

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5190366号
(P5190366)

(45) 発行日 平成25年4月24日 (2013. 4. 24)

(24) 登録日 平成25年2月1日 (2013. 2. 1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/155 (2006. 01)

A 6 1 K 31/155

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/02 (2006. 01)

A 6 1 P 1/02

請求項の数 8 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-531294 (P2008-531294)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月13日 (2006. 9. 13)
 (65) 公表番号 特表2009-507927 (P2009-507927A)
 (43) 公表日 平成21年2月26日 (2009. 2. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/035708
 (87) 国際公開番号 W02007/033266
 (87) 国際公開日 平成19年3月22日 (2007. 3. 22)
 審査請求日 平成21年9月8日 (2009. 9. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/717, 558
 (32) 優先日 平成17年9月14日 (2005. 9. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/747, 273
 (32) 優先日 平成18年5月15日 (2006. 5. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 クリストファー、ロナルド、ジェイ、
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
 011、カールズバッド、スナイプ コー
 ト 1059
 (72) 発明者 コヴィントン、ポール
 アメリカ合衆国、ノース カロライナ州
 28409、ウィルミントン、ブレイマー
 レーン 3116

審査官 松浦 安紀子

前置審査

最終頁に続く

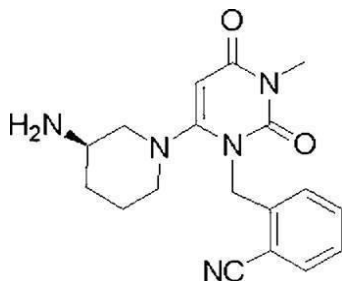
(54) 【発明の名称】 ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤の投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単一剤形に製剤される医薬組成物であって、当該単一剤形が5 mg から 250 mg の間の式：

【化 1】

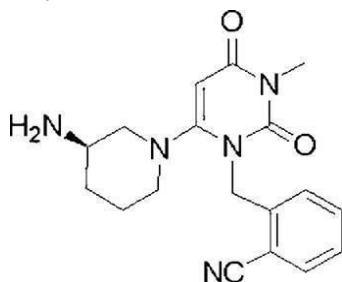


を有する化合物 I (ここで、化合物 I は、医薬上許容され得る塩または遊離の塩基として存在する) およびそのどのような医薬上許容され得る塩も含むロシグリタゾンを含む医薬組成物。

【請求項 2】

単一剤形に製剤される医薬組成物であって、当該単一剤形が5 mg から 250 mg の間の式：

【化 2】



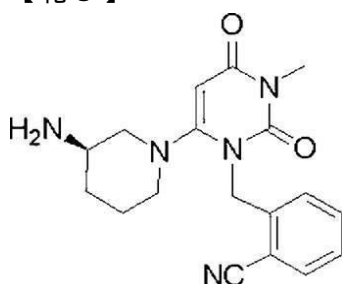
を有する化合物Ⅰ（ここで、化合物Ⅰは、医薬上許容され得る塩または遊離の塩基として存在する）およびそのどのような医薬上許容され得る塩も含むピオグリタゾンを含む、該医薬組成物。

10

【請求項 3】

単一剤形に製剤される医薬組成物であって、当該単一剤形が 5 m g から 2 5 0 m g の間の式：

【化 3】



20

を有する化合物Ⅰ（ここで、化合物Ⅰは、医薬上許容され得る塩または遊離の塩基として存在する）およびそのどのような医薬上許容され得る塩も含む、メトホルミンおよびピオグリタゾンを含む、該医薬組成物。

【請求項 4】

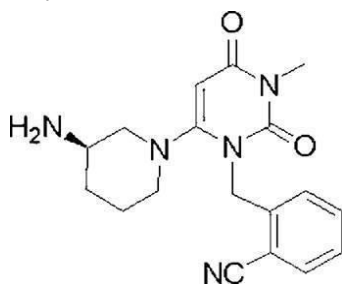
ピオグリタゾンがピオグリタゾン H C l を包含する、請求項 2 および 3 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

30

【請求項 5】

単一剤形に製剤される医薬組成物であって、当該単一剤形が式：

【化 4】



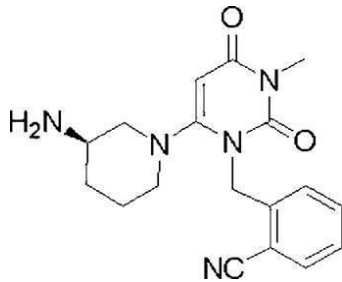
40

を有する化合物Ⅰ（ここで、化合物Ⅰは、医薬上許容され得る塩または遊離の塩基として存在する）およびそのどのような医薬上許容され得る塩も含むロシグリタゾンを含む、該医薬組成物。

【請求項 6】

単一剤形に製剤される医薬組成物であって、当該単一剤形が式：

【化 5】



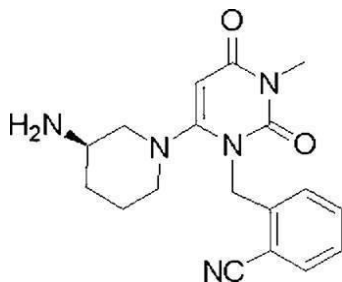
を有する化合物 I（ここで、化合物 I は、医薬上許容され得る塩または遊離の塩基として存在する）およびそのどのような医薬上許容され得る塩も含むピオグリタゾンを含む、該医薬組成物。

10

【請求項 7】

単一剤形に製剤される医薬組成物であって、当該単一剤形が式：

【化 6】



20

を有する化合物 I（ここで、化合物 I は、医薬上許容され得る塩または遊離の塩基として存在する）およびそのどのような医薬上許容され得る塩も含む、メトホルミンおよびピオグリタゾンを含む、該医薬組成物。

【請求項 8】

ピオグリタゾンがピオグリタゾン HCl を包含する、請求項 6 および 7 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ジペプチジルジペプチダーゼ IV を阻害するために使用される化合物の投与の方法、およびそのような投与に基づく治療方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

関連技術の説明

ジペプチジルジペプチダーゼ IV（IUBMB 酵素命名（Enzyme Nomenclature）EC.3.4.14.5）は、広く様々な名前で文献に参照されている II 型膜タンパク質であって、DPP4、DPP4、DAP-IV、FAPβ、アデノシンデアミナーゼ複合タンパク質 2、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質（ADAbp）、ジペプチルアミノペプチダーゼ IV、Xaa-Pro-ジペプチル-アミノペプチダーゼ、Gly-Pro ナフチルアミダーゼ、ポストプロリン ジペプチルアミノペプチダーゼ IV、リンパ球抗原 CD26、糖タンパク質 GP110、ジペプチジルジペプチダーゼ IV、グリシルプロリン アミノペプチダーゼ、グリシルプロリン アミノペプチダーゼ、X-プロリルジペプチジル アミノペプチダーゼ、pepX、白血球抗原 CD26、グリシルプロリルジペプチジルアミノペプチダーゼ、ジペプチル-ペプチドヒドラーゼ、グリシルプロリル アミノペプチダーゼ、ジペプチル-アミノペプチダーゼ IV、DPP IV/CD26、アミノアシル-プロリルジペプチジル アミノペプチダーゼ、T 細胞トリガー分子（T cell triggering m

40

50

olecule) T p 1 0 3、X - P D A P が挙げられる。ジペプチジルジペプチダーゼ I V は、本明細書中「D P P - I V」と呼ぶ。

【0003】

D P P - I V は、ポリペプチドおよびタンパク質のアミノ末端 (N - 末) から X a a - P r o ジペプチドを除く、非古典的 (non-classical) セリン アミノジペプチダーゼである。D P P - I V 依存の X - G l y または X - S e r の型のジペプチドのゆっくりとした放出は、いくつかの天然に存在するペプチドでも報告されている。

【0004】

D P P - I V は、様々な異なった器官 (腸、肝臓、肺、腎臓および胎盤) の上皮および内皮細胞に構成的に発現しており、体液においても見出される。D P P - I V は、循環 T - リンパ球にも発現しており、細胞表面の抗原、C D - 2 6 と同じであることが示された。

10

【0005】

D P P - I V は、イン・ビボでのある内因性のペプチド (G L P - 1 (7 - 3 6)、グルカゴン) の代謝開裂に関与しており、イン・ビトロでの様々な他のペプチド (G H R H、N P Y、G L P - 2、V I P) に対してタンパク質分解活性を示した。

【0006】

G L P - 1 (7 - 3 6) は、小腸におけるプログルカゴンの翻訳後プロセシングで誘導される 2 9 残基アミノ酸ペプチドである。G L P - 1 (7 - 3 6) は、イン・ビボで多様な作用を有し、インスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の阻害、満腹の助長、および胃内容排出の遅滞が挙げられる。その生理学的特性に基づき、G L P - 1 (7 - 3 6) の作用は、I I 型糖尿病および潜在的に肥満の予防および治療に有益であると信じられている。例えば、糖尿病患者での G L P - 1 (7 - 3 6) の外因性投与 (持続投入) は、この患者集団に有効であることが見出されている。あいにく、G L P - 1 (7 - 3 6) は、イン・ビボで素早く分解され、イン・ビボでの短い半減期 ($t_{1/2} = 1.5$ 分) を有することが示されている。

20

【0007】

遺伝子学的に育てた D P P - I V ノックアウトマウスの研究および選択的 D P P - I V 阻害剤でのイン・ビボ/イン・ビトロの研究に基づいて、D P P - I V は、イン・ビボでの G L P - 1 (7 - 3 6) の初めの分解酵素であることが示された。G L P - 1 (7 - 3 6) は、D P P - I V によって G L P - 1 (9 - 3 6) に効率よく分解され、G L P - 1 (7 - 3 6) への生理学的拮抗薬として作用すると考えられている。イン・ビボでの D P P - I V の阻害は、それ故 G L P - 1 (7 - 3 6) の内因性の値を増強し、その拮抗剤である G L P - 1 (9 - 3 6) の形成を減弱させるのに有用であると信じられている。それ故、D P P - I V 阻害剤は、D P P - I V に介在される病態、特に糖尿病、さらに、より具体的には、2 型糖尿病、糖尿病性脂質代謝異常、耐糖能異常 (I G T) 状態、空腹時血糖異常 (I F G) 状態、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節および肥満の予防、進行の遅延、および/または治療のための有用な薬剤であると信じられている。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0008】

いくつかの化合物は、D P P - I V を阻害することが示されている。それにも関わらず、新規 D P P - I V 阻害剤および疾患の治療のためのそのような阻害剤を投与する方法への必要性がいまだ存在する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要旨

患者に 5 m g / 日から 2 5 0 m g / 日の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 2 0 0 m g の化合物 I、随意に 1 0 m g から 1 5 0 m g の化合物 I、さらに随意に 1 0 m g から 1 0 0 m g の化合物 I の 1 日用量を投与することを包含する方法が提供される。一つのバリエ

50

ーションにおいて、10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mg または100mgの化合物Iの1日用量が投与される。

【0010】

一つのバリエーションにおいて、1日1回の投与が行われ、単回用量として1日1回行われてよい。少なくとも30日の期間および随意に少なくとも60日の期間、1日1回投与が行われてよい。

【0011】

一つのバリエーションにおいて、投与は、朝に1日1回行われ、患者の1日の最初の食事の前の朝に1日1回行われてよい。

【0012】

投与は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内(transbuccally)、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、腔内、眼内(intraocularly)、局所送達経路、皮下、脂肪内、関節内、腹腔内および鞘内から成る群より選ばれる経路を含むが、限定されない広範な経路の投与経路で行われてよい。一つの特有のバリエーションにおいて、投与は経口で行われる。

【0013】

化合物Iは、様々な疾患を治療するために使用され得る。一つのバリエーションにおいて、化合物Iの投与は、患者のI型またはII型糖尿病の病状を治療するために行われる。他のバリエーションにおいて、化合物Iの投与は、前糖尿病患者(pre-diabetic patient)を治療するために行われる。更なる他のバリエーションにおいて、化合物Iの投与は、炎症性腸疾患、クローン病、化学療法により誘発された腸炎、口腔粘膜炎または短腸症候群(Shortened Bowel syndrome)を治療するために行われる。

【0014】

他のバリエーションにおいて、化合物Iの投与は、糖尿病、さらにより具体的には、2型糖尿病、糖尿病性脂質代謝異常(diabetic dyslipidemia)、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節、肥満、糖尿病に関連する合併症(糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症および腎臓疾患が挙げられる)、脂質異常症(高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL症(hypoHDLemia)および食後の脂質異常症が挙げられる)、動脈硬化症、高血圧、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳卒中および代謝症候群のような、DPP-IVに介在される病態を患った患者を治療するために行われる。

【0015】

化合物I以外の一つ以上の抗糖尿病性化合物との組み合わせた化合物Iの投与の方法も提供される。一つのバリエーションにおいて、そのような併用療法の方法は、患者に5mg/日から250mg/日の間の化合物I、随意に10mgから200mgの間の化合物I、随意に10mgから150mgの間の化合物I、さらに随意に10mgから100mgの間の化合物Iの1日用量で行われる。一つのバリエーションにおいて、10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mgまたは100mgの化合物Iの1日用量が化合物I以外の一つ以上の抗糖尿病性化合物との組み合わせで患者に投与される。

【0016】

特有な抗糖尿病性化合物の様々な異なった用量域が本明細書中で提供されることを特に言及する。本発明の範囲としては、本明細書中に記載される他の抗糖尿病性化合物の用量域のいずれかとの組み合わせた化合物Iの開示された範囲のいずれかをカバーする薬剤の組み合わせを含むことを意図する。

