

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-523141

(P2009-523141A)

(43) 公表日 平成21年6月18日(2009.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-549782 (P2008-549782)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月18日 (2006.12.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年8月29日 (2008.8.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/012184
 (87) 国際公開番号 W02007/079916
 (87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007.7.19)
 (31) 優先権主張番号 06/00343
 (32) 優先日 平成18年1月13日 (2006.1.13)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschræ
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアジン誘導体およびHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤の組合せ

(57) 【要約】

本特許出願は、トリアジン誘導体およびHMG - C o Aレダクターゼ阻害剤の組合せに関する。

【特許請求の範囲】

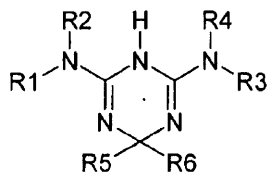
【請求項 1】

活性成分として、

i) H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、

i i) 式 (I)

【化 1】



(I)

10

[式中、

R 1、R 2、R 3 および R 4 は、独立に、次の基：

H、

ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシまたは (C 3 ~ C 8) シクロアルキルで場合により置換された (C 1 ~ C 2 0) アルキル、

ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換された (C 2 ~ C 2 0) アルケニル、

20

ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換された (C 2 ~ C 2 0) アルキニル、

(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換された (C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有し、(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換されたヘテロ (C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 2 0) アルキル、

30

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 6 ~ C 1 4) アリール、

N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 1 ~ C 1 3) ヘテロアリール、

40

から選択され、

一方の R 1 と R 2、および他方の R 3 と R 4 は、窒素原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を場合により含む n 員環 (n は 3 ~ 8) を形成することができ、次の基：アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまた

50

はカルボキシエチルの 1 つまたは複数で置換されていることができ、

R 5 および R 6 は、独立に、次の基：

H、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 1 ~ C 20) アルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 2 ~ C 20) アルケニル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 2 ~ C 20) アルキニル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換されたヘテロ(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 6 ~ C 14) アリール、

N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 1 ~ C 13) ヘテロアリール、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルキルから選択され、

R 5 および R 6 は、これらが結合した炭素原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を場合により含む m 員環 (m は 3 ~ 8) を形成することができ、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(

10

20

30

40

50

C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで置換されていることができ、

または、炭素原子と一緒にあって、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された C 1 0 ~ C 3 0 多環式残基を形成することができ、

R 5 および R 6 は一緒になって、また、= O 基または = S 基を表すことができ、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基の窒素原子は、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、(C 6 ~ C 1 4) アリール、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 6) アシル基で置換されていることができる] のトリアジン誘導体、およびまたこのラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピマーおよび多形体、およびこれらの混合物、および薬剤として許容される塩、ならびに 1 つまたは複数の薬剤として許容される賦形剤を含む薬剤組成物。

10

【請求項 2】

R 5 が水素である式 (I) の化合物を含む、請求項 1 に記載の薬剤組成物。

【請求項 3】

R 5 および R 6 が、独立に、H、およびアミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 1 ~ C 2 0) アルキル基から選択される式 (I) の化合物を含む、請求項 1 または 2 に記載の薬剤組成物。

20

【請求項 4】

R 1、R 2、R 3 および R 4 が、独立に、H、およびハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシまたは (C 3 ~ C 8) シクロアルキルで場合により置換された (C 1 ~ C 2 0) アルキル基から選択される式 (I) の化合物を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

30

【請求項 5】

R 5 および R 6 が、独立に、H、およびアミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 1 ~ C 2 0) アルキル基から選択される式 (I) の化合物を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 6】

R 1 および R 2 がメチル基であり、R 3 および R 4 が水素を表す式 (I) の化合物を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。。

40

【請求項 7】

式 (I) の化合物が、2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン、およびまたこのラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピマーおよびこれらの混合物、および薬剤として許容される塩であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 8】

式 (I) の化合物が、(-) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジンであることを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項 9】

50

式 (I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジンであることを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 0】

式 (I) の化合物が塩酸塩の形態であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 1】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 2】

スタチンが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩および酢酸塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンから選択される塩の形態であることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 3】

0 . 1 m g ~ 8 0 m g の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤を含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 4】

2 0 0 m g ~ 2 0 0 0 m g の式 (I) の化合物を含むことを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 5】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤対式 (I) の化合物の重量比が、1 / 2 ~ 1 / 2 0 0 0 0 であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 6】

スタチンが、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ベロスタチン、イタバスタチン、シンビノリンおよびピチバスタチンから選択されることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 7】

スタチンが、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンまたはロスバスタチンであることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 8】

スタチンがシンバスタチンであり、式 (I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジンであって、場合により塩酸塩の形態であることを特徴とする、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 1 9】

スタチンがアトルバスタチンであり、式 (I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジンであって、場合により塩酸塩の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 2 0】

スタチンがフルバスタチンであり、式 (I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジンであって、場合によって塩酸塩の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 2 1】

スタチンがロバスタチンであり、式 (I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジンであって、場合に

10

20

30

40

50

より塩酸塩の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 22】

スタチンがプラバスタチンであり、式 (I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3, 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジンであって、場合により塩酸塩の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 23】

スタチンがロスバスタチンであり、トリアジン誘導体が、(+) - 2 - アミノ - 3, 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジンであって、場合により塩酸塩の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

10

【請求項 24】

経口投与に適している、粉末、被覆錠剤、ゲルカプセル、サシェ、溶液、懸濁液またはエマルションである、前記請求項のいずれか一項に記載の薬剤組成物。

【請求項 25】

糖尿病の治療および / または予防のための医薬組合せの調製のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物との組合せでの HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の使用。

【請求項 26】

非インスリン依存性糖尿病の治療および / または予防のための医薬組合せの調製のための、請求項 23 に記載の使用。

20

【請求項 27】

異脂肪血症、肥満症、動脈性高血圧症、ならびに微小血管および大血管合併症、例えば、アテローム性動脈硬化症、網膜症、腎症および神経障害から選択される、インスリン抵抗症候群に随伴した病状の少なくとも 1 つの治療のための医薬組合せの調製のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物との組合せでの HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の使用。

【請求項 28】

HMG - CoA レダクターゼ阻害剤が、請求項 16 または 17 に記載の通りである、請求項 25、26 または 27 に記載の使用。

30

【請求項 29】

組合せが、請求項 18 から 23 に記載の通りである、請求項 27 または 28 に記載の使用。

【請求項 30】

化合物 (I) の投与および HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の投与が、同時、別々または逐次である、請求項 25 から 29 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 31】

