

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【公表番号】特表2017-530182(P2017-530182A)

【公表日】平成29年10月12日(2017.10.12)

【年通号数】公開・登録公報2017-039

【出願番号】特願2017-518943(P2017-518943)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/50	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	15/10	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/155	(2006.01)
A 6 1 K	31/426	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/192	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/155	
A 6 1 K	31/426	

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月5日(2018.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

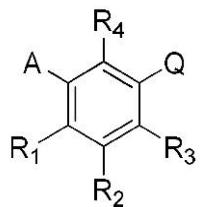
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

糖尿病の予防及び/または治療のための医薬組成物であつて、式I:

【化1】



式I

上式中、

AはC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>アルケニル、C(O)-C(H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>またはCH(OH)-C(H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>であり、ここで、nは3ま

たは 4 であり；

R<sub>1</sub> は H、F または OH であり；

R<sub>2</sub> は C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>5</sub> アルケニル、C<sub>6</sub> アルケニル、C(O)- (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>-C<sub>H<sub>3</sub></sub> または C<sub>H</sub>(OH)- (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>-C<sub>H<sub>3</sub></sub> であり、ここで、n は 3 または 4 であり；

R<sub>3</sub> は H、F、OH または CH<sub>2</sub>Ph であり；

R<sub>4</sub> は H、F または OH であり；

Q は

1) (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、ここで、m は 1 または 2、

2) C<sub>H</sub>(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)C(O)OH、

3) C(C<sub>H<sub>3</sub></sub>)<sub>2</sub>C(O)OH、

4) C<sub>H</sub>(F)-C(O)OH、

5) CF<sub>2</sub>-C(O)OH、または

6) C(O)-C(O)OH、

である】

によって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩を含む前記医薬組成物であり、1日当たり 0.1 ~ 5 mg / kg の用量で投与するための前記医薬組成物。

【請求項 2】

A が C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>5</sub> アルケニルまたは C<sub>6</sub> アルケニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R<sub>2</sub> が C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>5</sub> アルケニルまたは C<sub>6</sub> アルケニルである、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R<sub>3</sub> が H、OH または CH<sub>2</sub>Ph である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R<sub>4</sub> が H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

