

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年10月22日(22.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/128360 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/519 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)  
A61K 31/155 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)  
A61K 38/28 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2009/057089

(22) 国際出願日:

2009年4月7日(07.04.2009)

(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 2008-108499 2008年4月18日(18.04.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8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): 岸野 道子 (KISHINO, Michiko) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 須軽 英仁(SUGARU, Eiji) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区

春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰, 外(ISOBE, Yutaka et al.); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

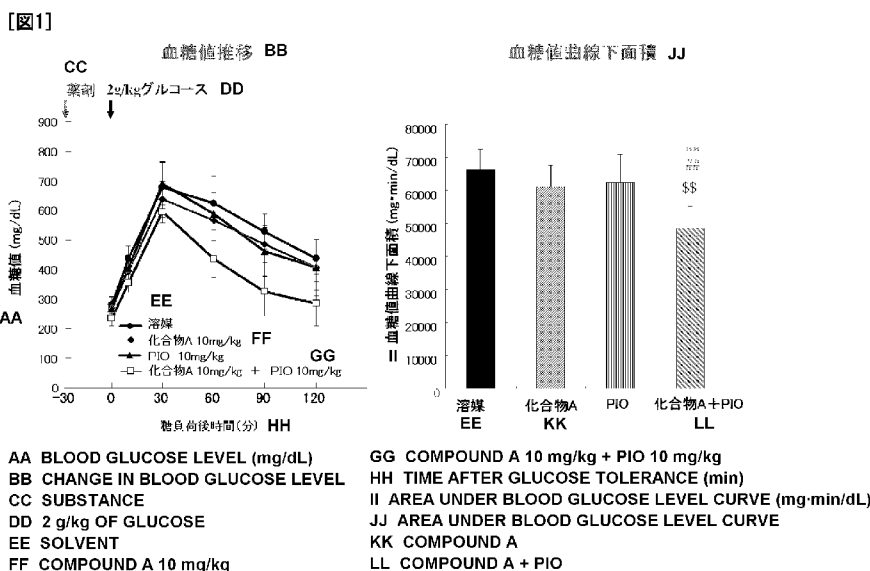
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,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

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療剤



(57) Abstract: Disclosed is a hypoglycemic agent useful for the treatment of diabetes or the like. The hypoglycemic agent comprises a combination of 6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-(2-chloro-5-fluorobenzyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine-2,4(3H,5H)-dione which is a pyrrolopyrimidinedione derivative having an inhibitory activity on dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) or a pharmaceutical acceptable salt thereof and a therapeutic agent for diabetes.

(57) 要約: ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) 阻害作用を有するピロロピリミジンジオン誘導体、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩と、糖尿病治療薬との組み合わせによる、糖尿病等の治療に有用な血糖低下剤を提供する。

WO 2009/128360 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, 添付公開書類:  
TG).

— 國際調查報告 (條約第 21 條(3))

## 明 細 書

**発明の名称**：糖尿病治療剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）阻害作用を有するピロロピリミジンジオン誘導体と糖尿病治療薬との組み合わせによる、糖尿病等の治療に有用な血糖低下剤に関する。

### 背景技術

[0002] 糖尿病はインスリン作用の不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝性疾患群であり、インスリン作用が不足するメカニズムの一つとして膵臓からのインスリン分泌不足が知られている。食事摂取時に消化管から分泌される、消化管ホルモンの1種であるインクレチンは、膵臓に作用してインスリン分泌を促進するほか、多彩な作用により血糖コントロールに重要な役割を果たしている。代表的なインクレチンとしてGlucagon like peptide-1（以下、GLP-1）が知られているが、GLP-1は体内に存在するジペプチジルペプチダーゼIV（以下、DPP-IV）により速やかに不活性型へ変換される。DPP-IV阻害薬はGLP-1などのインクレチンの生体内半減期を延長することにより血糖コントロールを調節する新しい作用機序の糖尿病治療薬である（非特許文献1）。

現在糖尿病の治療に使用される薬剤には、経口血糖降下薬とインスリンとがある。経口血糖降下薬は、インスリン分泌型血糖低下薬と非インスリン分泌型血糖低下薬に大別される。インスリン分泌型血糖低下薬とよばれるものには、膵β細胞のスルホニルウレア（SU）受容体に結合してインスリン分泌刺激作用を示すSU剤や、速効性インスリン分泌促進剤等が挙げられている。また、非インスリン分泌型血糖低下薬として、肝臓での糖新生の抑制、消化管からの糖吸収の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善作用を有するビッグアニド薬や、核内受容体型転写因子Peroxisome proliferator-activated receptor（PPAR） $\gamma$ の活性化作用を有しインスリン抵抗性改善薬とし

て知られているチアゾリジン誘導体、糖吸収抑制作用を有する $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬等が挙げられる。(非特許文献2)

これまでに、DPP-IV阻害薬はSU剤であるグリメピリド等、ビグアナイド薬であるメトホルミン、チアゾリジン誘導体であるピオグリタゾン等と組み合わせて用いられることが知られている(非特許文献3, 4)。しかしながら、DPP-IV阻害作用を有するピロロピリミジンジオン誘導体と糖尿病治療薬との組み合わせが血糖低下剤として有用であることは報告されていない。

特許文献1には、DPP-IV阻害活性を有するピロロピリミジンジオン誘導体が記載されている。

特許文献1：国際公開第2006/068163号パンフレット

非特許文献1：Deaconら、Int J Biochem Cell Biol 2006; 38: 831-44.

非特許文献2：ジョスリン糖尿病学 第2版 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2007; 769-794.

非特許文献3：Hermansenら、Diabetes, Obesity and Metabolism 2007; 9(5): 733-745.

非特許文献4：Rosenstockら、Clin Ther. 2006; 28(10):1556-68.

