で発行された「2型糖尿病の予防又は遅延」という標題の意見書に明示されている（非特許文献17）。

#### 【0082】

インスリン抵抗性を有すると思われる個体は、以下の特性のうち2つ以上を有する者である：1) 太り過ぎまたは肥満、2) 高血圧、3) 高脂血、4) IGTまたはIFGまたは2型糖尿病と診断された1人以上の第一度近親者。こうした個体のインスリン抵抗性は、HOMA-IRスコアを計算することによって確認することができる。本発明のために、インスリン抵抗性を、個体のHOMA-IRスコアが $> 4.0$ であるか、またはグルコースアッセイおよびインスリンアッセイを実施する研究室のために定義された正常値上限を超える臨床病態として定義する。

#### 【0083】

「2型糖尿病」という用語は、対象体の空腹時血糖値または血清グルコース濃度が、1

10

20

30

40

50

25 mg / dL (6.94 ミリモル / L) を超える病態として定義される。血糖値の測定は、日常の医薬分析では標準的な手順である。ブドウ糖負荷試験を実施する場合、糖尿病の血糖濃度は、空腹時に 75 g のグルコースを摂取後 2 時間で、血漿 dL 当りのグルコースが 200 mg (11.1 ミリモル / L) を超える。ブドウ糖負荷試験では、10 ~ 12 時間の絶食後に試験される患者に対して 75 g のグルコースを経口投与し、グルコースの摂取直前、ならびに摂取後 1 時間および 2 時間に血糖濃度を記録する。健常対象体では、グルコース摂取前の血糖濃度は、血漿 dL 当り 60 ~ 110 mg、グルコース摂取後 1 時間で dL 当り 200 mg 未満、2 時間後で dL 当り 140 mg 未満である。2 時間後の値が 140 ~ 200 mg である場合、耐糖能異常とみなされる。

【0084】

「後期真性 T2D」という用語には、薬物の二次無効、インスリン療法の適応、ならびに細小血管合併症および大血管合併症、例えば糖尿病性腎症または冠動脈性心疾患 (CHD) への進行を有する患者が含まれる。

【0085】

本発明の方法、組成物、およびキットは、限定されるものではないが、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、心筋梗塞、白内障、および糖尿病性網膜症を含めた糖尿病合併症を治療する際に有用である。

【0086】

本明細書において、「治療する」という用語は、「治療する」という用語が適用される障害もしくは病態のいずれか、またはかかる障害もしくは病態の 1 以上の症状の、進行を遅延、阻止、または逆行させること、あるいはそれらを緩和または予防することを表す。

【0087】

本明細書において、「治療」という用語は、「治療する」という用語を上で定義したように、障害、症状、または病態を治療する行為を表す。

【0088】

本発明の化合物のトリグリセリド低下における有効性は、非特許文献 18 に記載の手順に従って動物モデルで決定することができる。

【0089】

さらなる別の態様では、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象体に投与することを含む、アテローム性動脈硬化症を治療する方法が、本明細書で提供される。アテローム性動脈硬化症とは、動脈壁内および動脈壁上の脂肪およびコレステロールの堆積 (プラーケ) を表し、これは血流を制限し得る。こうしたプラーケは破裂する恐れもあり、血栓の引金になる。アテローム性動脈硬化症は、心臓の問題と考えられることが多いが、これは体内のいずれの動脈にも影響を及ぼし得る。アテローム性動脈硬化症研究の動物モデルは、非特許文献 19 に記載されている。

【0090】

別の態様では、式 I の化合物 (例えば、式 II の化合物と化合物 A、B、C、D、E、F、G、H、I、および J) は、メトホルミンの付加的形態と組み合わせて投与することができる。例えば、式 I の化合物は、メトホルミンドコサヘキサエン酸塩、メトホルミンエイコサペンタエン酸塩、またはそれらの混合物と組み合わせて対象体に投与することができる。別の態様では、式 I の化合物は、メトホルミンの非脂肪酸塩の形態、例えば、メトホルミン塩酸塩、コハク酸塩、もしくはフマル酸塩と組み合わせて、またはメトホルミンの遊離塩基と組み合わせて投与することができる。メトホルミン塩酸塩は、市販で購入することができ、また、例えば非特許文献 1 に開示のようにして調製することもできる。

【0091】

加えて、式 I の化合物は、エイコサペンタエン酸および / またはドコサヘキサエン酸と組み合わせて投与することができる。

【0092】

併用療法

本発明の三塩は、併用療法における使用に十分適している。

10

20

30

40

50

## 【0093】

「併用療法」という用語は、本明細書の開示に記載の治療病態または障害を治療するために2種以上の治療剤を投与することを表す。かかる投与は、例えば一定比率の活性成分を有する単一のカプセルで、またはそれぞれの活性成分について複数の別個の容器（例えばカプセル）で、実質的に同時の様式でこうした治療剤を同時投与することを包含する。加えて、かかる投与は、ほぼ同時にまたは異なる時間に、逐次的な様式でそれぞれの型の治療剤を使用することも包含する。いずれの場合でも、治療レジメは、本明細書に記載の病態または障害を治療する際に薬物併用の有利な効果を提供する。

## 【0094】

本明細書において、「単一製剤」という用語は、有効量の治療剤を患者に送達するように製剤化された単一の担体またはビヒクルを表す。単一ビヒクルは、有効量のそれぞれの薬剤を、医薬として許容される担体または賦形剤と一緒に送達するように設計される。一部の態様では、ビヒクルは、錠剤、カプセル、ピル、またはパッチである。他の態様では、ビヒクルは溶液または懸濁液である。

10

## 【0095】

本明細書において、「単位用量」という用語は、治療される患者に、一剤形で薬剤と一緒に同時投与することを意味するように使用される。一部の態様では、単位用量は、単一製剤である。ある種の態様では、単位用量には、それぞれのビヒクルが、有効量の少なくとも1種の薬剤を医薬として許容される担体および賦形剤と一緒に含むような1つ以上のビヒクルが含まれる。一部の態様では、単位用量は、患者に同時に投与される1つ以上の錠剤、カプセル、ピル、またはパッチである。

20

## 【0096】

「経口剤形」には、経口投与のために処方または意図される単位剤形が含まれる。

## 【0097】

「式Iまたは式IIの化合物の混合物」は、a%およびb%で存在する2種以上のこうした化合物の混合物を表し、ここで、aおよびbはゼロでなく、aとbとの和は100%である。例えば、1つの化合物が、式Iの化合物と式IIの化合物との混合物から作製される場合、式Iの化合物は50%で存在し、式IIの化合物は50%で存在する。

## 【0098】

1つの態様では、有効量の式Iもしくは式IIの化合物またはそれらの組合せと、脂質異常症治療薬または血糖降下薬とを含む併用療法が、本明細書で提供される。薬剤の組合せの「有効量」とは、併用により治療される障害の基準となる臨床観察可能なしおよび症状に対して、観察可能な改善を提供するのに十分な量である。

30

## 【0099】

1つの態様では、式Iもしくは式IIの化合物またはそれらの組合せと、本明細書に記載の脂質異常症治療薬または血糖降下薬との組合せは、相乗効果を提示する。本明細書において、「相乗効果」という用語は、単独で投与されるそれぞれの薬物の効果の単純な加算より大きい効果、例えば糖尿病またはその症状の症状進行を遅くする効果を生ずる2種の薬剤の作用を表す。相乗効果は、例えば、シグモイドE<sub>max</sub>の式（非特許文献20、本明細書にその全体を援用）、Loeweの加法性の式（非特許文献21、本明細書にその全体を援用）、および半有効の式（非特許文献22、本明細書にその全体を援用）などの適切な方法を使用して計算することができる。上で言及したそれぞれの式を実験データに適用して対応するグラフを作成し、薬剤併用の効果を評価する助けにすることができる。上で言及した式に関連した対応のグラフは、それぞれ、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線、および併用指數曲線である。

40

## 【0100】

「医薬として許容される塩」という表現には、必要に応じて、医薬として許容される酸付加塩及び医薬として許容されるカチオン塩が含まれる。「医薬として許容されるカチオン塩」という表現は、限定されるものではないが、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムおよびマグネシウム）、アルミ

50

ニウム塩、アンモニウム塩などの塩、ならびにベンザチン(  $N, N'$  -ジベンジルエチレンジアミン)、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(  $N$  -メチルグルカミン)、ベネタミン(  $N$  -ベンジルフェネチルアミン)、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン( 2 -アミノ - 2 -ヒドロキシメチル - 1 , 3 - プロパンジオール)、およびプロカインなどの有機アミンとの塩を定義することが意図される。

#### 【0101】

「医薬として許容される酸付加塩」という表現は、限定されるものではないが、旧来から調剤で使用される医薬として許容されるミネラルまたは有機酸との塩などの塩を定義することが意図される。適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸など、または硫酸、硝酸、またはリン酸などの無機酸；または適切な有機酸、例えば、脂肪族モノもしくはジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸もしくはヒドロキシアルカン二酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2 - ヒドロキシプロパン酸、2 - オキソプロパン酸、エタン二酸、プロパン二酸、ブタン二酸、( Z ) - 2 - ブテン二酸、( E ) - 2 - ブテン二酸、2 - ヒドロキシブタン二酸、2 , 3 - ジヒドロキシブタン二酸、または2 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - プロパントリカルボン酸のような適切な脂肪族酸；フェニル置換アルカン酸；または2 - ヒドロキシ安息香酸もしくは4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ安息香酸のような適切な芳香族酸；またはアルカンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸、または芳香族スルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸もしくは4 - メチルベンゼンスルホン酸のような適切なスルホン酸；またはシクロヘキサンスルファミン酸である。本明細書に開示のある種の態様では、酸は、例えば、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ゲンチジン酸、ドベシル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ラウリルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびパラ - トルエンスルホン酸である。ある種の態様では、医薬として許容される塩は、L - アルギニン、ベネンタミン、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、 $N$  - メチルグルカミン、ヒドロバミン、1H - イミダゾール、水酸化リチウム、L - リシン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、水酸化亜鉛、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、および亜鉛から成る群より選択される。