【0017】

化合物Iと化合物I以外の一つ以上の抗糖尿病性化合物との組み合わせとの組み合わせは、1)化合物Iおよび/または抗糖尿病性化合物の治療効果の増強、2)化合物Iおよび/または抗糖尿病性化合物の副作用の減少、および3)化合物Iおよび/または抗糖尿病性化合物の用量の減少のような優れた効果を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、インスリンシグナル経路モジュレーター、無調節な肝臓でのグルコースの生産に影響する化合物、インスリン感受性エンハンサー、およびインスリン分泌エンハンサーから成る群より選ばれてもよい。

【 0 0 1 9 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、グルタミン - フルクトース - 6 - ホスフェート アミドトランスフェラーゼ阻害剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、フルクトース - 1 , 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、胃内容排出の阻害剤、グルコキナーゼ活性剤、G L P - 1 受容体作動薬、G L P - 2 受容体作動薬、U C P モジュレーター、R X R モジュレーター、G S K - 3 阻害剤、P P A R モジュレーター、メトホルミン、インスリン、及び α_2 - アドレナリン拮抗薬から成る群より選ばれてもよい。

【 0 0 2 0 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、G S K - 3 阻害剤、レチノイド X 受容体作動薬、ベータ - 3 A R 作動薬、U C P モジュレーター、抗糖尿病性チアゾリジンジオン、非グリタゾン型 P P A R ガンマ作動薬、デュアル P P A R ガンマ / P P A R アルファ作動薬、抗糖尿病性バナジウム含有化合物およびビグアニドから成る群より選ばれてもよい。

【 0 0 2 1 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、(S) - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 - (フェニル - メチル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル) メチル - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - (3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 1 - オキソ - プロピル) - フェニル] - メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - (1 - メチル - シクロヘキシル) メトキシ] - フェニル] メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - (2 - (1 - インドリル) エトキシ) フェニル] メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル (oxazoly)) - エトキシ] ベンジル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - (2 - ナフチルスルホニル) - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、ビス { 4 - [(2 , 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) - メチル] フェニル } メタン、5 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 2 - ヒドロキシエトキシ] - ベンジル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - [4 - (1 - フェニル - 1 - シクロプロパンカルボニルアミノ) - ベンジル] - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル) エトキシ) フェニルメチル] - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロ - フェニル)] - 2 - プロピニル] - 5 - フェニルスルホニル) チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロフェニル)] - 2 - プロピニル] - 5 - (4 - フルオロフェニル - スルホニル) チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - (2 - (メチル - 2 - ピリジニル - アミノ) - エトキシ) フェニル] メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - (2 - (5 - エチル - 2 - ピリジニル) エトキシ) フェニル] - メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - { [4 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) メトキシ) - フェニル] - メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - [6 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ナフタレン - 2 - イルメチル] - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、5 - ([2 - (2 - ナフチル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - メチル } チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 5 - (2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ - N - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) ベンズアミドから成る群より選ばれるチアゾリジンジオンであってもよい。

【 0 0 2 2 】

一つのバリエーションにおいて、化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、メトホルミンが挙げられる。一つの特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、一つ以上のその医薬上許容され得る塩を包含する。他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、メトホルミン HCl 塩を包含する。更なる他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、125 から 2550 mg の間の 1 日用量で投与される。なお一層のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、250 から 2550 mg の間の 1 日用量で投与される。

【 0 0 2 3 】

他のバリエーションにおいて、化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、一つ以上のスルホニルウレア誘導体が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピザイド、カルブタミド、グリクイドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドおよびグリクラジドから成る群より選ばれてもよい。一つのバリエーションにおいて、化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、グリメピリドが挙げられる。

【 0 0 2 5 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、インクレチンホルモンもしくはその模倣体、ベータ - 細胞イミダゾリン受容体拮抗薬、および速効型インスリン分泌促進剤から成る群より選ばれてもよい。

【 0 0 2 6 】

他のバリエーションにおいて、化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、インスリンが挙げられる。

【 0 0 2 7 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、一つ以上の GLP - 1 作動薬（例えば、エクステンダチド (extendatide) が挙げられる）であってもよい。

【 0 0 2 8 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、一つ以上の GLP - 2 作動薬（例えば、ヒト組み換え GLP - 2 が挙げられる）であってもよい。

【 0 0 2 9 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、一つ以上の抗糖尿病性 D - フェニルアラニン誘導体であってもよい。

【 0 0 3 0 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、レパグリニド、ミチグリニドおよびナテグリニドから成る群より選ばれてもよい。一つのバリエーションにおいて、化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、ミチグリニドカルシウム塩水和物が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、一つ以上のアルファ - グルコシダーゼ阻害剤であってもよい。

【 0 0 3 2 】

化合物 I と組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから成る群より選ばれてもよい。一つのバリエーションにおいて、化合物 I と組み合わせて投与され

10

20

30

40

50

る一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、ボグリボースが挙げらる。他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるボグリボースは、0.1から1mgの間の1日用量で投与される。

【0033】

化合物Iと組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含むロシグリタゾンであってもよい。一つのバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるロシグリタゾンは、ロシグリタゾン マレイン酸塩を包含する。

【0034】

化合物Iと組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、テサグリタザール、ムラグリタザールまたはナベグリタザールであってもよい。

【0035】

化合物Iと組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含むピオグリタゾンであってもよい。一つのバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、ピオグリタゾンHCl塩を包含する。他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、7.5から60mgの間の1日用量で投与される。更なる他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、15から45mgの間の1日用量で投与される。

【0036】

化合物Iと組み合わせて投与される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、メトホルミンおよびピオグリタゾンを包含してもよい。一つのバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、一つ以上のその医薬上許容され得る塩を包含する。他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、ピオグリタゾンHCl塩を包含する。更なる他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、7.5から60mgの間の1日用量で投与される。なお一層のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、15から45mgの間の1日用量で投与される。上記のそれぞれの変形の他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、一つ以上のその医薬上許容され得る塩を包含する。一つの特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、メトホルミンHCl塩を包含する。他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、125から2550mgの間の1日用量で投与される。更なる他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、250から2550mgの間の1日用量で投与される。

【0037】

上記の態様およびその変化のそれぞれについて、化合物Iは、遊離の塩基としてまたはその医薬上許容され得る塩として投与されてよい。特有のバリエーションにおいて、化合物Iは、化合物Iの安息香酸塩またはトルエンシルホン酸塩あるいは塩酸塩として投与される。

【0038】

医薬組成物も提供される。

【0039】

一つの態様において、単一剤形に処方される医薬組成物を提供し、そのような単一剤形は、5mg/日から250mg/日の間の化合物I、随意に10mgから200mgの間の化合物I、随意に10mgから150mgの間の化合物I、さらに随意に10mgから100mgの間の化合物Iを包含する。特有のバリエーションにおいて、医薬組成物は、10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mgまたは100mgの化合物Iを含有する。

【0040】

他の態様において、単一剤形において、化合物Iおよび化合物I以外の一つ以上の抗糖

10

20

30

40

50

尿病性化合物を含有する医薬組成物を提供する。随意に、化合物 I は、単一剤形において、5 mg / 日から 250 mg / 日の間の化合物 I、随意に 10 mg から 200 mg の化合物 I、随意に 10 mg から 150 mg の化合物 I、さらに随意に 10 mg から 100 mg の化合物 I の投与量で存在する。特有のバリエーションにおいて、医薬組成物は、10 mg、12.5 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg または 100 mg の化合物 I を含有する。

【0041】

化合物 I と化合物 I 以外の一つ以上の抗糖尿病性化合物との組み合わせは、1) 化合物 I および / または抗糖尿病性化合物の治療効果の増強、2) 化合物 I および / または抗糖尿病性化合物の副作用の低減、ならびに 3) 化合物 I および / または抗糖尿病性化合物の

10

【0042】

上記の態様に従って、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、インスリンシグナル経路モジュレーター、無調節な肝臓でのグルコースの生産に影響する化合物、インスリン感受性エンハンサー、およびインスリン分泌エンハンサーから成る群より選ばれてもよい。

【0043】

同様に上記の態様に従って、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、グルタミン - フルクトース - 6 - ホスフェート アミドトランスフェラーゼ阻害剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、フルクトース - 1, 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、胃内容排出の阻害剤、グルコキナーゼ活性剤、GLP - 1 受容体作動薬、GLP - 2 受容体作動薬、UCP モジュレーター、RXR モジュレーター、GSK - 3 阻害剤、PPAR モジュレーター、メトホルミン、インスリン、および α_2 - アドレナリン拮抗薬から成る群より選ばれてもよい。

20

【0044】

同様に上記の態様に従って、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、GSK - 3 阻害剤、レチノイド X 受容体作動薬、ベータ - 3 AR 作動薬、UCP モジュレーター、抗糖尿病性チアゾリジンジオン、非グリタゾン型 PPAR ガンマ作動薬、デュアル PPAR ガンマ / PPAR アルファ作動薬、抗糖尿病性バナジウム含有化合物およびビグアニドから成る群より選ばれてもよい。

30

【0045】

同様に上記の態様に従って、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、(S) - ((3, 4 - ジヒドロ - 2 - (フェニル - メチル) - 2H - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル)メチル - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - (3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 1 - オキソ - プロピル) - フェニル] - メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - (1 - メチル - シクロヘキシル)メトキシ] - フェニル]メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - (2 - (1 - インドリル)エトキシ)フェニル]メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル(oxazoly)) - エトキシ]ベンジル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - (2 - ナフチルスルホニル) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、ビス{4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) - メチル]フェニル}メタン、5 - {[4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 2 - ヒドロキシエトキシ] - ベンジル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [4 - (1 - フェニル - 1 - シクロプロパンカルボニルアミノ) - ベンジル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - (2 - (2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル)エトキシ)フェニルメチル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロ - フェニル)] - 2 - - プロピニル] - 5

40

50

- フェニルスルホニル)チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロフェニル)] - 2 - プロピニル] - 5 - (4 - フルオロフェニル - スルホニル)チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - { [4 - (2 - (メチル - 2 - ピリジニル - アミノ) - エトキシ)フェニル]メチル } - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - { [4 - (2 - (5 - エチル - 2 - ピリジニル)エトキシ)フェニル] - メチル } - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - { [4 - (3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル)メトキシ) - フェニル] - メチル) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [6 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ナフタレン - 2 - イルメチル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - ([2 - (2 - ナフチル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - メチル }チアゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび5 - (2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ - N - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル)ベンズアミドから成る群より選ばれるチアゾリジンジオンであってよい。

10

【 0 0 4 6 】

一つのバリエーションにおいて、医薬組成物中に包含される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、メトホルミンが挙げられる。一つの特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、一つ以上のその医薬上許容され得る塩を包含する。他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、メトホルミン HCl 塩を包含する。更なる他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、125 から 2550 mg の間の 1 日用量で投与される。なお一層のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、250 から 2550 mg の間の 1 日用量で投与される。

20

【 0 0 4 7 】

他のバリエーションにおいて、一つ以上の抗糖尿病性化合物は、一つ以上のスルホニルウレア誘導体を含む医薬組成物中に含有される。

【 0 0 4 8 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピザイド、カルブタミド、グリクイドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドおよびグリクラジドから成る群より選ばれる抗糖尿病性化合物が挙げられる。一つのバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、グリメピリドが挙げられる。

30

【 0 0 4 9 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、インクレチンホルモンもしくはその模倣体、ベータ - 細胞イミダゾリン受容体拮抗薬、および速効型インスリン分泌促進剤から成る群より選ばれる抗糖尿病性化合物が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、インスリンが挙げられる。

40

【 0 0 5 1 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、一つ以上の GLP - 1 作動薬が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、ヒト組み換え型の GLP - 2 を含む、一つ以上の GLP - 2 作動薬が挙げられる。

【 0 0 5 3 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、一つ以上の抗糖尿病性 D - フェニルアラニン誘導体が挙げられる。

50

【 0 0 5 4 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、レパグリニド、ミチグリニド、およびナテグリニドから成る群より選ばれる抗糖尿病性化合物が挙げられる。一つのバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、ミチグリニドカルシウム塩水和物が挙げられる。

【 0 0 5 5 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、一つ以上のアルファ - グルコシダーゼ阻害剤が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから成る群より選ばれる抗糖尿病性化合物が挙げられる。一つのバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、ボグリボースが挙げられる。他のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるボグリボースは、0 . 1 から 1 m g の間の 1 日用量で投与される。

【 0 0 5 7 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、ロシグリタゾンが挙げられる。一つのバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるロシグリタゾンは、ロシグリタゾン マレイン酸塩を包含する。

【 0 0 5 8 】

医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、テサグリタザール、ムラグリタザールまたはナベグリタザールであってもよい。

【 0 0 5 9 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、ピオグリタゾンが挙げられる。一つの特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、ピオグリタゾン H C 1 塩を包含する。他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、7 . 5 から 6 0 m g の間の 1 日用量で投与される。更なる他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、1 5 から 4 5 m g の間の 1 日用量で投与される。