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明の目的は、糖尿病等の治療に有用であり、かつ副作用のない血糖低下剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0004] 発明者らは、鋭意検討を行った結果、DPP-IV阻害作用を有するピロロピリミジンジオン誘導体と糖尿病治療薬であるピオグリタゾンまたはメトホルミンとを組み合わせることによって、血糖低下作用が増強されることを見出し、医薬として実用化する上で極めて有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0005] すなわち本発明は：

〔１〕 糖尿病治療薬と6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩とを組み合わせる血糖低下剤；

〔２〕 糖尿病治療薬が非インスリン分泌型血糖低下薬である、〔１〕記載の血糖低下剤；

〔３〕 糖尿病治療薬がインスリン分泌型血糖低下薬である、〔１〕記載の血糖低下剤；

〔４〕 糖尿病治療薬がインスリン製剤である、〔１〕記載の血糖低下剤；

〔５〕 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、〔２〕記載の血糖低下剤；

〔６〕 非インスリン分泌型血糖低下薬がビグアナイド薬である、〔２〕記載の血糖低下剤；

〔７〕 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、〔５〕記載の血糖低下剤；

〔８〕 ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその塩である、〔６〕記載の血糖低下剤；

〔９〕 インスリン分泌型血糖低下薬がSU剤である、〔３〕記載の血糖低下剤；

〔１０〕 インスリン分泌型血糖低下薬が速効性インスリン分泌促進剤である、〔３〕記載の血糖低下剤；

〔１１〕 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩が、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンモノヒドロクロライドヘミハイドレートである、〔１〕～〔１０〕のいずれかに記載の血糖低下剤；

〔１２〕 糖尿病治療薬と6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)

)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩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血糖低下させる方法；

〔13〕血糖低下薬を製造するための、糖尿病治療薬および6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩の使用；

〔14〕糖尿病治療薬を含有する医薬組成物と併用するための、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩を含有する血糖低下剤；

〔15〕糖尿病治療薬が非インスリン分泌型血糖低下薬である、〔14〕記載の血糖低下剤；

〔16〕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、

〔15〕記載の血糖低下剤；

〔17〕非インスリン分泌型血糖低下薬がビグアナイド薬である、〔15〕記載の血糖低下剤；

〔18〕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、〔16〕記載の血糖低下剤；

〔19〕ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその塩である、〔17〕記載の血糖低下剤；

〔20〕6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩が、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンモノヒドロクロライドヘミハイドレートである、〔14〕～〔19〕のいずれかに記載の血糖低下剤；

〔21〕糖尿病治療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6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベン

ジル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩の血糖低下作用を増強する方法；

〔22〕 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、糖尿病治療薬の血糖低下作用増強剤；

〔23〕 糖尿病治療薬が非インスリン分泌型血糖低下薬である、〔22〕記載の血糖低下作用増強剤；

〔24〕 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、

〔23〕記載の血糖低下作用増強剤；

〔25〕 非インスリン分泌型血糖低下薬がビグアナイド薬である、〔23〕記載の血糖低下作用増強剤；

〔26〕 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、〔24〕記載の血糖低下作用増強剤；

〔27〕 ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその塩である、〔25〕記載の血糖低下作用増強剤；

〔28〕 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩が、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオン モノヒドロクロライド ヘミハイドレートである、〔22〕～〔27〕のいずれかに記載の血糖低下作用増強剤；

〔29〕 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩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糖尿病治療薬の血糖低下作用を増強する方法；

〔30〕 糖尿病治療薬の血糖低下作用増強剤を製造するための、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1, 3-ジメチル

-1H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩の使用；または、

〔31〕 糖尿病治療薬と6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4(3H, 5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩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血糖値を低下させる方法；

に関する。

### 発明の効果

[0006] 本発明の血糖低下剤は、優れた食後高血糖是正効果を奏し、糖尿病などの治療に有用である。

本発明の血糖低下剤は、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、本発明の血糖低下剤は、一定の血糖低下作用を有しつつ糖尿病治療薬の用量を低減することができることから、糖尿病治療薬が有する副作用を軽減することができる。例えば、インスリン製剤が有する血管合併症や低血糖等、インスリン分泌型血糖低下薬が有する低血糖や膵疲弊等、インスリン抵抗性改善薬が有する体重や体脂肪の増加、循環血漿量の増加による浮腫、心不全等、ビグアナイド薬が有する乳酸アシドーシス等、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が有する消化管障害等がそれにあたる。したがって、本発明の血糖低下剤は、糖尿病など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。

### 図面の簡単な説明

[0007] [図1] db/dbマウスに、化合物A、ピオグリタゾン（PIO）、あるいはこれら両剤を、1日1回、15日間連日強制経口投与した。図1の左側の図は、15日目の投与30分後に実施した経口糖負荷試験の血糖値推移を示す（平均値 $\pm$ SD



）。●は溶媒を、◆は化合物A（10 mg/kg）を、▲はピオグリタゾン（P I O）（10 mg/kg）を、□は化合物A（10 mg/kg）+P I O（10 mg/kg）を示す。右側の図は、経口糖負荷試験の血糖値曲線下面積を示す（平均値±SD）。\*\*P<0.01（溶媒群との比較）、##P<0.01（化合物A群との比較）、\$\$P<0.01（P I O群との比較）、（Studentのt検定）。

[0008] [図2] 図2は、db/dbマウスに化合物A（10 mg/kg）、ピオグリタゾン（P I O）（10 mg/kg）、あるいはこれら両剤を21日間連日投与した前後のHbA1cを示す（平均値±SD）。\*\*P<0.01（溶媒群との比較）、##P<0.01（化合物A群との比較）、\$P<0.05（P I O群との比較）、（Studentのt検定）。

[0009] [図3] Zucker fattyラットに、化合物A（0.03 mg/kg）、メトホルミン（M e t）（300 mg/kg）、あるいはこれら両剤を単回投与した。図3は、投与30分後に実施した経口糖負荷試験時の血糖値曲線下面積を示す（平均値±SD）。\*\*P<0.01（溶媒群との比較）、##P<0.01（化合物A群と比較）、\$P<0.05（M e t群との比較）、（Studentのt検定）。

### 発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

[0011] 本発明の糖尿病治療薬は、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。また、糖尿病治療薬は抗糖尿病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、糖尿病治療薬は生体内での代謝を受けて構造変化体となった後に抗糖尿病活性を有する「活性代謝物」でもよい。さらに、糖尿病治療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。

糖尿病治療薬の具体例としては、経口血糖降下薬、インスリン製剤等が挙げられる。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。

経口血糖降下薬のインスリン分泌型血糖低下薬としては、例えばS U剤、速効性インスリン分泌促進剤等が挙げられる。

S U剤としては、例えば、グリベンクラミド、グリクラジド、グリピザイ

ド、グリメピリド等が挙げられ、速効性インスリン分泌促進剤としては、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。

経口血糖降下薬の非インスリン分泌型血糖低下薬としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤等が挙げられる。

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、またはロシグリタゾンまたはその塩、アレグリタザール (Aloglitazar) (R1439)、TAK-379、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)、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) (BNS-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)、バラグリダゾン (Balaglitazone) (NN-2344) 等が挙げられる。好ましくはチアゾリジンジオン化合物、さらに好ましくはピオグリタゾンまたはその塩が挙げられる。