#### 【0102】

##### 脂質異常症治療薬との併用療法

別の態様では、T2D、前糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、ならびに神経障害、腎症、網膜症、白内障、および哺乳類、例えば糖尿病患者の、心房細動、心不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症を含めた心臓血管合併症などのT2D合併症から成る群より選択される代謝異常を治療するための、上記構造式IまたはIIの化合物と脂質異常症治療薬とを含む併用療法が、本明細書で提供される。本明細書で提供されるさらなる態様は、それを必要とする患者の肥満、心臓血管疾患、および関連兆候を治療するための、構造式IまたはIIの化合物と脂質異常症治療薬とを含む併用療法である。

#### 【0103】

別の態様では、有効量の本発明の併用療法を哺乳類に投与することを含む、哺乳類のコレステロール濃度および/またはトリグリセリド濃度を低下させる方法が、本明細書で提供される。

#### 【0104】

したがって、1つの態様では、治療有効量の上記併用療法を対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の糖尿病を治療ための方法が、本明細書で提供される。別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体のトリグリセリドを低下させる方法が、本明細書で提供される

10

20

30

40

50

。さらなる別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の心臓血管疾患を治療するための方法が、本明細書で提供される。治療される心臓血管疾患の例は、心不整脈、心虚血、心筋梗塞、心筋症、または脳卒中である。

【0105】

別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、それを必要とする対象体の肥満を治療するための方法が、本明細書で提供される。

【0106】

1つの態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、高脂血症を治療する方法が、本明細書で提供される。別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、高トリグリセリド血症を治療する方法が、本明細書で提供される。別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、脂質異常症を治療する方法が、本明細書で提供される。

10

【0107】

別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、前糖尿病を治療する方法が、本明細書で提供される。

【0108】

さらなる別の態様では、有効量の本発明の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、アテローム性動脈硬化症を治療する方法が、本明細書で提供される。

20

【0109】

上記方法の1つの態様では、対象体はヒトである。

【0110】

1つの態様では、本発明は、構造式IもしくはIIの化合物、または構造式IもしくはIIの化合物と脂質異常症治療薬、あるいは2種以上の構造式IもしくはIIの化合物または構造式IもしくはIIの化合物と脂質異常症治療薬と医薬として許容される塩もしくはそのプロドラッグまたは前記プロドラッグの医薬として許容される塩との組合せを含む併用療法に関する。別の態様では、構造式IもしくはIIの化合物またはそれらの混合物と、脂質異常症治療薬と、医薬として許容される担体とを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。1つの態様では、医薬組成物が、2種以上の構造式IもしくはIIの化合物またはそれらの混合物を含む場合、2種以上の化合物は、x、y、z、...%がゼロでなく、x、y、z、...%の和が100%であるという条件で、x、y、z、...%などで存在する。

30

【0111】

医薬組成物の1つの態様では、脂質異常症治療薬は、医薬組成物の約0.1~1重量%である。医薬組成物の別の態様では、構造式IもしくはIIの化合物またはそれらの混合物は、250、500、750、1000、または1250mgの単位有効性成分含量で存在し、前記脂質異常症治療薬は、1、2.5、5、10、20、30、40、または50mgの単位有効性成分含量で存在する。別の態様では、前記脂質異常症治療薬は、5~100mgの単位有効性成分含量で存在する。

40

【0112】

併用療法の構成成分（構造式IもしくはIIの化合物と脂質異常症治療薬、または2種以上の構造式IもしくはIIの化合物と脂質異常症治療薬との組合せ）は、多様な方式で投与することができる。1つの態様では、構成成分は、別個の製剤または単位剤形中にある。別の態様では、構成成分は、医薬として許容される担体と一緒に投与される。構成成分は、別々に、実質的に同時に、または異なる時間に投与することができる。別々に投与する場合、任意の順序で投与することができる。

【0113】

1つの態様では、本発明は、構造式IもしくはIIの化合物またはそれらの混合物と、

50

脂質異常症治療薬、または医薬として許容される塩もしくはそのプロドラッグ、または前記プロドラッグの医薬として許容される塩と、医薬として許容される担体、ビヒクリ、または稀釈剤とを含む医薬組成物を対象とする。

【0114】

本発明に従って使用できる脂質異常症治療薬には、例えば、HMG-CoA酵素阻害薬であるスタチン、コレステロール吸収阻害薬、およびコレステロールエステラーゼ輸送タンパク質（CETP）阻害薬、ならびに医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、および医薬として許容される前記プロドラッグの塩、ならびにその他が含まれ得る。

【0115】

本発明の1つの態様では、脂質異常症治療薬は、スタチン、コレステロール吸収阻害薬、およびCETP阻害薬、または医薬として許容されるそれらの塩もしくはプロドラッグ、または医薬として許容される前記プロドラッグの塩である。ある種の態様では、医薬として許容される塩は、プロピオニ酸塩、デカン酸塩、カブリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオニ酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、p-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、馬尿酸塩、グルコン酸塩、またはラクトビオニ酸塩から成る群より選択される。

10

20

30

【0116】

スタチンの中で好ましい薬剤は、アトルバスタチン、リスボスタチン、シムバスタチン、またはプラバスタチン、医薬として許容されるそれらの塩もしくはプロドラッグ、および医薬として許容される前記プロドラッグの塩である。コレステロール吸収阻害薬の中で好ましい薬剤は、ゼチアとも呼ばれるエゼチミブである。CETP阻害薬の中で好ましい薬剤は、アナセトラピブである。ある種の態様では、CETP阻害薬には、限定されるものではないが、アナセトラピブ、またはその水和物および溶媒和物が含まれる。

【0117】

ある種の態様では、プラバスタチンは、5mg～100mgの範囲の量で存在する。

【0118】

ある種の態様では、エゼチミブは、5mg～50mgで存在する。

【0119】

別の態様では、本明細書の開示は、構造式IもしくはIIの化合物またはそれらの混合物を含む第1の単位剤形と、脂質異常症治療薬またはその水和物および溶媒和物を含む第2の単位剤形と、容器とを含むキットを提供する。

【0120】

本明細書に記載の脂質異常症治療薬療法の1つの態様では、Gは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール基であり、R<sup>-</sup>は多価不飽和脂肪酸である。式Iの1つの態様では、Gはアルキルである。Gがアルキルである場合、Gは、アルキレン、例えば、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>などであってよく、水素の1つは、式Iに示すNH<sub>3</sub><sup>+</sup>で置換されている。

40

【0121】

特定の態様では、式Iの化合物は、R<sup>-</sup>が多価不飽和脂肪酸であり、nが1～10である式IIの化合物、または医薬として許容されるその溶媒和物もしくは水和物である。式IIの化合物の特定の態様では、nは1または2である。式IおよびIIの化合物の1つの態様では、R<sup>-</sup>が、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩である。式I

50

I の 1 つの態様では、R<sup>-</sup> が、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩であり、n が 1 である。式 II のさらなる別の態様では、R<sup>-</sup> が、エイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩であり、n が 2 である。よりさらなる態様では、式 II の化合物は、化合物 A、B、C、D、E、F、G、H、I、および J から成る群より選択される。

#### 【 0 1 2 2 】

本発明に従って使用できる脂質異常症治療薬は、多様なクラスの脂質異常症治療薬（例えば、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）、CETP 阻害薬、およびコレステロール吸収阻害薬、およびその他）、医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、ならびに医薬として許容される前記プロドラッグの塩のメンバーである。

10

#### 【 0 1 2 3 】

本明細書において、「HMG-CoA 還元酵素阻害薬」という用語は、酵素 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタリル - 補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素を競合的にブロックする化合物を表す。この酵素を競合的にブロックすることによって、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、コレステロール形成を妨害する（酵素が、HMG-CoA からメバロン酸塩への変換を触媒する）。その結果、全コレステロール、低密度リポタンパクコレステロール (LDL-C)、アポリポタンパク B (LDL-C の膜輸送複合体)、超低密度リポタンパク (VLDL)、および血漿トリグリセリドを低減させる。HMG-CoA 阻害薬に関する総説については、例えば、非特許文献 23 およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

20

#### 【 0 1 2 4 】

本明細書の開示に従って使用できる具体的な HMG-CoA 還元酵素阻害薬には、限定されるものでないが、特許文献 2 に開示のようにして調製できるアトルバスタチン、特許文献 3 および特許文献 4 に開示のようにして調製できるプラバスタチンおよび関連化合物、特許文献 5 に開示のようにして調製できるロスバスタチン、特許文献 6 および特許文献 7 に開示のようにして調製できるシムバスタチンおよび関連化合物が含まれる。HMG-CoA 還元酵素阻害薬には、アトルバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、リバスタチン、ピタバスタチン、ニスバスタチン、イタバスタチン、ベロスタチン、およびフルイントバスタチンも含まれる。

30

#### 【 0 1 2 5 】

本明細書において、「CETP 阻害薬」という用語は、HDL からリポタンパク質を含有するアポリポタンパク質へのコレステリルエステルの転移をトリグリセリドの代わりに触媒し、それによりリポタンパク質代謝において主要な役割を果たす化合物を表す。CETP 阻害薬に関する総説については、例えば、非特許文献 24 およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

30

#### 【 0 1 2 6 】

本明細書の開示に従って使用できる CETP 阻害薬は、CETP 阻害薬の構造または基によって限定されるものではない。本明細書の開示に従って使用できる CETP 阻害薬には、限定されるものでないが、本明細書に援用される特許文献 8 に開示のように調製できるアナセトラピブが含まれる。

40

#### 【 0 1 2 7 】

本明細書において、「コレステロール吸収阻害薬」という用語は、脂溶性ビタミン、トリグリセリド、または胆汁酸の吸収に影響を与えることなく、胆汁および食事コレステロールの小腸からの吸収を阻害する化合物を表す。コレステロール吸収阻害薬に関する総説については、例えば非特許文献 25 およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

#### 【 0 1 2 8 】

本明細書の開示に従って使用できるコレステロール吸収阻害薬には、限定されるものではないが、本明細書に援用される特許文献 9 および特許文献 10 に開示のようにして調製することができるエゼチミブ（ゼチーア）が含まれる。

50

## 【0129】

本明細書に開示の組成物および方法の実施では、任意の HMG Co-A 還元酵素阻害薬を、または任意のフラッシュ阻害薬との医薬として許容される併用で任意の HMG Co-A 還元酵素阻害薬を、用いることができる。

