

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5204849号  
(P5204849)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706
A 6 1 K 31/7042 (2006.01)	A 6 1 K 31/7042
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496

請求項の数 11 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-528230 (P2010-528230)	(73) 特許権者	000002956 田辺三菱製薬株式会社 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(86) (22) 出願日	平成21年1月16日(2009.1.16)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(65) 公表番号	特表2011-509922 (P2011-509922A)	(74) 代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸
(43) 公表日	平成23年3月31日(2011.3.31)	(72) 発明者	植田 喜一郎 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(86) 國際出願番号	PCT/JP2009/051023	(72) 発明者	田辺三菱製薬株式会社内
(87) 國際公開番号	W02009/091082	(72) 発明者	荒川 健司 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(87) 國際公開日	平成21年7月23日(2009.7.23)		田辺三菱製薬株式会社内
審査請求日	平成24年1月11日(2012.1.11)		
(31) 優先権主張番号	61/021,777		
(32) 優先日	平成20年1月17日(2008.1.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤からなる併用療法

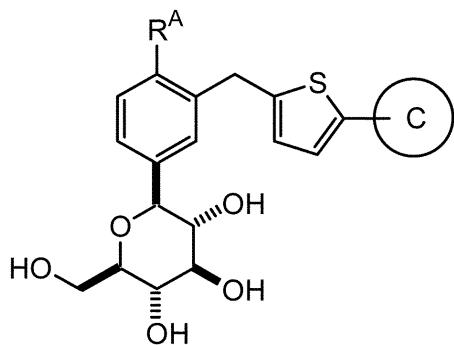
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

糖尿病または糖尿病関連症状を治療または予防するための、SGLT阻害剤とDPP4阻害剤との組み合わせ医薬であつて、

SGLT阻害薬が、式(24)：

## 【化62】



(24)

10

式中、R<sup>A</sup>はハロゲン原子または低級アルキル基であり、

環Cは、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ-低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ-低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノまたは

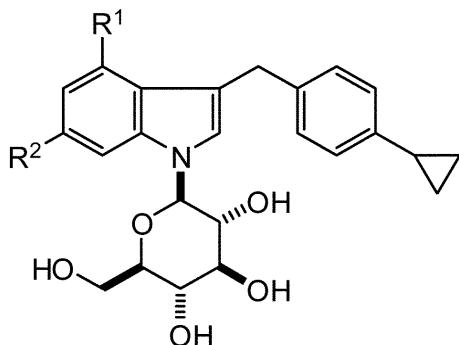
20

ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノまたはジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される1～3個の置換基で置換されたフェニル基；またはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ-低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ-低級アルコキシ基、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ-またはジ-低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される1～3個の置換基で置換された複素環基である。

で示される化合物、またはその薬理的に許容しうる塩；および

式(26)：

【化66】



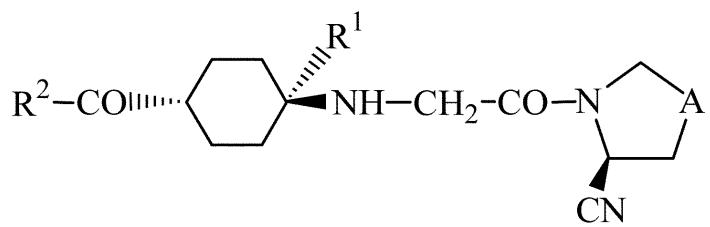
(26)

10

式中、R<sup>1</sup>はフッ素または塩素であり、R<sup>2</sup>は水素またはフッ素である、  
で示される化合物、またはその薬理的に許容しうる塩から選択され、

DPP4阻害剤が、式(29)：

【化63】



(29)

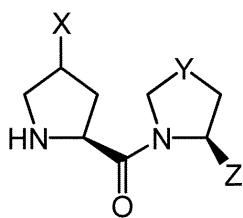
30

式中、Aは-CH<sub>2</sub>-または-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基、または(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、または(2)置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩；

式(31)：

【化64】



(31)

40

式中、

Xは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞ

50

独立して、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか、または互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、置換基を有していてもよい芳香族環が縮合していてもよく、またこのヘテロ環は、スピロ環でもよい、  
 $-NR^3COR^4$ 、式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、

$-NR^5CONR^6R^7$ または $-NR^5CH_2CH_2NR^6R^7$ 、式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか、または $R^6$ 及び $R^7$ は互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環には、置換基を有していてもよい芳香族環が任意に縮合していてもよい、

