

(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8月13日(13.08.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/099172 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/052030
- (22) 国際出願日: 2009年2月6日(06.02.2009)
- (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 2008-028026 2008年2月7日(07.02.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小川 淳 (OGAWA, Atsushi) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (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, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2009/099172 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL PRODUCT

(54) 発明の名称: 医薬

(57) Abstract: Disclosed is an agent for prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease, which contains 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-benzonnitrile, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2,4-dioxo-1(2H)-pyrimidinyl]methyl]-4-fluorobenzonnitrile, or a salt of one of the compounds.

(57) 要約: 本発明は、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンゾニトリル、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはそれらの塩を含む、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤に関する。

明 細 書

医薬

技術分野

[0001] 本発明は、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンズニトリル(本明細書中、「化合物(A)」という)またはその塩、および2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンズニトリル(本明細書中、「化合物(B)」という)またはその塩の、慢性閉塞性肺疾患などの予防または治療用途に関する。

[0002] (発明の背景)

ペプチダーゼは、様々な疾患に関連していることが知られている。ペプチダーゼの1種であるジペプチジルペプチダーゼ-IV(以下、「DPP-IV」と略記することがある)は、N末端から2番目にプロリン(あるいはアラニン)を含むペプチドに特異的に結合し、そのプロリン(あるいはアラニン)のC末端側を切断してジペプチドを産生するセリンプロテアーゼである。また、DPP-IVは、CD26と同一分子であることも示されており、免疫系にも関係があることが報告されている。

哺乳類におけるDPP-IVの役割は完全には明らかになっていないが、神経ペプチドの代謝、T細胞の活性化、ガン細胞の内皮細胞への接着やHIVの細胞内への侵入等において重要な役割を演じていると考えられている。特に糖代謝の面では、DPP-IVは、インクレチンであるGLP-1(glucagon-like peptide-1)あるいはGIP(Gastric inhibitory peptide/Glucose-dependent insulintropic peptide)の不活性化に関与する。GLP-1は、血漿中の半減期が1~2分と短い上、DPP-IVによる分解産物であるGLP-1(9-36)アミドが、GLP-1受容体に対してアンタゴニストとして働くなど、DPP-IVに分解されることによりその生理活性が著しく損なわれる事が知られている。

このことから、DPP-IV活性を阻害することによりGLP-1の分解を抑制すれば、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するなど、GLP-1の有する生理活性が増強される事も知られている。

これらの事実から、DPP-IV阻害作用を有する化合物は、1型及び2型糖尿病などにおいて認められる、耐糖能不全、食後高血糖、空腹時高血糖やそれに伴う肥満・糖尿病性合併症などに効果を示すことが期待されている。

[0003] 化合物(A)および(B)は、DPP-IV阻害薬として報告されている(特許文献1~6)。

[0004] 特許文献1:米国特許出願公開第2005/0261271号明細書
特許文献2:米国特許出願公開第2007/0060528号明細書
特許文献3:米国特許出願公開第2007/0060530号明細書
特許文献4:国際公開第2008/033851号パンフレット
特許文献5:国際公開第2008/093878号パンフレット
特許文献6:国際公開第2008/114800号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 薬効、特異性、低毒性の点で優れた性質を有する、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、化合物(A)および(B)が、優れたDPP-IV阻害作用を有することから、慢性閉塞性肺疾患を予防または治療し得ると考え、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本発明は、

[1] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンズニトリルまたはその塩を含む、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤;

[2] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンズニトリルまたはその塩が、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンズニトリルの安息香酸塩である、上記[1]記載の剤;

[3] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンズニトリルまたはその塩を含む、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤；

[4] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンズニトリルまたはその塩が、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンズニトリルのコハク酸塩である、上記[3]記載の剤に関する。

発明の効果

[0008] 本発明化合物は、優れたDPP-IV阻害作用を有し、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤として有用である。

(発明の詳細な説明)

化合物(A)および(B)の塩としては、薬理的に許容し得る塩、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

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

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

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

[0009] 化合物(A)の塩の好適な例としては、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンサルホン酸、塩酸などとの塩が挙げられ、なかでも好ましくは安息香酸との塩である。