## 【0130】

1つの態様では、本明細書の開示は、式 I もしくは II の化合物またはその混合物と、脂質異常症治療薬または医薬として許容されるその塩、水和物、および溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

## 【0131】

1つの態様では、本明細書の開示は、式 I もしくは II の化合物またはその混合物と、脂質異常症治療薬または医薬として許容される塩、水和物、および溶媒和物とを含む単位用量製剤を提供する。

## 【0132】

1つの態様では、本明細書の開示は、本明細書で以下に記載の医薬組成物を哺乳類に投与することを含む、哺乳類の糖尿病性心臓血管合併症を治療する方法を提供する。ある種の態様では、かかる糖尿病性合併症は、例えば、心房細動、不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症である。

## 【0133】

1つの態様では、本明細書の開示は、式 I もしくは II の化合物またはその混合物と、脂質異常症治療薬またはその水和物および溶媒和物とを、哺乳類に投与することを含む、哺乳類の 2 型糖尿病を治療する方法を提供する。

## 【0134】

したがって、1つの態様では、少なくとも薬剤の以下の組合せを含む併用療法が、本明細書で提供される：

1) 式 I の化合物とアトルバスタチン；式 I の化合物とシムバスタチン；式 I の化合物とプラバスタチン；式 I の化合物とロスバスタチン；および式 I の化合物とエジチミブ；式 I の化合物とアナセトラピブ；式 I の化合物とアトルバスタチンカルシウム；

2) 式 II の化合物とアトルバスタチン；式 II の化合物とシムバスタチン；式 II の化合物とプラバスタチン；式 II の化合物とロスバスタチン；および式 II の化合物とエジチミブ；式 II の化合物とアナセトラピブ；式 II の化合物とアトルバスタチンカルシウム。

## 【0135】

追加の態様では、上記パラグラフ 1 および 2 の併用療法は、式 I および / または II の化合物とさらに組合わせることができる。

## 【0136】

## 血糖降下薬との併用療法

本発明は、2型糖尿病 (T2D)、前糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、ならびに神経障害、腎症、網膜症、白内障、および哺乳類、例えば糖尿病患者の心不整脈、心筋梗塞、脳卒中、および心筋症を含めた心臓血管合併症などの T2D 合併症から成る群より選択される代謝異常を治療するための、上記構造式 I もしくは II の化合物と血糖降下薬とを含む併用療法に関する。

## 【0137】

1つの態様では、本発明は、本明細書に記載の併用療法を、それを必要とする対象体に投与することを含む、T2D、前糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、高トリグリセリド血症、ならびに神経障害、腎症、網膜症、白内障、および哺乳類、例えば、糖尿病患者の心不整脈、心筋梗塞、および心筋症を含めた心臓血管合併症などの糖尿病合併症から成る群より選択される代謝異常を治療する方法を提供する。

## 【0138】

併用療法の構成成分（構造式 I もしくは II の化合物と血糖降下薬、または 2 種以上の構造式 I もしくは II の化合物と血糖降下薬との組合せ）は、多様な方式で投与すること

10

20

30

40

50

ができる。1つの態様では、構成成分は、別個の製剤または単位剤形中にある。別の態様では、構成成分は、医薬として許容される担体と一緒に投与される。構成成分は、別々に、実質的に同時に、または異なる時間に投与することができる。別々に投与する場合、任意の順序で投与することができる。

【0139】

1つの態様では、本発明は、構造式IもしくはIIの化合物またはその混合物と、血糖降下薬、または医薬として許容されるその塩もしくはプロドラッグ、または医薬として許容される前記プロドラッグの塩と、医薬として許容される担体、ビヒクリ、または稀釈剤とを含む医薬組成物を対象とする。

【0140】

医薬組成物の1つの態様では、血糖降下薬は、医薬組成物の約1～20重量%である。医薬組成物の別の態様では、構造式IもしくはIIの前記化合物またはその混合物は、250、500、750、1000、または1250mgの単位有効性成分含量で存在し、前記血糖降下薬は、1、2.5、5、10、20、25、50、100、150、または200mgの単位有効性成分含量で存在する。別の態様では、血糖降下薬は、5～100mgの単位有効性成分含量で存在する。

【0141】

本発明に従って使用できる血糖降下薬には、例えば、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼ阻害薬、DPPIV阻害薬、およびSGLT-2阻害薬、ならびに医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、および医薬として許容される前記プロドラッグの塩、およびその他が含まれ得る。

【0142】

本発明の1つの態様では、血糖降下薬は、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼ阻害薬、DPPIV阻害薬、およびSGLT-2阻害薬、または医薬として許容されるそれらの塩もしくはプロドラッグ、または医薬として許容される前記プロドラッグの塩である。ある種の態様では、医薬として許容される塩は、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、p-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、馬尿酸塩、グルコン酸塩、またはラクトビオン酸塩から成る群より選択される。

【0143】

チアゾリジンジオンの中で好ましい薬剤は、ピオグリタゾン、医薬として許容されるその塩またはプロドラッグ、および医薬として許容される前記プロドラッグの塩である。

【0144】

好ましい-グルコシダーゼ阻害薬には、限定されるものではないが、アカルボース、バグリボース、およびミグリトール、医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、ならびに医薬として許容される前記プロドラッグの塩が含まれる。

【0145】

好ましいDPP-I阻害薬には、限定されるものではないが、シタグリプチン、リナグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン、アログリブチン、デナグリブチン、カルメグリブチン、メログリブチン、およびズトグリブチン、ならびに医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、および医薬として許容される前記プロドラッグの塩が含まれる。

【0146】

10

20

30

40

50

好ましい SGLT-2 阻害薬には、限定されるものではないが、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、アチグリフロジン、レモグリフロジン、およびセルグリフロジン、ならびに医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、および医薬として許容される前記プロドラッグの塩が含まれる。

【0147】

本明細書に記載の血糖降下薬併用療法の1つの態様では、Gは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール基であり、R<sup>-</sup>は多価不飽和脂肪酸である。式Iの1つの態様では、Gはアルキルである。Gがアルキルである場合、Gは、アルキレン、例えば、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>などであってよく、水素の1つは、式Iに示すNH<sub>3</sub><sup>+</sup>で置換されている。特定の態様では、式Iの化合物は、R<sup>-</sup>が多価不飽和脂肪酸であり、nが1～10である式IIの化合物、または医薬として許容されるその溶媒和物もしくは水和物である。式IIの化合物の特定の態様では、nが1または2である。式IおよびIIの化合物の1つの態様では、R<sup>-</sup>はエイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩である。式IIの1つの態様では、R<sup>-</sup>はエイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩であり、nは1である。式IIのさらなる別の態様では、R<sup>-</sup>はエイコサペンタエン酸塩またはドコサヘキサエン酸塩であり、nは2である。さらなる態様では、式IIの化合物は、化合物A、B、C、D、E、F、G、H、I、およびJから成る群より選択される。

10

20

【0148】

本発明に従って使用できる血糖降下薬は、多様なクラスの血糖降下薬（例えば、スルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼ阻害薬、DPP-IV阻害薬、SGLT-2阻害薬、およびその他）のメンバー、医薬として許容されるそれらの塩およびプロドラッグ、ならびに医薬として許容される前記プロドラッグの塩である。

30

【0149】

「スルホニル尿素」という用語は、ICATPチャネル複合体のサブユニットであるスルホニル尿素受容体に結合することによって、インスリン放出を刺激する化合物のクラスを表す。この結合はチャネルの閉鎖をもたらし、細胞膜の電圧が変化し、インスリン顆粒の開口分泌を引き起こすCa<sup>2+</sup>イオンの流入をもたらす。スルホニル尿素に関する議論については、例えば、その全体が本明細書に援用される非特許文献26およびその中で引用された参考文献、ならびにその全体が本明細書に援用される非特許文献27およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

【0150】

「チアゾリジンジオン」という用語は、配位体活性化転写因子として機能する核ホルモン受容体ファミリーの構成員であるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）に対する選択的アゴニストである化合物のクラスを表す。チアゾリジンジオンに関する総説については、例えば、非特許文献28およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

40

【0151】

「-グルコシダーゼ阻害薬」という用語は、炭水化物複合体を開裂して糖類とする能力を有するGI管中の刷子縁酵素-グルコシダーゼを、競合的に阻害する能力を有する化合物のクラスを表す。-グルコシダーゼ阻害薬に関する総説については、例えば非特許文献29およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

【0152】

「DPP-IV阻害薬」という用語は、酵素DPP-IVを選択的に不活性化する能力を有する化合物のクラス、および1日を通して腸から放出され、その濃度が食後に増加するインクレチニンホルモン（例えばグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）およびインスリン分泌ポリペプチド（GIP））を速やかに不活性化する能力を有する化合物のクラスを表す。DPP-IV阻害薬に関する総説については、例えば非特許文献30およびその中

50

で引用された参考文献を参照されたい。具体的に、DPP-IV阻害薬シタグリプチンは、非特許文献31および非特許文献32に記載された手順に従って調製することができる。

【0153】

「SGLT-2阻害薬」という用語は、腎臓のナトリウム-グルコース共輸送体2を選択的に阻害し、糸球体ろ過液からの腎臓のグルコース再吸収を予防し、高血糖症を制御するインスリン非依存性手段を提供する能力を有する化合物のクラスを表す。SGLT-2阻害薬に関する全体像については、例えば非特許文献33およびその中で引用された参考文献を参照されたい。

【0154】

本発明の組成物および方法の実施では、任意のスルホニル尿素、メグリチニド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼ阻害薬、DPP-IV阻害薬、もしくはSGLT-2阻害薬、または医薬として許容されるそれらの塩もしくはプロドラッグ、または医薬として許容される前記プロドラッグの塩、またはそれらの任意の組合せを用いることができる。