同時、別々または逐次投与のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物および請求項 16 または 17 に記載の HMG - CoA レダクターゼ阻害剤を含むキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、非インスリン依存性糖尿病およびインスリン抵抗症候群に随伴した病態の治療で使用するのことができる医薬の製造のための、トリアジン誘導体または薬剤として許容されるこの塩と HMG - CoA レダクターゼ阻害剤との薬剤組成物に関する。

【0002】

技術背景

50

「真性糖尿病」(または糖尿病)は、今日、世界で最も一般的な疾患の1つである。糖尿病に罹っている個人は、2つのクラス、つまり、I型すなわちインスリン依存性真性糖尿病およびII型すなわち非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)に分けられている。非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)は、全糖尿病のおよそ90%を占め、米国だけで1200万~1400万の成人を冒していると推定されている(人口の6.6%)。NIDDMは、絶食時高血糖症および血漿グルコース水準の過度の食後の増加の両方により特徴付けられる。NIDDMは、微小血管疾患、例えば、網膜症、腎症および神経障害等、ならびに大血管疾患、例えば、冠状動脈性心臓病等を含めた様々な長期合併症に関係する。動物モデルでの多数の研究は、長期合併症と高血糖症との間の因果関係を示している。糖尿病抑制と合併症試行(Diabetes Control and Complications Trial)(DCCCT)およびストックホルム予測研究(Stockholm Prospective Study)により得られた最近の結果は、インスリン依存性糖尿病が、これらがしっかりとした血糖抑制を受ける場合は、これらの合併症の発症および進行の危険性を実質的に少なくすることを示すことにより、ヒトにおけるこの関係を最初に証明した。しっかりとした抑制は、また、NIDDM患者の利益になることが期待される。

10

【0003】

NIDDMの場合の高血糖症は、2つの生化学的異常、すなわち、インスリン抵抗性およびインスリン分泌の不足に関係する。

20

【0004】

NIDDMの初期治療は、非常に多くの糖尿病患者が太り過ぎまたは肥満であること(約67%)および体重を減らすことがインスリン分泌およびインスリンに対する感受性を改善し、正常な血糖をもたらすことができることから、栄養制限食および制御された運動に基づく。

【0005】

食事療法および/または運動だけでは制御することのできない高血糖症に罹っている患者は、経口糖尿病薬で治療を受ける。

【0006】

経口糖尿病薬のいくつかの範疇のものが、NIDDMの治療のための単剤療法で現在使用されている。

30

【0007】

インスリン分泌促進剤。これらは、初めに、スルホニル尿素(SU)および「グリニド」(glinide)で表される。SUに関しては、特に、カルブタミド(carbutamide)(Glucidoral(登録商標))、グリベンクラミド(glibenclamide)/グリブリド(glyburide)(Daonil(登録商標)、Euglucan(登録商標))、グリボムリド(glibomuride)(Glutril(登録商標))、グリクラジド(gliclazide)(Diamicron(登録商標))、グリメピリド(glimepiride)(Amarel(登録商標))およびグリピジド(Glibenese(登録商標))が挙げられる。「グリニド」に関しては、特に、レパグリニド(repaglinide)(NovaNorm(登録商標))が挙げられる。

40

【0008】

ビグアナイドで表される、糖生成を減少させる作用薬。特に、メトホルミン(metformin)(Glucophage(登録商標)、Stagid(登録商標))が挙げられる。

【0009】

チアゾリジンジオン(TZD)で主に表される、インスリン増感剤。特に、ピオグリタゾン(pioglitazone)(Actos(登録商標))およびロシグリタゾン(rosiglitazone)(Avandia(登録商標))が挙げられる。

【0010】

50

- グルコシダーゼ阻害剤。特に、アカルボース (acarbose) (Glucor (登録商標)) およびミグリトール (miglitol) (Diastabol (登録商標)) が挙げられる。

【0011】

メトホルミンのそれに匹敵する抗糖尿病薬効果を持つトリアジン誘導体はWO 01 / 5 5 1 2 2 に記載されている。

【0012】

糖尿病患者は、さらに、心血管病態、特に、動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症の進展に関して危険な状態にある集団として知られている。これは、一部、高脂質血症または高コレステロール血症等の因子に対する大きな感受性によるものである。したがって、糖尿病の血清中で低密度リポタンパク質 (LDL) の低水準を維持することが推奨される。特に、適当な食事療法および治療薬を使用する治療によりこの目的を達成することが求められる。

10

【0013】

血清中の LDL コレステロールの水準を減少させるための作用薬として活性である化合物の1つの特定の類は、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - コエンザイム A (HMG - CoA) レダクターゼ阻害剤である。HMG - CoA レダクターゼ阻害剤は、一般的に、コレステロール生合成の調節での制限段階で作用し、結果として、体で産生されたコレステロールの全量を低下させる。HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の類で最も一般的に使用される化合物はスタチンである。

20

【0014】

糖尿病の治療のためのスタチンの使用は研究されてきている。例えば、米国特許第 5 1 3 0 3 3 3 号は、低コレステロール血剤、例えば、メバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンまたはベロスタチン (velostatin) 等の患者への投与による II 型糖尿病 (NIDDM) の危険性を低減する方法に関する。

【0015】

化合物の種々の組合せまたは化合物の組合せを使用した種々の治療方法が開発されている。例えば、米国特許第 5 7 9 8 3 7 5 号および米国特許第 6 1 5 9 9 9 7 号は、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤とインスリン増感剤、例えば、チアゾリデンジオン等との組合せの患者への投与による動脈硬化症または黄色腫の予防または治療方法に関する。好ましい HMG - CoA レダクターゼ阻害剤は、特に、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチンおよびアトルバスタチンである。

30

【0016】

脂質因子、特に、LDL コレステロールの減少と平行して血糖の減少を組み合わせた治療は、したがって、非インスリン依存性糖尿病および関連病態、例えば、大血管および微小血管合併症、肥満症およびインスリン抵抗性等に罹っている患者の場合の危険因子の良好な制御をもたらすためには望ましい。

【0017】

予期せぬことに、本発明による組合せは副作用を著しく低減する。

【0018】

本出願人は、WO 01 / 5 5 1 2 2 に記載されている様なトリアジン型の抗糖尿病薬と HMG - CoA レダクターゼ阻害剤の組合せを含む、非インスリン依存性糖尿病に罹っている患者の血糖および脂質パラメータを相乗作用的に減少させるための新規な薬剤組成物を開発した。そのような薬剤組成物は今日まで記載されていない。

40

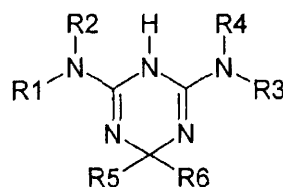
【0019】

発明の説明

本発明は、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤および一般式 (I) :

【0020】

【化 1】



(I)