【 0 0 6 0 】

他のバリエーションにおいて、医薬組成物中に含有される一つ以上の抗糖尿病性化合物としては、メトホルミンおよびピオグリタゾンが挙げられる。一つの特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、一つ以上のその医薬上許容され得る塩を包含する。他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、ピオグリタゾン H C 1 塩を包含する。更なる他の特有のバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、7 . 5 から 6 0 m g の間の 1 日用量で投与される。更なる他の特有なバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるピオグリタゾンは、1 5 から 4 5 m g の間の 1 日用量で投与される。上記の変化のそれぞれの更なるバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、一つ以上のその医薬上許容され得る塩を包含する。その上更なるバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、メトホルミン H C 1 塩を包含する。その上更なるバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、1 2 5 から 2 5 5 0 m g の間の 1 日用量で投与される。その上更なるバリエーションにおいて、この組み合わせにおけるメトホルミンは、2 5 0 から 2 5 5 0 m g の間の 1 日用量で投与される。

【 0 0 6 1 】

医薬組成物に関する上記の態様およびその変化のそれぞれについて、化合物 I は、遊離

10

20

30

40

50

の塩基として、またはその医薬上許容され得る塩として投与されてよい。特有のバリエーションにおいて、化合物Ⅰは、化合物Ⅰの安息香酸塩またはトルエンスルホン酸塩あるいは塩酸塩として投与される。

【0062】

医薬組成物に関する上記の態様およびその変化のそれぞれについて同様に、医薬組成物は、経口投与に適合した単一剤形、随意に経口投与に適合した固形製剤、さらに随意に経口投与に適合した錠剤またはカプセルであってもよい。製剤処方 (pharmaceutical formulation) は、経口投与に適合した徐放性製剤 (extended release formulation) であってもよい。

【0063】

10

医薬組成物に関する上記の態様およびその変化のそれぞれについて同様に、医薬組成物は、糖尿病、さらにより具体的には、2型糖尿病、糖尿病性脂質代謝異常、耐糖能異常 (IGT)、空腹時血糖異常 (IFG)、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節、肥満、糖尿病に関連する合併症 (糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症および腎臓疾患が挙げられる)、脂質異常症 (高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL症および食後の脂質異常症が挙げられる)、動脈硬化症、高血圧、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳卒中および代謝症候群のような、DPP-Ⅳに介在される病態を予防または治療するために用いられてよい。

【0064】

本発明による複数回分の医薬組成物を包含するキットも提供される。

20

【0065】

一つのバリエーションにおいて、キットは、医薬組成物が投与されるべき病状の表示、医薬組成物の保管情報、用量情報および医薬組成物の投与方法に関する指示から成る群より選ばれる一つ以上の情報の形態を包含する指示をさらに包含する。

【0066】

本発明による複数回分の医薬組成物を包含する製造品も提供される。一つのバリエーションにおいて、製造品は、複数回分の医薬組成物を保管する容器のような包装材料ならびに、あるいは化合物Ⅰが投与されるべき病状、保管情報、用量情報および/または組成物の投与方法に関する指示から成る群の一つ以上の要素を示すラベルをさらに包含する。

【0067】

30

上記の態様の全てに関して、当該方法が、患者への他の医薬上の活性物質の投与を含むことで特定されたものを越えたさらなる作用 (actions) を包含してよいという意味において、態様は、オープンエンド (open ended) として解釈されるべきである。同様に、特に定めのない限り、医薬組成物、キットおよび製造品としては、他の医薬上の活性物質を含む他の物質をさらに挙げられてよい。

【0068】

定義

【0069】

特に言及しない限り、明細書および請求項中で使用される次の用語は、本出願の目的で次の意味を有する。

40

【0070】

「疾患」としては、具体的に動物またはその一部のどのような不健全な状態含み、さらに、その動物に適用される医学的または獣医学的治療により引き起こされるか、または付随しうる不健全な状態、即ち、そのような治療の「副作用」が挙げられる。

【0071】

「医薬上許容され得る」とは、一般に安全で無毒性であり、そして生物学的にもそれ以外にも望ましくないことはない医薬組成物の調製に有用であることを意味し、獣医学的用途と同様にヒトの医薬的用途のために許容され得ることを含む。

【0072】

「医薬上許容され得る塩」とは、上記に定義した、医薬上許容され得る、望ましい医薬

50

上の活性を有する塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸と、あるいは、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、*o* - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシアタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p* - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、*p* - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ[2 . 2 . 2] オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4' - メチレンビス(3 - ヒドロキシ - 2 - エン - 1 - カルボン酸)、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三 (tertiary) プチル酢酸、ラウリルスルホン酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸と形成される酸付加塩が挙げられるが、限定されない。

10

【 0 0 7 3 】

医薬上許容され得る塩としては、存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応できる場合に形成され得る、塩基付加塩も挙げられるが、限定されない。許容され得る無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが挙げられるが、限定されない。許容され得る有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、*N* - メチルグルカミンなどが挙げられるが、限定されない。

20

【 0 0 7 4 】

「治療的に有効量」は、疾患を治療するために動物に投与するとき、疾患の治療の效果に十分である化合物の量を意味する。

【 0 0 7 5 】

「治療 (Treatment) 」または「治療する (treating) 」としては、どのような治療的に有効量の化合物の投与も意味し、：

(1) 疾患に罹りやすい可能性があるが、疾患の病理又は症候をまだ経験していない又は示していない動物における、疾患の発症の予防

(2) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物における、疾患の阻害 (即ち、病理及び / 又は症候のさらなる進行の停止)、あるいは

30

(3) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物における、疾患の改善 (すなわち、病理及び / 又は症候の反転)

が挙げられる。

【 0 0 7 6 】

発明の詳細な説明

【 0 0 7 7 】

1, 2 - [[6 - [(3 R) - 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 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - ベンゾニトリルおよびその組成物

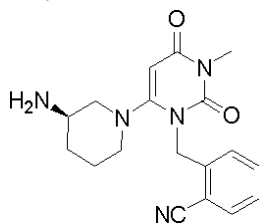
【 0 0 7 8 】

40

本発明は、その構造が以下に提供される 2 - [[6 - [(3 R) - 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 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - ベンゾニトリル (本明細書中「化合物 I」と呼ぶ) の投与に広く関連する。

【 0 0 7 9 】

【化 1】



【 0 0 8 0 】

実施例 1 は、化合物 I を合成する一つの方法を記載する。化合物 I を合成する他の方法は、当業者に理解されるであろうように用いられてよいことを特に言及する。

10

【 0 0 8 1 】

化合物 I は、その遊離の塩基の形態で投与されてよく、塩、水和物およびイン・ビボで化合物 I の遊離の塩基の形態へと変換されるプロドラッグの形態で投与されてもよい。例えば、当業界においてよく知られている手順に従って種々の有機および無機の酸および塩基から導かれる医薬上許容され得る塩として化合物 I を投与することは、本発明の範囲内である。特に定めのない限り、本明細書中、化合物 I は、化合物 I の塩、水和物およびプロドラッグを網羅することを意図する。

【 0 0 8 2 】

化合物 I の医薬上許容され得る塩は、好ましくは、化合物 I の遊離の塩の形態と比較して改善された薬物動態特性を与える。医薬上許容され得る塩は、以前は有していなかった化合物 I の望ましい薬物動態学的特性を、初期的に与えてもよく、さらに身体内における治療活性に関して、該化合物の薬力学に積極的な影響を与えさえしてもよい。

20

【 0 0 8 3 】

化合物 I の塩、水和物およびプロドラッグの特有の例としては、無機または有機酸で形成される塩形態、例、ハロゲン化水素酸塩 (hydrohalides) (例、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩)、他の鉱酸と対応する塩 (例、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩など)、アルキルおよびモノアリアルスルホン酸塩 (例、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸) ならびに他の有機酸と対応する塩 (例、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩) が挙げられるが、限定されない。さらなる酸付加塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物塩、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸 (粘液酸由来)、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタオエート (glucoheptaate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、イソ - 酪酸塩、乳酸塩、ラクチン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩およびフタル酸塩が挙げられるが、限定されない。

30

40

【 0 0 8 4 】

一つのバリエーションにおいて、化合物 I は、化合物 I の安息香酸塩、トルエンスルホン酸塩または塩酸塩の形態として投与される。実施例 1 は、化合物 I の安息香酸塩、トルエンスルホン酸塩および塩酸塩の形態の調製を記載する。

【 0 0 8 5 】

2. 化合物 I の投与および使用

【 0 0 8 6 】

本発明は、患者に 5 mg / 日から 250 mg / 日の間の化合物 I、随意に 10 mg から

50

200mgの間の化合物I、随意に10mgから150mgの間の化合物I、さらに随意に10mgから100mgの間の化合物I（それぞれの例において化合物Iの遊離の塩基の形態の分子量に基づく）の1日用量で、化合物Iを患者に投与する方法に広く関連する。使用されてよい具体的な投与量としては、1日当たり10mg、12.5mg、20mg、25mg、50mg、75mgおよび100mgの化合物Iが挙げられるが、限定されない。他に特に述べない限り、化合物Iはその遊離の塩の形態でまたは医薬上許容され得る塩として投与されてよいことを特に言及する。しかしながら、投与量および用量域は、本明細書中では常に化合物Iの遊離の塩基の形態の分子量に基づく。

【0087】

化合物Iは、どのような投与の経路によっても投与されてよい。しかしながら、特有の態様において、本発明の方法は、化合物Iを経口で投与することで実施される。この様式の投与は、簡易でかつ患者によって自己投与され得る点で有利である。

10

【0088】

化合物Iは、1日当たり一回以上投与されてよい。しかしながら、本発明の利点は、化合物Iは、本明細書に記載の用量水準で1日1回有効に投与されることができ、また単一剤形として1日1回投与されてもよいことである。本明細書に記載の用量水準で1日1回かつ経口で化合物Iを投与できることにより、患者にとって化合物Iを自己投与することが容易であり、それにより、DPP-IV活性のイン・ビボ阻害を必要とする患者の間の服薬コンプライアンス（compliance of usage）を改善する。

【0089】

20

有利なことに、化合物Iは、長期の連続使用に適しており、長期間患者に投与されてよい。従って、化合物Iは、少なくとも1ヶ月の期間、随意に少なくとも3ヶ月間、さらに必要ならば、随意に患者の疾患特性の継続期間、毎日（随意に1日1回）投与される方法が行われてよい。長時間活性を有する化合物IのDPP-IV阻害的な作用のため、服薬の統制（dosing regiment）は、1日1回より低頻度で行われてよいことが想定される。

【0090】

有利なことに、化合物Iは、1日の間いつでも投与されてよい。随意に、化合物Iは、毎日1日1回投与され、投与は朝に食事の前である。化合物Iは、血糖値（blood glucose level）が100mg/dlを超えた値に達したとき、インスリン分泌を促進するために、血糖値の上昇が食後に起こる前に、化合物Iが体循環にある状態にすることは、有益であり得る。

30

【0091】

化合物Iは、イン・ビボDPP-IV活性の減弱でもたらされる治療過程で利益を得るどのような患者にも投与されてよい。化合物Iの投与が25mg/日、100mg/日および400mg/日の用量水準での14日後の患者の血漿DPP-IV活性について有する観測される効果を、図面1は図示し、かつ実施例3は記載する。

【0092】

図面4に示されたデータから分かるように、本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与により、化合物Iを患者の血漿DPP-IV活性を60%より大きく、随意に70%より大きく、さらに随意に80%より大きく減少することが望ましい病状に関連して有効に使用することができる。具体的には、少なくとも25mgの化合物Iが投与されるとき、投与後、少なくとも最低6時間、12時間、18時間および24時間の期間でも患者の血漿DPP-IV活性が基準と比較して60%より大きく引き下げられ得る。

40

【0093】

化合物Iの投与の特有な適用の例としては、DPP-IVに介在される病態、特に糖尿病、さらにより具体的には、2型糖尿病、糖尿病性脂質代謝異常、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節、肥満および糖尿病に関連する合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、炎症性腸疾患、クローン病、化学療法により誘発された腸炎、口腔粘膜炎症、短腸症候群および腎臓疾患が挙げられる）の、予防、進行の遅延、および/または治療が挙げられるが、限定されない。DPP

50

- I Vに介在される病態としては、さらに、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL症および食後の脂質異常症のような脂質異常症、動脈硬化症、高血圧、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳卒中ならびに代謝症候群が挙げられる。

【0094】

少なくとも30日の最小限の治療(minimum treatment)後のI型またはII型糖尿病患者への化合物Iの投与は、一つ以上の心臓血管測定値(cardiovascular measurement)を改善するであろうと信じられる。改善されてよい心臓測定値(cardiac measurement)の例としては、平均最高血圧の低下、HDLコレステロールの増加、LDL/HDL比の改善およびトリグリセリドの減少が挙げられるが、限定されない。

【0095】

少なくとも30日の最小限の治療に従うI型またはII型糖尿病患者への一つ以上の抗糖尿病性化合物との組み合わせた化合物Iの投与は、一つ以上の心臓血管測定値を改善するであろうと信じられる。改善されてよい心臓測定値の例としては、平均最高血圧の低下、HDLコレステロールの増加、LDL/HDL比の改善およびトリグリセリドの減少が挙げられるが、限定されない。

【0096】

一つのバリエーションにおいて、化合物Iは、2型糖尿病の患者に投与される。化合物Iを摂取した患者は、末梢のインスリン感受性組織/器官でのインスリン抵抗性が強まった患者よりも、膵島からのインスリン分泌の機能不全をも有し得る。

【0097】

有利なことに、本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与は、前糖尿病(prediabetes)である患者を治療するために使用されてもよい。前糖尿病である患者における化合物Iの投与は、その患者のII型糖尿病の進行を遅らせるための役割を果たすと信じられている。血中グルコースの持続的増加は、膵島機能の感受性を減らし、インスリン分泌を悪くする。サイクリックAMP値およびベータ細胞でのカルシウム動態の改善により、細胞は、損傷した細胞成分を修復する遺伝子を活性化し、グルコース毒性に攻撃されにくくする。