【0155】

本発明に従って使用できるスルホニル尿素には、限定されるものではないが、特許文献11に記載のようにして調製できるアセトヘキサミド；特許文献12に記載のようにして調製できる1-ブチル-3-メタニリル尿素；特許文献13に記載のようにして調製できるカルブトアミド；特許文献14に記載のようにして調製できるクロルプロプロアミド；特許文献15に記載のようにして調製できるグリボルヌリド；特許文献16に記載のようにして調製できるグリクラジド；特許文献17に記載のようにして調製でき、経口投与として使用できるグリピジド；特許文献18に記載のようにして記載され、使用できるグリキドン；特許文献19に記載のようにして調製でき、使用できるグリブリドまたはグリベンクルアミド；特許文献20に記載のようにして調製できるグリブチアゾール；特許文献21に記載のようにして調製でき、使用できるグリブゾール；特許文献22に記載のようにして調製でき、使用できるグリヘキサミド；特許文献23に記載のようにして調製でき、使用できるグリメピリド；特許文献24に記載のようにして調製でき、使用されるグリミジン；特許文献25に記載のようにして調製できるトラズアミド；特許文献26に記載のようにして調製できるトルブトアミドが含まれる。こうした特許は、本明細書に援用される。

【0156】

本明細書で用いられる「ピオグリタゾン」という用語は、そのエナンチオマー、その混合物、およびそのラセミ体、または塩酸塩などのその医薬として許容される塩を含めたピオグリタゾンを指す。

【0157】

本発明に従って使用できるDPP-IV阻害薬には、限定されるものではないが、リナグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチン、デナグリプチン、カルメグリプチン、メログリプチン、およびズトグリプチン、または前記DPP-IV阻害薬のうち1つの医薬として許容される塩、またはそれらのプロドラッグが含まれる。

【0158】

本明細書で用いられる「リナグリプチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、リナグリプチンおよび医薬として許容されるその塩を表す。結晶形態は特許文献27に記載されている。リナグリプチンを製造するための方法は、例えば特許文献28および特許文献29に記載されている。リナグリプチンは、例外的な有効性および長続きする効果と、好ましい薬理特性、受容体選択性、ならびに好ましい副作用プロファイルとを合わせ持ち、または本発明に従いSGLT2阻害薬および第3の抗糖尿病薬と組み合わせて使用される場合、予想外の治療利点または改善をもたらすため、構造的に類似したDPP-IV阻害薬と区別される。

10

20

30

40

50

## 【0159】

本明細書で用いられる「シタグリブチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、シタグリブチン（またはMK-0431）および医薬として許容されるその塩を表す。1つの態様では、シタグリブチンは、その二水素リン酸塩、すなわち、シタグリブチンリン酸塩の形態である。さらなる態様では、シタグリブチンリン酸塩は、結晶性無水物または一水和物の形態である。この態様のクラスは、シタグリブチンリン酸塩一水和物を表す。シタグリブチン遊離塩基およびその医薬として許容される塩は、特許文献30、および特許文献31の実施例7に開示されている。結晶性シタグリブチンリン酸塩一水和物は、特許文献32および特許文献33に開示されている。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造または製剤化するプロセスについては、こうした文書が参照される。シタグリブチンの錠剤の製剤は、商品名Janova（登録商標）で市販されている。

## 【0160】

本明細書で用いられる「ビルダグリブチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、ビルダグリブチン（またはLAF-237）および医薬として許容されるその塩を表す。ビルダグリブチンの具体的な塩は、特許文献34に開示されている。ビルダグリブチンの結晶形態およびビルダグリブチンの錠剤の製剤は、特許文献35に開示されている。ビルダグリブチンは、特許文献36または特許文献37に記載のようにして製剤化することができる。放出を改変したビルダグリブチン製剤は、特許文献38に記載されている。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造または製剤化するプロセスについては、こうした文書および特許文献39が参照される。ビルダグリブチンの錠剤の製剤は、商品名GALVUS（登録商標）で市販されることが予想される。

## 【0161】

本明細書で用いられる「サキサグリブチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、サキサグリブチンおよび医薬として許容されるその塩を指す。1つの態様では、サキサグリブチンは、遊離塩基もしくはHCl塩（例えば、その水和物を含めたモノ塩酸塩もしくはジ塩酸塩）、または特許文献40および特許文献41に開示されたモノ安息香酸塩の形態である。さらなる態様では、サキサグリブチンは、遊離塩基の形態である。よりさらなる態様では、サキサグリブチンは、特許文献40に開示された遊離塩基の一水和物の形態である。サキサグリブチンを調製するための方法はまた、特許文献42および特許文献43に開示されている。サキサグリブチンは、特許文献44に記載のようにして錠剤で製剤化することができる。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造、製剤化、または使用する方法については、こうした文書および特許文献45および特許文献46が参照される。

## 【0162】

本明細書で用いられる「デナグリブチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、デナグリブチン（またはGSK-823093）および医薬として許容されるその塩を表す。1つの態様では、デナグリブチンは、特許文献47の実施例2に開示されたその塩酸塩、または特許文献48に開示されたそのトシリ酸塩の形態である。この態様の1つのクラスは、デナグリブチントシリ酸塩を表す。結晶性無水デナグリブチントシリ酸塩は、特許文献48に開示されている。したがって、この化合物またはその塩を製造する方法についての詳細は、こうした文書および特許文献49が参照される。

## 【0163】

本明細書で用いられる「アログリブチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、アログリブチン（またはSYR-322）および医薬として許容されるその塩を表す。1つの態様では、アログリブチンは、それぞれ特許文献50に開示されたその安息香酸塩、その塩酸塩、またはそのトシリ酸塩の形態である。この態様の1つのクラスは、アログリブチントシリ酸塩を表す。アログリブチン安息香酸塩の多

10

20

30

40

50

形は、特許文献 5 1 に開示されている。アログリプチンを調製するための方法は、特許文献 5 2 、および詳細には特許文献 5 0 に開示されている。アログリプチン（つまり、その安息香酸塩）は、特許文献 5 3 に記載のようにして錠剤で製剤化され、投与することができる。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造、製剤化、または使用する方法については、こうした文書、ならびに特許文献 5 4 、特許文献 5 5 、および特許文献 5 6 が参照される。

【 0 1 6 4 】

本明細書で用いられる「カルメグリプチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、カルメグリプチンおよび医薬として許容されるその塩を表す。この化合物（具体的には、その二塩酸塩）を調製するための方法はまた、特許文献 5 7 、特許文献 5 8 、および特許文献 5 9 に開示されている。この化合物は、特許文献 6 0 に記載のようにして医薬組成物に製剤化することができる。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造、製剤化、または使用する方法については、こうした文書および特許文献 6 1 が参照される。

10

【 0 1 6 5 】

本明細書で用いられる「メログリプチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、メログリプチンおよび医薬として許容されるその塩を表す。それを調製するための方法は、とりわけ、特許文献 6 2 および特許文献 6 3 に開示されている。具体的に特許請求された塩には、メタンスルホン酸塩および p - トルエン - スルホン酸塩が含まれる。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造、製剤化、または使用する方法については、こうした文書が参照される。

20

【 0 1 6 6 】

本明細書で用いられる「ズトグリプチン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、ズトグリプチン（または PHX - 1149 、 PHX - 1149T ）および医薬として許容されるその塩を表す。それを調製するための方法は、とりわけ、特許文献 6 4 に開示されている。医薬として許容される塩には酒石酸塩が含まれる。したがって、詳細について、例えば、この化合物またはその塩を製造、製剤化、または使用する方法については、こうした文書が参照される。

【 0 1 6 7 】

特定の DPPIV 阻害薬に関する上で引用された上記文書のそれぞれの開示は、本明細書にその全体を援用する。

30

【 0 1 6 8 】

本発明に従って使用できる SGLT - 2 阻害薬には、限定されるものではないが、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、アチグリフロジン、レモグリフロジン、およびセルグリフロジンが含まれる。

【 0 1 6 9 】

本明細書で用いられる「ダバグリフロジン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めたダバグリフロジンを表す。化合物およびその合成の方法は、例えば、特許文献 6 5 に記載されている。好ましい水和物、溶媒和物、および結晶形態は、例えば、特許文献 6 6 および特許文献 6 7 に記載されている。

40

【 0 1 7 0 】

本明細書で用いられる「カナグリフロジン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めたカナグリフロジンを表し、以下の構造を有する。化合物およびその合成の方法は、例えば、特許文献 6 8 および特許文献 6 9 に記載されている。好ましい水和物、溶媒和物、および結晶形態は、例えば特許文献 7 0 に記載されている。

【 0 1 7 1 】

本明細書で用いられる「アチグリフロジン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めたアチグリフロジンを表す。化合物およびその合成の方法は、例えば特許文献 7 1 に記載されている。

【 0 1 7 2 】

50

本明細書で用いられる「レモグリフロジン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、レモグリフロジンおよびレモグリフロジンのプロドラッグ、詳細にはレモグリフロジンエタボン酸塩を表す。その合成の方法は、例えば、特許文献72および特許文献73に記載されている。

【0173】

本明細書で用いられる「セルグリフロジン」という用語は、その水和物および溶媒和物ならびにその結晶形態を含めた、セルグリフロジンおよびセルグリフロジンのプロドラッグ、詳細にはセルグリフロジンエタボン酸塩を表す。その合成の方法は、例えば、特許文献74および特許文献75に記載されている。

【0174】

したがって、1つの態様では、少なくとも薬剤の以下の組合せを含む併用療法が、本明細書で提供される：

1) 式Iの化合物とミグリトール；式Iの化合物とグリビジド；式Iの化合物とグリブリド；式Iの化合物とサキサグリブチン；式Iの化合物とシタグリブチン；式Iの化合物とビルダグリブチン；式Iの化合物とリナグリブチン；式Iの化合物とズトグリブチン；式Iの化合物とメトホルミン；式Iの化合物、メトホルミン、およびシタグリブチン；

2) 式IIの化合物とミグリトール；式IIの化合物とグリビジド；式IIの化合物とグリブリド；式IIの化合物とサキサグリブチン；式IIの化合物とシタグリブチン；式IIの化合物とビルダグリブチン；式IIの化合物とリナグリブチン；式IIの化合物とズトグリブチン；式IIの化合物とメトホルミン；ならびに、式IIの化合物、メトホルミン、およびシタグリブチン。

【0175】

追加の態様では、上のパラグラフ1および2の併用療法は、式Iおよび/またはIIの化合物とさらに組合わせることができる。

【0176】

医薬組成物

本発明の三塩は、特に、糖尿病、肥満、および関連病態の治療に有効な医薬組成物の活性成分として適切である。各種態様における医薬組成物は、医薬として有効な量の本発明の活性成分を、他の医薬として許容される賦形剤、担体、充填剤、稀釀剤などと一緒に有する。本発明の化合物の送達に適した医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に明らかである。かかる組成物およびその調製方法は、例えば非特許文献34に見出すことができる。