【 0 0 2 1 】

10

[式中、

R 1、R 2、R 3 および R 4 は、独立に、次の基：

H、

ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシまたは (C 3 ~ C 8) シクロアルキルで場合により置換された (C 1 ~ C 2 0) アルキル、

ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換された (C 2 ~ C 2 0) アルケニル、

ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換された (C 2 ~ C 2 0) アルキニル、

(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換された (C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

20

N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有し、(C 1 ~ C 5) アルキルまたは (C 1 ~ C 5) アルコキシで場合により置換されたヘテロ (C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 2 0) アルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 6 ~ C 1 4) アリール、

30

N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された (C 1 ~ C 1 3) ヘテロアリール

40

から選択され、

一方の R 1 と R 2、および他方の R 3 と R 4 は、窒素原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を場合により含む n 員環 (n は 3 ~ 8) を形成することができ、次の基：アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール (C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルの 1 つまたは複数で置換されていることができ、

R 5 および R 6 は、独立に、次の基：

H、

50

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 1 ~ C 20) アルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 2 ~ C 20) アルケニル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 2 ~ C 20) アルキニル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換されたヘテロ(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 6 ~ C 14) アリール、

N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 1 ~ C 13) ヘテロアリール、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルキル

から選択され、

R 5 および R 6 は、これらが結合した炭素原子と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を場合により含むm員環(mは3~8)を形成することができ、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで置換されていることができ、

10

20

30

40

50

または、炭素原子と一緒にあって、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された C 10 ~ C 30 多環式残基を形成することができ、

R 5 および R 6 は一緒になって、また、= O 基または = S 基を表すことができ、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基の窒素原子は、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、(C 6 ~ C 14) アリール、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルキルまたは(C 1 ~ C 6) アシル基で置換されていることができる]の化合物、およびまたこのラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピマーおよびこれらの混合物、および薬剤として許容される塩、および1つまたは複数の薬剤として許容される賦形剤を含む新規な薬剤組成物に関する。

10

【0022】

用語「R 5 および R 6 で形成される m 員環」とは、飽和環、例えば、シクロヘキシル、ピペリジルまたはテトラヒドロピラニル基等を特に意味する。

【0023】

用語「R 5 および R 6 で形成される多環式基」とは、場合により置換された炭素を基にした多環式基、特に、ステロイド残基を意味する。

20

【0024】

本発明の1つの特定基は、トリアジン誘導体が、R 5 が水素である式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に係する。

【0025】

本発明のその他の特定基は、トリアジン誘導体が、R 5 および R 6 が、これらが結合した炭素原子と一緒に、N、O および S から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を場合により含み、以下の基：(C 1 ~ C 5) アルキル、アミノ、ヒドロキシル、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、アルコキシ(C 1 ~ C 5)、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 6 ~ C 14) アリール、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシの1つまたは複数で置換されていることができる m 員環(m は 3 ~ 8)を形成し、

30

または、炭素原子と一緒にあって、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された C 10 ~ C 30 多環式残基を形成する式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に係する。

【0026】

本発明のその他の特定基は、トリアジン誘導体が、R 5 および R 6 が、独立に、次の基：アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 14) アリールオキシ、(C 6 ~ C 14) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された - (C 1 ~ C 20) アルキルから選択される式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に係する。

40

【0027】

好ましくは、R 1、R 2、R 3 および R 4 は、独立に、H、およびハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシまたは(C 3 ~ C 8) シクロアルキルで場合により置換された(C 1 ~ C 20) アルキル基から選択され、更に好ましくは、R 1 = R 2 = H および R 3 = R 4 = ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 3 ~ C 8) シクロアルキルで場合により置換された(C 1 ~ C 20) アルキル基、または逆もまた同様である。

50

【 0 0 2 8 】

好ましくは、R 5 および R 6 は、独立に、H、およびアミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C 1 ~ C 2 0) アルキル基から選択され、更に好ましくは、R 5 = H および R 6 = アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1 ~ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリールオキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリール(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルもしくはカルボキシエチルで場合により置換された(C 1 ~ C 2 0) アルキル基、または逆もまた同様である。

10

【 0 0 2 9 】

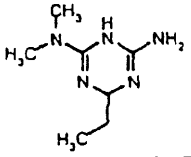
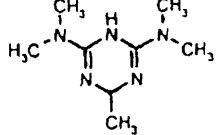
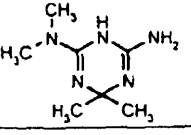
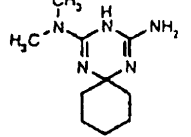
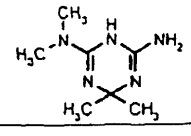
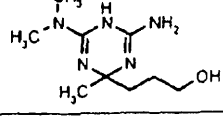
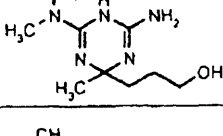
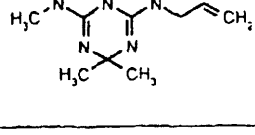
本発明の更なる特定基は、トリアジン誘導体が、R 1 および R 2 がメチル基であり、R 3 および R 4 が水素を表す式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に関する。

【 0 0 3 0 】

式(I)の化合物は、特に以下から選択することができる。

【 0 0 3 1 】

【表 1 - 1】

	式	塩
1		HCl
2		HCl
3		
4		HCl
5		メタン スルホン酸
6		
7		HCl
8		HCl

10

20

30

【 0 0 3 2 】

【表 1 - 2】

9		HCl
10		HCl
11		HCl
12		HCl
13		
14		フマル酸
15		HCl
16		HCl
17		HCl

10

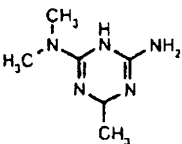
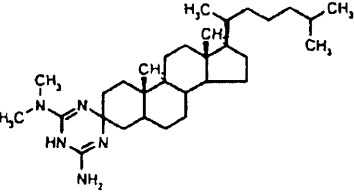
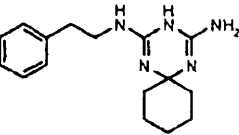
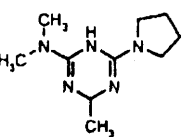
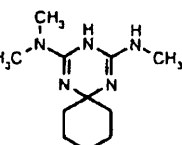
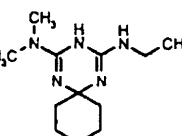
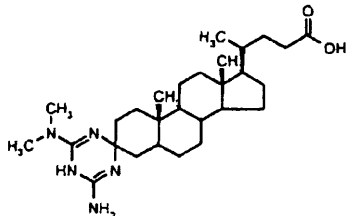
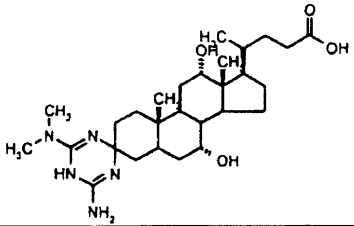
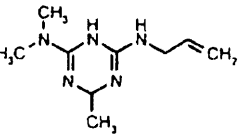
20