化合物(B)の塩の好適な例としては、トリフルオロ酢酸、コハク酸、塩酸などとの塩が挙げられ、なかでも好ましくはコハク酸との塩である。

化合物(A)および(B)またはそれらの塩は、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。

化合物(A)および(B)またはそれらの塩は、溶媒和物(例えば、水和物)であっても、無溶媒和物であってもよい。

化合物(A)および(B)またはそれらの塩は、同位元素(例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I)で標識されていてもよい。

さらに、化合物(A)および(B)またはそれらの塩は、 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も含む。

- [0010] 化合物(A)および(B)は、米国特許出願公開第2005/0261271号明細書に記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。
- [0011] 化合物(A)および(B)またはそれらの塩、あるいはそれらのプロドラッグ(本明細書中、単に「本発明化合物」と略記することがある)は、毒性(例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性)が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル)に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤あるいはインスリン抵抗性改善剤等として用いることができる。
- [0012] ここで、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。
- [0013] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。
- [0014] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。
- [0015] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結

晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

- [0016] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
- [0017] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等が挙げられる。
- [0018] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。
- [0019] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤;ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子;ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。
- [0020] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖等が挙げられる。
- [0021] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。
- [0022] 無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。
- [0023] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

。

[0024] 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素(例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素)、水不溶性レーキ色素(例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩)、天然色素(例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ)等が挙げられる。

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

[0025] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム)等の経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤)、外用剤(例、経皮製剤、軟膏剤)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらは、それぞれ、経口的あるいは非経口的(例、局所、直腸、静脈投与)に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセル)であってもよい。

[0026] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1~100重量%である。

[0027] 以下に述べるように、DPP-IVは、種々の病態または疾患に関与し得る。また、GLP-1の生理活性の増強は、種々の病態または疾患の治療に有用であり得る。

[0028] GLP-1(7-36)は、DPP-IVによって効果的に、GLP-1(9-36)に分解される。GLP-1(9-36)は、GLP-1(7-36)に対して、生理的なアンタゴニストとして作用するものと考えられている。このことから、インビボでのDPP-IVの阻害は、GLP-1(7-36)の内因性の濃度を高め、かつそのアンタゴニストであるGLP-1(9-36)の生成を減じるために有用であり得る。

[0029] DPP-IVの発現は、マイトジェンまたは抗原で刺激された際に、T-細胞内で増大する(Scand. J. Immunol., 1991, 33: 737)。DPP-IV阻害剤およびDPP-IVに対する抗体は、用量依存様式で、マイトジェン刺激または抗原刺激T-細胞の増殖を抑制する(Biol. Chem., 1991, 372: 305)。T-リンパ細胞の様々な他の機能(例えば、サイトカイン生産、IL-2媒介細胞増殖およびB-細胞ヘルパー活性)が、DPP-IV活性に関係することが明らかにされている(Scand. J. Immunol., 1989, 29: 127)。ボロプロリンを主成分とするDPP-IV阻害剤(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88: 1556)は、不安定であるが、ネズミCD4+T-ヘルパー細胞における、抗原-誘発性リンパ細胞増殖およびIL-2生産の阻害において有効である。このようなボロン酸(boronic acid)阻害剤は、免疫攻撃により誘発された、マウスにおけるインビボでの抗体生産の抑制を生じる(Clin. Exp. Immun., 1992, 89: 192)。T-リンパ細胞活性化の調節におけるDPP-IVの役割は、部分的には、細胞表面と貫膜ホスファターゼCD45との結合によるものと考えられる。DPP-IV阻害剤または非活性部位リガンドは、CD45-DPP-IV結合を破壊する可能性がある。CD45は、このT-細胞シグナル発生装置の主要な成分であることが知られている。DPP-IVは、CD4+T-細胞における、HIV-1およびHIV-2ウイルスの侵入および感染力にとって必須であることが報告されている(24.sup.th European Peptide Symposium, 1996, Abstract P.44)。更に、DPP-IVは、T-細胞表面上の酵素アデノシンデアミナーゼ(ADA)と結合する(Science, 193, 26 466)。ADAの欠乏は、ヒトにおいて重度の合併型免疫不全症(SCID)を生じる。

[0030] 肺の内皮細胞DPP-IVが、肺-転位したラット乳癌および前立腺癌細胞に対する接着分子であることが報告されている(J. Cell Biol., 1993, 121: 1423)。DPP-IVは、フィブロネクチンと結合することが知られており、また幾つかの転移性腫瘍細胞が、その表面に大量のフィブロネクチンを有することが知られている。DPP-IV阻害剤は、例えば、乳腺腫瘍および前立腺腫瘍の肺への転位を防止する薬剤として有用である可能性がある。