ビグアナイド薬としては、例えばメトホルミンまたはその塩、ブホルミンまたはその塩、またはフェンホルミンまたはその塩等が挙げられる。好ましくはメトホルミン塩酸塩が挙げられる。

$\alpha$ -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。

その他、血糖を低下させる化合物の具体例として、GLP-1製剤、Sodium-dependent Glucose Transporter (SGLT) 阻害薬、 $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、グルコキナーゼ活性化薬などが挙げられる。

GLP-1製剤としては、例えばリラグルチド (liraglutide)、エキセナチド (exenatide)、Insulinotropin (GLP-1)、Albiglutide (GSK-716155)、CJC-1131 (DAC; GLP-1)、AVE-0010 (ZP-10, ZP-10A)、BIM-51077 (ITM-077, R-1583)、GLP1-INT (TT-233/GLP1)、PC-DAC: Exendin-4 (CJC-1134-PC) 等が、SGLT阻害薬としては、例えば、Dapagliflozin、Sergliflozin、Remogliflozin、AVE-226

8、GSK-189075、ASP-1941、YM-543、KGT1075、TA7284、CDG-452 (R-7201)、SAR-7226、KGA-2727等が挙げられる。11 $\beta$ -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PF-915275、INCB123739等が、グルコキナーゼ活性化薬としては、例えば、R1551、AZD6370、LY2599506、TTP355等が挙げられる。

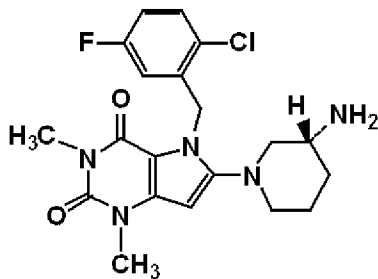
[0012] 塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩もしくは硝酸塩などの無機酸との塩、または例えば酢酸塩、シュウ酸塩、くえん酸塩、りんご酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはベンゼンスルホン酸塩などの有機酸との塩等が挙げられ；

また、例えばジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩もしくはN-メチルグルカミン塩等の有機塩基との塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩等のアルカリ土類金属との塩、またはリチウム塩、カリウム塩もしくはナトリウム塩等のアルカリ金属との塩等も挙げられる。

[0013] 糖尿病治療薬等は、それらの無水物、または水和物等の溶媒和物であってもよい。

[0014] 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン：

[0015] [化1]



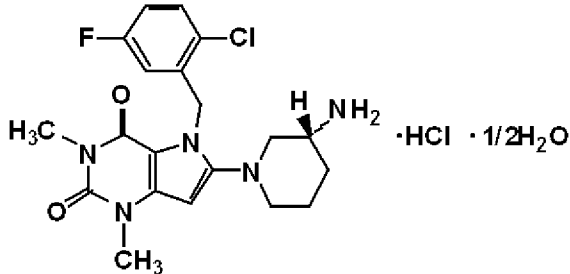
またはその薬学的に許容される塩において、薬学的に許容される塩として好ましくは塩酸塩等が挙げられる。

さらに好ましい6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩としては、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-

1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン モノヒドロクロライド ヘミヒドレート

:

[0016] [化2]



(以下、化合物Aと略称する)が挙げられる。

[0017] 本発明の血糖低下剤は、(A)糖尿病治療薬等、および化合物A等を組み合わせてなるものであり、投与時に(A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等とを組み合わせることができるものであればよい。従って、本発明の医薬組成物は、投与時に(A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等とを組み合わせることができるものであれば、(A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等とを同時に製剤化して得られる単一の製剤であっても、(A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等とを別々に製剤化して得られる少なくとも二種の製剤を組み合わせたものであってもよい。

投与形態は、特に限定されず、例えば、(a) (A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等とを含有する組成物、即ち、単一の製剤としての投与、(b) (A)糖尿病治療薬等、と(B)化合物A等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、(c) (A)糖尿病治療薬等、と(B)化合物A等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(例えば(A)糖尿病治療薬等、(B)化合物A等の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)、(d) (A)糖尿病治療薬等と(B)化合物A等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、(e) (A)糖尿病治療薬等と(B)化合物A等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(A)糖尿病治療薬

等、(B)化合物A等の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。

なお、時間差をおいての投与の場合、(A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等が、血糖低下作用および血中インスリン上昇作用を増強するに足る時間、両者が体内で共存していることが必要である。

[0018] 本発明には、(A)糖尿病治療薬等、および(B)化合物A等とを組み合わせる併用剤、および当該併用剤を血糖低下作用および血中インスリン上昇作用増強の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した当該併用剤に関する記載物を含む、商業パッケージ；糖尿病治療薬等を含む医薬組成物、および当該医薬組成物を化合物A等の血中血糖低下作用および血中インスリン上昇作用増強の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業パッケージ；および、(A)化合物A等を含む医薬組成物、および(B)当該医薬組成物を糖尿病治療薬等の血中血糖低下作用および血中インスリン上昇作用増強の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業パッケージが含まれる。

[0019] 本発明の血糖低下剤は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や関節リウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用である。

[0020] 本発明の血糖低下剤は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技

術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。

[0021] 本発明の血糖低下剤の用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人(体重50 kg)に対して、非インスリン分泌型血糖低下薬および化合物Aのそれぞれを、0.01~3000 mg/日、好ましくは0.1~2550 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日~数週に1回投与することもできる。

#### [0022] 実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略号を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

#### 実施例 1

##### [0023] 実施例 1

2型糖尿病モデルであるC57BL/KsJ-db/dbマウス(以下、db/dbマウス)(12週齢、雄性、日本クレア)を用い、インスリン抵抗性改善薬とDPP-IV阻害薬との組み合わせにより得られる抗糖尿病作用を検討した。db/dbマウスを4群(各12匹)に分け、1群には溶媒を、2群には10mg/kgの化合物Aを、3群には10mg/kgのピオグリタゾン(商品名:アクトス:武田薬品工業株式会社)を、4群には化合物Aとピオグリタゾンが各10mg/kgとなるように1日1回強制経口投与した。投与開始から7日目に、投与1時間後の随時血糖値を、21日目に糖化ヘモグロビン(以下、HbA1c)を測定した。また、投与開始から15日目に経口糖負荷試験を実施した。すなわち、Day14より一晩絶食させた後、各薬剤の投与から30分後に2g/kgのグルコースを強制経口投与し血糖値の推移を検討した。