30

40

【 0 0 3 3 】

【表 1 - 3】

18		HCl
19		HCl
20		炭酸
21		炭酸
22		HCl
23		HCl
24		HCl
25		HCl
26		HCl

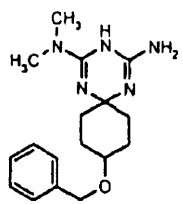
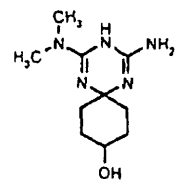
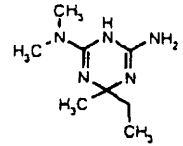
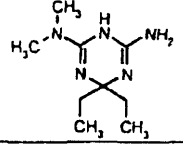
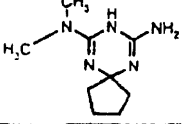
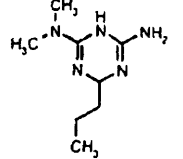
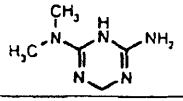
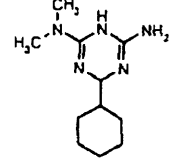
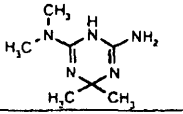
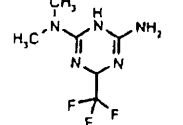
10

20

30

40

【表 1 - 4】

27		HCl
28		HCl
29		炭酸
30		炭酸
31		HCl
32		炭酸
33		HCl
34		パラトルエン スルホン酸
35		HCl
36		パラトルエン スルホン酸

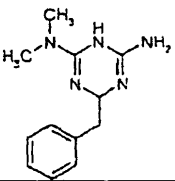
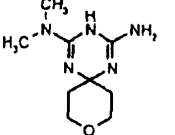
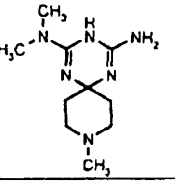
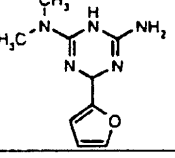
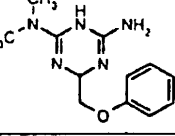
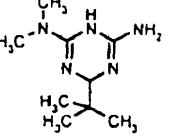
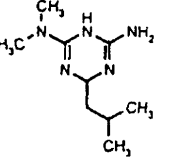
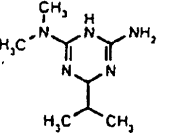
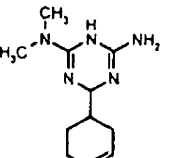
10

20

30

40

【表 1 - 5】

37		パラトルエン スルホン酸
38		HCl
39		HCl
40		HCl
41		パラトルエン スルホン酸
42		HCl
43		HCl
44		HCl
45		パラトルエン スルホン酸

10

20

30

40

【 0 0 3 6 】

さらに好ましくは、実施例 18 の化合物が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

「HMG - CoA レダクターゼ阻害剤」という用語は、ヒトまたは動物の治療で通常使用される任意の HMG - CoA レダクターゼ阻害剤を意味する。

【 0 0 3 8 】

50

好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンであり、さらに好ましくは、シンバスタチン（Zocor（登録商標））、アトルバスタチン（Lipitor（登録商標））、フルバスタチン（Lescol（登録商標））、ロバスタチン（Mevacor（登録商標））、プラバスタチン（Pravachol（登録商標））、ロスバスタチン（Crestor（登録商標））、ベロスタチン（velostatin）、イタバスタチン（itavastatin）、シンビノリン（synvinolin）およびピチバスタチン（pitivastatin）から選択されるがこれらに限定されない。スタチンは、また、薬剤として許容される塩の形態、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩または酢酸塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンまたはマグネシウムイオン等の形態であってもよいがこれらに限定されない。

10

【0039】

なおその他の好ましい実施形態によれば、本発明は、さらに具体的にいえば、

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩およびシンバスタチン

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩およびアトルバスタチン

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩およびフルバスタチン

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩およびロバスタチン

20

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩およびプラバスタチン

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩およびロスバスタチン

から選択される薬剤組成物に関する。

【0040】

本発明は、また、一般式（I）の化合物のラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体およびエピマー、およびこれらの混合物に関する。

【0041】

30

上で定義されている式（I）の本発明の化合物、十分な塩基性機能を含む化合物、または両方は、有機または無機酸の、相当する、薬剤として許容される塩を含んでもよい。

【0042】

本発明の目的に対して、用語「有機または無機酸の、相当する、薬剤として許容される塩」とは、任意の非毒性の薬剤として許容される有機または無機酸から調製される任意の塩を意味する。そのような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、炭酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、琥珀酸、酒石酸およびパラ-トルエンスルホン酸が挙げられる。塩酸が好都合に使用される。

40

【0043】

本発明は、また、式（I）の化合物のラセミ化合物の分離のために使用される式（I）の化合物のキラル塩に関する。

【0044】

例えば、次のキラル酸が使用される：(+) - D - ジ - O - ベンゾイル酒石酸、(-) - L - ジ - O - ベンゾイル酒石酸、(-) - L - ジ - O , O' - p - トルイル - L - 酒石酸、(+) - D - ジ - O , O' - p - トルイル - L - 酒石酸、(R) - (+) - リンゴ酸、(S) - (-) - リンゴ酸、(+) - カンファン酸、(-) - カンファン酸、R - (-) - 1 , 1' - ビナフタレン - 2 , 2' - ジイルヒドロゲノリン酸、(+) - ショウノウ酸、(-) - ショウノウ酸、(S) - (+) - 2 - フェニルプロピオン酸、(R) - (+) - 2 -

50

フェニルプロピオン酸、D - (-) - マンデル酸、L - (+) - マンデル酸、D - 酒石酸、L - 酒石酸、またはこれらの2つ以上の混合物。

【0045】

上記式(I)の化合物は、また、これらの化合物のプロドラッグを含む。

【0046】

「プロドラッグ」という用語は、患者に投与した場合に、生体において、式(I)の化合物に化学的におよび/または生物学的に転換される化合物を意味する。

【0047】

本発明による有用な化合物は不斉中心を含んでもよいことが理解される。これらの不斉中心は、独立に、RまたはS配置であってもよい。本発明による有用な或種の化合物は、また、幾何異性を示してもよいことは当業者に明らかであろう。本発明は、上記式(I)の化合物の、ラセミ体混合物を含めた、個々の幾何異性体および立体異性体およびこれらの混合物を含むことが理解されるべきである。このタイプの異性体は、公知の方法、例えば、クロマトグラフィー方法もしくは再結晶化方法の適用または適合によりこれらの混合物から分離することができ、あるいはこれらは、これらの中間体の適当な異性体から別々に調製される。