【0098】

本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与は、イン・ビボでの様々な望ましい生物学的効果を有することが期待される。例えば、本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与は、プラセボ対照と比較して、患者の血糖値を低下する。そのような食後の血糖値の減少は、糖尿病患者が低グルコース値を保つことを補助する。

【0099】

本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与は、患者のインスリン値またはインスリン感受性を増加させる効果を有することも期待される。インスリンは筋肉、脂肪、および他の器官へのグルコースの進入を促進する。細胞がグルコースを取り入れる機序は、インスリン受容体の刺激を通じ促進された拡散である。C-ペプチドおよびインスリンは、プロインスリン(インスリンへの不活性な前駆体)の活性化および切断により作り出されるタンパク鎖である。C-ペプチドおよびインスリンは、膵臓のベータ細胞中で作り出され、貯蔵される。インスリンが血流に放出されるとき、当量のC-ペプチドも放出される。このことがC-ペプチドをインスリン生産のマーカーとして有用なものとする。本発明による化合物Iの投与は、患者のC-ペプチド値を増加させると期待される。

【0100】

本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与は、化合物Iでの長期間の治療後、プラセボ対照と比較したときに患者のヘモグロビンA1c値を0.5%より大きくまで減少する効果を有することも期待される。Hb-A1c値は、赤血球の寿命にわたって、血中でのグルコースの濃度に正比例することが知られている。Hb-A1cは、それ故、最近の前90日、偏って最も最近の30日にわたる患者の血糖値の表示を与える。観測される患者のヘモグロビンA1c値の減少は、それ故、本明細書に記載の用量水準での1日1回の化合物Iの投与の結果として持続した患者の血糖値の減少を立証する。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

3 . 化合物 I を含む併用療法

【 0 1 0 2 】

本発明は、一つ以上の他の抗糖尿病性化合物と組み合わせた化合物 I の使用にも関連する。そのような他の抗糖尿病性化合物の例としては、インスリンシグナル経路モジュレーター（タンパク質チロシンホスファターゼ（PTPase）阻害剤、およびグルタミンフルクトース - 6 - ホスフェート アミドトランスフェラーゼ（GFAT）阻害剤）、無調節な肝臓でのグルコースの生産に影響する化合物（グルコース - 6 - ホスファターゼ（G6Pase）阻害剤、フルクトース - 1 , 6 - ビスホスファターゼ（F - 1 , 6 - B P a s e ）阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ（GP）阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）阻害剤）、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ（PDHK）阻害剤、インスリン感受性エンハンサー（インスリン増感剤）、インスリン分泌エンハンサー（インスリン分泌促進剤）、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、胃内容排出の阻害剤、グルコキナーゼ活性剤、GLP - 1 受容体作動薬、GLP - 2 受容体作動薬、UCPモジュレーター、RXRモジュレーター、GSK - 3 阻害剤、PPARモジュレーター、メトホルミン、インスリン、および α_2 - アドレナリン拮抗薬が挙げられるが、限定されない。化合物 I は、単回投与と同時に、別々の投与として同時に、あるいは、連続して（即ち、他を投与する前または後に投与する）、そのような少なくとも一つの他の抗糖尿病化合物と共に投与されてよい。

【 0 1 0 3 】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいPTPase阻害剤の例としては、米国特許番号6 , 0 5 7 , 3 1 6、6 , 0 0 1 , 8 6 7、およびPCT公開番号WO99 / 5 8 5 1 8、WO99 / 5 8 5 2 2、WO99 / 4 6 2 6 8、WO99 / 4 6 2 6 7、WO99 / 4 6 2 4 4、WO99 / 4 6 2 3 7、WO99 / 4 6 2 3 6、およびWO99 / 1 5 5 2 9に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【 0 1 0 4 】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいGFAT阻害剤の例としては、Mol . Cell . Endocrinol . 1 9 9 7 , 1 3 5 (1) , 6 7 - 7 7に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【 0 1 0 5 】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいG6Pase阻害剤の例としては、PCT公開番号WO00 / 1 4 0 9 0、WO99 / 4 0 0 6 2およびWO98 / 4 0 3 8 5、欧州特許公報番号EP682024およびDiabetes 1 9 9 8 , 4 7 , 1 6 3 0 - 1 6 3 6に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【 0 1 0 6 】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいF - 1 , 6 - B P a s e 阻害剤の例としては、PCT公開番号WO00 / 1 4 0 9 5、WO99 / 4 7 5 4 9、WO98 / 3 9 3 4 4、WO98 / 3 9 3 4 3およびWO98 / 3 9 3 4 2に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【 0 1 0 7 】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいGP阻害剤の例としては、米国特許番号5 , 9 9 8 , 4 6 3、PCT公開番号WO99 / 2 6 6 5 9、WO97 / 3 1 9 0 1、WO96 / 3 9 3 8 4およびWO9639385ならびに欧州特許公報番号EP978279およびEP846464に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【 0 1 0 8 】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいグルカゴン受容体拮抗薬の例としては、米国特許番号5 , 8 8 0 , 1 3 9および5 , 7 7 6 , 9 5 4、PCT公開番号WO99 / 0 1 4 2 3、WO98 / 2 2 1 0 9、WO98 / 2 2 1 0 8、WO98 / 2 1 9 5 7、WO97 / 1 6 4 4 2およびWO98 / 0 4 5 2 8に記載のもの、ならびにBioorg Med . Chem . Lett 1 9 9 2 , 2 , 9 1 5 - 9 1 8、J . Med . Chem . 1 9 9

10

20

30

40

50

8, 41, 5150 - 5157、および J. Biol. Chem. 1999, 274; 8694 - 8697 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【0109】

化合物 I と組み合わせて使用されてよい PEPCK 阻害剤の例としては、米国特許番号 6,030,837 および Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283 - 99 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【0110】

化合物 I と組み合わせて使用されてよい PDHK 阻害剤の例としては、J. Med. Chem. 42 (1999) 2741 - 2746 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

10

【0111】

化合物 I と組み合わせて使用されてよいインスリン感受性エンハンサーの例としては、GSK-3 阻害剤、レチノイド X 受容体 (RXR) 作動薬、ベータ-3 AR 作動薬、UCP モジュレーター、抗糖尿病性チアゾリジンジオン (グリタゾン)、非グリタゾン型 PPAR ガンマ作動薬、デュアル PPAR ガンマ / PPAR アルファ作動薬、抗糖尿病性バナジウム含有化合物およびメトホルミンのようなビグアニドが挙げられるが、限定されない。

【0112】

GSK-3 阻害剤の例としては、PCT 公開番号 WO 00 / 21927 および WO 97 / 41854 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

20

【0113】

RXR モジュレーターの例としては、米国特許番号 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429 および 5,506,102 ならびに PCT 公開番号 WO 89 / 05355、WO 91 / 06677、WO 92 / 05447、WO 93 / 11235、WO 95 / 18380、WO 94 / 23068、および WO 93 / 23431 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【0114】

ベータ-3 AR 作動薬の例としては、CL-316,243 (Lederle Laboratories) ならびに、米国特許番号 5,705,515 ならびに PCT 公開番号 WO 99 / 29672、WO 98 / 32753、WO 98 / 20005、WO 98 / 09625、WO 97 / 46556、および WO 97 / 37646 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

30

【0115】

UCP モジュレーターの例としては、UCP-1、UCP-2 および UCP-3 の作動薬が挙げられる。UCP モジュレーターの例としては、Vidal-Puig et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 235 (1) pp. 79-82 (1997) に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【0116】

抗糖尿病性の PPAR 調節チアゾリジンジオン (グリタゾン) の例としては、(S) - ((3,4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)メチル-チアゾリジン-2,4-ジオン (エングリタゾン)、5-{[4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソ-プロピル)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン (ダルグリタゾン)、5-{[4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ]-フェニル}メチル-チアゾリジン-2,4-ジオン (シグリタゾン)、5-{[4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン (DRF 2189)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル(oxazoly))-エトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン (BM-13.1246)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2,4-ジオン (AY-31637)、ビス{4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)-メチル]フェニル}メタン (YM268)、5-{4-[2-(5

40

50

- メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) - 2 - ヒドロキシエトキシ] - ベンジル} - - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (AD - 5075)、5 - [4 - (1 - フェニル - 1 - シクロプロパンカルボニルアミノ) - ベンジル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (DN - 108) 5 - {[4 - (2 - (2, 3 - ジヒドロインドール - 1 - イル) エトキシ) フェニルメチル) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロ - フェニル)] - 2 - - プロピニル] - 5 - フェニルスルホニル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - [3 - (4 - クロロフェニル)] - - 2 - プロピニル] - 5 - (4 - フルオロフェニル - スルホニル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、5 - {[4 - (2 - (メチル - 2 - ピリジニル - アミノ) - エトキシ) フェニル] メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (ロシグリタゾン)、5 - {[4 - (2 - (5 - エチル - 2 - ピリジニル) エトキシ) フェニル] - メチル} - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (ピオグリタゾン、ACTOSTMの商標で市販)、5 - [6 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ナフタレン - 2 - イルメチル] - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (MCC555)、5 - ([2 - (2 - ナフチル) - ベンゾオキサゾール - 5 - イル] - メチル} チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (T - 174)、エダグリタゾン (BM - 13 - 1258)、リボグリタゾン (CS - 011)、および 5 - (2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ - N - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) ベンズアミド (KRP297) が挙げられるが、限定されない。

【0117】

非グリタゾン型 PPAR ガンマ作動薬の例としては、GI - 262570、レグリキサン (JTT501)、および FK - 614 のような N - (2 - ベンゾイルフェニル) - L - チロシン類縁体ならびにメタグリダセン (MBX - 102) が挙げられるが、限定されない。

【0118】

デュアル PPAR ガンマ / PPAR アルファ作動薬の例としては、オメガ - [(オキソキナゾリニルアルコキシ) フェニル] アルカノエートおよびその類縁体 (PCT 公開番号 WO99/08501 および Diabetes 2000, 49(5) 759 - 767 に記載のものが挙げられる)、テサグリタザール、ムラグリタザールおよびナベグリタザールが挙げられるが、限定されない。

【0119】

抗糖尿病性バナジウム含有化合物の例としては、米国特許番号 5,866,563 に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【0120】

メトホルミン (ジメチルジグアニド) およびその塩酸塩は、GLUCOPHAGETM の商標で市販されている。

【0121】

インスリン分泌エンハンサーの例としては、グルカゴン受容体拮抗薬 (上記に記載の通り)、スルホニルウレア誘導体、インクレチンホルモンもしくはその模倣体、特に、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) または GLP - 1 作動薬、ベータ - 細胞イミダゾリン受容体拮抗薬、および速効型インスリン分泌促進剤 (例、抗糖尿病性フェニル酢酸誘導体、抗糖尿病性 D - フェニルアラニン誘導体、ミチグリニド) ならびにその医薬上許容され得る塩が挙げられるが限定されない。

【0122】

スルホニルウレア誘導体の例としては、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピザイド、カルブタミド、グリクイドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドおよびグリクラジドが挙げられるが、限定されない。トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリボルヌリド、グリクイドン、グリソキセピドおよびグリメピリドを、それぞれ、RASTINON HOECHSTTM、AZUGLUCONTM、DIAMICRONTM、GLUBORIDTM、GLURENOR

10

20

30

40

50

M^{T M}、PRO-DIABAN^{T M}およびAMARYL^{T M}の商標で市販されている形態で投与することができる。

【0123】

GLP-1作動薬の例としては、米国特許番号5,120,712、5,118,666および5,512,549ならびにPCT公開番号WO91/11457に記載のものが挙げられるが、限定されない。とりわけ、GLP-1作動薬としては、Arg³⁶のカルボキシ末端アミド官能基が、GLP-1(7-36)NH₂分子の37位(37th position)においてGlyで置換されているGLP-1(7-37)のような化合物ならびにその変異体および類縁体(GLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、アセチルLYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)、ならびに、とりわけ、GLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、GLP-1(7-37)および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1が挙げられる)が挙げられる。

【0124】

GLP-1作動薬の一つの特有の例は、39-アミノ酸ペプチドアミドのエクステンダチド(extendatide)であって、BYETTA^{T M}の商標で市販されている。エクセナチドは、実験式C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀Sおよび4186.6ダルトンの分子量を有する。エクセナチドのアミノ酸配列は、以下の通りである。H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

【0125】

グルカゴン様ペプチド-2(GLP-2)またはGLP-2作動薬の例としては、米国特許番号7,056,886およびPCT公開番号WO00/53208、WO01/49314およびWO03/099854に記載のものが挙げられるが、限定されない。GLP-2作動薬の一つの特有の例は、39-アミノ酸ペプチドアミドのTEDUGLUTIDE^{T M}(NPS Pharmaceuticals, Inc.)である。

【0126】

ベータ-細胞イミダゾリン受容体拮抗薬の例としては、PCT公開番号WO00/78726およびJ. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89に記載のものが挙げられるが、限定されない。