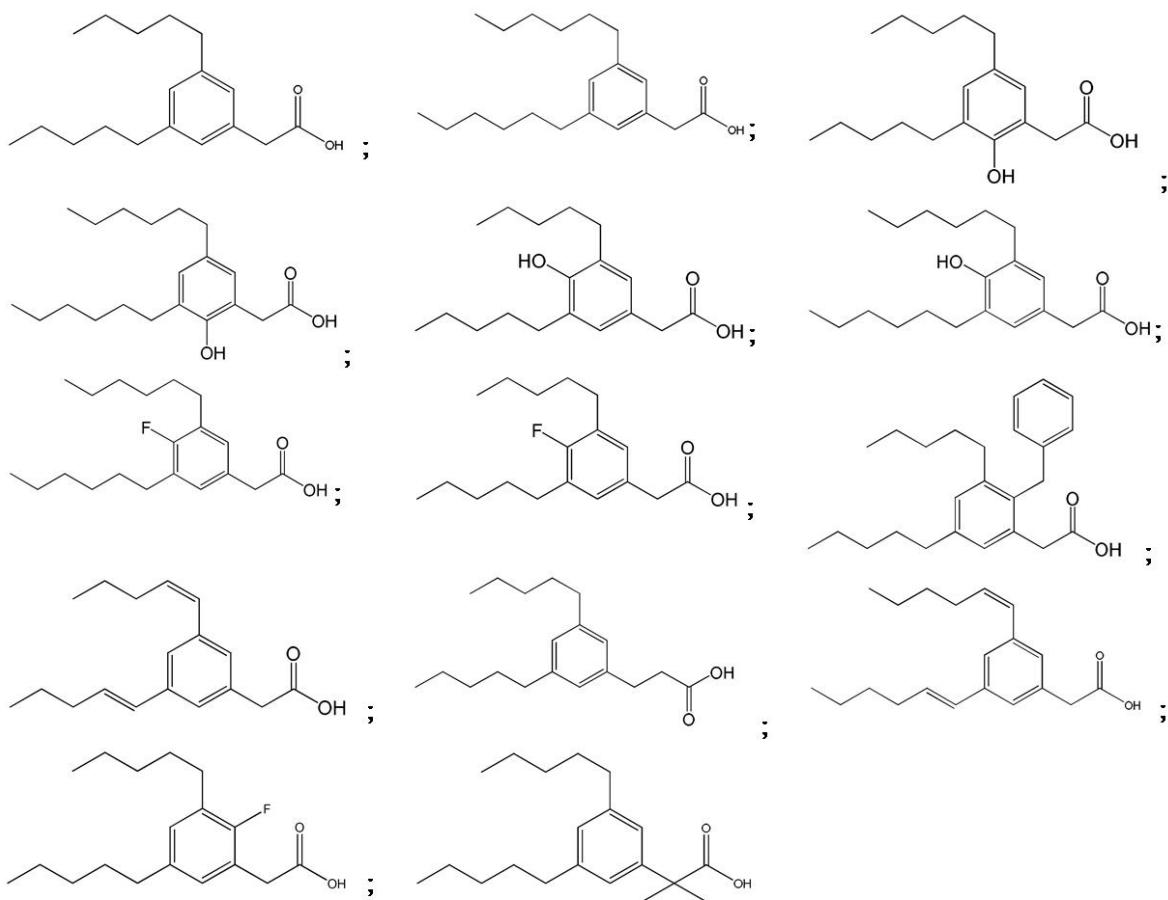
【請求項 6】

Q が (C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>m</sub>C(O)OH であり、式中 m が 1 または 2 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物が以下の構造：

## 【化 2】

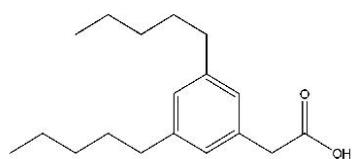


の 1 つによって表される化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記化合物が以下の構造：

## 【化 3】



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、アンモニウム、マンガン、亜鉛、鉄、または銅からなる群より選択される金属対イオンを含む塩基付加塩である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記糖尿病が 1 型糖尿病、2 型糖尿病、3 型糖尿病（アルツハイマー）、若年発症成人型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）、妊娠糖尿病、肥満、高血糖症、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高リポタンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、シンドローム X、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、アテローム性動脈硬化症、性機能不全、及び代謝症候群である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

前記糖尿病が2型糖尿病または1型糖尿病である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

グルコース、インスリン及び/またはトリグリセリドレベルの調節のための医薬組成物であって、請求項1~9のいずれか1項に定義される式Iによって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩を含む前記医薬組成物であり、1日当たり0.1~5mg/kgの用量で投与するための前記医薬組成物。

【請求項13】

用量が1日当たり0.1~1.0mg/kgである、請求項1~12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

さらに、第2治療薬を含む、請求項1~13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記第2治療薬が血糖値を低下または調節する化合物である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記第2治療薬がメトホルミンであるか、またはチアゾリジンジオンである、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記医薬組成物が経口投与用である、請求項1~13のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0154

【補正方法】変更

【補正の内容】

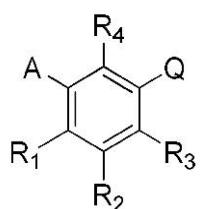
【0154】

本発明は、下記の発明を包含する。

【発明1】

糖尿病の予防及び/または治療方法であって、該方法を必要とする対象に、式I:

【化7】



式I

【式中、

AはC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>アルケニル、C(O)-(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>またはCH(OH)-(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>であり、ここで、nは3または4であり；

R<sub>1</sub>はH、FまたはOHであり；

R<sub>2</sub>はC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニル、C<sub>6</sub>アルケニル、C(O)-(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>またはCH(OH)-(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>であり、ここで、nは3または4であり；

R<sub>3</sub>はH、F、OHまたはCH<sub>2</sub>Phであり；

R<sub>4</sub>はH、FまたはOHであり；

Qは

1)(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH、ここで、mは1または2、

2)CH(C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>)C(O)OH、

3 ) C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> C ( O ) O H、  
4 ) C H ( F ) - C ( O ) O H、  
5 ) C F<sub>2</sub> - C ( O ) O H、または  
6 ) C ( O ) - C ( O ) O H、

である】

によって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、  
前記方法。

[発明2]

AがC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニルまたはC<sub>6</sub>アルケニルである、発明  
1に記載の方法。

[発明3]