10

【0048】

本発明による化合物の鏡像異性体およびそれらを調製するための方法は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる特許出願WO 2004/089917に特に記載されている。

20

【0049】

本特許出願は、また、特許出願WO 2004/089917により得られるような化合物の多形形態、例えば、(+) - 2 - アミノ - 3, 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン塩酸塩のA1多形形態の塩に関する。

【0050】

本発明は、また、次の様にして調製することのできる、(+) - 2 - アミノ - 3, 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン塩酸塩のH1多形形態の塩等の化合物のその他の多形形態に関する：

約3g実施例18のA1形態を、濃度が1モル/lの50mlのHClに室温で溶解する。得られた透明な溶液を、室温で、開放ビーカー中で、固体残渣が結晶化するまで蒸発させる。

30

【0051】

特徴付けは以下の方法で行われる：

FT - IR分光法：

Br u k e r V e c t o r 2 2

2 c m⁻¹スペクトル分解

3 2 スキャン

K B R ディスク (A A 2 1 5 0 5 方法に類似)

IRバンドの強度を評価するために、IRスペクトルは、吸収スペクトルとして4000 ~ 400 c m⁻¹のスペクトル範囲でベクトル化により正規化した

40

事前調整は、

s : A > 0 . 0 5

m : 0 . 0 1 < A < 0 . 0 5

w : A < 0 . 0 1

で行った。

【0052】

FT - ラマン (R a m a n) 分光法：

Br u k e r R F S - 1 0 0

励起：1064 nm

スペクトル分解能：1 c m⁻¹

50

1 0 0 0 mW

1 0 0 0 スキャン

焦点合わせ

アルミニウム坩堝 (R A A 2 1 5 0 5 方法に類似)

ラマンバンドの強度を評価するために、ラマンスペクトルは、3 6 0 0 ~ 2 0 0 c m

⁻¹ のスペクトル範囲でベクトル化により正規化した

事前調整は、

s : $A > 0.05$

m : $0.01 < A < 0.05$

w : $A < 0.01$

10

で行った。

【 0 0 5 3 】

粉末 X 線回折 (X R D)

回折計 D 5 0 0 0 (B r u k e r A X S)

放射線 1 . 5 4 0 6 での Cu K 1 (U = 3 0 k V 、 A = 4 0 m A)

転送方式

感応位置での検出器

一次モノクロメーター

角度範囲 : 3 ~ 6 5 ° 2

ステージ幅 : 0 . 0 5 ° 2

20

測定時間 / ステージ : 1 . 4 秒

X R D 装置は $2 \pm 0.1^\circ$ で設定される。

【 0 0 5 4 】

結果

A 1 形態 :

【 0 0 5 5 】

【表 2】

XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	5.98	14.8	85
2	5.26	16.8	83
3	4.35	20.4	30
4	3.57	24.9	100
5	3.50	25.4	53
6	3.36	26.5	96
7	3.31	26.9	52
8	3.04	29.3	57
9	2.90	30.8	30
10	2.74	32.7	35

10

FT-IR bands (in cm^{-1}):

20

3384 \pm 1.5 (m), 3199 \pm 1.5 (m), 3163 \pm 1.5 (m), 3107 \pm 1.5 (m), 2993 \pm 1.5 (m), 2983 \pm 1.5 (m), 1652 \pm 1.5 (s), 1606 \pm 1.5 (s), 1576 \pm 1.5 (s), 1557 \pm 1.5 (s), 1505 \pm 1.5 (s), 1449 \pm 1.5 (m), 1427 \pm 1.5 (m), 1405 \pm 1.5 (m), 1383 \pm 1.5 (m), 1348 \pm 1.5 (m), 1306 \pm 1.5 (m), 1263 \pm 1.5 (w), 1235 \pm 1.5 (w), 1185 \pm 1.5 (w), 1096 \pm 1.5 (w), 1068 \pm 1.5 (w), 980 \pm 1.5 (w), 946 \pm 1.5 (w), 868 \pm 1.5 (w), 761 \pm 1.5 (w), 687 \pm 1.5 (m), 655 \pm 1.5 (m), 558 \pm 1.5 (w), 521 \pm 1.5 (w), 478 \pm 1.5 (w)

30

FT-Raman bands (in cm^{-1}):

3217 \pm 1.5 (w), 2994 \pm 1.5 (m), 2983 \pm 1.5 (m), 2936 \pm 1.5 (s), 2883 \pm 1.5 (m), 1645 \pm 1.5 (w), 1602 \pm 1.5 (m), 1554 \pm 1.5 (m), 1453 \pm 1.5 (m), 1428 \pm 1.5 (m), 1349 \pm 1.5 (w), 1308 \pm 1.5 (w), 979 \pm 1.5 (m), 866 \pm 1.5 (w), 761 \pm 1.5 (w), 686 \pm 1.5 (s), 583 \pm 1.5 (m), 555 \pm 1.5 (s), 525 \pm 1.5 (m), 479 \pm 1.5 (m), 410 \pm 1.5 (m), 401 \pm 1.5 (m), 307 \pm 1.5 (m)

40

【 0 0 5 6 】

H 1 形態

【 0 0 5 7 】

【表 3】

XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	8.03	11.0	69
2	7.27	12.2	25
3	6.11	14.5	24
4	4.01	22.1	86
5	3.64	24.5	100
6	3.26	27.3	51
7	3.08	29.0	29
8	3.04	29.4	34
9	2.82	31.7	61
10	2.66	33.6	26

10

FT-IR bands (in cm⁻¹):

20

3386 +/- 1.5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1.5 (s), 1691 +/- 1.5 (s), 1634 +/- 1.5 (m), 1513 +/- 1.5 (m), 1445 +/- 1.5 (w), 1241 +/- 1.5 (w), 1079 +/- 1.5 (w), 989 +/- 1.5 (w), 940 +/- 1.5 (w), 861 +/- 1.5 (w), 823 +/- 1.5 (w), 675 +/- 1.5 (w), 603 +/- 1.5 (w), 573 +/- 1.5 (w), 549 +/- 1.5 (w), 527 +/- 1.5 (w)

【0058】

このテキストの目的に対しては、互変異性型は、特定の基、例えば、チオノメルカプトまたはオキシノヒドロキシの記述の中に含まれることが理解される。

30

【0059】

本明細書では、使用される用語は、別途指示しない限り、以下の意味を有する：

「(C1～C20)アルキル」という用語は、1～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキル基を意味する。C1～C20アルキル基の中では、特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、ヘキサデシルおよびオクタデシル基が挙げられてもよいがこれらに限定されない。