【0177】

「医薬組成物」という語は、哺乳類、例えばヒトに投与するために適した調剤を含む。本発明の化合物が、哺乳類、例えばヒトに対する医薬として投与される場合、これは、それ自体として、または医薬として許容される担体と組み合わせて、例えば、0.1~99.5%（より好ましくは、0.5~90%）の活性成分を含む医薬組成物として投与することができる。

【0178】

「医薬として許容される担体」という語句は、当技術分野で認められており、本発明の化合物を哺乳類に投与するのに適切な医薬として許容される材料、組成物、またはビヒクルが含まれる。担体には、1つの器官または身体の部分から別の器官または身体の部分まで対象薬剤を運ぶかまたは輸送するのに必要な、液体もしくは固体充填剤、稀釀剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料が含まれる。それぞれの担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に対して有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。医薬として許容される担体として機能できる材料の一部の例として、ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類；コーンデンプンおよびポテトデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末状トラガカント；モルト；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤；ピーナッツオイル、綿実油、サフラン

10

20

30

40

50

ーオイル、ゴマ油、オリーブオイル、コーンオイル、および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；無ピロゲン水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝溶液；ならびに医薬製剤に用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられる。

【0179】

ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの湿润剤、乳化剤、ならびに潤滑剤のほか、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、芳香剤および賦香剤、保存剤および酸化防止剤も、組成物中に存在してもよい。

10

【0180】

医薬として許容される酸化防止剤の例として、アスコルビン酸、塩酸システィン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤；およびクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【0181】

本発明の製剤には、経口、経鼻、局所、頬、舌下腺、直腸、経腔、および／または非経口投与に適したものが含まれる。製剤は、好都合には、単位剤形で提供することができ、医薬の技術分野で周知の任意の方法によって調製することができる。担体材料と組合わせて単一剤形を製造できる活性成分の量は、一般に、治療効果を生ずる化合物の量である。一般にこの量は、100%のうち、活性成分が約1%～約99%であり、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲である。

20

【0182】

こうした製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、担体、および任意に1種以上の補助成分と合わせる工程を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体もしくは微粉碎固体担体または両方と均一におよび緊密に合わせ、次いで、必要であれば生成物を成型することによって調製される。

30

【0183】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル、カシェー、ピル、錠剤、トローチ剤（芳香基材、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用）、粉末、顆粒の形態で、または溶液または水性もしくは非水性液体中の懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルションとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはトローチ（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基材を使用）として、および／または口内洗浄液などとして存在することができ、それぞれが、活性成分として本発明の化合物の所定量を含む。本発明の化合物は、急速静注薬、舐剤、またはペーストとして投与することもできる。

【0184】

経口投与用の本発明の固体剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、粉末、顆粒など）では、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および／または以下の任意のもの：デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸などの充填剤または展延剤；例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなどの結合剤；グリセリンなどの保湿剤；寒天、炭酸カルシウム、ポテトまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶液遅延剤；第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿润剤；カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの潤滑剤；

40

50

ならびに着色剤などの1種以上の医薬として許容される担体と混合される。カプセル、錠剤、およびピルの場合、医薬組成物は、緩衝剤を含んでもよい。類似の型の固体組成物も、ラクトースまたはミルク糖類、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟および硬充填ゼラチンカプセル中で充填剤として用いることができる。

【0185】

錠剤は、任意に1種以上の補助成分を用いて圧縮または成型によって作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性稀釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性、もしくは分散剤を使用して調製することができる。成型錠剤は、不活性液体稀釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適切な機械で成型することによって作製することができる。

10

【0186】

錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル、ピル、および顆粒など本発明の医薬組成物の他の固体剤形は、任意に、医薬製剤の技術分野で周知の腸溶性コーティングおよび他のコーティングなどコーティングおよびシェルによって、入手または調製することができる。これは所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／または微細球を提供するための多様な割合の、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、活性成分をゆっくりまたは制御して放出するように製剤化することもできる。これは、例えば、バクテリア保持ろ過機によるろ過によって、または使用直前に滅菌水または他の何らかの滅菌注入媒体中に溶解できる滅菌固体組成物の形態で組み込まれた滅菌剤によって滅菌することができる。こうした組成物は、任意に乳白剤を含んでもよく、活性成分のみを、好ましくは、任意に遅延方式で、消化管の一定部分で放出するような組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例として、ポリマー性物質およびワックスが挙げられる。活性成分は、適切な場合、1種以上の上記の賦形剤を用いたマイクロカプセル化形態であってもよい。

20

【0187】

本発明の化合物の経口投与用の液体剤形には、医薬として許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカルボナート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（詳細には、綿実、アピオス、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマの油）、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物などの可溶化剤、ならびに乳化剤などの、当技術分野で通常使用される不活性稀釈剤を含むことができる。

30

【0188】

不活性稀釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、賦香剤、および保存剤などのアジュバントを含むこともできる。

【0189】

本発明の医薬組成物中の活性成分、医薬として許容される担体、および任意の追加成分の相対量は、治療される対象体の身元、大きさ、および病態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて、変動する。例えば、組成物は、0.1%～100%（重量）の活性成分を含むことができる。

40

【0190】

活性化合物の具体的な量を含む多様な医薬組成物を調製する方法は、当業者に公知または自明である。例えば非特許文献35を参照されたい。

【0191】

本発明の医薬組成物は、単一単位用量として、または複数の単一単位用量として、調製、パッケージ、またはバルク販売することができる。本明細書において、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別量である。活性成分の量は、一般に、対象体

50

に投与される活性成分の用量、または例えばかかる用量の2分の1もしくは3分の1などのかかる用量の好都合な画分に等しい。

【0192】

用量

ヒト患者に対する投与では、本発明の化合物の合計日用量は、通常、当然のことながら、投与方式に応じて、0.25g～6g、0.25g～4g、0.25g～2g、または0.25g～1gの範囲である。1つの態様では、合計日用量は1g～10gの範囲であり、別の態様では、合計日用量は1g～6gの範囲である。合計日用量は、単一または分割用量で投与することができる。

【0193】

こうした用量は、体重約65kg～70kgを有する平均ヒト対象体を基準にする。医師は、幼児および老人など、その体重がこの範囲外にある対象体用の用量を容易に決定することができる。

【0194】

活性化合物の具体的な量を含む多様な医薬組成物を調製する方法は、当業者に公知または自明である。例えば非特許文献35を参照されたい。

【0195】

本発明の医薬組成物は、単一単位用量として、または複数の単一単位用量として、調製、パッケージ、またはバルク販売することができる。本明細書では、「単位用量」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別量である。活性成分の量は、一般に、対象体に投与される活性成分の用量、または例えば、かかる用量の2分の1もしくは3分の1などのかかる用量の好都合な画分に等しい。

【0196】

キット

有利には、本発明は、疾患を治療するために消費者が使用するキットも提供する。キットは、a)本発明の三塩と、医薬として許容される担体、ビヒクル、または稀釀剤とを含む医薬組成物と、任意に、b)具体的な疾患を治療するための医薬組成物の使用説明書とを含む。

【0197】

本出願で使用される「キット」は、分割ピンまたは分割ホイルパケットなどの個別単位剤形を収容するための容器を備える。容器は、医薬として許容される材料、例えば、紙もしくはボール紙箱、ガラスもしくはプラスチックピンもしくはジャー、再密封性バッグ(例えば、異なる容器内に置くための錠剤の「詰め替え」を保持するため)、または治療予定に従ってパックを押し出すための個別用量を含むプリスター・パックから作製された当技術分野で公知の任意の旧来の形状または形態であってよい。用いられる容器は、必要とされる正確な剤形に応じることができ、例えば、旧来のボール箱は、一般に、液体懸濁液を保持するのに使用されない。単一パッケージ中に、1つより多い容器を一緒に使用して、単一剤形を販売することも実行可能である。例えば、錠剤はピン内に収容され、それが箱の中に収容される。

【0198】

かかるキットの一例は、いわゆるプリスター・パックである。プリスター・パックは、パッケージ業界では周知であり、医薬の単位剤形(錠剤、カプセルなど)のパッケージに広く使用されている。プリスター・パックは、一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートからなる。パッケージプロセス中に、プラスチックホイル内に凹所が形成される。凹所は、パッケージされる個別の錠剤またはカプセルの大きさおよび形状を有し、またはパッケージされる複数の錠剤および/またはカプセルを収容するための大きさおよび形状を有することができる。次に、錠剤またはカプセルは、それに応じて凹所に置かれ、比較的硬い材料のシートが、凹所が形成された方向と反対のホイル面でプラスチックホイルに対してシールされる。結果として、錠剤またはカプセルは、プラスチックホイルとシートの間の凹所内に所望の個別または集合でシールされる。

10

20

30

40

50

好ましくは、シートの強度は、凹所の上から手で圧力を印加することによって凹所の位置にシートの開口部が形成されて錠剤またはカプセルが取り出せる大きさである。次いで、錠剤またはカプセルは、前記開口部から取り出すことができる。

【0199】

記憶補助文書を提供することが望ましい場合があり、ここで記憶補助文書は、例えば、指定された錠剤もしくはカプセルを摂取すべきである投薬計画の日にちに対応する錠剤もしくはカプセルに隣接する番号、または同じ型の情報を含むカードの形態で、医師、薬剤師、または対象体のための情報および／または説明書を含む型である。かかる記憶補助の別の例は、カード上に印刷されたカレンダー、例えば、以下のように、「第1週、月曜日、火曜日、」・・・など・・・「第2週、月曜日、火曜日、」・・・などである。記憶補助の他の変形形態は、容易に自明である。「毎日の用量」は、所与の日に摂取される単一錠剤もしくはカプセルまたは数種の錠剤もしくはカプセルであつてよい。

10

【0200】

キットの別の具体的な態様は、1度に1つ毎日の用量を取り出すように設計された取り出し容器である。好ましくは、取り出し容器は、投薬計画の順守をさらに促進するように記憶補助を備えている。かかる記憶補助の1つの例は機械式カウンターであり、これは、取り出された毎日の用量の数を示す。かかる記憶補助の別の例は、液晶読み出しと結合した電池動力式マイクロチップ記憶装置、または最後の毎日の用量が摂取された日を読み出すおよび／もしくは次の用量を摂取すべき日を思い出させる可聴式リマインダー信号である。