$-NR^8SO_2R^9$ 、式中、 $R^8$ 及び $R^9$ は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、または

$-OR^{10}$ または $-OCOR^{11}$ 、式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それぞれ、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、であり、

Yは、 $CH_2$ 、 $CH-OH$ 、S、 $S=O$ または $SO_2$ であり、

Zは、水素原子またはシアノであり、

上記した基において、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロ環は、それぞれ、置換基を有していてもよい、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩；および

シタグリブチンまたはその薬理的に許容しうる塩から選択される、組み合わせ医薬。

#### 【請求項2】

糖尿病が2型糖尿病である、請求項1記載の組み合わせ医薬。

#### 【請求項3】

糖尿病関連症状が、高血糖、耐糖能異常、空腹時高血糖、インスリン抵抗性、臍細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管疾患、糖尿病性末梢血管疾患、メタボリック症候群、高脂血症、アテローム硬化症、高血圧症及び肥満から選択される、請求項1の組み合わせ医薬。

#### 【請求項4】

式(24)のSGLT阻害剤において、 $R^A$ がハロゲン原子または低級アルキル基であり、環Cが、ハロゲン原子で置換されたフェニル基、またはハロゲン原子で置換されたピリジル基であり；

式(29)のDPP4阻害剤において、Aが $-CH_2-$ を表し、 $R^1$ が水素原子を表し、 $R^2$ が(1)モルホリノ、または(2)アルキルで置換されていてもよいアミノ基、であり；

式(31)のDPP4阻害剤において、Xが $-NR^1R^2$ であり、 $R^1$ 及び $R^2$ が、互いに結合してピラゾールで置換されたピペラジンを形成し、ここで該ピラゾールはアルキルおよびフェニルで置換され、

Yが、Sであり、

Zが、水素原子である、請求項1記載の組み合わせ医薬。

#### 【請求項5】

SGLT阻害剤が、

1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - クロロ - 3 - [ 5 - ( 6 - フルオロ - 2 - ピリジル ) - 2 - チエニルメチル ] ベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩 ;  
 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - チエニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - メチルベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩 ;  
 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - クロロ - 3 - [ 5 - ( 6 - フルオロ - 3 - ピリジル ) - 2 - チエニルメチル ] ベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩 ;  
 3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) インドールまたはその薬理的に許容しうる塩 ; 及び  
 3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) インドールまたはその薬理的に許容しうる塩から選択され、  
 10 D P P 4 阻害剤が、

3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - イルカルボニル ] チアゾリジンまたはその薬理的に許容しうる塩 ;

シタグリプチンまたはその薬理的に許容しうる塩 ; 及び

( 2 S ) - 2 - シアノ - 1 - [ トランス - 4 - ( ジメチルアミノカルボニル ) シクロヘキシリルアミノ ] アセチルピロリジンまたはその薬理的に許容しうる塩から選択される、請求項 1 記載の組み合わせ医薬。

#### 【請求項 6】

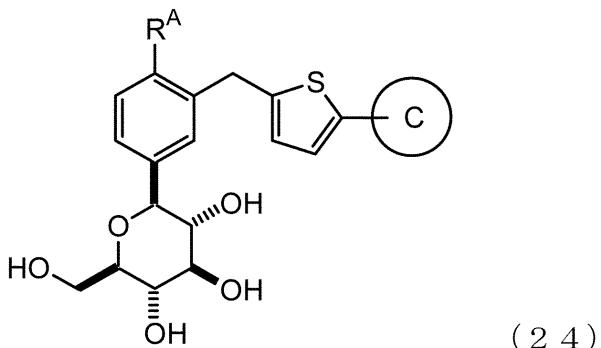
S G L T 阻害剤が、 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - チエニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - メチルベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩であり、 D P P 4 阻害剤が、 3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - イルカルボニル ] チアゾリジンまたはその薬理的に許容しうる塩である、請求項 1 記載の組み合わせ医薬。  
 20

#### 【請求項 7】

糖尿病または糖尿病関連症状の治療または予防用医薬組成物の製造のための S G L T 阻害剤と D P P 4 阻害剤の組み合わせ使用であって、

S G L T 阻害剤が、式 ( 2 4 ) :