【0127】

抗糖尿病性フェニル酢酸誘導体の例は、レパグリニドおよびその医薬上許容され得る塩である。

【0128】

抗糖尿病性D-フェニルアラニン誘導体の例としては、ナテグリニド(N-[(トランス4-イソプロピルシクロヘキシル)-カルボニル]-D-フェニルアラニン、EP196222およびEP526171)およびレパグリニド((S)-2-エトキシ-4-{2-[[3-メチル-1-1-[2-(1-ピペリジジニル)フェニル]ブチル]-アミノ]-2-オキシエチル}安息香酸、EP0147850A2およびEP0207331A1)が挙げられるが、限定されない。ナテグリニドとしては、米国特許番号5,488,510および欧州特許公報番号EP0526171B1に記載の特有の結晶形(多形体)が挙げられることを意図する。レパグリニドおよびナテグリニドは、それぞれ、NOVONORM^{T M}およびSTARLIX^{T M}の商標で市販されているような形態で投与されてよい。

【0129】

アルファ-グルコシダーゼ阻害剤の例としては、アカルボース、N-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル)バリオアミン(ボグリボース)および1-デオキシノジリマイシ

ン誘導体 ミグリトールが挙げられるが、限定されない。アカルボースは、4', 6' - ジデオキシ - 4' - [(1S) - (1, 4, 6/5) - 4, 5, 6 - トリヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - シクロ - ヘキセニルアミノ) マルトトリオースである。アカルボースの構造は、O - 4, 6 - ジデオキシ - 4 - { [1S, 4R, 5S, 6S] - 4, 5, 6 - トリヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル] - アミノ) - アルファ - D - グルコピラノシル - (1 - 4) - O - アルファ - D - グルコピラノシル - (1 - 4) - D - グルコピラノースとしても記載される。(米国特許番号 4, 062, 950 および欧州特許公報番号 EP 0 226 121)。アカルボースおよびミグリトールは、それぞれ、GLUCOBAYTM および DIASTABOL 50TM の商標で市販されている形態で投与されてもよい。

10

【0130】

GLP - 1 以外の胃内容排出の阻害剤の例としては、J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85 (3), 1043 - 1048、および Diabetes Care 1998; 21; 897 - 893 に記載のもの、特に、プラムリンチドのようなアミリンおよびその類縁体が挙げられるが、限定されない。アミリンは、Diabetologia 39, 1996, 492 - 499 に記載されている。

【0131】

α_2 - アドレナリン拮抗薬の例としては、Diabetes 36, 1987, 216 - 220 に記載されているミダグリゾールが挙げられるが、限定されない。化合物 I と組み合わせて使用されてよいインスリンとしては、ウシおよびブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤、Escherichia coli もしくは酵母を使用して広く合成されるヒトインスリン製剤、亜鉛インスリン、プロタミン亜鉛インスリン、インスリン (例、INS - 1) のフラグメントもしくは誘導体、ならびに経口インスリン製剤が挙げられるが、限定されない。

20

【0132】

一つの特有の態様において、化合物 I との組み合わせにおいて投与される抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、ナテグリニド、ミチグリニド、レパグリニド、メトホルミン、エクステンダチド (extendatide)、ロシグリタゾン、テサグリタザール、ピオグリタゾン、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピザイド、カルブタミド、グリクイドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドおよびグリクラジドから成る群より選ばれる。

30

【0133】

PTPase 阻害剤、GSK - 3 阻害剤、非低分子模倣 (non-small molecule mimetic) 化合物、GFAT 阻害剤、G6Pase 阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、PEPCK 阻害剤、F - 1, 6 - BPase 阻害剤、GP 阻害剤、RXR モジュレーター、ベータ - 3 AR 作動薬、PDHK 阻害剤、胃内容排出の阻害剤および UCP モジュレーターの調製および製剤の例は、本明細書中に記載の特許、出願および参照文献に開示される。

【0134】

化合物 I との併用療法の場合において、他の抗糖尿病性化合物は、そのような化合物にとって公知の方法で投与されてよい (例、経路および投与形態)。化合物 I および他の抗糖尿病性化合物は、逐次 (即ち、別々の時間に) または一緒に、二つの分離した投与形態で別々に順にか、または、組み合わせた、単一剤形で投与されてよい。一つの特有の態様において、他の抗糖尿病性化合物は、単一の、組み合わされた剤形として化合物 I と投与される。抗糖尿病性化合物の用量は、そのような化合物に臨床的に用いられることが知られている範囲から選ばれてよい。どのような、糖尿病性合併症の治療化合物、抗脂質異常症化合物、抗肥満化合物または抗高血圧化合物も上記の抗糖尿病性化合物と同じ方法で化合物 I と組み合わせて使用することができる。糖尿病性合併症の治療化合物の例としては、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、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT - 112 およびラニレ

40

50

スタット)、神経栄養因子およびそれを増大する化合物(例、NGF、NT-3、BDNFおよびWO 01/14372に記載の神経栄養因子産生・分泌プロモーター(neurotrophin production-secretion promoters)(例、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)、神経再生刺激剤(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリンメシレート)、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ミド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリンおよびピリドキサミン)、活性酸素スカベンジャー(例、チオクト酸)、脳血管拡張薬(例、チアプリドおよびメキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、ならびにアポトーシスシグナル調整キナーゼ-1(ASK-1)阻害剤が挙げられるが、限定されない。抗脂質異常症化合物の例としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチンおよびピタバスタチン)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO 97/10224に記載の化合物(例、N-[[(3R, 5S) -1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェノール)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-イル]アセチル]-ピペリジン-4-酢酸))、フィブラート化合物(ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートおよびクリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブおよびエフルシマイブ)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸剤(例、ニコモールおよびニセリトロール)、イコサペント酸エチル、および植物ステロール(例、ソイステロールおよびg-オリザノール)が挙げられるが、限定されない。抗肥満化合物の例としては、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンタミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス、MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849およびSNAP-7941)、神経ペプチドY拮抗薬(例、CP-422935)、カンナビノイド受容体拮抗薬(SR-141716およびSR-147778)、グレリン拮抗薬、11b-ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤(例、BVT-3498)、隣リパーゼ阻害剤(例、オーリスタットおよびATL-962)、ベータ-3 AR作動薬(例、AJ-9677)、ペプチド性食欲抑制剤(例、レプチンおよびCNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシストキニン作動薬(例、リンチトリプトおよびFPL-15849)、および摂食抑制物質(例、P-57)が挙げられるが、限定されない。抗高血圧化合物の例としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリルおよびデラプリル)、アンジオテンシンII拮抗薬(例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、タソサルタンおよび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-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)、カルシウムチャンネル遮断薬(マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピンおよびエホニジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671およびNIP-121)、およびクロニジンが挙げられる。

【0135】

コード番号、一般または商標名で本明細書中において特定される活性剤の構造は、通常の一覧表の現行版「The Merck Index」から、またはデータベース(例、Patents International(例、IMS World Publications))から取得されてよい。その対応する内容は、本明細書に援用される。どのような当業者も、それらの参照文献に基づいて、活性剤を十分に特定することができ、同様に、製造して、通常の試験モデルで医薬上の適用および特性を、イン・ピトロおよびイン・ビボで試験することができる。

【0136】

4. 化合物Iを包含する組成物

10

20

30

40

50

【 0 1 3 7 】

化合物 I は、様々な投与経路に適合した医薬組成物の中に含有されてよい。例えば、化合物 I は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、腔内、眼内、局所送達経路（例えば、カテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、腹腔内および鞘内から成る群より選ばれる経路により投与されることに適合した医薬組成物の中に包含されてよい。そのように、化合物 I は、様々な医薬上許容され得る組成物中で製剤されてよく、注射形態（例、皮下、静脈内、筋肉内および腹腔内注射）、点滴、外用形態（例、鼻腔用スプレー製剤、経皮製剤、軟膏など）、および坐薬（例、直腸および腔坐薬）が挙げられる。それらの異なった医薬上許容され得る組成物を、医薬業界で通常使用される医薬上許容され得る担体と共に、医薬業界で通常使用される公知技術により製造することができる。

10

【 0 1 3 8 】

本明細書中、特に定めのない限り、化合物 I を包含する組成物は、化合物 I の遊離の塩基の形態、化合物 I の、塩、水和物、およびプロドラッグ、並びに、他の活性成分を含む、その用途で組成物に含まれてよい他の物質を含有することを意図する。用いられてよい化合物 I の特有の塩の形態としては、安息香酸塩、トルエンスルホン酸塩および塩酸塩の形態が挙げられるが、限定されない。

【 0 1 3 9 】

上記に特に言及したように、化合物 I は、患者に 5 m g / 日から 2 5 0 m g / 日の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 2 0 0 m g の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 1 5 0 m g の間の化合物 I、さらに随意に 1 0 m g から 1 0 0 m g の間の化合物 I の 1 日用量で患者に投与されるとき、有効に使用されてよい（それぞれの場合において、化合物 I の遊離の塩基の形態の分子量に基づく）。使用される特有の投与量としては、1 日当たり 1 0 m g、1 2 . 5 m g、2 0 m g、2 5 m g、5 0 m g、7 5 m g および 1 0 0 m g の化合物 I が挙げられるが、限定されない。上記にも特に言及したように、化合物 I が 1 日 1 回投与されることが好ましい。従って、本発明の医薬組成物は、患者に対して 5 m g / 日から 2 5 0 m g / 日の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 2 0 0 m g の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 1 5 0 m g の間の化合物 I、さらに随意に 1 0 m g から 1 0 0 m g の間の化合物 I を含有する、単一剤形の形態でよい。特有の態様において、医薬組成物は、1 0 m g、1 2 . 5 m g、2 0 m g、2 5 m g、5 0 m g、7 5 m g または 1 0 0 m g の化合物 I を含有する。

20

30

【 0 1 4 0 】

上記にも特に言及したように、化合物 I は、経口で投与されたとき、有利に使用される。従って、本発明の組成物は、経口投与に適合してよい。一つのバリエーションにおいて、そのような医薬組成物は、経口投与に適合した固形製剤である。この点において、組成物は、例えば、錠剤またはカプセルの形態でよい。実施例 2 は、経口投与に適合した化合物 I を含有する固形製剤の例を提供する。他のバリエーションにおいて、そのような医薬組成物は、経口投与に適合した液体製剤である。

【 0 1 4 1 】

上記に特に言及したように、化合物 I は、一つ以上の他の抗糖尿病性化合物との組み合わせで有利に使用される。従って、本発明の組成物は、組み合わせられた単一剤形で、一つ以上の他の抗糖尿病性化合物と組み合わせる化合物 I を含有してよい。

40

【 0 1 4 2 】

随意に、一つ以上の他の抗糖尿病性化合物と組み合わせた化合物 I を含有する、そのように組み合わせられた単一剤形は、経口投与に適合しており、随意に固体経口剤である。

【 0 1 4 3 】

一つのバリエーションにおいて、一つ以上の他の抗糖尿病性化合物と組み合わせた化合物 I を含有する、そのように組み合わせられた単一剤形は、患者に 5 m g / 日から 2 5 0 m g / 日の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 2 0 0 m g の間の化合物 I、随意に 1 0 m g から 1 5 0 m g の間の化合物 I、さらに随意に 1 0 m g から 1 0 0 m g の間の化合物 I を

50

含有する。(それぞれの例で化合物 I の遊離の塩基の形態の分子量に基づく)。特有の態様において、一つ以上の他の抗糖尿病性化合物と組み合わせた化合物 I を含有する、そのように組み合わされた単一剤形は、10 mg、12.5 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg、および 100 mg の化合物 I を含有する。

【0144】

どのような抗糖尿病性化合物または抗糖尿病性化合物の組も、化合物 I と組み合わせて、そのように組み合わされた単一剤形を形成してよい。特有の態様において、そのように組み合わされた単一剤形としては、化合物 I およびインスリンシグナル経路モジュレーター(例、タンパク質チロシンホスファターゼ(PTPase)阻害剤およびグルタミン-フルクトース-6-ホスフェート アミドトランスフェラーゼ(GFAT)阻害剤)、無調節な肝臓でのグルコースの生産に影響する化合物(例、グルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)阻害剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(F-1,6-BPase)阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ(GP)阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)阻害剤)、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(PDHK)阻害剤、インスリン感受性エンハンサー(インスリン増感剤)、インスリン分泌エンハンサー(インスリン分泌促進剤)、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、胃内容排出の阻害剤、グルコキナーゼ活性剤、GLP-1受容体作動薬、GLP-2受容体作動薬、UCPモジュレーター、RXRモジュレーター、GSK-3阻害剤、PPARモジュレーター、メトホルミン、インスリン、および α_2 -アドレナリン拮抗薬から成る群の一つ以上の要素が挙げられる。化合物 I は、そのような少なくとも一つの他の抗糖尿病化合物と、単一剤として同時に、別々の剤として同時に、あるいは連続して(即ち、他が投与される前または後に投与される)投与されてよい。

【0145】

一つのバリエーションにおいて、そのように組み合わされた単一剤形は、化合物 I および抗糖尿病性チアゾリジンジオン含有する。このバリエーションにおいて使用されてよいチアゾリジンジオンの特有の例としては、(S)-(3,4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)メチル-チアゾリジン-2,4-ジオン(エングリタゾン)、5-{[4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソ-プロピル)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ダルグリタゾン)、5-{[4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ]-フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(シグリタゾン)、5-{[4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(DRF2189)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル(oxazoly))-エトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(BM-13,1246)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2,4-ジオン(AY-31637)、ビス{4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)-メチル]フェニル}メタン-e(YM268)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-ヒドロキシエトキシ]}ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(AD-5075)、5-[4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)エトキシ)フェニルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロ-フェニル)]-2-プロピニル]-5-フェニルスルホニル}チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2-プロピニル]-5-(4-フルオロフェニル-スルホニル)チアゾリジン-2,4-ジオン、5-{[4-(2-(メチル-2-ピリジニル-アミノ)-エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ロシグリタゾン)、5-{[4-(2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ)フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ピオグリタゾン)、5-[6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ナフタレン-2-イルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(MCC555)、5-{[2-(2-ナフチル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-メチル}チアゾリジン-2