20

【0201】

本発明の1つの態様は、キットの使用説明書および単位剤形を保持するための少なくとも1つの容器を備えた、本発明の化合物を含む単位剤形を含むキットに関する。

【0202】

作製方法

本発明の三塩は、当業者に公知の任意の数の合成技法を使用して調製することができる。

【0203】

$R^-$  がエイコサペンタエン酸塩であり、 $n$  が 1 である式 I I の化合物は、1当量のアスパラギン酸を2当量のメトホルミン遊離塩基、続いて1当量の E P A と反応させることによって調製することができる。反応を実施するための溶媒は、エタノール、メタノール、プロパノール、およびイソプロパノールなどのアルコール性溶媒、アセトン、エチルメチルケトン、およびメチルイソプロピルケトンなどのケトン性溶媒、アセトニトリルであつてよい。反応は、0 と使用溶媒の還流温度との間の温度で実施することができる。反応時間は、高圧液体クロマトグラフィーなどの分析技法によってモニターされた反応の完了によって決定される。

30

【0204】

$R^-$  がエイコサペンタエン酸塩であり、 $n$  が 2 である式 I I の化合物は、アスパラギン酸をグルタミン酸と置換する点を除いて上記の手順によって調製することができる。

【0205】

$R^-$  がドコサヘキサエン酸塩であり、 $n$  が 1 である式 I I の化合物は、1当量のアスパラギン酸を2当量のメトホルミン遊離塩基、続いて1当量の D H A と反応させることによって調製することができる。反応を実施するための溶媒は、エタノール、メタノール、プロパノール、およびイソプロパノールなどのアルコール性溶媒、アセトン、エチルメチルケトン、およびメチルイソプロピルケトンなどのケトン性溶媒、アセトニトリルであつてよい。反応は、0 と使用溶媒の還流温度との間の温度で実施することができる。反応時間は、高圧液体クロマトグラフィーなどの分析技法によってモニターされた反応の完了によって決定される。

40

【0206】

$R^-$  がドコサヘキサエン酸塩であり、 $n$  が 2 である式 I I の化合物は、アスパラギン酸

50

をグルタミン酸と置換する点を除いて上記の手順によって調製することができる。

【実施例】

【0207】

動物モデル

以下の実施例は、心臓および心臓組織の虚血性障害後の治療および予防のための方法の元になる条件を決定するために使用できる糖尿病ラットモデルを説明する。

【0208】

自己発症性糖尿病 Bi o - B r e d ( B B / W ) ラットは、自己免疫ヒトインスリン依存性糖尿病 D M ) の有用なモデルとみなされている。ヒト I D D M と同様に、自己発症性糖尿病は、青年期中に現れ、体重減少、高血糖症、低インスリン血症、およびケトン尿症を特徴とする突然の臨床発症を伴う。ヒト糖尿病の場合と同様に、網膜、心筋、肝臓、腎臓、骨代謝、および末梢神経における病変はすべて、非特許文献 3 6 に記載のように、 B B ラットについても文献においてよく記載されている。

10

【0209】

摘出かん流心臓モデル

この実施例は、本発明の開発に使用された摘出かん流ラット心臓モデルについて説明する。一定容積の摘出ラット心臓試料を使用して研究を実施する。急性糖尿病オス B B / W ラットおよび非糖尿病等年令 ( 3 ~ 4 月齢 ) 対照体は、ヘパリン ( 1 0 0 0 u ; I P ) 、続いてペントバルビタールナトリウム ( 6 5 m g / k g ; I P ) で予備処置する。足つぼの欠損によって決定されるような深い麻酔をかけた後に、心臓を速やかに切除し、氷冷生理食塩水中に置く。心不全を起こした心臓は、その切除後 2 分以内に、大動脈から非再循環モデルで逆行かん流する。左心室発生圧力 ( L V D P ) は、圧力変換器に連結された高圧管を用いて左心室内のラテックスバルーンを使用して測定する。かん流圧は、かん流ラインから切り離された高圧管を使用してモニターする。血行動態測定は、 4 チャネル G o u l d 記録計に記録される。システムは、別々の酸素供給器、ポンプ、および泡トラップを備えた 2 つの平行なかん流ラインを有するが、共通の温度制御によってかん流媒体の速やかな交換が可能になる。心臓は、正確なローラーボンプを使用してかん流される。かん流液は、 1 1 8 m M N a C l 、 4 7 m M K C l 、 1 2 m M C a C l <sub>2</sub> 、 1 2 m M M g C l <sub>2</sub> 、 2 5 m M N a H C O <sub>3</sub> 、および基材としての 1 1 m M グルコースから成る。かん流装置は厳密に温度制御されており、すべての条件下で心臓温度を 3 7 ± 0 . 5 に維持するために、かん流液およびかん流管の周囲の水ジャケットのために加熱浴を使用する。室温貯留槽内の酸素供給されたかん流液は、 3 7 において 9 5 % 酸素で飽和された蒸留水によって囲まれた 7 . 6 2 m ( 2 5 f t ) の薄壁シリコーン管内を通過する。

20

【0210】

次いで、かん流液は、水ジャケットを備えた泡トラップを通って心臓に導かれる水ジャケット ( 3 7 ) 管に入る。この試料は、酸素供給が優れており、日常的に 3 ~ 4 時間安定である。

【0211】

流量ゼロ虚血用のモデル

この実施例は、糖尿病対照体、糖尿病治療、糖尿病非治療、および対照切除心臓における流量ゼロ虚血を研究するために使用される手順について説明する。糖尿病対照体 ( D C ) 、糖尿病治療 ( D Z ) 正常 ( C ) 対照体、および正常治療 ( C Z ) 心臓は、 2 0 分間の正常酸素圧かん流、続いてかん流液が完全に停止される 2 0 分間の流量ゼロ虚血、続いて 6 0 分間の再かん流にかけられる。心臓は、 1 0 μ M のメトホルミンエイコサペンタエン酸塩で処理される。メトホルミンエイコサペンタエン酸塩で処理された糖尿病群 ( D Z ) では、心臓は、普通のクレブス - ヘンゼライト緩衝液を用いて 1 0 分間の正常酸素圧かん流および 1 0 μ M のメトホルミンエイコサペンタエン酸塩を含むクレブス - ヘンゼライト緩衝液を用いて 1 0 分間の正常酸素圧かん流にかけられる。次いで、心臓は、 2 0 分間の流量ゼロ虚血、続いて 6 0 分間の再かん流にかけられる。再かん流条件におけるいかなる変動も避けるために、 D C と D Z 心臓の両方が、普通のクレブス - ヘンゼライト緩衝液を

30

40

50

用いて再かん流される。

【0212】

低流虚血用のモデル

この実施例は、糖尿病対照体、糖尿病治療、糖尿病非治療、および非糖尿病対照体切除心臓における低流虚血を研究するために使用される手順について説明する。糖尿病対照体心臓(DC)は、流速12.5mL/分の20分間の正常酸素圧かん流、続いてかん流液流が、1.25mL/分、つまり、正常なかん流の約10%まで遅くされた30分間の低流虚血、続いて正常な流速(12.5mL/分)における30分間の再かん流にかけられる。メトホルミンエイコサペンタエン酸塩治療の糖尿病または非糖尿病群(DZまたはCZ)では、心臓は、普通のクレブス-ヘンゼライト緩衝液を用いて10分間の正常酸素圧かん流(流速12.5mL/分)および10μMのメトホルミンエイコサペンタエン酸塩を含むクレブス-ヘンゼライト緩衝液を用いて10分間の正常酸素圧かん流(流速12.5mL/分)にかけられる。心臓は、30分間の低流虚血(流速1.25mL/分)および正常流速(12.5mL/分)における30分間の再かん流にかけられる。

10

【0213】

本発明の化合物が糖尿病および糖尿病の合併症に及ぼす効果を測定するための動物モデルは、非特許文献37によって概観されている。抗糖尿病活性は、以下の特許：特許文献76、特許文献77、特許文献78、特許文献79、特許文献80、および特許文献81に記載されたプロトコルに従って試験することもできる。本出願に関する追加の参考文献には、特許文献82および特許文献83が含まれる。

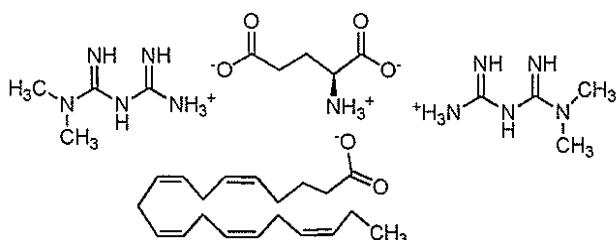
20

実施例1

ビス[ { [ (ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ} (イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミニニウム (5Z、8Z、11Z、14Z、17Z) - エイコサ - 5、8、11、14、17 - ペンタエン酸 - ペンタンニ酸塩、(Met2-Glu-EPA)の調製

【0214】

【化8】



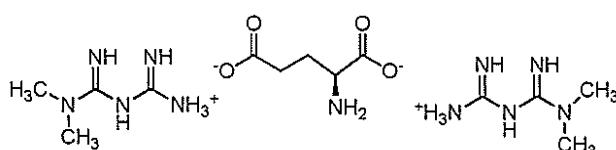
30

【0215】

ステップ1 - ビス[ { [ (ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ} (イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミニノペンタンニ酸塩の調製

【0216】

【化9】



40

【0217】

N,N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド(1.00g、7.74ミリモル)をメタノール(40mL)に溶解した溶液を、N<sub>2</sub>下室温でL-グルタミン酸(0.570g、3.87ミリモル)をメタノール(40mL)に溶解した溶液で処理する。混合物を室温で1/2時間攪拌する。メタノールを蒸発させ、残留油をCH<sub>3</sub>CNと一緒に粉碎して白色固体を得る。固体を高真空下室温で3時間乾燥し、次いで、室温で2時間CH

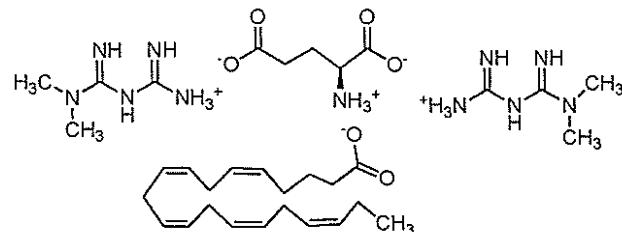
50

<sup>3</sup>C N (50mL) 中で攪拌する。固体をろ過によって集め、高真空下室温で1時間乾燥して白色固体として1.3g (収率90%) のビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}-(イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミノペンタンニ酸塩を得る。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 1.88 (m, 1H) 2.06 (m, 2H) 2.30 (m, 2H) 3.05 (s, 12H) 4.91 (s, 14H); C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> m/z 146 (M-H)<sup>-</sup> のMS(ESI-). C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>m/z 130 (M+H)<sup>+</sup> のMS (ESI+). 元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>31</sub>N<sub>11</sub>O<sub>4</sub> + 0.75% H<sub>2</sub>Oの計算値: C, 38.22; H, 7.73; N, 37.71. 実測値: C, 38.57; H, 7.65; N, 36.73.