#### 【化 5 3】



30

40

式中、 R <sup>A</sup> はハロゲン原子または低級アルキル基であり、

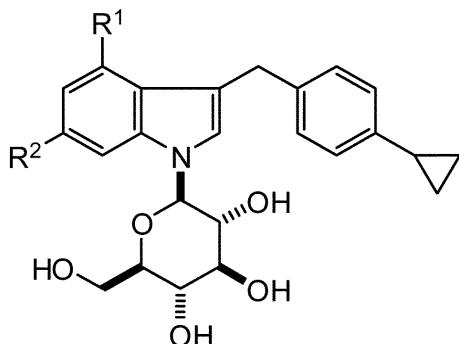
環 C は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノ - またはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ - またはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されたフェニル基 ; またはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ - 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ - 低級アルコキシ基、モノ - またはジ - 低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノ - またはジ - 低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で置換された複素環基である ;

50

で示される化合物、またはその薬理的に許容しうる塩、および、

式(26)：

【化80】



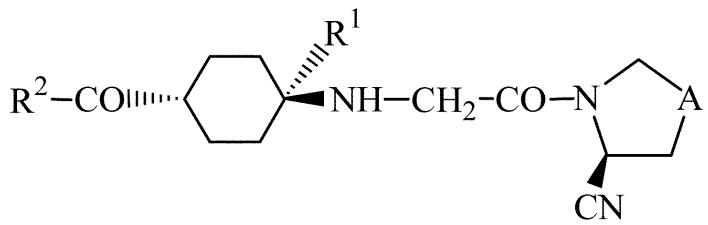
(26)

10

式中、R<sup>1</sup>はフッ素または塩素であり、及びR<sup>2</sup>は水素またはフッ素である、  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩から選択され、

DPP4阻害剤が、式(29)：

【化57】



(29)

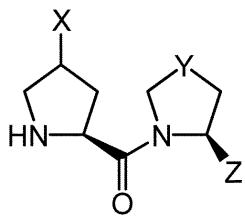
20

式中、Aは-CH<sub>2</sub>-または-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基、または(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、または(2)置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩；

式(31)：

【化61】



(31)

30

40

式中、

Xは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか、または互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、置換基を有していてもよい芳香族環が縮合していてもよく、またこのヘテロ環は、スピロ環でもよい、-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>、式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ア

50

リールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、

-  $\text{N R}^5 \text{C O N R}^6 \text{R}^7$  または  $\text{-N R}^5 \text{C H}_2 \text{C H}_2 \text{N R}^6 \text{R}^7$ 、式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであるか、または  $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は互いに結合して 1 または 2 個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環には、置換基を有していてもよい芳香族環が任意に縮合していてもよい、

-  $\text{N R}^8 \text{S O}_2 \text{R}^9$ 、式中、 $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、または

-  $\text{O R}^{10}$  または  $\text{-O C O R}^{11}$ 、式中、 $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{11}$  は、それぞれ、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、であり、

$\text{Y}$  は、 $\text{C H}_2$ 、 $\text{C H-OH}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S=O}$  または  $\text{S O}_2$  であり、

$\text{Z}$  は、水素原子またはシアノであり、

上記した基において、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロ環は、それぞれ、置換基を有していてもよい、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩；および

シタグリブチンまたはその薬理的に許容しうる塩から選択される、SGLT阻害剤とDPP4阻害剤との組み合わせ使用。

#### 【請求項 8】

式(24)のSGLT阻害剤において、 $\text{R}^A$  がハロゲン原子または低級アルキル基であり、環Cが、ハロゲン原子で置換されたフェニル基、またはハロゲン原子で置換されたピリジル基であり；

式(29)のDPP4阻害剤において、Aが $\text{-C H}_2-$ を表し、 $\text{R}^1$ が水素原子を表し、 $\text{R}^2$ が(1)モルホリノ、または(2)アルキルで置換されていてもよいアミノ基、であり；

式(31)のDPP4阻害剤において、Xが $\text{-N R}^1 \text{R}^2$ であり、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、互いに結合してピラゾールで置換されたピペラジンを形成し、ここで該ピラゾールはアルキルおよびフェニルで置換され、

$\text{Y}$ が、 $\text{S}$ であり、

$\text{Z}$ が、水素原子である、請求項7記載の使用。

#### 【請求項 9】

SGLT阻害剤が、

1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - クロロ - 3 - [ 5 - ( 6 - フルオロ - 2 - ピリジル ) - 2 - チエニルメチル ] ベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩；