また、高レベルのDPP-IV発現は、乾癬、慢性関節リウマチ(RA)および扁平苔癬に罹患した患者由来の、ヒト皮膚の繊維芽細胞に見出されている(J. Cell Physiol.,

1992, 151: 378)。

[0031] 高いDPP-IV活性が、良性の前立腺肥大およびプロスタトソーム(prostatosomes)状態にある患者由来の組織ホモジネート中に見出されている。これらは、精子の前進運動を増進するのに重要な、前立腺由来の細胞内器官である(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1992, 30: 333)。DPP-IV阻害剤はまた、精子の運動を抑制する作用を有し得ることから、男性用の避妊薬として作用し得る。他方、DPP-IV阻害剤は、不妊症、特に、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS、ステイン-レベンタル(Stein-Leventhal)症候群)によるヒト女性の不妊症の治療に有用であり得る。多嚢胞性卵巣症候群は、卵巣嚢の厚みの増大および多数の卵胞嚢胞の形成によって特徴付けられる状態であり、不妊症および無月経をもたらす。

DPP-IVは、様々なサイトカイン(造血細胞刺激)、成長因子および神経ペプチドの開裂において、特定の役割を果たすと考えられている。

[0032] 刺激された造血細胞は、インビボでの造血細胞またはその前駆体の数の減少によって特徴付けられる疾患の治療にとって有用である。このような状態は、例えば、癌の化学療法および/または放射線療法の結果として、免疫抑制された患者において起こり得る。DPP-IV阻害剤が、外因的に添加されたサイトカインまたは他の成長因子または基質細胞がない状態での、造血細胞の成長(増殖)および分化の刺激にとって有用であり得る。

ヒト血漿におけるDPP-IVは、成長ホルモン放出因子から、N-末端のTyr-Alaを開裂し、またこのホルモンの不活化を生じる。従って、DPP-IV阻害剤は、成長ホルモンの欠乏に起因する伸長不足(小人症)の治療において、およびGH-依存性組織成長または再成長の促進のために有用であり得る。

[0033] 本発明化合物は、DPP-IVが関与する病態または疾患、あるいはGLP-1の生理活性の増強により治療が可能であると考えられる病態または疾患の予防または治療に有用である。具体的には、本発明化合物は、例えば、糖尿病[例、1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病(LADA(Latent Autoimmune Diabetes in Adults))、妊娠糖尿病、インスリン分泌不全型糖尿病、肥満型糖尿病]、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、動脈硬化症、骨減少症、糖尿病性高浸透

圧昏睡、感染症(例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害]、肥満症、高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症)、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症)、高血圧、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、代謝不全症候群(Dysmetabolic syndrome)などの予防または治療に有用である。

本発明化合物はまた、上記した各種疾患の2次予防(例、心筋梗塞などの心血管イベントの2次予防、心筋梗塞後の心臓リモデリング)または進展抑制[例、糖尿病から糖尿病性合併症(好ましくは、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、動脈硬化症)への進展抑制]にも有用である。

[0034] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

[0035] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

[0036] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA(米国糖尿病学会)から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

[0037] これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上を示す状態である。

[0038] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(

静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose)のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia)と呼ぶ。

[0039] 本発明化合物はまた、糖尿病による糖毒性、脂肪毒性、酸化ストレスあるいは小胞体ストレスなどに起因する膵疲弊を抑制し、膵β細胞の重要な機能である糖依存性インスリン分泌能を保持できる。

さらに、本発明化合物は、糖尿病による膵β細胞死を抑制でき、膵β細胞の新生あるいは複製を促進できる。

本発明化合物はさらに、糖依存的なインスリン分泌促進を惹起するが、インスリン製剤が有する副作用(例、血管合併症、低血糖)、スルホニルウレア受容体に作用するインスリン分泌型血糖低下薬が有する副作用(例、膵疲弊、低血糖)を有しないので、本発明の膵保護剤は、糖尿病等に罹患している患者に対して、長期にわたって安全に投与することができる。