R<sub>2</sub>がC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニルまたはC<sub>6</sub>アルケニルである、発明  
1または2に記載の方法。

[発明4]

R<sub>3</sub>がH、O HまたはC H<sub>2</sub> P hである、発明1～3のいずれか1項に記載の方法。

[発明5]

R<sub>4</sub>がHである、発明1～4のいずれか1項に記載の方法。

[発明6]

Qが(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> C ( O ) O Hであり、式中mが1または2である、発明1～5のいずれか1項に記載の方法。

[発明7]

AがC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニルまたはC<sub>6</sub>アルケニルであり；

R<sub>1</sub>がHまたはO Hであり；

R<sub>2</sub>がC<sub>5</sub>アルキル、C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルケニルまたはC<sub>6</sub>アルケニルであり；

R<sub>3</sub>がH、O HまたはC H<sub>2</sub> P hであり；

R<sub>4</sub>がHであり；

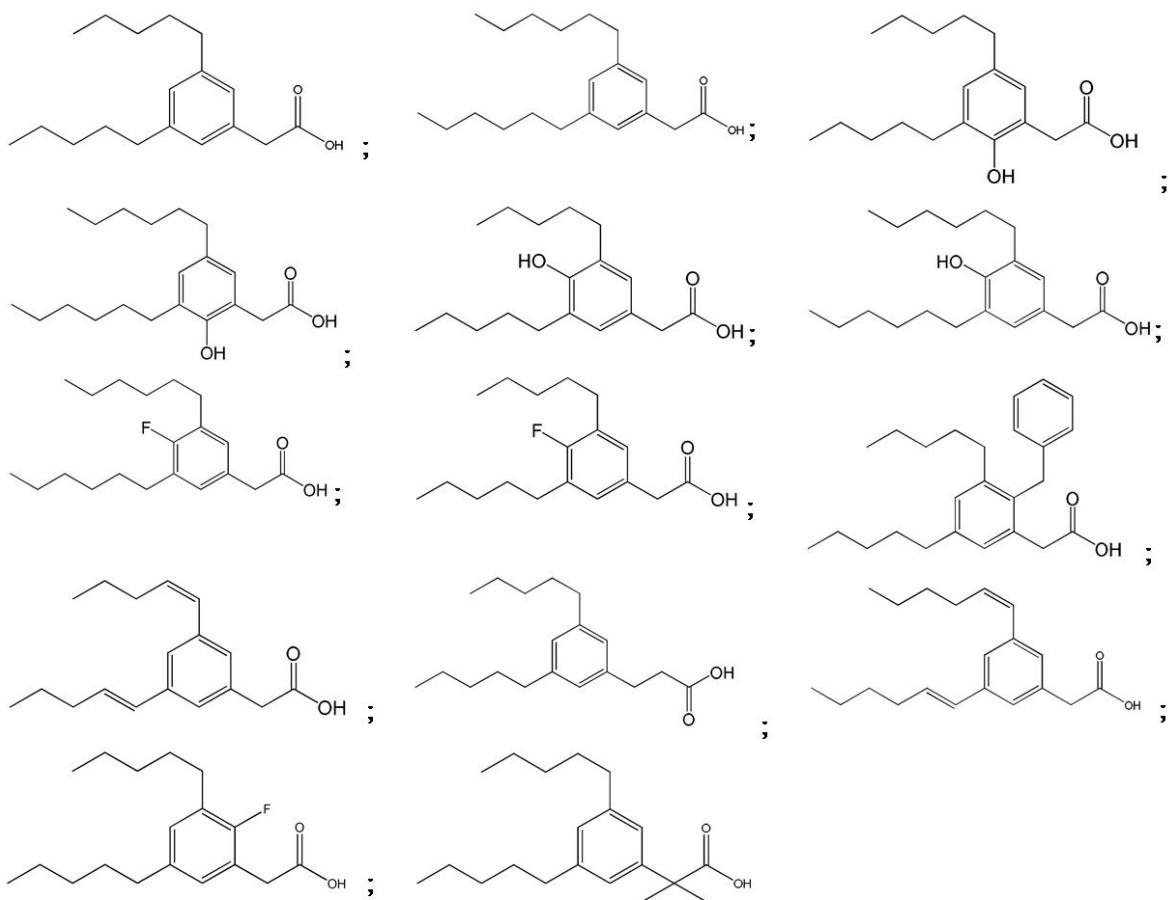
Qが(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> C ( O ) O Hであり、ここで、mが1または2である；