3 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - チエニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - メチルベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩；

1 - ( - D - グルコピラノシリル ) - 4 - クロロ - 3 - [ 5 - ( 6 - フルオロ - 3 - ピリジル ) - 2 - チエニルメチル ] ベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩；

3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) インドールまたはその薬理的に許容しうる塩；及び

3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシリル ) インドールまたはその薬理的に許容しうる塩から選択され、

DPP4阻害剤が、

3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - イルカルボニル ] チアゾリジンまたは

10

20

30

40

50

その薬理的に許容しうる塩；

シタグリブチンまたはその薬理的に許容しうる塩；及び

(2S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジンまたはその薬理的に許容しうる塩から選択される、請求項7の使用。

**【請求項10】**

SGLT阻害剤が、3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル)-1-(-D-グルコピラノシリ)-4-メチルベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩であり、DPP4阻害剤が、3-[((2S,4S)-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]ピロリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジンまたはその薬理的に許容しうる塩である、請求項7記載の使用。10

**【請求項11】**

同時、分離または逐次使用のための併用製剤である、請求項1に記載の組み合わせ医薬。。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、哺乳動物における血中活性型GLP-1レベルを増加させるための組成物及び方法に関する。本発明は、更に、血中活性型GLP-1レベルを増加させることにより、症状を改善するための組成物及び方法に関する。20

**【背景技術】**

**【0002】**

グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、食物摂取後、小腸下部のL細胞から放出されるインクレチニンホルモンである。GLP-1は、膵臓細胞からグルコース依存的にインスリン分泌を促進し、膵臓細胞量を増大する作用を示す。GLP-1は、また、胃内容物排出速度を減少させ、満腹感を亢進する作用をも示す。しかしながら、GLP-1は、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP4)により急激に分解され、その生物活性が不活性化される。それゆえ、DPP4阻害剤は、抗糖尿病薬または抗肥満剤として有用であると考えられる。30

**【0003】**

主として腸及び腎臓において見出されるナトリウム-グルコース共役輸送担体(SGLT)は、グルコース吸収に関するタンパク質の一群である。血漿グルコースは、糸球体でろ過され、近位尿細管のSGLTにより再吸収される。それゆえ、SGLTの阻害は、血中グルコースの尿中への排泄を引き起こし、血糖値の減少へと導く。事実、SGLT阻害剤、フロリジンを、糖尿病動物モデルに持続的に皮下投与することにより、その血糖値を正常化することができ、また血糖値を長期間正常に保つことによって、インスリン分泌およびインスリン抵抗性を改善することができる事が確認されている〔Journal of Clinical Investigation, vol.79,p.1510(1987); 同文献 vol.80,p.1037(1987); 同文献 vol.87,p.561(1991)など参照〕。

**【0004】**

さらに、糖尿病動物モデルをSGLT阻害剤で長期間処置することにより、腎臓への一切の副作用または電解質の血中濃度の不均衡を招くことなく、動物モデルのインスリン分泌応答およびインスリン感受性が改善され、その結果、糖尿病性腎症や、糖尿病性神経障害の発症および進行が抑制される〔Journal of Medicinal Chemistry, vol.42,p.5311(1999); British Journal of Pharmacology, vol.132,p.578(2001)など参照〕。

**【0005】**

上記に鑑みると、SGLT阻害剤は、糖尿病患者の血糖値を減少することによりインスリン分泌及びインスリン抵抗性を改善し、糖尿病及び糖尿病合併症の発症及び進行を予防することが期待される。

**【発明の概要】**

10

20

30

40

50

**【0006】**

本発明の発明者らは、SGLT阻害剤またはDPP4阻害剤を単独で投与する場合に比べ、SGLT阻害剤をDPP4阻害剤と併用して投与することにより、患者の血中活性型GLP-1レベルを増大させるという予期しない相乗効果が得られることを見出した。

**【0007】**

したがって、一つの態様において、本発明は、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の併用に関し、この併用は、SGLT阻害剤またはDPP4阻害剤を単独で投与する場合に比べ、患者の血中活性型GLP-1レベルを増大させる効果を提供する。

**【0008】**

他の態様において、本発明は、血中活性型GLP-1レベルと関連した、ある種の病気を予防または治療するためのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の併用の用途に関する。 10

**【0009】**

他の態様において、本発明は、血中活性型GLP-1レベルと関連した、ある種の病気の予防または治療に使用するためのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤からなる医薬組成物に関する。