10

20

30

40

50

、4 - ジオン (T - 174)、エダグリタゾン (BM - 13 - 1258)、リボグリタゾン (CS - 011) および 5 - (2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ (met-hoxy) - N - (4 - トリフルオロメチル - ベンジル) ベンズアミド (KR P 297) が挙げられるが、限定されない。

【 0146 】

一つの特有のバリエーションにおいて、そのように組み合わせられた単一剤形でのチアゾリジンジオンは、ACTOSTMの商標で市販されている5 - { [4 - (2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ) フェニル] - メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (ピオグリタゾン) およびその塩酸塩である。

【 0147 】

他の特有のバリエーションにおいて、チアゾリジンジオンは、5 - { [4 - (2 - (メチル - 2 - ピリジニル - アミノ) - エトキシ) フェニル] メチル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (ロシグリタゾン) およびそのマレイン酸塩である。

【 0148 】

他のバリエーションにおいて、そのように組み合わせられた単一剤形は、化合物 I および非グリタゾン型PPARGガンマ作動薬を含有する。

【 0149 】

他のバリエーションにおいて、そのように組み合わせられた単一剤形は、化合物 I およびビグアニドを含有する。このバリエーションにおいて使用されてよいビグアニドの特有の例は、GLUCOPHAGETMの商標で市販されているメトホルミン (ジメチルジグアニド) およびその塩酸塩である。

【 0150 】

他のバリエーションにおいて、そのように組み合わせられた単一剤形は、化合物 I およびスルホニルウレア誘導体を含有する。このバリエーションにおいて使用されてよいスルホニルウレア誘導体の特有の例としては、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピザイド、カルブタミド、グリクイドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドおよびグリクラジドが挙げられるが、限定されない。トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリボルヌリド、グリクイドン、グリソキセピドおよびグリメピリドをそれぞれ、RASTINONTM、HOECHSTTM、AZUGLUCONTTM、DIAMICRONTTM、GLUBORIDTM、GLURENORMTM、PRO-DIABANTMおよびAMARYLTMの商標で市販されているような形態で投与することができる。

【 0151 】

他のバリエーションにおいて、そのように組み合わせられた単一剤形は、化合物 I および抗糖尿病性D - フェニルアラニン誘導体を含有する。このバリエーションにおいて使用されてよい抗糖尿病性D - フェニルアラニン誘導体の特有の例としては、レバグリニドおよびナテグリニドが挙げられるが、限定されず、それぞれ、NOVONORMTMおよびSTARLIXTMの商標で市販されているような形態で投与されてよい。

【 0152 】

他のバリエーションにおいて、そのように組み合わせられた単一剤形は、化合物 I およびアルファ - グルコシダーゼ阻害剤を含有する。このバリエーションにおいて使用されてよいアルファ - グルコシダーゼ阻害剤の特有の例としては、アカルボース、ミグリトールおよびボグリボースが挙げられるが、限定されず、それぞれ、GLUCOBAYTM、DIAS TABOL 50TMおよびBASENTMの商標で市販されているような形態で投与されてよい。

【 0153 】

一つの特有の態様において、そのように組み合わせられた単一剤形で化合物 I と組み合わせて投与される抗糖尿病性化合物は、そのどのような医薬上許容され得る塩も含む、ナテグリニド、ミチグリニド、レバグリニド、メトホルミン、エクステンダチド (extendatid

10

20

30

40

50

e)、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリビザイド、カルブタミド、グリクイドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドおよびグリクラジドから成る群より選ばれる。

【0154】

化合物Iと一つ以上の他の抗糖尿病性化合物との組み合わせを含有する、組み合わせられた単一剤形に関する上記の態様および変化のそれぞれについて、医薬組成物は、経口投与に適合してよく、この点について、錠剤またはカプセルのような固形製剤でよく、あるいは、代わりに経口投与に適合した液体製剤でよい。抗糖尿病性化合物の用量は、そのような化合物に臨床的に用いられることが知られている範囲から選ばれてよい。どのような糖尿病性合併症の治療化合物、抗脂質異常症化合物、抗肥満化合物または抗高血圧化合物も、上記の抗糖尿病性化合物と同じ方法で化合物Iと組み合わせて使用することができる。糖尿病性合併症の治療化合物に例としては、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、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112およびラニレスタット）、神経栄養因子およびそれを増加する化合物（例、NGF、NT-3、BDNFおよびWO01/14372に記載の神経栄養因子産生-分泌プロモーター（例、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）、神経再生刺激剤（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウムプロミド（ALT766）、ALT-711、EXO-226、ピリドリノおよびピリドキサミン）、活性酸素スカベンジャー（例、チオクト酸）、脳血管拡張薬（例、チアブリドおよびメキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、ならびにアボトシスシグナル調整キナーゼ-1（ASK-1）阻害剤が挙げられるが、限定されない。抗脂質異常症化合物の例としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチンおよびピタバスタチン）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、WO97/10224に記載の化合物（例、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェノール)-2-オキシ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾキサゼピン-3-イル]アセチル]-ピペリジン-4-酢酸）、フィブラート化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートおよびクリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブおよびエフルシマイブ）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロブコール、ニコチン酸剤（例、ニコモールおよびニセリトロール）、イコサペント酸エチル、および植物ステロール（例、ソイステロールおよびg-オリザノール）が挙げられるが、限定されない。抗肥満化合物の例としては、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンタミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス、MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849およびSNAP-7941）、神経ペプチドY拮抗薬（例、CP-422935）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716およびSR-147778）、グレリン拮抗薬、11b-ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害剤（例、BVT-3498）、腓リパーゼ阻害剤（例、オーリスタットおよびATL-962）、ベータ-3AR作動薬（例、AJ-9677）、ペプチド性食欲抑制剤（例、レプチンおよびCNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニン作動薬（例、リンチトリプトおよびFPL-15849）、および摂食抑制物質（例、P-57）が挙げられるが、限定されない。抗高血圧化合物の例としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリルおよびデラプリル）、アンジオテンシンII拮抗薬（例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、タソサルタンおよび1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキシ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4

10

20

30

40

50

-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピンおよびエホニジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL0671およびNIP-121)、およびクロニジンが挙げられる。

【0155】

5. 化合物Iを包含するキットおよび製造品

【0156】

本発明は、化合物I(および随意に一つ以上の他の抗糖尿病性化合物)を含有する本発明による医薬組成物を包含するキットにも関連し、そのようなキットは、更に、医薬組成物が投与されるべき病状の表示、医薬組成物の保管情報、用量情報および医薬組成物の投与方法に関する指示から成る群より選ばれる、一つ以上の情報の形態を包含する指示を包含する。キットは、包装材料を包含してもよい。包装材料は、医薬組成物を保管する容器を含んでいてもよい。容器は、医薬組成物が投与されるべき病状、保管情報、用量情報および/または組成物の投与方法に関する指示を示すラベルを含んでいてもよい。キットは、組成物の保管または投与のための追加成分を包含してもよい。キットは、単一または複数の剤形で組成物を含んでいてもよい。

【0157】

一つの態様において、キットにおける医薬組成物は、本発明による複数回分の医薬組成物を含み、そのような医薬組成物は、本明細書に記載の用量域の一つにおける化合物Iを含有する単一剤形である。

【0158】

他の態様において、キットにおける医薬組成物は、本発明による複数回分の医薬組成物を含み、そのような医薬組成物は、化合物Iおよび本明細書に記載の一つ以上の他の抗糖尿病性化合物を含有する単一剤形である。

【0159】

本発明は、化合物I(および随意に一つ以上の他の抗糖尿病性化合物)を含有する本発明による医薬組成物を含む製造品(articles of manufacture)にも関連し、そのような製造品は、包装材料をさらに含む。一つのバリエーションにおいて、包装材料は、組成物を保管する容器を含む。他のバリエーションにおいて、本発明は、容器が、組成物が投与されるべき病状、保管情報、用量情報および/または組成物の投与方法に関する指示から成る群の一つ以上の要素を指示するラベルを含む、製造品を提供する。

【0160】

一つの態様において、製造品における医薬組成物は、本発明による複数回分の医薬組成物を含み、そのような医薬組成物は、本明細書に記載の用量域の一つにおける化合物Iを含有する単一剤形である。

【0161】

他の態様において、製造品における医薬組成物は、本発明による複数回分の医薬組成物を含み、そのような医薬組成物は、化合物Iおよび本明細書に記載の一つ以上の他の抗糖尿病性化合物を含有する単一剤形である。

【0162】

本発明のよるキットおよび製造品に使用される包装材料は、多数の小分けのボトル(divided bottle)または小分けの金属ポケット(divided foil packet)のような小分けの容器を形成してよいことを特に言及する。容器は、医薬上許容され得る物質からつくられる、当業界で知られているどのような通常の形または形態、例えば、紙もしくは段ボールの箱、ガラスもしくはプラスチックのボトルもしくは広口瓶(jar)、再閉可能な袋(re-sealable bag)(例えば、異なった容器へ移すために錠剤の「詰め替え」をするため)または治療計画により個々の用量で包装の外に出すためのプリスター包装であり得る。用いられる容器は、関係する的確な投与形態により異なるであろう。一つより多い容器が単一剤形を市販するための個別包装中に一緒に使用されることがふさわしい。例えば、錠剤は、箱の中に順に収納されたボトルの中に収納されてよい。

【 0 1 6 3 】

本発明によるキットの一つの特有の例は、いわゆるプリスター包装である。プリスター包装は、包装産業においてよく知らされており、医薬品の単位投与形態（錠剤、カプセル、など）の包装に広く使用されている。プリスター包装は、一般にホイルで覆われた比較的硬質の材料のシート（好ましくは硬質で透明なプラスチックの材料）から成る。包装工程の間、収納部が硬質の材料の中で形成される。収納部は、包装されるべき個々の錠剤またはカプセルの大きさおよび形を有し、あるいは、包装されるべき複数の錠剤および／またはカプセルを収納させる大きさおよび形を有してよい。続いて、錠剤またはカプセルを、適宜に収納部の中に置き、比較的硬質材料のシートを、プラスチックホイルに対して窪みが形成された方向と逆の面でシールする。結果として、錠剤またはカプセルは、ホイルとシートの間の収納部の中で、所望の通り、それぞれシールされるかまたは集合でシールされる。シートの強度は、好ましくは、窪みに手で圧をかけることによりその窪み部分におけるホイルに開口が形成されて、プリスターパックから錠剤又はカプセル剤が取り出せるような強度である。錠剤又はカプセル剤は次いで、上述の開口を介して取り出すことができる。

10

【 実施例 】

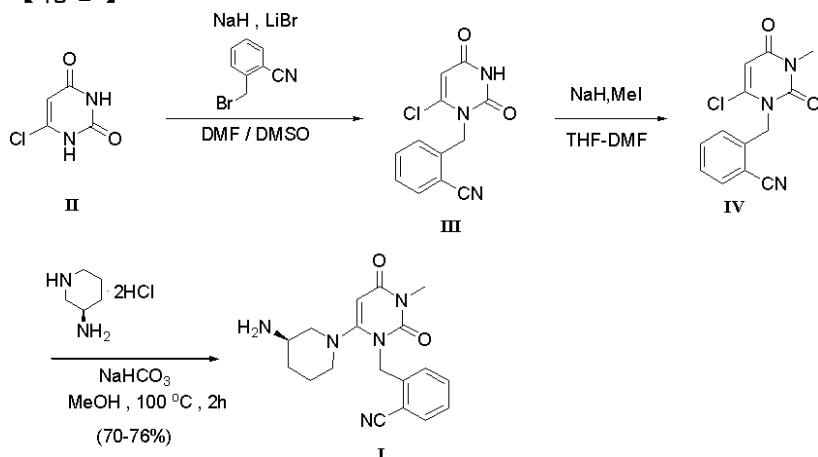
【 0 1 6 4 】

1 . 2 - [[6 - [(3 R) - 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 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - ベンゾニトリル及び医薬上許容され得る塩の調製

20

【 0 1 6 5 】

【 化 2 】



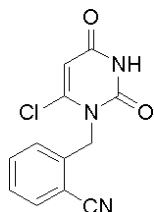
30

【 0 1 6 6 】

化合物 I I I

【 0 1 6 7 】

【 化 3 】



40

【 0 1 6 8 】

2 - (6 - クロロ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル (I I I) . 窒素下で 0 の DMF - DMSO (6 : 1 , 600 mL) の混合物中の 6 - クロロウラシル (20 g , 122 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (60 % , 5.5 g , 137 mmol) を分けて加えた。0.5 時間後、臭化リチウム (8 g , 96 mmol) を混合物に加え 0 で 15 分間攪拌した。DMF (3

50

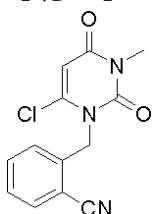
0 mL) 中の α - ブロモ - o - トルニトリル (25.1 g, 128 mmol) の溶液を滴下し、この温度で1時間、続いて室温で終夜攪拌した。混合物をエバポレートし、DMFの大部分を除くために水と共沸 (co-evaporated) して、続いて氷水 (1 L) に注いだ。沈殿物を濾過で集めた。粗生成物を熱い AcOEt - CHCl₃ 中に懸濁し、5分間超音波処理し、0 で1時間置き、続いて濾過して表題化合物の白色固体 (19 g) を収率 54 % で得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.82 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.06 (s, 1H), 5.31 (s, 2H). MS (ES) [m+H] calc'd for C₁₂H₉ClN₃O₂, 262.0; found 262.0.