【0060】

「(C1～C20)アルケニル」という用語は、二重結合形で1つまたは複数の不飽和を含む、直鎖もしくは分枝炭化水素を基にした基を意味する。1～20個の炭素原子を含むアルキレン基としては、エチニル、プロプ-2-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ペント-2-エニル、ペント-3-エニルおよびペント-4-エニル基が挙げられてもよいがこれらに限定されない。

40

【0061】

「(C1～C20)アルキニル」という用語は、三重結合形で1つまたは複数の不飽和を含む、直鎖もしくは分枝炭化水素を基にした基を意味する。1～20個の炭素原子を含むアルキレン基としては、エチニル、プロプ-2-イニル、ブト-2-イニル、ブト-3-イニル、ペント-2-イニル、ペント-3-イニルおよびペント-4-イニル基が挙げられてもよいがこれらに限定されない。

【0062】

50

「アルコキシ」という用語は、「アルキル - オキシ」という用語を意味する。

【0063】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素または臭素を意味するがこれらに限定されない。

【0064】

「(C6 ~ C14) アリール」という用語は、場合により置換されていてもよい、共役パイ電子系を有する環の少なくとも1つを持ち、バイアリールを含む6 ~ 14個の炭素原子を含む芳香族基を意味する。例としては、特に、ビフェニル、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル基が挙げられる。

【0065】

「(C6 ~ C14) アリール (C1 ~ C20) アルキル」という用語は、相当するアルキルアリール基を意味する。特に、ベンジルおよびフェネチル基が挙げられる。

【0066】

「ヘテロ (C6 ~ C14) アリール」という用語は、1 ~ 4個のヘテロ原子を含み、その他の原子が炭素原子である、6 ~ 14員芳香族複素環を意味する。ヘテロ原子の中では、特に、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。ヘテロアリール基の中では、更に具体的に言えば、フリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、ピリミジル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、キノリルおよびチアゾリル基が挙げられる。

【0067】

「(C3 ~ C8) シクロアルキル」という用語は、飽和炭化水素を基にした環を意味し、3 ~ 8個の炭素原子を含む単環式、二環式および多環式基を含む。例としては、シクロプロピルおよびシクロブチル基が挙げられるがこれらに限定されない。

【0068】

本発明による薬剤組成物は、インスリン抵抗症候群 (症候群 X) に随伴した病状の治療に有用である。

【0069】

インスリン抵抗性は、インスリンの作用の減少によって特徴付けられ (Press Med Medical, 1997年、26 (No. 14)、671頁 ~ 677頁を参照)、大多数の症状状態、例えば、糖尿病、更に具体的に言えば、非インスリン依存性糖尿病 (II型糖尿病またはNIDDM)、異脂肪血症、肥満症および動脈性高血圧症、ならびにまた、或種の微小血管および大血管合併症、例えば、アテローム性動脈硬化症、網膜症および神経障害等に含まれる。

【0070】

これに關しての参照は、例えば、Diabetes, vol. 37、1988年、1595頁 ~ 1607頁; Journal of Diabetes and its Complications、1998年、12、110頁 ~ 119頁またはHorm. Res., 1992年、38、28頁 ~ 32頁に対して為される。

【0071】

本発明の目的は、糖尿病の状態を顕著に改善するための薬剤組成物を提案することである。

【0072】

本発明の薬剤組成物は、特に、低血糖剤活性を有する。

【0073】

式 (I) の化合物は、したがって、高血糖症に随伴した病態の治療に有用である。

【0074】

スタチンとの組合せで式 (I) のトリアジン化合物を含む薬剤組成物は、種々の活性成分を、全部一緒にまたは独立に、薬剤として許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤等と一緒に混合することにより調製することができる。次いで、それは、例えば、非経口、静脈、皮膚、鼻腔または直腸経路を介して、経口または非経口投与される。活性成分が独立に調剤される場合は、相当する調剤は、希釈剤を使用してその場で一緒に混合され、次

10

20

30

40

50

いで投与されてもよく、または互いに独立に、連続してもしくは逐次に投与されてもよい。

【0075】

本発明の薬剤組成物としては、顆粒、粉末、錠剤、ゲルカプセル、シロップ、エマルジョンおよび懸濁液等の調剤、ならびに非経口投与のために使用される形態、例えば、注射液、スプレーまたは座薬が挙げられる。

【0076】

薬剤形態は、公知の通常の方法により調製することができる。

【0077】

経口投与される固体薬剤形態の調製は、次の方法で行われる：賦形剤（例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、マンニトール等）、崩壊剤（例えば、炭酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ナトリウムクロスカルメロース、クロスポビドン、グアーガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、微結晶セルロース、セルロース粉末、前ゼラチン化デンプン、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸デンプン等）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、カルボマー、デキストリン、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、マルトデキストリン、液体グルコース、マグネシウムアルミニウムシリケート、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、グアーガム等）および潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレン6000等）を、例えば、活性成分に添加し、次いで、得られた混合物を錠剤化する。必要に応じて、（例えば、ココア粉末、ミント、ボルネオール、シナモン粉末等で）味を隠すかまたは活性成分の腸内溶解もしくは持続放出を可能にするために、錠剤を公知の方法で被覆することができる。使用することのできるコーティング材料は、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、セルロースアセトフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびEudragit（登録商標）（メタクリル酸-アクリル酸コポリマー）、Opadry（登録商標）（ヒドロキシプロピルメチルセルロース+マクロゴール+酸化チタン+ラクトース1水和物）である。薬剤として許容される着色剤（例えば、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、キノリンイエローレーキ等）が添加されてもよい。錠剤、粉末、サシェおよびゲルカプセル等の薬剤形態は経口投与のために使用することができる。

10

20

30

【0078】

経口投与のための液体薬剤形態としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。水溶液は、活性成分を水に溶解し、次いで、必要に応じて、芳香剤、着色剤、安定剤および増粘剤の添加により得ることができる。溶解度を改善するために、エタノール、プロピレングリコールまたはその他の薬剤として許容される非水性溶剤を添加することは可能である。経口使用のための水性懸濁液は、微細活性成分を水に、粘稠生成物、例えば、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロースもしくはナトリウムカルボキシメチルセルロース等と一緒に分散させることにより得ることができる。