[0024] 表1に、投与開始から7日目にける投与1時間後の随時血糖値を示した。ピオグリタゾンと化合物Aを併用することにより、相乗的な血糖低下作用が認

められた。また、表2、表3及び図1には、投与開始から15日目における経口糖負荷試験の血糖推移及び血糖値曲線下面積を示した。化合物Aとピオグリタゾンのそれぞれ単独投与では溶媒投与群と差は認められなかったが、両剤を併用することにより、血糖値曲線下面積の低下、すなわち血糖低下作用が認められた。表4および図2には投与開始前および投与21日目のHbA1cを示した。化合物Aとピオグリタゾンのそれぞれ単独投与では溶媒投与群と差は認められなかったが、両剤を併用することにより、相乗的なHbA1c低下作用が認められた。

[0025] [表1]

群	投与薬剤	投与開始前 随時血糖値 (mg/dL)	Day7投与1時間後の 随時血糖値 (mg/dL)
1	溶媒	400 ± 39	458 ± 70
2	化合物A	404 ± 37	455 ± 34
3	ピオグリタゾン	404 ± 32	416 ± 39
4	化合物A + ピオグリタゾン	400 ± 32	377 ± 54**

\*\*P<0.01 vs. 溶媒 (Dunnett' s test)

[0026] [表2]

群	投与薬剤	Day15 糖負荷後の血糖値 (mg/dL)						
		-30 min	0 min	10 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	溶媒	168 ± 27	280 ± 4	437 ± 8	680 ± 91	625 ± 6	529 ± 5	439 ± 7
2	化合物A	150 ± 38	272 ± 4	395 ± 6	638 ± 55	567 ± 6	486 ± 7	408 ± 7
3	ピオグリタゾン	135 ± 25	269 ± 3	404 ± 7	690 ± 72	588 ± 8	461 ± 9	407 ± 7
4	化合物A + ピオグリタゾン	122 ± 27	236 ± 3	355 ± 3	595 ± 61	435 ± 8	326 ± 7	285 ± 5

[0027] [表3]

群	投与薬剤	Day15 糖負荷後の血糖値曲線下面積 (mg · min/dL)
1	溶媒	66153 ± 6372
2	化合物A	60942 ± 6550
3	ピオグリタゾン	62260 ± 8682
4	化合物A + ピオグリタゾン	48488 ± 6719** , ## , \$\$\$

\*\*P<0.01 vs. 溶媒, ##P<0.01 vs. 化合物A, \$\$\$P<0.01 vs. ピオグリタゾン

(Student' s t-test)

[0028] [表4]

群	投与薬剤	投与開始前のHbA1c(%)	Day21のHbA1c(%)
1	溶媒	6.59±0.41	6.95±0.50
2	化合物A	6.58±0.38	6.89±0.40
3	ピオグリタゾン	6.58±0.44	6.62±0.33
4	化合物A+ ピオグリタゾン	6.57±0.35	6.20±0.50 <sup>**</sup> , <sup>##</sup> , <sup>\$</sup>

\*\*P<0.01 vs. 溶媒, ##P<0.01 vs. 化合物A, \$P<0.05 vs. ピオグリタゾン  
(Student' s t-test)

[0029] 実施例2

2型糖尿病モデルであるZucker fattyラット（13週齢、雄性、日本チャールス・リバー）を用い、ビグアナイド薬であるメトホルミンとDPP-IV阻害薬との組み合わせにより得られる血糖低下作用を検討した。Zucker fattyラットを4群（各6-7匹）に分け、24時間絶食した後、1群には溶媒を、2群には0.03mg/kgの化合物Aを、3群には300mg/kgのメトホルミン（Sigma）を、4群には化合物Aとメトホルミンがそれぞれ0.03mg/kg、300mg/kgとなるように単回強制経口投与した。30分後に糖負荷試験（2g/kgグルコース）を実施した。

表5、表6及び図3に示すように、化合物Aとメトホルミンを併用することにより、相乗的な血糖低下作用が認められた。

[0030] [表5]

群	投与薬剤	糖負荷後の血糖値 (mg/dL)					
		-30 min	0 min	10 min	30 min	60 min	120 min
1	溶媒	111±10	120±8	142±12	221±26	264±38	212±22
2	化合物A	119±8	124±10	152±15	226±18	248±13	200±27
3	メトホルミン	117±12	117±7	135±10	172±19	175±15	150±12
4	化合物A+ メトホルミン	116±8	123±11	134±21	164±21	157±14	141±13

[0031]



[表6]

群	投与薬剤	Δ血糖値曲線下面積 (mg・min/dL)
1	溶媒	12068±2502
2	化合物A	10805±1936
3	メトホルミン	5215±1268**
4	化合物A+メトホルミン	3242±1881**, #

\*\*P<0.01 vs. 溶媒, #P<0.05 vs. メトホルミン (Student' s t-test)

## [0032] 実施例3

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン 塩酸塩 (WO 2006/068163参照) に15%の水を含むイソプロパノール (4.49 kg) を加えて80 °Cまで加熱した。均一の溶液となった後に、酢酸エチル (16.64 kg) を滴下した。室温までゆっくりと戻した後に、氷浴中で1時間攪拌した。生じた固体をろ過によって回収し、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥することにより化合物A (721.8 g) を白色の結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (brs, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.10-6.15 (m, 2H), 5.39-5.50 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 2H).

MS (ESI+) 420 (M<sup>+</sup>+1, 100%) .

mp 205~208 °C

## [0033] 実施例4

下記の成分1-5を混合し、成分6の水溶液を用いて湿式造粒し、成分7と混合する。得られる混合物を打錠し、620mgの錠剤を得る。

1. 化合物A                    10mg / 1錠あたり
2. メトホルミン            500mg / 1錠あたり
3. 乳糖                        72.5mg / 1錠あたり
4. トウモロコシデンプン   30mg / 1錠あたり
5. カルボキシメチルセルロースカルシウム                    5mg / 1錠あたり

6. ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 2 mg / 1錠あたり  
 7. ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg / 1錠あたり

## [0034] 実施例5

下記の成分1-5を混合し、成分6の水溶液を用いて湿式造粒し、成分7と混合する。得られる混合物を打錠し、135 mgの錠剤を得る。

1. 化合物A 10 mg / 1錠あたり  
 2. ピオグリタゾン 15 mg / 1錠あたり  
 3. 乳糖 72.5 mg / 1錠あたり  
 4. トウモロコシデンプン 30 mg / 1錠あたり  
 5. カルボキシメチルセルロースカルシウム 5 mg / 1錠あたり  
 6. ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 2 mg / 1錠あたり  
 7. ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg / 1錠あたり