発明1～6のいずれか1項に記載の方法。

[発明8]

前記化合物が以下の構造：

## 【化 8】

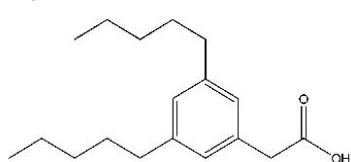


の 1 つによって表される化合物またはその薬学的に許容される塩である、発明 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [発明 9]

前記化合物が以下の構造：

## 【化 9】



によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩である、発明 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [発明 10]

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、アンモニウム、マンガン、亜鉛、鉄、または銅からなる群より選択される金属対イオンを含む塩基付加塩である、発明 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [発明 11]

前記薬学的に許容される塩がナトリウムである、発明 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [発明 12]

前記糖尿病が 1 型糖尿病、2 型糖尿病、3 型糖尿病（アルツハイマー）、若年発症成人型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）、妊娠糖尿病、肥満、高血糖症、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高リポ

タンパク血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、シンドロームX、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、アテローム性動脈硬化症、性機能不全、及び代謝症候群である、発明1～11のいずれか1項に記載の方法。

[発明13]

前記糖尿病が2型糖尿病である、発明1～12のいずれか1項に記載の方法。

[発明14]

前記糖尿病が1型糖尿病である、発明1～12のいずれか1項に記載の方法。

[発明15]

前記化合物の投与が前記対象において以下の生物活性

- ・インスリン分泌の増加；
- ・インスリン感受性の増加；
- ・インスリン抵抗性の減少；
- ・血糖値の減少；及び
- ・血中トリグリセリドレベルの減少；

のうちの1つ以上をもたらす、発明1～14のいずれか1項に記載の方法。

[発明16]

必要とする対象におけるグルコース、インスリン及び／またはトリグリセリドレベルの調節方法であって、発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与するステップを含む前記方法。

[発明17]

前記化合物の投与が血糖値を減少させる、血糖値を減少させる発明16に記載の方法。

[発明18]

前記化合物の投与が、膵島の保護及び／または再生を必要とする対象においてインスリンレベルを維持または増加させる、インスリンレベルを維持または増加させる発明16に記載の方法。

[発明19]

必要とする対象においてインスリン分泌を増加させる、及び／またはインスリン感受性を増加させる、及び／またはインスリン抵抗性を減少させる方法であって、発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与するステップを含む前記方法。

[発明20]

前記対象が高血糖症、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高インスリン血症、脂質異常症及び／または膵臓機能喪失を患っている、発明1～19のいずれか1項に記載の方法。

[発明21]

前記化合物を第2治療薬と併せて投与する、発明1～20のいずれか1項に記載の方法。

[発明22]

前記第2治療薬が血糖値を低下または調節する化合物である、発明21に記載の方法。

[発明23]

前記第2治療薬がメトホルミンであるか、またはチアゾリジンジオンである、発明22に記載の方法。

[発明24]

前記化合物を経口投与する、発明1～23のいずれか1項に記載の方法。

[発明25]

必要とする対象における血中トリグリセリドの減少方法であって、発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、前記化合物が血中トリグリセリドレベルを減少させる前記方法。

[発明26]

前記対象が糖尿病性脂質異常症及び／または代謝症候群を患っている、発明25に記載の方法。

[発明27]

発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる前記化合物及びその薬学的に許容される塩から選択される化合物の、糖尿病の予防及び／または治療における使用。

[発明28]

発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩の、糖尿病の予防及び／または治療のための薬剤の製造への使用。

[発明29]

必要とする対象において糖尿病の予防または治療に用いるための、発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩。

[発明30]

(i) 発明1～11のいずれか1項に定義される、式Iによって表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩；及び (ii) 血糖値を低下または調節する第2治療薬を含む医薬組成物。

[発明31]

前記第2治療薬がメトホルミンまたはチアゾリジンジオンである、発明31に記載の組成物。

[発明32]

前記組成物が経口投与に適応した、発明31及び32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

また、本明細書に記載の実施例及び実施形態は説明することのみを目的とし、それらに照らした多様な改変または変更が当業者に示唆されることとなり、これらは本発明及び添付の特許請求の範囲の範囲内に包含されるべきものである。