【0079】

注射のための薬剤形態は、例えば、次の方法により得ることができる。活性成分は、水性媒体（例えば、蒸留水、生理食塩水、リンガー溶液等）中でまたは油性媒体（例えば、植物油、例えば、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等、またはプロピレングリコール）中で、分散剤（例えば、Tween 80、HCO 60 (Nikko Chemicals)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等）、保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等）、および等張剤（例えば、塩化ナトリウム、グリセロール、ソルビトール、グルコース等）およびまたその他の添加剤、例えば、必要に応じて、可溶化剤（例えば、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）または安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン）と一緒に溶解、懸濁または乳化される

40

50

。

【0080】

外用のための薬剤形態は、活性成分を含む、固体、半固体または液体組成物から得ることができる。例えば、固体形態を得るには、活性成分は単独でまたは賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース、スクロース等）および増粘剤（例えば、天然ゴム、セルロース誘導体、アクリルポリマー等）との混合物として処理し、それらを粉末に転換する。液体薬剤組成物は、既に示した注射用の形態と実質的に同じ方法で調製される。半固体薬剤形態は、好ましくは、水性もしくは油性ゲルの形態またはボマードの形態である。これらの組成物は、pH調整剤（例えば、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウム等）および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、塩化ベンズアルコニウム等）およびまたその他の添加剤を場合により含んでもよい。

10

【0081】

本特許出願では、ロバスタチンが使用される場合は、1日量は、10mg～40mg、さらに好ましくは20mgである。フルバスタチンが使用される場合は、1日量は20mg～40mgである。アトルバスタチンが使用される場合は、1日量は10mg～80mg、好ましくは10mg～40mgである。シンバスタチンが使用される場合は、1日量は5mg～50mg、好ましくは5mg～20mgである。セリバスタチンが使用される場合は、1日量は0.1mg～0.8mg、好ましくは0.1mg～0.3mgである。プラバスタチンが使用される場合は、1日量は10mg～40mg、好ましくは20mgである。アタバスタチンが使用される場合は、1日量は1mg～20mg、好ましくは2mg～20mgである。ロスバスタチンが使用される場合は、1日量は4mg～80mg、好ましくは10mg～20mgである。

20

【0082】

式(I)の化合物の1日量は200mg～2000mgである。

【0083】

本発明の薬剤組成物の構成成分の相対割合は、それぞれの活性成分の推薦される投薬量を考慮に入れる。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、または薬剤として許容されるこの塩、および式(I)の化合物、または薬剤として許容されるこの塩のこれらの相対的割合は、したがって、結果として変動する。好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤対式(I)の化合物の重量比は、1/2～1/20000、さらに具体的にいえば、1/4～1/2000、特に、1/5～1/2000の範囲である。本発明の化合物の投与の頻度は、1日当たり1～2回の投与である。式(I)の化合物の投与量が1日1回の投与より多く必要な場合は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の量およびHMG-CoAレダクターゼ阻害剤/式(I)の化合物比は結果として調整される。

30

【0084】

本発明の目的はまた、式(I)の化合物およびHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の有効量の併用投与による治療方法、およびまたこの併用投与を可能にするためのキットを提案することである。

【0085】

本発明は、また、上述の方法による治療に適したキットに関する。これらのキットは、本発明による有効量で、同時、別々または逐次投与のために、上で示された投薬量で式(I)の化合物を含む組成物および上で示された投薬量でHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を含む第二組成物を含む。

40

【0086】

「併用投与」という用語は、2時間までまたは更に12時間までであってもよい期間にわたって、同じ患者に対して1つまたは複数の化合物の同時、別々または逐次投与を意味する。例えば、併用投与という用語は、

(1) 2つの化合物の同時投与、

(2) 最初の投与、続いて2時間後の第2の化合物の投与、

50

(3) 最初の投与、続いて 1 2 時間後の第 2 の化合物の投与、を含む。

【 0 0 8 7 】

本発明による組成物の以下の実施例は、非限定的例示として与えられる。

【 0 0 8 8 】

実施例

量は重量基準で表示される。

【 0 0 8 9 】

調剤例 1 :

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5
- トリアジン塩酸塩 : 1 0 0 0 m g 10
アトルバスタチン : 1 0 m g
微結晶セルロース : 1 1 0 m g
クロスカルメロース : 2 8 m g
ポリビニルピロリドン : 4 0 m g
ステアリン酸マグネシウム : 1 4 m g
O p a d r y : 2 4 m g 。

【 0 0 9 0 】

調剤例 2 :

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5
- トリアジン塩酸塩 : 1 0 0 0 m g 20
フルバスタチン : 2 0 m g
微結晶セルロース : 1 1 5 . 5 m g
クロスカルメロース : 2 8 m g
ポリビニルピロリドン : 4 0 m g
ステアリン酸マグネシウム : 9 m g
O p a d r y (登録商標) : 2 4 m g 。

【 0 0 9 1 】

調剤例 3 :

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5
- トリアジン塩酸塩 : 7 5 0 m g 30
プラバスタチン : 1 0 m g
微結晶セルロース : 8 9 m g
クロスカルメロース : 2 1 m g
ポリビニルピロリドン : 3 0 m g
ステアリン酸マグネシウム : 1 0 . 5 m g
O p a d r y (登録商標) : 1 8 m g 。

【 0 0 9 2 】

調剤例 4 :

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5
- トリアジン塩酸塩 : 1 0 0 0 m g 40
アトルバスタチン : 3 0 m g
微結晶セルロース : 1 5 0 m g
クロスカルメロース : 2 4 m g
ポリビニルピロリドン : 4 4 m g
ステアリン酸マグネシウム : 8 m g
E u d r a g i t (登録商標) : 2 4 m g 。

【 0 0 9 3 】

調剤例 5 :

(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 50

5 - トリアジン塩酸塩：1000 mg
ロバスタチン：20 mg
二酸化ケイ素：4 mg
クロスカルメロース：25 mg
ポリビニルピロリドン：40 mg
ステアリン酸マグネシウム：8 mg
Opadry（登録商標）：10 mg。

【0094】

本発明による組合せに対する生物学的結果

本発明による組合せの相乗作用は、動物モデルを使用して証明される。肥満ラット（肥満 Zucker (fa/fa)）を、非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）をシミュレートするために使用する。

10

【0095】

ロバスタチン単独および化合物（+）- 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩単独、およびこれらの2つの作用薬の組合せの作用を、トリグリセリド、総コレステロール、高密度リポタンパク質C（HDL C）、グルコースおよびインスリンに関して評価する。ラットを5日連続で処置した。血液サンプルを、処置の開始前3日および開始後5日で集め、トリグリセリド、総コレステロール、HDL C、グルコースおよびインスリン水準を測定する。

【0096】

20

以下の手順が採用される。

【0097】

8匹のラットの4つの群を形成する：

「ビヒクル」グループ；

ロバスタチンの1 mg / kg / 日の投与量を経口で受けるグループ；

（+）- 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩の50 mg / kgまたは100 mg / kgの投与量を日に2回（1日2回）経口で受けるグループ；