## [0035] 実施例6

(1) 下記の成分1-4を混合し、成分5の水溶液を用いて湿式造粒し、成分6と混合する。得られる混合物を打錠し、120 mgの錠剤を得る。

1. 化合物A 10 mg / 1錠あたり  
 2. 乳糖 72.5 mg / 1錠あたり  
 3. トウモロコシデンプン 30 mg / 1錠あたり  
 4. カルボキシメチルセルロースカルシウム 5 mg / 1錠あたり  
 5. ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 2 mg / 1錠あたり  
 6. ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg / 1錠あたり

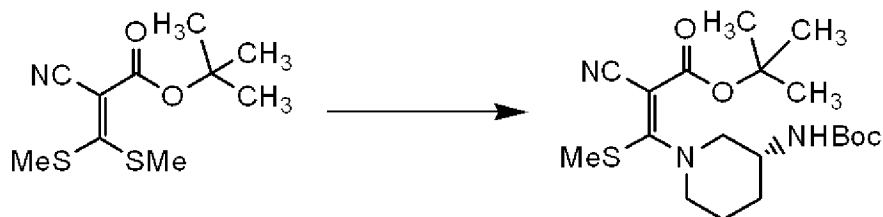
(2) 上記(1)の錠剤とメトホルミン500 mg、または上記(1)の錠剤とピオグリタゾン15 mgを糖尿病の患者に同時に投与する。

## [0036] 参考例1

tert-ブチル 3-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-ピペリジン-1

-イル]-2-シアノ-3-(メチルチオ)アクリレート

[0037] [化3]

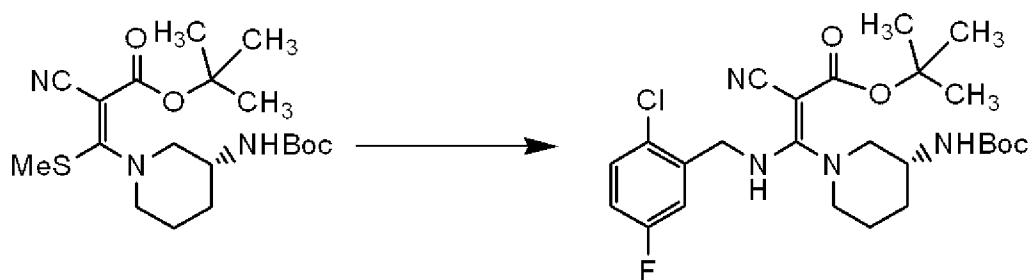


[0038] tert-ブチル 2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリレート (140.0 kg) のトルエン (129.3 L) 溶液に、(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルピペリジン (114.6 kg) のトルエン溶液 (242.5 L) を加えて42~47°Cで攪拌した。7時間後、ヘプタン (458.5 L) を加えて37~40°Cで33時間攪拌した後、種晶を加えた。結晶析出後、ヘプタン (458.5 L) を加えた。その後、-1~3°Cで2時間攪拌した後に、ろ過し、結晶を冷却したトルエン/ヘプタン (1 : 2) の混合溶媒 (189 kg) で洗浄した。(217.5 kg)。

[0039] 参考例 2

tert-ブチル 3-[(2-クロロ-5-フルオロベンジル)アミノ]-3-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-ピペリジン-1-イル]-2-シアノアクリレート

[0040] [化4]

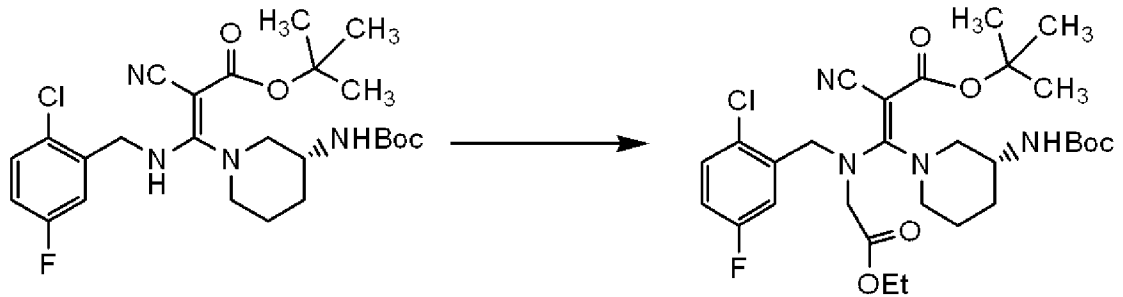


[0041] 参考例 1 の化合物 (218.0 kg) をアセトニトリル (178.5 L) に溶かし、DBU (167.2 kg)、および2-クロロ-5-フルオロベンジルアミン (105.4 kg) のアセトニトリル (27.8 L) 溶液を加えて、52~58°Cで攪拌した。5時間後、トルエン (637.6 L) で希釈し、水洗した。得られた有機層を8.5%硫酸水素カリウム水溶液、10%水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄した後、減圧濃縮することにより、表題の化合物 (194.3 kg) を得た。

## [0042] 参考例 3

tert-ブチル 3-[(2-クロロ-5-フルオロベンジル) (2-エトキシ-2-オキシエチル) アミノ]-3-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-ピペリジン-1-イル]-2-シアノアクリレート

## [0043] [化5]

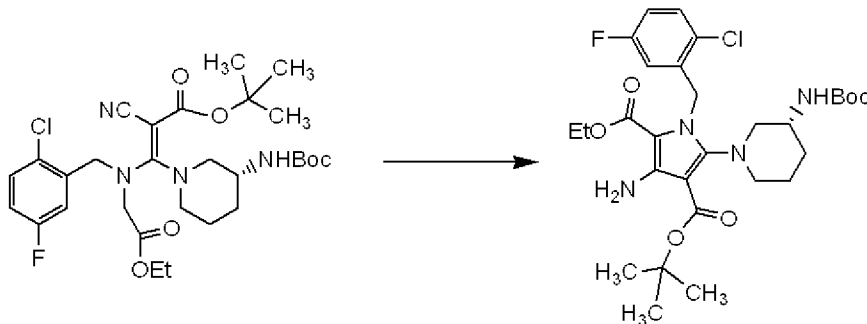


[0044] 参考例 2 の化合物 (194. kg) を N, N - ジメチルホルムアミド (346.4 L) に溶かし、炭酸カリウム (184.4 kg) を加え室温で攪拌した。ブromo酢酸エチル (89.1 kg) を滴下した後に、38~40°C で 2 時間攪拌した。ブromo酢酸エチル (12.7 kg) をさらに加え、38°C で 2 時間攪拌した。トルエンを加え、水で洗浄後、減圧濃縮することにより、表題の化合物 (224.1 kg) を得た。