[0040] 本発明化合物はまた、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節、器官移植拒絶反応、自己免疫疾患(例、炎症性腸疾患、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、HIV感染)、癌(例、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、甲状腺癌、皮膚癌、肺癌、頭頸部癌)、皮膚疾患(例、乾癬、慢性関節リウマチ、扁平苔癬)、不妊症、無月経症、小人症、リンパ細胞または造血細胞の活性化またはその濃度が不十分なことにより特徴付けられる状態(化学療法、放射線療法、腎不全、または骨髄疾患に起因する状態)、クローン病、化学療法により誘導された腸疾患、口腔粘膜炎、短腸症候群、糖尿病性異常脂質血症の予防または治療に有用である。

[0041] 本発明化合物はまた、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、非アルコール性脂肪肝(NAFLD)を含む脂肪性肝疾患;非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む閉塞性動脈硬化症(ASO)、閉塞性血栓血管炎(TAO)、黄斑浮腫、尿酸血症、細小血管障害;の予防または治療に有用である。

[0042] 本発明化合物はまた、動脈閉塞性疾患、心不全(例、うっ血性心不全)、心肥大、心筋線維症、心筋症、心室肥大、再狭窄、内膜肥厚、腸間膜血管系肥厚、肺うっ血、虚血、腎疾患[例、腎不全、腎臓過剰ろ過、蛋白尿、腎動脈症、腎硬化症、糸球体間質肥厚、糸球体腎炎]、硬膜出血後の脳血管攣縮の予防または治療に有用である。

[0043] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、例えば、成人(体重60kg)1人あたり、通常、化合物(A)または(B)(いずれもフリー体)として、0.01~1000mg/日、好ましくは1~50mg/日、より好ましくは3~25mg/日である。

医薬活性成分として化合物(A)または(B)を含む錠剤の前記哺乳動物への1日あたりの投与回数は、好ましくは1日あたり1~3回、さらに好ましくは1日1回である。

化合物(B)の場合、1日を超える間隔(例えば、3日~1週間に1回)で投与してもよい。この場合の投与量は、1投与あたり、化合物(B)(フリー体)として、1~500mg、好ましくは、1~400mg、より好ましくは、1~250mg、さらにより好ましくは、25~200mgである。

[0044] 本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤等の薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体、核酸(アンチセンス核酸、siRNA、shRNAを含む)、ワクチン等であってもよい。

[0045] 本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

投与形態としては、例えば、(1)本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与

経路での同時投与、(5)本発明化合物と併用薬剤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、本発明化合物および併用薬剤の順序での投与、あるいはその逆の順序での投与)等が挙げられる。

[0046] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

[0047] なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1)、経口インスリン製剤)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは、塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくは、マレイン酸塩)、テサグリタザール(Tesaglitazar)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)、ムラグリタザール(Muraglitazar)、エダグリタゾン(Edaglitazone)、メタグリダセン(Metaglidasen)、ナベグリタザール(Naveglitazar)、AMG-131、THR-0921)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、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)、ビッグアナイド剤(例、メホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリビザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、化合物(A)および(B)以外のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサグリプチン(Saxagliptin)、T-6666、TS-021)、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤

、グルカゴン拮抗剤)、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095)、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)、GIP(Glucose-dependent insulinotropic peptide)等が挙げられる。

[0048] 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット(AS-3201))、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、ニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールプロパノール、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールブタノール、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールペンタノール、4-(4-クロロフェニル)-5-[4-(1-イミダゾリル)ブチル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、3-[3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾリル]プロピル]-1-メチル-2, 4-イミダゾリジンジオン、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(3-メトキシフェノキシ)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール、[4-((2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパー-2-エノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル、(2E)-N-{4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イ

ルメチル)フェニル]アクリルアミド、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド、[4-((2E)-3-[1-メチル-5-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル)アミノ]ベンジル]ホスホン酸ジエチル、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}アクリルアミド、(2E)-N-[4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェニル}アクリルアミド、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{4-[ヒドロキシ(2-ピリジニル)メチル]フェニル}アクリルアミド、(2E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(4-モルホリニルメチル)フェニル]アクリルアミド、(2E)-N-{4-[(エチルスルホニル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、EXO-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬が挙げられる。

[0049] 高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、ラパキスタットアセテート(lapaquistat acetate))、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系

薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol))等が挙げられる。

[0050] 降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1-[[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸)、カルシウムチャネルブロッカー(例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン)、カリウムチャネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121)、クロニジン等が挙げられる。

[0051] 抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサメフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778);グレリン拮抗薬;11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498))、臍リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、セティリスタット(cetilistat)(ATL-962))、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレリストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)、摂食抑制薬(例、P-57)等が挙げられる。