ロバスタチンの1 mg / kg / 日の投与量と（+）- 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン塩酸塩の50 mg / kgまたは100 mg / kgの投与量とを日に2回（1日2回）経口で受けるグループ。

30

【0098】

統計的分析は、等級別判定基準に対する変動の分析、それに続く、ビヒクルグループに対する多重比較からなる（Dunnettテスト）。得られた結果の意味を評価するために、値は、平均 ± SEMとして表示される。差は、 $p < 0.05$ に対して有意と見なす。結果は、1リットル当たりのミリモル（mM）または1リットル当たりのナノモル（nM）で表示される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/012184

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/22 A61K31/351 A61K31/40 A61K31/405 A61K31/505
A61K31/47

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)

A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 01/55122 A (LIPHA; MOINET, GERARD; CRAVO, DANIEL; DOARE, LILIANE; KERGOAT, MICHELI) 2 August 2001 (2001-08-02) page 1, line 10 - page 5, line 2 page 6, line 3 - line 16 table I compound 18 pages 17-19</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-31

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

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2007

Date of mailing of the international search report

22.10.2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/012184

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE HCAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GAJEWSKI, FELIKS ET AL: "Derivatives of diamino-1,3,5- triazine . VI. Synthesis and hypoglycemic properties of some 6-amino-2-aryl-1,2-dihydro-4-(3,5,5- trimethyl-2-pyrazolino)-1,3,5- triazines" XP002426492 retrieved from STN Database accession no. 1985:95611 abstract & ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA , 41(1), 1-4 CODEN: APPHAX; ISSN: 0001-6837, 1984, -----</p>	1-31
Y	<p>DATABASE HCAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GAJEWSKI, FELIKS ET AL: "Derivatives of diamino-1,3,5- triazine . V. Synthesis and hypoglycemic activity of some derivatives of 6-amino-1,2-dihydro-4- (5-ethyl-4-methyl-2-pyrazoliny)-1,3,5- triazine" XP002426493 retrieved from STN Database accession no. 1985:6427 abstract & ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA , 40(5-6), 545-9 CODEN: APPHAX; ISSN: 0001-6837, 1983, -----</p>	1-31
Y	<p>CHAIYAKUNAPRUK N ET AL: "Pharmaco-economic impact of HMG-CoA reductase inhibitors in type 2 diabetes." JOURNAL OF CARDIOVASCULAR RISK JUN 2001, vol. 8, no. 3, June 2001 (2001-06), pages 127-132, XP009081236 ISSN: 1350-6277 the whole document -----</p>	1-31
Y	<p>GÖTZ A K ET AL: "Effect of HMG-CoA-reductase inhibitors on survival in type 2 diabetes patients with end stage diabetic nephropathy." EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH 20 APR 2005, vol. 10, no. 4, 20 April 2005 (2005-04-20), pages 155-160, XP009081240 ISSN: 0949-2321 the whole document -----</p>	1-31
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/012184

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KAWAI TOSHIHIDE ET AL: "Efficacy of pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes." DIABETES CARE DEC 2005, vol. 28, no. 12, December 2005 (2005-12), pages 2980-2981, XP002426504 ISSN: 0149-5992 page 2980, column 3, paragraph 1 -----	1-31
Y	OHMURA CHIE ET AL: "Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins." ENDOCRINE JOURNAL JUN 2005, vol. 52, no. 3, June 2005 (2005-06), pages 369-372, XP009081251 ISSN: 0918-8959 the whole document -----	1-31
Y	EP 1 510 208 A (FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED) 2 March 2005 (2005-03-02) abstract paragraphs [0007] - [0009] claims 1-15 paragraph [0062] - paragraph [0067] table 1 -----	1-31
Y	WO 2004/089917 A (MERCK PATENT GMBH; MOINET, GERARD; CRAVO, DANIEL; PASSEMAR, THIERRY) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application the whole document -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/012184

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0155122	A	02-08-2001	AT 332294 T	15-07-2006
			AU 782307 B2	21-07-2005
			AU 3560301 A	07-08-2001
			BG 106933 A	31-07-2003
			BR 0107815 A	29-10-2002
			CA 2397636 A1	02-08-2001
			CN 1404472 A	19-03-2003
			CZ 20022462 A3	16-04-2003
			DE 60121294 T2	30-08-2007
			DK 1250328 T3	30-10-2006
			EA 5378 B1	24-02-2005
			EE 200200414 A	15-10-2003
			EP 1250328 A1	23-10-2002
			ES 2267715 T3	16-03-2007
			FR 2804113 A1	27-07-2001
			HK 1050529 A1	29-09-2006
			HR 20020625 A2	31-10-2003
			HU 0204087 A2	28-04-2003
			IS 6467 A	11-07-2002
			JP 2003520858 T	08-07-2003
			MA 25650 A1	31-12-2002
			MX PA02007232 A	15-10-2003
			NO 20023532 A	25-09-2002
			OA 12165 A	08-05-2006
			PL 357191 A1	26-07-2004
			PT 1250328 T	31-10-2006
			SK 9762002 A3	02-05-2003
			US 2003109530 A1	12-06-2003
			ZA 200205314 A	18-05-2005
EP 1510208	A	02-03-2005	AU 2004266070 A1	03-03-2005
			CA 2536187 A1	03-03-2005
			CN 1838949 A	27-09-2006
			WO 2005018626 A1	03-03-2005
			JP 2007503381 T	22-02-2007
			US 2006240095 A1	26-10-2006
WO 2004089917	A	21-10-2004	AU 2004228125 A1	21-10-2004
			BR PI0409258 A	28-03-2006
			CA 2521879 A1	21-10-2004
			CN 1771233 A	10-05-2006
			EP 1611111 A2	04-01-2006
			FR 2853650 A1	15-10-2004
			JP 2006522753 T	05-10-2006
			KR 20050120791 A	23-12-2005
			MX PA05010764 A	12-12-2005
			US 2006223803 A1	05-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 25/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 モワネ、 ジェラル

フランス国 エフ - 9 1 4 0 0 オルセイ ル ラマルティヌ 1 5

(72)発明者 クラヴォ、 ダニエル

フランス国 エフ - 7 8 5 0 0 サルトルヴィル アヴェニュー ジュル フェリ 1 2 3

(72)発明者 メサンジョ、 ディディエ

フランス国 エフ - 7 7 3 8 0 コンブ ラ ヴィル ル オーグスト ルノワール 5

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZC022 ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC64 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA36

ZA42 ZA45 ZA70 ZA81 ZC02 ZC08 ZC33 ZC35 ZC75