**【0010】**

他の態様において、本発明は、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤からなる医薬の治療上有効量を患者の必要に応じて投与することからなる、血中活性型GLP-1レベルと関連した、ある種の病気を予防または治療する方法に関する。

**【0011】**

他の態様において、本発明は、血中活性型GLP-1レベルと関連した、ある種の病気の予防または治療のための医薬の製造のためのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の使用に関する。 20

**【0012】**

他の態様において、本発明は、血中活性型GLP-1レベルと関連した病気を予防または治療するための、同時、分離または逐次投与のための、併用製剤としてSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤を含有する製品に関する。

**【0013】****[発明の詳細な説明]**

本発明において使用される、「糖尿病」との語は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病としても知られる）及び非インスリン依存性糖尿病（2型糖尿病としても知られる）の両者を意味する。 30

**【0014】**

「血中活性型GLP-1レベルと関連した病気」との語は、糖尿病、糖尿病に関連する疾患、肥満、心筋梗塞、脳卒中、学習障害、記憶障害及び神経変性疾患を含む。

**【0015】**

「糖尿病に関連する疾患」との語は、高血糖、耐糖能異常、空腹時高血糖、インスリン抵抗性、膵細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管疾患、糖尿病性末梢血管疾患、メタボリック症候群、高脂血症、アテローム硬化症、脳卒中、高血圧症及び肥満を含む。 40

**【0016】**

「ハロゲン」または「ハロ」との語は、塩素、臭素、フッ素及びヨウ素を意味し、塩素及びフッ素が好ましい。

**【0017】**

「アルキル」との語は、特に断わらない限り、炭素原子数1～12の直鎖または分岐飽和一価炭化水素鎖を意味する。炭素原子数1～6の直鎖または分岐アルキル基が好ましく、炭素原子数1～4の直鎖または分岐アルキル基がより好ましい。アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシリ、イソヘキシリ、ヘプチル、4、4-ジメチルペンチル、オクチル、2、2 50

、4-トリメチルベンチル、ノニル、デシル及びそれらの種々の分岐異性体が挙げられる。更に、もし、必要であれば、アルキル基は、以下に記載する1~4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

#### 【0018】

「アルキレン」との語は、特に断わらない限り、1~12の炭素原子を有する直鎖または分岐二価飽和炭化水素鎖を意味する。1~6の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキレン基が好ましく、1~4の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキレン基がより好ましい。アルキレンの例としては、メチレン、エチレン、プロピレン及びトリメチレンが挙げられる。アルキレン基は、必要であれば、上記「アルキル」と同様に置換されていてもよい。

10

#### 【0019】

アルキレンがベンゼン環の二つの異なる炭素原子に結合している場合、それらは、それらが結合する炭素原子と共に、環状5、6または7員炭素環を形成し、更に、以下に記載する一またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。

「アルケニル」との語は、特に断わらない限り、2~12の炭素原子を有する少なくとも一つの二重結合を有する直鎖または分岐一価炭化水素鎖を意味する。好ましい「アルケニル」は、2~6の炭素原子を有する直鎖または分岐アルケニル基であり、2~4の炭素原子を有する直鎖または分岐アルケニル基がより好ましい。アルケニルの例としては、ビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、及び4,8,12-テトラデカトリエニルが挙げられる。もし、必要であれば、アルケニル基は、以下に記載する1~4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

20

#### 【0020】

「アルケニレン」との語は、特に断わらない限り、2~12の炭素原子を有する少なくとも一つの二重結合を有する直鎖または分岐の二価炭化水素鎖を意味する。2~6の炭素原子を有する直鎖または分岐アルケニレン基が好ましく、2~4の炭素原子を有する直鎖または分岐アルケニレン基がより好ましい。アルケニレンの例としては、ビニレン、プロペニレン、ブタジエニレンが挙げられる。もし、必要であれば、アルケニレン基は、以下に記載する1~4の置換基により置換されていてもよい。

30

#### 【0021】

アルケニレン基がベンゼン環の二つの異なる炭素原子に結合している場合には、それらは、それらが結合する炭素原子と共に、環状5、6または7員の炭素環（例えば、縮合ベンゼン環）を形成し、以下に記載する一またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。