【0169】

化合物 IV

【0170】

【化4】



【0171】

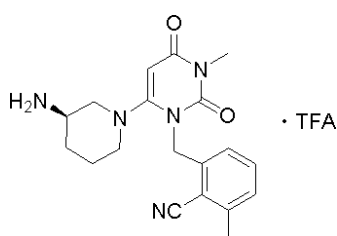
2 - (6 - クロロ - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル (IV) . 窒素下で DMF - THF (1 : 1 , 300 mL) 中のベンジル化された 6 - クロロウラシル III (10 g , 38 mmol) の冷えた (0) 溶液に、NaH (60 % , 1.6 g , 39.9 mmol) を分けて加え、続いて LiBr (2 g) を加えた。混合物を室温で20分間攪拌した。ヨードメタン (5.4 mL , 76 mmol) を加えた後、フラスコを塞いで、この温度で10分間、室温で2時間、そして35 で終夜攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残渣を CHCl₃ 中に溶解し、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物を THF - ヘキサンから結晶化して、7.6 g (72 %) の表題化合物 IV を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.21 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc'd for C₁₃H₁₁ClN₃O₂, 276.1; found 276.1.

【0172】

化合物 I (TFA 塩)

【0173】

【化5】



【0174】

2 - [[6 - [(3 R) - 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 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - ベンゾニトリル (I) . 2 - (6 - クロロ - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - H - ピリミジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル (330 mg , 1.08 mmol) 、 (R) - 3 - アミノ - ピペリジン二塩酸塩 (246 mg , 1.4 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (500 mg , 5.4 mmol) を 200 mg の活性化モレキュラーシーブス (4 Å) と共に乾燥 MeOH (5 mL) 中で 100 にて封管中、2時間攪拌した。反応物をセ

10

20

30

40

50

ライトを通して濾過し、真空で濃縮し、続いて CHCl_3 で希釈して、水で洗浄した。水層を CHCl_3 で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥して(Na_2SO_4)、濾過した。 TFA (1 mL) を溶液に加え、続いて真空で濃縮した。残渣を少量の MeOH 中に溶解し、沈殿を生じさせるため Et_2O を加えた。混合物を室温で終夜置いた。溶液をデカントし、固体を Et_2O で2回洗浄して、270 mgの化合物Iの TFA の塩をオフホワイトの粉末として得た。

【0175】

化合物Iの TFA の塩は、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7.82 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, $J = 41.6, 15.2$ Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H).

MS (ES) $[m+H]$ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$, 340.2; found, 340.2である。

【0176】

アミンまたはアミン塩酸塩との縮合は、溶媒或いは溶媒の混合物中で、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなど、またはその混合物のような塩基を用いて行われ得ることを当業者に理解されるであろう。溶媒は、プロトン性及び非プロトン性溶媒の両方、またはその混合物を包含し得る。例えば、溶媒は、イソプロピルアルコール及び水の混合物を包含し得る。生成物は、有機溶媒または溶媒の混合物で洗浄することにより、更に精製され得ることも理解されるであろう。限定されない溶媒または混合溶媒の例としては、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、ジクロロメタン、ヘプタンなどが挙げられる。更に、生成物を、カラムクロマトグラフィーで精製してもよい。

【0177】

ベンゾニトリルの生成物は、必要に応じ、遊離の塩基として単離され得るが、好ましくは、生成物は更に対応する酸付加塩に変換され得る。例えば、安息香酸塩は、ベンゾニトリル生成物を安息香酸で処理することにより形成されて、2-[6-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル]-ベンゾニトリル安息香酸塩(I)を得る。安息香酸塩の調製及び単離は、酸付加塩の形成の通常の方法により行われる。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7.82 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.42 (s, 1H), 5.50-5.00 (ABq, 2H, $J = 41.6, 15.2$ Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H). MS (ES) $[m+H]$ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$, 340.2; found, 340.2.

【0178】

上記に記載されたものと同じ手順に従って、 HCl 付加塩は、次のように調製された。粗生成物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮した後、Iの遊離の塩基の形態を単離した。遊離の塩基の生成物を続いて THF 中に溶解した。あるいは、遊離の塩基を、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタンなど、またはその混合物のような他の溶媒中に溶解することができる。溶液を攪拌し、1.2等量のジオキサン中の4M HCl を滴下した。10分攪拌後、懸濁した混合物を室温で1時間置き、続いて濾過してIの HCl 塩の固体を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6): δ 7.82 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.46 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.42 (s, 1H), 5.20, 5.08 (ABq, 2H, $J = 41.6, 15.2$ Hz), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.50 (bs, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.51 (m, 2H). MS (ES) $[m+H]$ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$, 340.2; found, 340.2.

【0179】

更に、トルエンスルホン酸塩を以下のように調製した。遊離の塩基の0.03M原液の200 μL の分割量をジクロロメタン中に溶解し、ゆっくりとした窒素気流下で濃縮した。得られた遊離の塩基を150 μL の溶液(例、酢酸、アセトン、エタノール、 THF またはジクロロメタン)中に溶解し、溶液を10分間振った。次いで、振った溶液に50 μ

Lのジオキサン中のトルエンスルホン酸の0.126 Mの溶液(1.05 eq.)を加えた。溶液を3時間振り、続いて窒素気流下での溶液の除去により、トルエンスルホン酸塩を得た。

【0180】

トルエンスルホン酸塩を10倍容量のアセトニトリル中に2gの遊離の塩基を溶解し、溶液を75℃で10分間加熱することにより同様に調製した。続いて、p-トルエンスルホン酸(1.05等量)を加え、溶液を5分間75℃に保った。温度を下げ(およそ25℃/hrで)、室温で終夜攪拌した。生成物(2.64g)を18時間、窒素を流して50℃かつ698.5 mmHgで真空オープン中で乾燥した。

【0181】

反応混合物からの中間体が比較的純粋な化合物として得られ、かつ反応混合物の副生成物および不純物が続く反応工程で妨げとならなければ、上記に記載の工程における中間体化合物の単離および/または精製工程は、避けられてよい。実現可能ならば、一つ以上の単離工程が、より短い工程時間を得るために除かれてよく、更なる工程の削除により、高い総反応収率を与え得る。

【0182】

2,2-{6-[3(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イルメチル}-ベンゾニトリルの安息香酸塩を包含する製剤の例

【0183】

本発明による、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(安息香酸塩)(化合物I)を投与するために使用されてよい錠剤製剤を提供する。本明細書中で提供される製剤は、当業界で知られているように変更されてよいことを特に言及する。

【0184】

例となる錠剤製剤は、以下のようである：

錠剤当たり12.5 mgの化合物I(遊離の塩基形態の重量)

核錠剤製剤

(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(安息香酸塩) 17.0 mg

(2) 乳糖一水和物, NF, Ph, Eur 224.6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO)

(3) 微結晶性セルロース, NF, Ph, Eur 120.1 mg
(AVICEL PH 102)

(4) クロスカルメロース ナトリウム, NF, Ph, Eur 32.0 mg
(AC-DI-SOL)

(5) コロイド状二酸化ケイ素, NF, Ph, Eur 3.2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)

(6) ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph, Eur 3.2 mg
(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)

総量 400.0 mg

(錠剤当たり)

【0185】

フィルムコート(総量で12.0 mg)

(1) Opadry II 85F18422, 白-1部(COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, 白-2部(COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, 白-3部(COLORCON)

【0186】

10

20

30

40

50

錠剤当たり 25 mg の化合物 I (遊離の塩基形態の重量)

核錠剤製剤

(1) 2 - [[6 - [(3 R) - 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 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - ベンゾニトリル (安息香酸塩) 34.0 mg

(2) 乳糖一水和物, NF, Ph, Eur 207.6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO)

(3) 微結晶性セルロース, NF, Ph, Eur 120.1 mg
(AVICEL PH 102)

(4) クロスカルメロース ナトリウム, NF, Ph, Eur 32.0 mg 10
(AC-DI-SOL)

(5) コロイド状二酸化ケイ素, NF, Ph, Eur 3.2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)

(6) ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph, Eur 3.2 mg
(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)

総量 400.0 mg

(錠剤当たり)

【0187】

フィルムコート(総量で12.0 mg)

(1) Opadry II 85F18422, 白-1部(COLORCON) 20

(2) Opadry II 85F18422, 白-2部(COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, 白-3部(COLORCON)

【0188】

錠剤当たりの 50 mg の化合物 I (遊離の塩基形態の重量)

核錠剤製剤

(1) 2 - [[6 - [(3 R) - 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 (2 H) - ピリミジニル] メチル] - ベンゾニトリル (安息香酸塩) 68.0 mg

(2) 乳糖一水和物, NF, Ph, Eur 173.6 mg
(FOREMOST 316 FAST FLO) 30

(3) 微結晶性セルロース, NF, Ph, Eur 120.1 mg
(AVICEL PH 102)

(4) クロスカルメロース ナトリウム, NF, Ph, Eur 32.0 mg
(AC-DI-SOL)

(5) コロイド状二酸化ケイ素, NF, Ph, Eur 3.2 mg
(CAB-O-SIL M-5P)

(6) ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph, Eur 3.2 mg
(MALLINCKRODT, Non-bovine Hyqual)

総量 400.0 mg

(錠剤当たり)

40

【0189】

フィルムコート(総量で12.0 mg)

(1) Opadry II 85F18422, 白-1部(COLORCON)

(2) Opadry II 85F18422, 白-2部(COLORCON)

(3) Opadry II 85F18422, 白-3部(COLORCON)

【0190】

6. 血漿 DPP - IV 活性における投与の効果

【0191】

3 用量値の化合物 I を使用した、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、多施設試験は、

56 人の新たに診断された II 型糖尿病患者集団で行われた。患者は、1 から (of) 4

50

治療グループ（25 mg / 日、100 mg / 日または400 mg / 日の化合物 I、あるいはプラセボカプセル）に無作為に割り当てられた。化合物 I を、14 日間患者に投与した。血液サンプルを、1 日目から 14 日目までの食後 4 時間の血漿グルコース（Cavg）の平均の変化に基づき、効果の分析のため、6、16、17、および 21 日目に採取した。第二の有効性の評価項目としては、食後 4 時間後のフルクトサミン、およびグリコシル化ヘモグロビン（HbA_{1c}）の平均が挙げられる。データをそれぞれの研究巡回ごとに収集した。DPP IV 活性の阻害を、ヒト血漿サンプルに対して有効な試験も使用して決定した。

【0192】

（a）化合物 I により低下させられる血漿グルコースについての投与効果

10

【0193】

第一の有効性分析（The primary efficacy analysis）は、1 日目から 14 日目の 4 時間の食後グルコース濃度（Cavg）の変化の平均に基づいた。図面 1 は、朝食後に測定された第一の有効性の評価項目をまとめた表を提供する。14 日間の化合物 I での治療後、すべての化合物 I のグループでの朝食後 4 時間の食後グルコース濃度（Cavg B）は、プラセボと比較した基準から大きく減少した。化合物 I での 14 日間の治療は、25 mg、100 mg、および 400 - mg の化合物 I のグループに対して、それぞれ、33 mg / dL、37 mg / dL、および 66 mg / dL の Cavg B の基準からの平均減少を実現した。パーセント変化で計算した時、25 mg、100 mg、および 400 mg の化合物 I のグループで、それぞれ、15%、17%、および 24% の平均減少が観察された。

20

【0194】

（b）化合物 I によるグリコシル化ヘモグロビン（HbA_{1c}）に対する投与の効果

【0195】

図面 2 は、治療および時点での HbA_{1c} の結果をまとめた表を提供する。HbA_{1c} の平均値は、全ての化合物 I のグループの 14 日間の治療に従った基準から減少させられる。それぞれの化合物 I のグループの基準からの変化は、組み合わされたすべての化合物 I の治療での基準からの変化のように（P = 0.002）、プラセボ（それぞれ、25 mg、100 mg、および 400 mg の化合物 I のグループで、P = 0.044、P < 0.001、および P = 0.018）より大きく異なっていた。プラセボからの差異は、100 mg 用量を受けた化合物 I のグループで最も大きかった。

30

【0196】

（c）空腹時フルクトサミン血中濃度についての化合物 I の投与の効果

【0197】

図面 3 は、治療および時点での空腹時フルクトサミンの結果をまとめた表を提供する。空腹時フルクトサミンは、14 日間の 100 mg（P = 0.001）および 400 mg（P = 0.010）の化合物 I での治療後、プラセボと比較した基準から大きく減少した。組み合わせたすべての化合物 I の治療での基準からの変化は、同様にプラセボより大きく異なっていた（P = 0.008）。プラセボからの差異は、HbA_{1c} の分析と一致して、100 mg の化合物 I のグループで最も大きかった。

40

【0198】

（d）化合物 I による血漿 DPP - IV 活性の阻害

【0199】

図面 4 は、観測された、化合物 I の投与が患者の血漿 DPP IV 活性で有する効果を示す。見ての通り、化合物 I の単回投与後の DPP IV 活性の阻害のピークは、1 ないし 2 時間の範囲の阻害のピークの平均時間で、全ての化合物 I の服用グループにわたって 94% を超えた。14 日の 1 日 1 回の服用後、阻害のピークは、1 日目で観測されたものと同様であった。このように、図面 4 に示されるデータから分かる通り、本明細書に記載の用量水準での 1 日 1 回の化合物 I の投与によって、化合物 I を、60% より大きく、随意に 70% より大きく、さらに随意に 80% より大きく、患者の血漿 DPP IV 活性を減