[0052] 利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド)

、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

- [0053] 化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。
- [0054] 免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL))、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)等が挙げられる。なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキンが好ましい。
- [0055] 抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))、クロビドグレル(Clopidogrel)等が挙げられる。
- [0056] 骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

[0057] 抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)等が挙げられる。

[0058] また、併用薬剤としては、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等も挙げられる。

[0059] さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬(例、Y-128、VX-853、prosaptide)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン)、 α 2受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

[0060] 併用薬剤は、好ましくは、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくは、スルホニルウレア剤)等である。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

[0061] 本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、

それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびビッグアニド剤は、通常の投与量よりも低減できる。従って、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

産業上の利用可能性

- [0062] 本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、慢性閉塞性肺疾患などの予防または治療剤として有用である。
- [0063] 本出願は、日本で出願された特願2008-028026を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

- [1] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンゾニトリルまたはその塩を含む、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤。
- [2] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンゾニトリルまたはその塩が、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-ベンゾニトリルの安息香酸塩である、請求項1記載の剤。
- [3] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩を含む、慢性閉塞性肺疾患の予防または治療剤。
- [4] 2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩が、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルのコハク酸塩である、請求項3記載の剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/052030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/04 (2006.01) i, A61K31/513 (2006.01) i, A61P11/00 (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)
C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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) ,
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-263780 A (Syrrx, Inc.), 29 September, 2005 (29.09.05), Claims 1 to 160; Par. Nos. [0011], [0016], [0032], [0189], [0238] to [0243] & WO 2005/095381 A1 & EP 1586571 A1 & JP 2006-298933 A & JP 2007-314551 A & US 2005/0261271 A1 & US 2008/0003283 A1 & US 2008/0108807 A1 & US 2008/0108808 A1 & US 2008/0161562 A1 & US 2008/0177064 A1 & US 2008/0188501 A1	1-4
Y	WO 2007/035629 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 March, 2007 (29.03.07), Par. Nos. [0007], [0062], [0165] to [0175], [0204] to [0215]; compounds 4, 34 & EP 1924567 A	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 April, 2009 (03.04.09)	Date of mailing of the international search report 14 April, 2009 (14.04.09)
--	---

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052030

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2007/033350 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 March, 2007 (22.03.07), Par. Nos. [0081], [0085], [0095] & WO 2008/033851 A2 & US 2007/0060530 A1	3-4 1-2
Y	WO 2006/116157 A2 (ALANTOS PHARMACEUTICALS, INC.), 02 November, 2006 (02.11.06), Page 33, lines 8 to 11 & EP 1888562 A & JP 2008-538574 A & US 2006/0270701 A1	1-4
Y	JP 2007-031396 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 February, 2007 (08.02.07), Par. No. [0008] (Family: none)	1-4
Y	JP 2007-001946 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2007 (11.01.07), Par. No. [0161] (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P11/00(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. C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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)
 CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

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
Y	JP 2005-263780 A (シリックス インコーポレイテッド) 2005.09.29 請求項 1-160, 【0011】, 【0016】, 【0032】, 【0189】, 【0238】 - 【0243】 & WO 2005/095381 A1 & EP 1586571 A1 & JP 2006-298933 A & JP 2007-314551 A & US 2005/0261271 A1 & US 2008/0003283 A1 & US 2008/0108807 A1 & US 2008/0108808 A1 & US 2008/0161562 A1 & US 2008/0177064 A1 & US 2008/0188501 A1	1-4

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 03.04.2009	国際調査報告の発送日 14.04.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 中西 聡 電話番号 03-3581-1101 内線 3492
	4P 3638

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 2007/035629 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2007.03.29 [0007] , [0062] , [0165] - [0175] , [0204] - [0215] Compound 4, 34 & EP 1924567 A	1-4
Y A	WO 2007/033350 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2007.03.22 [0081] , [0085] , [0095] & WO 2008/033851 A2 & US 2007/0060530 A1	3-4 1-2
Y	WO 2006/116157 A2 (ALANTOS PHARMACEUTICALS, INC.) 2006.11.02 第33頁第8-11行 & EP 1888562 A & JP 2008-538574 A & US 2006/0270701 A1	1-4
Y	JP 2007-031396 A (小野薬品工業株式会社) 2007.02.08 【0008】 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2007-001946 A (小野薬品工業株式会社) 2007.01.11 【0161】 (ファミリーなし)	1-4