ステップ2 - ビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}-(イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミニニウム (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエン酸 - ペンタンニ酸塩 (Met2 - G1u - EPA) の調製

【0218】

【化10】



【0219】

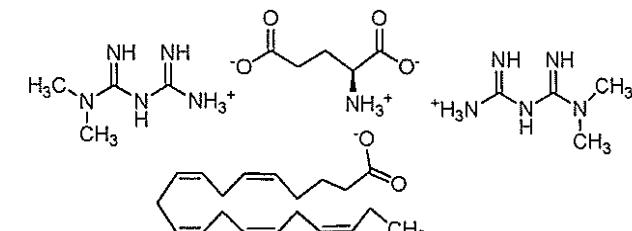
ビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}-(イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミノペンタンニ酸塩 (4.28g, 15.5ミリモル) をメタノール (180mL) に溶解した溶液をアンバー フラスコ中で N<sub>2</sub> 下室温にて1時間 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエン酸 (5.15g, 17.0ミリモル) と一緒に攪拌する。メタノールを蒸発させて、残留油を氷冷 C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN (50mL) と一緒に粉碎して固体を形成する。この固体を暗所中ろ過によって集め、暗所中高真空下室温で乾燥する。収量 = 淡褐色固体として10g (収率91%) のビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}-(イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミニニウム (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエン酸 - ペンタンニ酸塩。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 0.92 (t, 3H) 1.67 (m, 2H) 2.10 (m, 8H) 2.47 (m, 2H) 2.86 (m, 8H) 3.05 (s, 12H) 3.57 (m, 1H) 4.88 (m, 15H) 5.37 (m, 10H); C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>m/z 301 (M<sup>-</sup>) のMS(ESI-); 元素分析: C<sub>33</sub>H<sub>61</sub>N<sub>11</sub>O<sub>6</sub> + 1.26% H<sub>2</sub>Oの計算値: C, 55.28; H, 8.72; N, 21.49. 実測値: C, 55.24; H, 8.71; N, 20.81. MP=127-130. (Softens @ 100).

実施例2

ビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}-(イミノ)メタンアミニウム] (2S) - 2 - アミニニウム (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエン酸 - ペンタンニ酸塩 (Met2 - G1u - EPA) - 化学量論組合せ法

【0220】

【化11】



【0221】

10

20

30

40

50

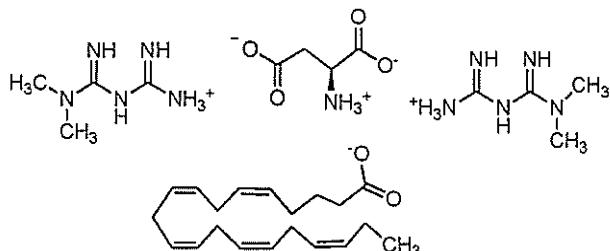
(5Z、8Z、11Z、14Z、17Z)-エイコサ-5、8、11、14、17-ペンタエン酸(6.79g、22.4ミリモル)をメタノール400mL中でL-グルタミン酸(3.30g、22.4ミリモル)とN,N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド(5.80g、44.9ミリモル)(EtOAcから再結晶した)の混合物に、N<sub>2</sub>下添加する。混合物を室温で1/2時間混合すると、少量の沈殿が形成される。メタノールを蒸発させ、生成した均一な油をCH<sub>3</sub>CN(300mL)中に入れる。固体が形成され、CH<sub>3</sub>CNを蒸発させる。固体を高真空下40にて終夜P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上で乾燥させて褐色固体として13.52g(収率85%)のビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}(イミノ)メタンアミニウム](2S)-2-アミニニウム(5Z、8Z、11Z、14Z、17Z)-エイコサ-5、8、11、14、17-ペンタエン酸-ペントンニ酸塩を得る。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, MeOD) 0.92(t, 3H) 1.67(m, 2H) 2.10(m, 8H) 2.47(m, 2H) 2.86(m, 8H) 3.05(s, 12H) 3.57(m, 1H) 4.88(m, 15H) 5.37(m, 10H); C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>m/z 301(M<sup>+</sup>)のMS(ESI-)元素分析:C<sub>13</sub>H<sub>31</sub>N<sub>11</sub>O<sub>4</sub>+0.87%H<sub>2</sub>Oの計算値:C, 55.40; H, 8.69; N, 21.79. 実測値:C, 55.30; H, 8.50; N, 21.65.

## 実施例3

ビス[{(ジメチルアミノ)(イミノ)メチル]アミノ}(イミノ)メタンアミニウム]- (5Z、8Z、11Z、14Z、17Z)-エイコサ-5、8、11、14、17-ペンタエン酸-(3S)-3-アンモニオ-3-カルボキシプロピオン酸塩(Met 2-Asp-EPA)

【0222】

【化12】



【0223】

メタノール(300mL)中L-アスパラギン酸(2.90g、21.8ミリモル)、(5Z、8Z、11Z、14Z、17Z)-エイコサ-5、8、11、14、17-ペンタエン酸(6.60g、21.8ミリモル)およびN,N-ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド(5.64g、43.7ミリモル)の混合物を60湯浴中で30分間温めた。固体はすべて溶解した。60でさらに1時間攪拌した後に、混合物を室温まで冷却させ、真空中で蒸発させ、高真空下で終夜乾燥放置して褐色固体14.93g(99%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, MeOD) ppm 0.97(t, J=7.54Hz, 3H) 1.53-1.78(m, 2H) 1.96-2.28(m, 6H) 2.57(dd, J=17.23, 10.15Hz, 1H) 2.73-2.92(m, 9H) 3.04(s, 12H) 3.73(dd, J=10.15, 3.54Hz, 1H) 4.89(br. s., 15H) 5.18-5.51(m, 10H). C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>m/z 132(M-H)<sup>+</sup>のMS(ESI-). C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>m/z 301(M-H)<sup>+</sup>のMS(ESI-). C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>m/z 130(M+H)<sup>+</sup>のMS(ESI+). 元素分析:C<sub>32</sub>H<sub>59</sub>N<sub>11</sub>O<sub>6</sub>の計算値:C, 55.39; H, 8.57; N, 22.20. 実測値:C, 55.03; H, 8.81; N, 21.76.

## 実施例4

ジメトホルミングルタミン酸エイコサペントエン酸塩のラットにおける薬物動態

実施例に記載された手順によって調製されたジメトホルミングルタミン酸エイコサペントエン酸塩に対する単一用量経口薬物動態パラメーターをSprague-Dawleyラットで決定した。ジメトホルミングルタミン酸エイコサペントエン酸塩を6匹のラット、オス3匹およびメス3匹に、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液として強制経口投与した。ラットに52mg/kgで投与した。頸部血管カテーテルによってそれぞれのラットから血液試料を取得した。投与後0.25、0.5、1、2、4、8、12、お

10

20

30

40

50

および24時間で試料を収集した。血液試料を遠心分離して赤血球を分離し、生成血漿試料のエイコサペンタエン酸を分析した。表1で以下に示した計算薬物動態パラメーターは、ラット6匹に対する平均値である。

【0224】

【表1】

ジメトホルミングルタミン酸エイコサペンタエン酸塩に関するラット経口薬物動態パラメーター

分析物	EPA	メトホルミン
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	14.97	2.07
$T_{max}$ (時)	0.5	1.0
AUC (0-24) ( $\mu\text{g}\times\text{時}/\text{mL}$ )	228.67	8.49

10

【0225】

併用療法：薬理実施例

2型糖尿病の治療

グルコース代謝状況において急性の改善をもたらすことに加えて、本発明による医薬組成物を用いて2型糖尿病患者を治療することは、長期の代謝状況の悪化を予防する。これは、患者が本発明による医薬組成物を用いてより長期間、例えば、3か月～1年または1～6年治療され、他の抗糖尿病医薬で治療された患者と比較される場合に観察することができる。空腹時グルコースおよび/またはHbA1c値の増加がないかまたはわずかしかない場合に、他の抗糖尿病医薬で治療された患者と比較して治療が成功した証拠が存在する。他の医薬で治療された患者に比較して本発明による医薬組成物を用いて治療された患者は、顕著に少ないパーセンテージしか、追加の経口抗糖尿病医薬またはインスリンまたはインスリン類似体による治療が指示される点までの、グルコース代謝ポジションの悪化（例えば、HbA1c値の増加が>6.5%または>7%までになる）をもたらさない場合に、治療成功のさらなる証拠が得られる。

20

【0226】

インスリン抵抗性の治療

多様な長さの時間（例えば、2週間～12か月）実施される臨床調査では、治療の成功は、正常血糖高インスリンクランプ法を用いて確認される。初期値に比較して、または偽薬群もしくは異なる療法を受けた群と比較して調査の終了時におけるグルコース点滴速度の顕著な上昇は、インスリン抵抗性の治療における本発明による医薬組成物の有効性を証明する。

30

【0227】

高血糖症の治療

多様な長さの時間（例えば、1日～24か月）実施される臨床調査では、高血糖症の患者における治療の成功は、空腹時グルコースまたは非空腹時グルコース（例えば、食事またはoGTTによる負荷試験または規定の食事後）を測定することによって確認される。初期値と比較して、または偽薬群もしくは異なる療法を受けた群と比較して、調査の間または終了時のこうしたグルコース値の顕著な低下は、高血糖症の治療における本発明による医薬組成物の有効性を証明する。