## [0045] 参考例 4

4-tert-ブチル 2-エチル 3-アミノ-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-ピペリジン-1-イル]-1H-ピロール-2,4-ジカルボキシレート

## [0046] [化6]



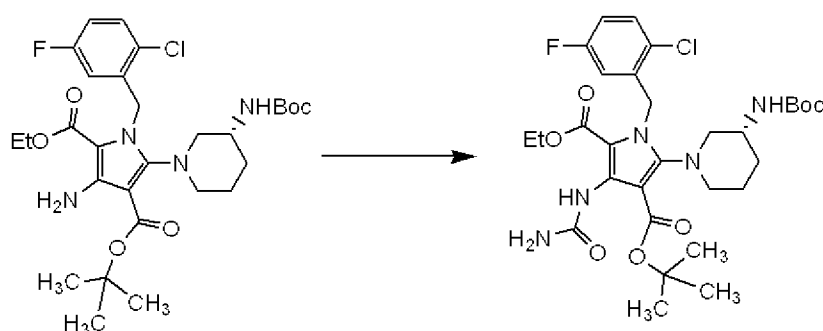
[0047] リチウムtert-ブトキシライド (45.2 kg) のtert-ブチルアルコール (621.4 L) およびアセトニトリル (857.2 L) 溶液に、参考例 3 の化合物 (224.1 kg) の

トルエン (112.0 L) 溶液を加え、24~28°Cにて2時間攪拌した。トルエン (77.6.3 L) を加えた後、反応液を20%酢酸水溶液にて洗浄し、減圧濃縮することにより表題の化合物 (203.5 kg) を得た。

[0048] 参考例 5

4-tert-ブチル 2-エチル 3-[(アミノカルボニル)アミノ]-1-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-5-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-ピペリジン-1-イル]-1H-ピロール-2,4-ジカルボキシレート

[0049] [化7]



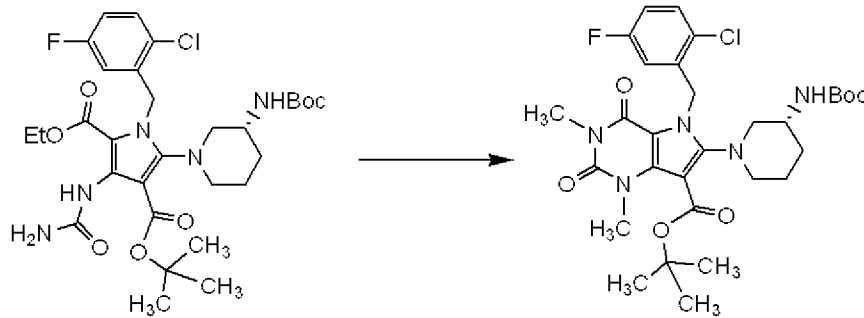
[0050] 参考例 4 の化合物 (204.0 kg) を酢酸 (1283.5 L) およびトルエン (414.0 L) に溶かした混合物に対し、シアン酸カリウム (64.1 kg) を水 (93.8 kg) に溶かした溶液を41~44°Cで滴下し、攪拌した。2時間後、室温まで戻し、トルエン (1123.4 L) で希釈し、水で3回洗浄した。水酸化ナトリウム水溶液でpH 7.52に調製し、食塩水で洗浄後、減圧濃縮することにより表題の化合物 (212.4 kg) を得た。

[0051] 参考例 6

tert-ブチル 5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-6-[(3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-ピペリジン-1-イル]-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

[0052]

[化8]

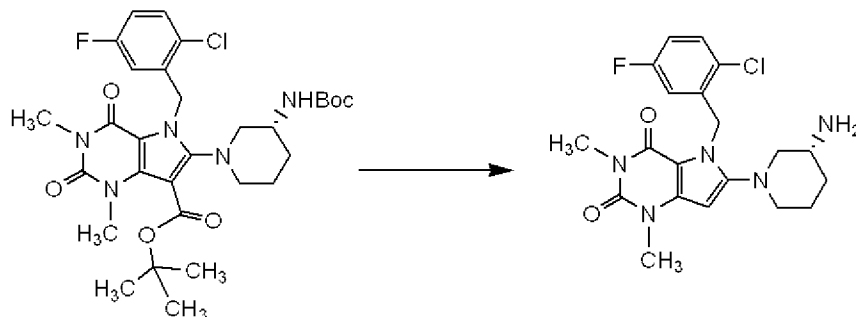


参考例5 の化合物 (212.0 kg) のトルエン溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (877.6 L) を加えた後、炭酸カリウム (114.8 kg)、水 (8.5 kg) を加え45~49°Cで攪拌した。5時間後、30°Cまで冷却し炭酸カリウム (68.8 kg) を追加した。ヨウ化メチル (141.5 kg) を滴下、攪拌した。3時間後、トルエンで希釈し、水で洗浄、減圧濃縮した。得られた固体をイソプロパノール(1620 L) 中70°Cまで昇温し、室温まで戻した。5°Cで5時間攪拌した後に固体をろ過によって回収し、減圧乾燥することにより表題の化合物 (172.1 kg) を得た。

[0053] 参考例 7

6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン

[0054] [化9]



[0055] テトラヒドロフラン (204.7 L) に濃硫酸 (60.9 kg) を滴下した。その混合物に参考例6 の化合物 (181.4 kg) のテトラヒドロフラン (819.0 L) 溶液を56~57°Cで滴下し、攪拌した。2時間後、室温まで戻し、トルエン (460.8 L) と水 (634.9 L) を加えて分液した。水層にNaOH (46.8 kg)、水 (187.2 L) とテ

トラヒドロフラン (450.4 L)を加えて分液後、有機層に2-プロパノールを加え、濃縮した後、水で洗浄し、さらに減圧濃縮した。残渣に2-プロパノール (1620.3 L)を加えて74°Cまで昇温した。0°Cまで冷却し、2-プロパノールで洗浄後、減圧乾燥することにより表題の化合物 (172.1 kg)を得た。

### 産業上の利用可能性

[0056] 本発明の血糖低下剤は、優れた食後高血糖是正効果を奏し、糖尿病などの治療に有用である。

本発明の血糖低下剤は、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、本発明の血糖低下剤は、一定の血糖低下作用を有しつつ糖尿病治療薬の用量を低減することができることから、糖尿病治療薬が有する副作用を軽減することができる。例えば、インスリン製剤が有する血管合併症や低血糖等、インスリン分泌型血糖低下薬が有する低血糖や膵疲弊等、インスリン抵抗性改善薬が有する体重や体脂肪の増加、循環血漿量の増加による浮腫、心不全等、ビグアイド薬が有する乳酸アシドーシス等、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が有する消化管障害等がそれにあたる。したがって、本発明の血糖低下剤は、糖尿病など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。