#### 【0022】

「アルキニル」との語は、特に断わらない限り、少なくとも一つの三重結合を有する直鎖または分岐の一価炭化水素鎖を意味する。好ましいアルキニル基は、2~6の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキニル基であり、2~4の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキニル基がより好ましい。「アルキニル」の例としては、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル及び4-ドデシニルが挙げられる。もし、必要であれば、アルキニル基は、以下に記載する1~4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

40

#### 【0023】

「シクロアルキル」との語は、特に断わらない限り、3~12の炭素原子を有する単環または二環の一価飽和炭化水素環を意味し、3~7の炭素原子を有する単環飽和炭化水素基がより好ましい。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シク

50

ロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル及びシクロデシル等の単環及び二環アルキルが挙げられる。もし、必要であれば、それらの基は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。シクロアルキル基は、飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環（該飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、必要であれば、環中に、任意に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SOまたはSO<sub>2</sub>を含有していてもよい）と任意に縮合しててもよく、また、縮合飽和炭化水素環及び縮合不飽和炭化水素環は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

## 【0024】

「シクロアルキリデン」との語は、特に断わらない限り、3～12の炭素原子を有する单環または二環の二価飽和炭化水素環を意味し、3～6の炭素原子を有する单環飽和炭化水素基が好ましい。「シクロアルキリデン」の例としては、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン及びシクロヘキシリデン等の单環及び二環アルキリデンが挙げられる。もし、必要であれば、それらの基は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。更に、シクロアルキリデン基は、飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環（該飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、必要であれば、環中に、任意に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SOまたはSO<sub>2</sub>を含有していてもよい）と任意に縮合しててもよく、また、縮合飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

## 【0025】

「シクロアルケニル」との語は、特に断わらない限り、4～12の炭素原子を有する少なくとも一つの二重結合を有する单環または二環の一価不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルケニル基は、4～7の炭素原子を有する单環不飽和炭化水素基である。「シクロアルケニル」の例としては、シクロペンテニル、シクロペントジエニル及びシクロヘキセニル等の单環アルケニルが挙げられる。もし、必要であれば、それらの基は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。更に、シクロアルケニル基は、飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環（該飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、必要であれば、環中に、任意に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SOまたはSO<sub>2</sub>を含有していてもよい）と任意に縮合しててもよく、また、縮合飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

## 【0026】

「シクロアルキニル」との語は、特に断わらない限り、6～12の炭素原子を有する少なくとも一つの三重結合を有する单環または二環の不飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルキニル基は、6～8の炭素原子を有する单環不飽和炭化水素基である。「シクロアルキニル」の例としては、シクロオクチニル及びシクロデシニル等の单環アルキニルが挙げられる。もし、必要であれば、それらの基は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。更に、シクロアルキニル基は、任意にかつ独立に、飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環（該飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、必要であれば、環中に、任意に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、SOまたはSO<sub>2</sub>を含有していてもよい）と縮合しててもよく、また、縮合飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

## 【0027】

「アリール」または「アリール」との語は、特に断わらない限り、炭素原子数6～10の单環または二環の一価芳香族炭化水素基を意味する。アリールの例としては、フェニル及びナフチル（1-ナフチル基及び2-ナフチル基を含む）が挙げられる。もし、必要であれば、それらの基は、以下に記載する1～4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。更に、アリール基は、飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環（該飽和炭化水素環及び不飽和炭化水素環は、必要であれば、環中に、任意に酸素原子、窒素原子、

10

20

30

40

50

硫黄原子、S O または S O<sub>2</sub> を含有していてもよい)と任意に縮合してもよく、また、縮合飽和炭化水素環または不飽和炭化水素環は、もし、必要であれば、以下に記載する1~4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

#### 【0028】

「不飽和単環複素環」との語は、特に断わらない限り、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立に選択される1~4のヘテロ原子を含む不飽和炭化水素環を意味し、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立に選択される1~4のヘテロ原子を含む4~7員の飽和または不飽和炭化水素環である。不飽和単環複素環の例としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、4,5-ジヒドロオキサゾリル、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールが挙げられる。これらの中でも、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール及びチアゾールが好ましく用いられる。もし、必要であれば、不飽和単環複素環は、以下に記載する1~4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。10