50

小さくすることが望ましい病状に対して有効に使用することができる。具体的に、少なくとも25 mgの化合物Iが投与されたとき、患者の血漿D P P I V活性は、投与後少なくとも6時間、12時間、18時間およびさらには24時間の期間でさえ、基準と比較して60%より大きく減少させられる。

【0200】

7. グリコシル化ヘモグロビンについてのピオグリタゾンとの共投与の効果

【0201】

ピオグリタゾンとの組み合わせにおける化合物Iの投与の効果は、マウスでのグリコシル化ヘモグロビンを測定することにより調査される。雄のdb/db(BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Lepr^{db})マウス(6週齢、CLEA Japan(日本、東京))をグループAないしグループDの4つのグループ(それぞれのグループでn=8)に分けた。グループAは、21日間CE-2粉末餌(CLEA Japan)を自由に入手できた。グループBは、21日間0.03%(w/w)の化合物Iの安息香酸塩を含むCE-2粉末餌(CLEA Japan)を自由に入手できた。グループBにおける化合物Iの用量は、76.4±8.0(平均±SD)mg/kg体重/日と計算された。グループCは、21日間0.0075%(w/w)のピオグリタゾン塩酸塩を含むCE-2粉末餌(CLEA Japan)を自由に入手できた。グループCにおけるピオグリタゾンの用量は、15.4±1.5(平均±SD)mg/kg体重/日と計算された。グループDは、21日間0.0075%(w/w)のピオグリタゾン塩酸塩との組み合わせにおける0.03%(w/w)の化合物Iの安息香酸塩を含むCE-2粉末餌(CLEA Japan)を自由に入手できた。グループDにおける化合物Iおよびピオグリタゾンの用量は、それぞれ、56.5±3.1(平均±SD)mg/kg体重/日および14.1±0.8(平均±SD)mg/kg体重/日と計算された。21日のその粉末餌の投与の間、上記の4グループにおいて粉末餌の投与の量での大きな違いはなかった。粉末餌の投与の21日後、血液サンプルを摂食状態でキャピラリーピペットによりマウスの眼窩静脈から採取し、グリコシル化ヘモグロビン値をGHb Analyzer HLC-723 G7(日本、TOSOH)で自動化されたTOSOHを使用してHPLCに基づく方法で測定した。

【0202】

結果を表1に示す。表中の値は平均(n=8)±標準偏差を意味する。

【0203】

【表1】

グループ	グリコシル化ヘモグロビン (%)
グループA (対照)	6.2±0.4
グループB (化合物I)	5.8±0.5
グループC (ピオグリタゾン)	5.0±0.7
グループD (化合物I+ピオグリタゾン)	4.1±0.6

【0204】

表1に示される通り、化合物Iとピオグリタゾンとの組み合わせは、グリコシル化ヘモグロビン値の低下に優れた効果を示した。

【0205】

8. 血漿グルコースに対するボグリボースとの共投与の効果

【0206】

ボグリボースとの組み合わせた化合物Iの投与の効果は、マウスでの血漿グルコース値を測定することで調査された。雄のdb/db(BKS.Cg-+Lepr^{db}/+Le

p r^d b) マウス (6週齢、C L E A J a p a n (東京、日本)) をグループ A なしいグループ D の 4 つのグループ (それぞれのグループで $n = 6$) に分けた。グループ A は、21日間 C E - 2 粉末餌 (C L E A J a p a n) を自由に入手できた。グループ B は、21日間 0.03% (w/w) の化合物 I の安息香酸塩を含む C E - 2 粉末餌 (C L E A J a p a n) を自由に入手できた。グループ B における化合物 I の用量は、 72.8 ± 1.8 (平均 $\pm$ S D) m g / k g 体重 / 日と計算された。グループ C は、21日間 0.001% (w/w) のボグリボースを含む C E - 2 粉末餌 (C L E A J a p a n) を自由に入手できた。グループ C におけるボグリボースの用量は、 1.8 ± 0.1 (平均 $\pm$ S D) m g / k g 体重 / 日と計算された。グループ D は、21日間 0.001% (w/w) のボグリボースとの組み合わせにおける 0.03% (w/w) の化合物 I の安息香酸塩を含む C E - 2 粉末餌 (C L E A J a p a n) を自由に入手できた。グループ D における化合物 I およびボグリボースの用量は、それぞれ、 53.8 ± 3.7 (平均 $\pm$ S D) m g / k g 体重 / 日および 1.8 ± 0.1 (平均 $\pm$ S D) m g / k g 体重 / 日と計算された。21日のその粉末餌の投与の間、上記の 4 グループにおいて粉末餌の投与の量での大きな違いはなかった。粉末餌の投与の 21日後、血液サンプルを摂食状態でキャピラリーピペットによりマウスの眼窩静脈から採取し、血漿グルコース値を A u t o a n a l y z e r 7080 (日本、日立) を使用して酵素的に測定した。

10

【0207】

結果を表 2 に示す。表中の値は平均 ($n = 6$) $\pm$ 標準偏差を意味する。

【0208】

20

【表 2】

グループ	血漿グルコース (m g / d L)
グループ A (対照)	398.7 ± 10.5
グループ D (化合物 I + ボグリボース)	153.5 ± 18.5

【0209】

30

表 2 に示す通り、化合物 I とボグリボースとの組み合わせは、血漿グルコース値の低下に優れた効果を示した。

【0210】

当業者は、本発明の真意または範囲 (spirit or scope) から逸脱することなく、様々な改良および変化を化合物、組成物、キット、および本発明の方法になすことができることを明白に理解するであろう。それ故、本発明は、付記した請求項およびそれらの等価体の範囲内にあることを条件に、本発明の修正およびバリエーションにわたることを意図する。

【図面の簡単な説明】

【0211】

40

【図 1】は、実施例 3 に記載の、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、多施設試験 (multicenter study) において、朝食後に測定された第一の有効性の評価項目をまとめた表を提供する。

【0212】

【図 2】は、実施例 3 に記載の、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、多施設試験において、治療および時点での H b A_{1c} の結果をまとめた表を提供する。

【0213】

【図 3】は、実施例 3 に記載の、二重盲検法、プラセボ対照、反復投与、多施設試験において、治療および時点での空腹時フルクトサミンの結果をまとめた表を提供する。

【0214】

50

【図 4】は、患者の血漿 D P P I V 活性について、化合物 I の投与で観測された効果を図示する。

【図 1】

朝食後 4 時間の血漿グルコース濃度の分析
(1 日目乃至 14 日目)

時点	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 15)	活性剤全体 (N = 45)
1 日目					
n	11	15	14	15	44
平均(SD)	230.7 (68.57)	235.7 (83.67)	210.6 (52.07)	254.3 (69.57)	234.1 (70.70)
最小,最大	133.6, 357.5	137.2, 371.6	138.6, 301.5	157.5, 385.7	137.2, 385.7
14 日目の実際の					
n	11	15	14	13	42
平均(SD)	238.9 (81.95)	203.2 (82.61)	173.5 (44.32)	198.6 (58.30)	191.8 (64.22)
最小,最大	149.7, 351.5	100.6, 368.6	115.5, 251.7	131.8, 340.7	100.6, 368.6
14 日目の基準から の変化					
n	11	15	14	13	42
平均(SD)	8.2 (49.20)	-32.5 (22.26)	-37.2 (36.55)	-65.6 (41.85)	-44.3 (36.30)
最小,最大	-65.0, 83.6	-72.7, 11.2	-120.3, 19.5	-172.7, -12.3	-172.7, 19.5
プラセボからの 基準からの 変化の差 LS平均(SE)	-	-39.9 (14.42)	-48.6 (14.71)	-68.3 (15.08)	-52.3 (12.31)
P値 ¹	-	0.008	0.002	<0.001	
P値 ²					<0.001

注記: 単位は mg/dL である

LS 平均=共変量として 1 日目の値を用いての共分散分析からの最小二乗平均。モデルは治療、基準共変量、および治療と基準共変量の間の相互作用の効果を含む。

¹ P 値は、共分散分析モデル、いかなる多重比較調整も用いない活性剤服用対プラセボ対照からである。

² P 値は、共分散分析モデル、活性剤全体対プラセボ対照からである。

【図 2】

グリコシル化ヘモグロビン (HbA_{1c}) の分析

時点	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	活性剤全体 (N = 45)
7 日目					
n	11	15	14	15	44
平均(SD)	7.74 (0.692)	7.87 (1.750)	7.65 (1.208)	8.01 (1.398)	7.85 (1.448)
最小,最大	6.6, 8.7	6.3, 11.1	6.5, 10.0	6.7, 10.9	6.3, 11.1
15 日目の実際の					
n	11	14	14	13	41
平均(SD)	7.79 (0.991)	7.76 (1.728)	7.25 (1.145)	7.82 (1.438)	7.60 (1.444)
最小,最大	5.9, 9.1	6.1, 11.1	5.6, 9.8	6.5, 10.9	5.6, 11.1
15 日目の基準から の変化					
n	11	14	14	13	41
平均(SD)	0.05 (0.364)	-0.22 (0.316)	-0.40 (0.302)	-0.28 (0.292)	-0.30 (0.306)
最小,最大	-0.8, 0.4	-1.0, 0.4	-1.0, 0.0	-0.8, 0.1	-1.0, 0.4
プラセボからの 基準からの 変化の差 LS平均(SE)	-	-0.27 (0.129)	-0.45 (0.128)	-0.32 (0.131)	-0.35 (0.108)
P値 ¹	-	0.044	<0.001	0.018	
P値 ²					0.002

注記: 単位は%である

LS 平均=共変量として 7 日目の値を用いての共分散分析からの最小二乗平均。モデルは治療、基準共変量、および治療と基準共変量の間の相互作用の効果を含む。

¹ P 値は、共分散分析モデル、いかなる多重比較調整も用いない活性剤服用対プラセボ対照からである。

² P 値は、共分散分析モデル、活性剤全体対プラセボ対照からである。

【図 3】

空腹時フルクトサミンの分析

時点	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 15)	100 mg (N = 14)	400 mg (N = 16)	活性剤全体 (N = 45)
7日目					
n	11	15	14	15	44
平均(SD)	313.8 (49.47)	300.1 (73.58)	289.6 (47.37)	324.9 (73.90)	305.2 (66.66)
最小,最大	247, 392	207, 420	212, 360	225, 463	207, 463
15日目の実際の					
n	11	14	14	13	41
平均(SD)	328.8 (68.27)	310.7 (76.04)	263.9 (42.05)	312.6 (68.13)	295.3 (66.12)
最小,最大	239, 459	208, 443	165, 351	233, 481	165, 481
15日目の基準から の変化					
n	11	14	14	13	41
平均(SD)	15.0 (22.78)	6.3 (39.42)	-25.6 (28.35)	-19.9 (26.38)	-12.9 (34.29)
最小,最大	-10, 67	-76, 79	-83, 9	-74, 18	-83, 79
プラセボからの 基準からの 変化の差					
LS平均(SE)	-	-9.6 (12.15)	-42.9 (12.24)	-33.2 (12.40)	-28.6 (10.23)
P値 ¹	-	0.433	0.001	0.010	0.008
P値 ²					

注記: 単位はマイクロモル/Lである

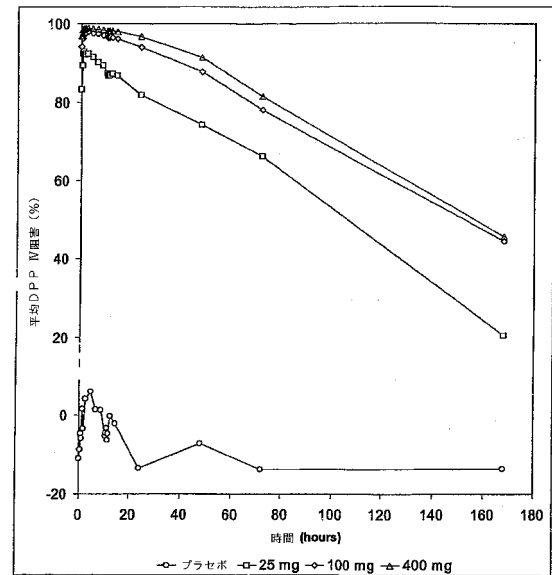
LS 平均=共変量として7日目の値を用いての共分散分析からの最小二乗平均。モデルは治療、基準共変量、および治療と基準共変量の間の相互作用の効果を含む。

¹ Pは、共分散分析モデル、いかなる多重比較調整も用いない活性剤服用対プラセボ対照からである。

² Pは、共分散分析モデル、活性剤全体対プラセボ対照からである。

【図 4】

新たに診断されたII型糖尿病患者集団での14日間の化合物1の
連日の単回経口投与後のDPP-IV阻害



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
			A 6 1 P	9/00	
			A 6 1 P	3/00	

(56)参考文献 特開 2 0 0 5 - 2 6 3 7 8 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/506
 A61K 31/155
 A61K 31/4439
 A61P 1/02
 A61P 1/14
 A61P 3/00
 A61P 3/04
 A61P 3/06
 A61P 3/10
 A61P 9/00
 A61P 9/10
 A61P 9/12
 A61P 13/12
 A61P 25/00
 A61P 25/02
 CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)