## 請求の範囲

- [請求項1] 糖尿病治療薬と6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩とを組み合わせるなる血糖低下剤。
- [請求項2] 糖尿病治療薬が非インスリン分泌型血糖低下薬である、請求項1記載の血糖低下剤。
- [請求項3] 糖尿病治療薬がインスリン分泌型血糖低下薬である、請求項1記載の血糖低下剤。
- [請求項4] 糖尿病治療薬がインスリン製剤である、請求項1記載の血糖低下剤。
- [請求項5] 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2記載の血糖低下剤。
- [請求項6] 非インスリン分泌型血糖低下薬がビグアナイド薬である、請求項2記載の血糖低下剤。
- [請求項7] 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5記載の血糖低下剤。
- [請求項8] ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその塩である、請求項6記載の血糖低下剤。
- [請求項9] インスリン分泌型血糖低下薬がSU剤である、請求項3記載の血糖低下剤。
- [請求項10] インスリン分泌型血糖低下薬が速効性インスリン分泌促進剤である、請求項3記載の血糖低下剤。
- [請求項11] 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩が、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン モノヒドロクロライド



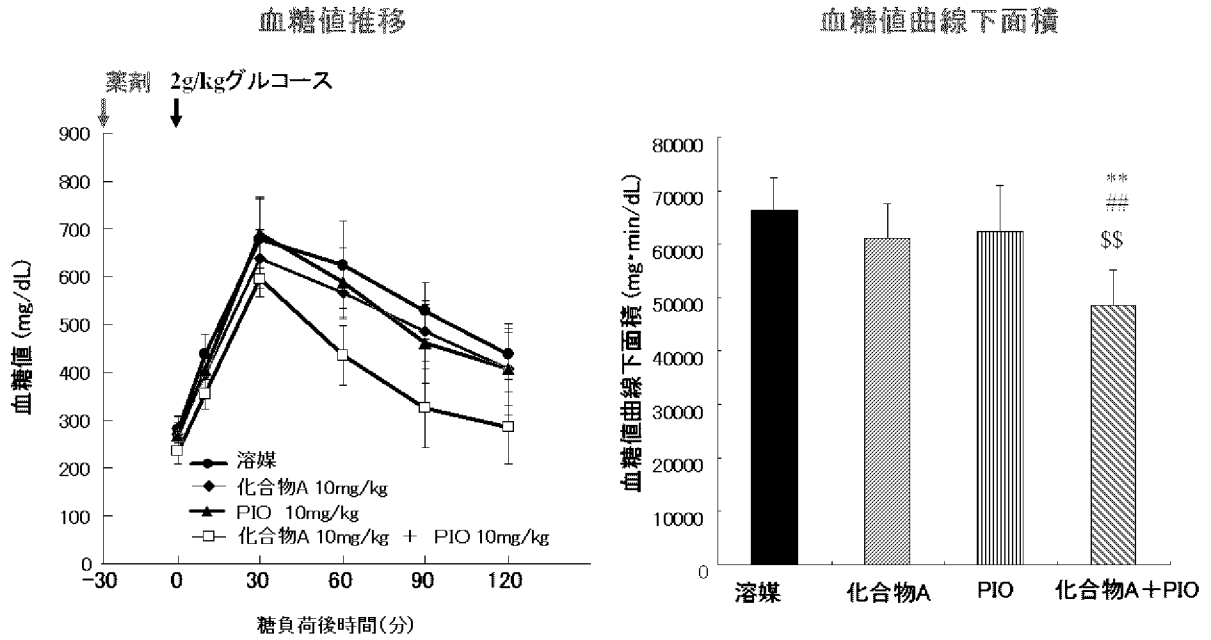
ヘミハイドレートである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の血糖低下剤。

- [請求項12] 糖尿病治療薬を含有する医薬組成物と併用するための、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩を含有する血糖低下剤。
- [請求項13] 糖尿病治療薬が非インスリン分泌型血糖低下薬である、請求項 12 記載の血糖低下剤。
- [請求項14] 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 13 記載の血糖低下剤。
- [請求項15] 非インスリン分泌型血糖低下薬がビグアナイド薬である、請求項 13 記載の血糖低下剤。
- [請求項16] 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 14 記載の血糖低下剤。
- [請求項17] ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその塩である、請求項 15 記載の血糖低下剤。
- [請求項18] 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩が、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン モノヒドロクロライドヘミハイドレートである、請求項 12～17 のいずれか一項に記載の血糖低下剤。
- [請求項19] 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、糖尿病治療薬の血糖低下作用増強剤。
- [請求項20] 糖尿病治療薬が非インスリン分泌型血糖低下薬である、請求項 19

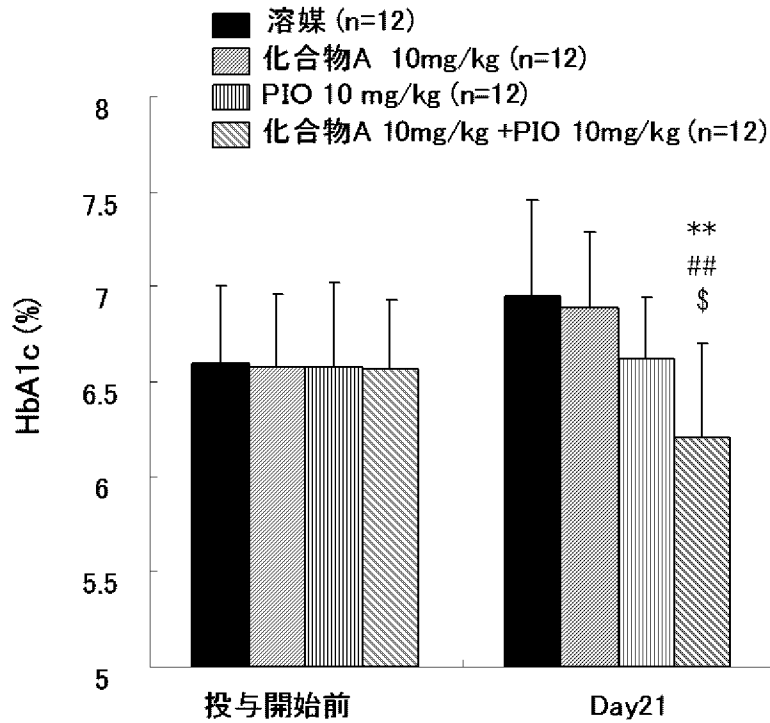
記載の血糖低下作用増強剤。

- [請求項21] 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20記載の血糖低下作用増強剤。
- [請求項22] 非インスリン分泌型血糖低下薬がビグアナイド薬である、請求項20記載の血糖低下作用増強剤。
- [請求項23] 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21記載の血糖低下作用増強剤。
- [請求項24] ビグアナイド薬がメトホルミンまたはその塩である、請求項22記載の血糖低下作用増強剤。
- [請求項25] 6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩が、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンモノハイドロクロライドヘミハイドレートである、請求項19~24のいずれか一項に記載の血糖低下作用増強剤。
- [請求項26] 糖尿病治療薬の血糖低下作用増強剤を製造するための、6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオンまたはその薬学的に許容される塩の使用。