40

【0228】

メタボリックシンドロームの治療

多様な実施時間（例えば、12週～6年）による臨床調査では、本発明による医薬組成物の有効性は、空腹時グルコースまたは非空腹時グルコース（例えば、食事またはoGTTによる負荷試験または規定の食事後）、またはHbA1c値を測定することによって試験することができる。初期値と比較して、または偽薬群もしくは異なる療法を受けた群と比較して、調査の間または終了時のこうしたグルコース値またはHbA1c値の顕著な低下は、メタボリックシンドロームの治療における活性成分または活性成分の組合せの有効性を証明する。こうした例は、調査の開始時の出発値と比較して、または偽薬または異なる療法で治療された患者群と比較して、収縮期および/または非収縮期血圧の低減、血漿

50

トリグリセリドの低下、全コレステロールもしくはLDLコレステロールの低減、HDLコレステロールの増加または体重の低減である。

【0229】

細小血管合併症または大血管合併症の予防

本発明による医薬組成物を用いた2型糖尿病または前糖尿病の治療は、細小血管合併症（例えば、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性足、糖尿病性壞疽）または大血管合併症（例えば、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、不安定狭心症、安定狭心症、脳卒中、末梢動脈閉そく性疾患、心筋症、心不全、心拍障害、血管再狭窄）を予防もしくは低減またはそれらのリスクを低減する。2型糖尿病または前糖尿病の患者は、他の抗糖尿病医薬または偽薬を用いて治療された患者と比較して、本発明による医薬組成物または本発明による活性成分の組合せを用いて長期間、例えば、1～6年間治療される。他の抗糖尿病医薬または偽薬を用いて治療された患者と比較しての治療成功の証拠は、单一もしくは複数の合併症の数がより小さいことで知ることができる。大血管での事象、糖尿病性足病変および/または糖尿病性潰瘍の場合、その数は、既往歴および多様な試験方法によって数えられる。糖尿病網膜症の場合、治療の成功は、眼に対するコンピューター制御照明および背景の評価、または他の眼科方法によって測定される。糖尿病性神経障害の場合、既往歴および臨床検査に加えて、神経伝導速度は、例えば、較正音叉を使用して測定することができる。糖尿病性腎症に関しては、以下のパラメーター：アルブミンの分泌、クレアチニン・クリアランス、血清クレアチニン値、血清クレアチニン値を2倍にするのに要する時間、透析が必要になるまでに要する時間は、調査の開始前、調査中および調査の終了時点で調査することができる。

10

20

30

40

【0230】

製剤実施例：併用療法

当技術分野で公知の方法と同様にして得ることができる製剤の以下の実施例は、こうした実施例の内容に本発明を限定することなく、本発明をより完全に例示するのに役立つ。「活性成分」という用語は、本発明による2つの化合物を表す、すなわち、「活性成分」という用語は、本発明による2つの化合物を表す、すなわち、式IもしくはIIの化合物またはその混合物（活性成分の第1の構成成分）、およびスタチン、コレステロール吸収阻害薬、およびCETP阻害薬、または医薬として許容されるそれらの塩もしくはプロドラッグまたは医薬として許容される前記プロドラッグの塩など他の抗糖尿病剤（活性成分の第2の構成成分）を表す。追加の適切な製剤は、例えば、その全体が本明細書に援用される特許文献84および特許文献85に記載の手順に従って調製することができる。スルホニル尿素、DPPIV阻害薬のための追加の適切な製剤は、市販されている製剤、または上で引用された特許出願のパラグラフ「発明の背景」に記載の製剤、または文献、例えば「Rote Liste S」（ドイツ）または「Physician's Desk Reference」の最新号に開示された文献に記載のものであってよい。

実施例1

【0231】

【表2】

1000mgの活性成分を含有する錠剤

組成

(1) 活性成分	1000mg
(2) マンニトール	100mg
(3) コーンデンプン	50mg
(4) ポリビニルピロリドン	15mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2mg
	1167mg

【0232】

50

## 調製：

(1)、(2)、および(3)を一緒に混合し、(4)の水溶液で造粒する。(5)を乾燥造粒材料に添加する。この混合物から、錠剤を両面からプレスし、両側にファセットを作製し、片側に分割ノッチをつける。

錠剤の直径：9mm

## 実施例2

【0233】

【表3】

1050mgの活性成分を含有する錠剤

10

## 組成

(1) 活性成分	1050mg
(2) マンニトール	100mg
(3) コーンデンプン	50mg
(4) ポリビニルピロリドン	15mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2mg
	1217mg

【0234】

## 調製：

(1)、(2)、および(3)を一緒に混合し、(4)の水溶液で造粒する。(5)を乾燥造粒材料に添加する。この混合物から、錠剤を両面からプレスし、両側にファセットを作製し、片側に分割ノッチをつける。

錠剤の直径：9mm

20

## 実施例3

【0235】

【表4】

1100mgの活性成分を含有する錠剤

30

## 組成

(1) 活性成分	1100mg
(2) マンニトール	100mg
(3) コーンデンプン	50mg
(4) ポリビニルピロリドン	15mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2mg
	1267mg

【0236】

## 調製：

(1)、(2)、および(3)を一緒に混合し、(4)の水溶液で造粒する。(5)を乾燥造粒材料に添加する。この混合物から、錠剤を両面からプレスし、両側にファセットを作製し、片側に分割ノッチをつける。

錠剤の直径：9mm

40

## 実施例4

【0237】

## 【表5】

1050mgの活性成分を含有するカプセル

## 組成

(1) 活性成分	1050mg	10
(2) マンニトール	100mg	
(3) コーンデンプン	50mg	
(4) ポリビニルピロリドン	15mg	
(5) ステアリン酸マグネシウム	2mg	

1217mg

## 【0238】

## 調製：

(1)を(3)と一緒に粉碎する。この粉碎物を激しく攪拌しながら(2)と(4)の混合物に添加する。この粉末混合物をカプセル充填機械でサイズ3の硬質ゼラチンカプセルに詰める。

## 実施例5

## 【0239】

## 【表6】

20

1100mgの活性成分を含有するカプセル

## 組成

(1) 活性成分	1100mg	30
(2) マンニトール	100mg	
(3) コーンデンプン	50mg	
(4) ポリビニルピロリドン	15mg	
(5) ステアリン酸マグネシウム	2mg	

1267mg

## 【0240】

## 調製：

(1)を(3)と一緒に粉碎する。この粉碎物を激しく攪拌しながら(2)と(4)の混合物に添加する。この粉末混合物をカプセル充填機械でサイズ3の硬質ゼラチンカプセルに詰める。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2013/049984																				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see extra sheet)																						
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)																						
C07C 279/26, 279/02, 277/08, A61K 31/155, 31/205, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/06, 9/10																						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																						
STN, PatSearch (RUPTO internal), RUPAT, EARUPATIS, Esp@cenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATISnet																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																						
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
X	US 2006/0159746 A1 (JOHN P. TROUP et al.) 20.07.2006, paragraphs [0005], [0006], [0009], [0011], [0015], [0016], [0019], [0021], [0027], [0068], [0071], claims 1, 9, 10	1-26																				
A	WO 2009/038396 A2 (HANALL PHARMACEUTICAL COMPANY LTD et al.) 26.03.2009, abstract, claims 1, 11	1-26																				
A	WO 2010/127099 A2 (AMARIN CORPORATION PLC et al.) 04.11.2010, paragraph [0012], claims 1, 3	1-26																				
P, Y	US 2013/0095140 A1 (ELCELYX THERAPEUTICS, INC.) 18.04.2013, claims 1, 20, 21	1-26																				
P, Y	US 2012/0178813 A1 (THETIS PHARMACEUTICALS LLC) 12.07.2012, abstract, claim 1	1-26																				
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"B"</td> <td>earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"B"	earlier document but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																			
"B"	earlier document but published on or after the international filing date	"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																			
"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)	"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																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 30 September 2013 (30.09.2013)	Date of mailing of the international search report 28 November 2013 (28.11.2013)																					
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1	Authorized officer O. Zavarzina																					
Facsimile No. +7 (499) 243-33-37	Telephone No. (495)531-64-81																					

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. <b>PCT/US 2013/049984</b>
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p>	
1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 7-26 (all partially) 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: <p style="margin-left: 20px;">Independent claim 7 relates to an extreme large number of possible compounds due to the breadth definition of the radical G in the formula (I). However, the description of the application discloses only two compounds corresponding to the formula (I) (see examples 1-3, G is alkyl). Therefore the search over the whole breadth of claims is impossible and has been carried out for compounds of the structural formula (II), i.e. for claims 7-26 – partially.</p>	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:              (see extra sheet)</p>	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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.:	
<b>Remark on Protest</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</li> <li><input type="checkbox"/> 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.</li> <li><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</li> </ul>	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b> Classification of subject matter	International application No. PCT/US 2013/049984
<p><i>C07C 279/26 (2006.01)</i> <i>C07C 279/82 (2006.01)</i> <i>C07C 277/08 (2006.01)</i> <i>A61K 31/155 (2006.01)</i> <i>A61K 31/205 (2006.01)</i> <i>A61P 3/04 (2006.01)</i> <i>A61P 3/06 (2006.01)</i> <i>A61P 3/10 (2006.01)</i> <i>A61P 9/06 (2006.01)</i> <i>A61P 9/10 (2006.01)</i></p>	

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F	I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/202	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
C 0 7 C 229/24 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 C 57/03 (2006.01)	C 0 7 C	229/24	
C 0 7 C 51/41 (2006.01)	C 0 7 C	57/03	
	C 0 7 C	51/41	

(31) 優先権主張番号 13/841,970

(32) 優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72) 発明者 ミラリ, バナヴァラ・エル

アメリカ合衆国フロリダ州 33558, ルツツ, アシュトン・グリーン・ドライブ 16617

(72) 発明者 シャヴォリーノ, フランク・シー

アメリカ合衆国コネチカット州 06385, ウォーターフォード, オスウェガチ・ロード 51

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 DA05 HA31 KA15 MA01 MA02 MA04

NA05 NA14 ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA70 ZC33 ZC35 ZC75

4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AC47 BS70