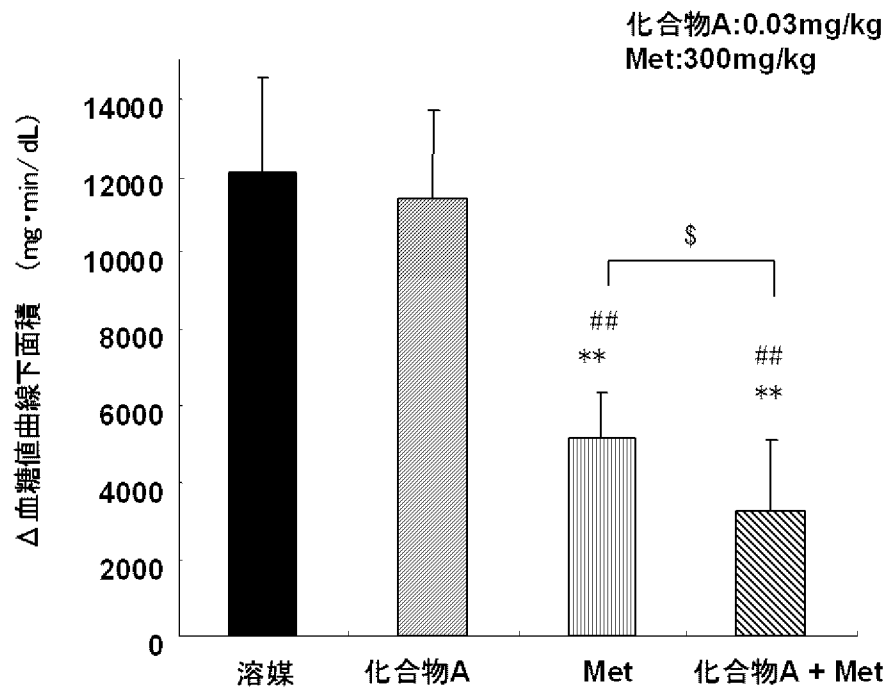
[図1]



[図2]



[図3]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/057089

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 A61K31/519(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
 A61K38/28(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/50  
 (2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i  
 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)  
 A61K31/519, A61K31/155, A61K31/4439, A61K38/28, A61K45/00, A61P3/10,  
 A61P5/50, A61P43/00

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 1996-2009  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/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	WO 2006/068163 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO.),	1-6, 8-15,
Y	29 June, 2006 (29.06.06), Claims; Par. Nos. [0047], [0048], [0153], [0154], [0157], [0158]; example 6 & US 2008/0318922 A1 & EP 1829877 A1	17-22, 24-26 7, 16, 23
Y	WO 2006/022428 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL), 02 March, 2006 (02.03.06), Claims; page 5, lines 18 to 21; page 6, lines 1 to 4; examples & US 2007/0259927 A1 & EP 1782832 A1	1-26

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 16 June, 2009 (16.06.09)	Date of mailing of the international search report 07 July, 2009 (07.07.09)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057089

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/033266 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL), 22 March, 2007 (22.03.07), Claims; Par. Nos. [0079], [0143], [0146]; examples & JP 2009-507927 A            & US 2007/0060528 A1 & EP 1931350 A2	1-26
Y	WO 2007/033350 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL), 22 March, 2007 (22.03.07), Claims; Par. Nos. [0081], [0147], [0150]; examples & JP 2009-507930 A            & US 2007/0060530 A1 & EP 1942898 A1                & WO 2008/033851 A2	1-26
Y	WO 2006/129785 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP.), 07 December, 2006 (07.12.06), Claims; examples & US 2009/0082256 A            & EP 1894567 A1	1-26
Y	JP 2003-535898 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC.), 02 December, 2003 (02.12.03), Claims; examples & US 2003/0166578 A1            & US 2006/0205675 A1 & US 2007/0238756 A1            & EP 1292300 A1 & EP 2036554 A1                & WO 2001/097808 A1	1-26

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/519(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K38/28(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/50(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. A61K31/519, A61K31/155, A61K31/4439, A61K38/28, A61K45/00, A61P3/10, A61P5/50, A61P43/00

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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009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)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/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 請求項の番号
X	WO 2006/068163 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO) 2006.06.29, 請求項、[0047]、[0048]、[0153]、[0154]、[0157]、[0158]、 実施例 6	1-6, 8-15, 17-22, 24-26
Y	& US 2008/0318922 A1 & EP 1829877 A1	7, 16, 23
Y	WO 2006/022428 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 2006.03.02, 請求項、第5頁第18-21行、第6頁第1-4行、実施例 & US 2007/0259927 A1 & EP 1782832 A1	1-26

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、一般的な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

16.06.2009

国際調査報告の発送日

07.07.2009

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)

岩下 直人

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3844

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 請求項の番号
Y	WO 2007/033266 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 2007. 03. 22, 請求項、[0079]、[0143]、[0146]、実施例 & JP 2009-507927 A & US 2007/0060528 A1 & EP 1931350 A2	1-26
Y	WO 2007/033350 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 2007. 03. 22, 請求項、[0081]、[0147]、[0150]、実施例 & JP 2009-507930 A & US 2007/0060530 A1 & EP 1942898 A1 & WO 2008/033851 A2	1-26
Y	WO 2006/129785 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP) 2006. 12. 07, 請求項、実施例 & US 2009/0082256 A & EP 1894567 A1	1-26
Y	JP 2003-535898 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2003. 12. 02, 請求項、実施例 & US 2003/0166578 A1 & US 2006/0205675 A1 & US 2007/0238756 A1 & EP 1292300 A1 & EP 2036554 A1 & WO 2001/097808 A1	1-26