#### 【0029】

「不飽和縮合複素二環」との語は、上記した不飽和単環複素環と縮合した飽和または不飽和炭化水素環からなる炭化水素環を意味し、ここで、該飽和炭化水素環及び該不飽和炭化水素環は、もし必要であれば、環内に酸素原子、窒素原子、硫黄原子、S O、またはS O<sub>2</sub> を有していてもよい。不飽和縮合複素二環の例としては、ベンゾチオフェン、インドール、テトラヒドロベンゾチオフェン、ベンゾフラン、イソキノリン、チエノチオフェン、チエノピリジン、キノリン、インドリン、イソインドリン、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール、インダゾール及びジヒドロイソキノリンが挙げられる。更に、「複素環」は、また、可能なそのN-またはS-オキシドをも含む。20

#### 【0030】

「ヘテロサイクリル」との語は、前記不飽和単環複素環または不飽和縮合複素二環の一価の基及び前記不飽和単環複素環または不飽和縮合複素二環の飽和したものの一価の基を意味する。もし、必要であれば、ヘテロサイクリルは、以下に記載する1~4の置換基により任意にかつ独立に置換されていてもよい。

#### 【0031】

「アルカノイル」との語には、特に断わらない限り、ホルミル及びカルボニルに結合したアルキルが含まれる。30

#### 【0032】

「アルコキシ」との語には、特に断わらない限り、酸素に結合したアルキルが含まれる。

#### 【0033】

上記したそれぞれの基の置換基の例としては、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素)、ニトロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、スルホ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキリデンメチル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロサイクリル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、シクロアルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、アルカノイル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルケニルカルボニル、シクロアルキニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルカルボニルオキシ、シクロアルキニルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルカノイルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルカルボニルオキシ、シクロアルケニルカルボニルカルボニルオキシ、シクロアルキニルカルボニルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロサイクリルカルボニルカルボニルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアル  
40

ケニルチオ、シクロアルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロサイクリルチオ、アミノ、モノ - またはジ - アルキルアミノ、モノ - またはジ - アルカノイルアミノ、モノ - またはジ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - またはジ - アリールカルボニルアミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルフィニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、カルバモイル、モノ - またはジ - アルキルカルバモイル、モノ - またはジ - アリールカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルケニルスルフィニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、シクロアルケニルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル及びヘテロサイクリルスルホニルが挙げられる。上記したそれぞれの基は、それらの置換基により任意に置換されていてもよい。

## 【0034】

更に、ハロアルキル、ハロ - 低級アルキル、ハロアルコキシ、ハロ - 低級アルコキシ、ハロフェニル及びハロヘテロサイクリル等の語は、それぞれ、一またはそれ以上のハロゲンで置換されていてもよいアルキル、低級アルキル、アルコキシ、低級アルコキシ、フェニル基またはヘテロサイクリル（以下、「アルキル等」という）を意味する。好ましい例としては、1～7のハロゲンで置換されているアルキル等が挙げられ、更に好ましい例としては、1～5のハロゲンで置換されているアルキル等が挙げられる。同様に、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシ - 低級アルコキシ及びヒドロキシフェニル等の語は、一またはそれ以上のヒドロキシ基で置換されているアルキル等を意味する。好ましい例としては、1～4のヒドロキシ基で置換されているアルキル等が挙げられ、更に好ましい例としては、1～2のヒドロキシ基で置換されているアルキル等が挙げられる。更に、アルコキシアルキル、低級アルコキシアルキル、アルコキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アルコキシアルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、アルコキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルコキシ、アルコキシフェニル及び低級アルコキシフェニル等の語は、一またはそれ以上のアルコキシ基で置換されているアルキル等が挙げられる。好ましい例としては、1～4のアルコキシ基で置換されているアルキル等が挙げられ、更に好ましい例としては、1～2のアルコキシ基で置換されているアルキル等が挙げられる。

## 【0035】

それのみで使用されるか他の基の一部として使用される「アリールアルキル」及び「アリールアルコキシ」との語は、アリール置換基を有する上記アルキル及びアルコキシ基を意味する。

## 【0036】

本件明細書中の式の定義において使用される「低級」との語は、特に断らない限り、1～6の炭素原子を有する直鎖または分岐炭素鎖を意味する。より好ましくは、それは、1～4の炭素原子を有する直鎖または分岐炭素鎖である。

## 【0037】

「プロドラッグ」との語は、本発明の併用療法に使用される化合物の一またはそれ以上のヒドロキシ基をアシリ化剤と通常の方法により反応させることにより形成することができるエステルまたは炭酸エステルを意味する。エステルの例としては、酢酸エステル、ピバリン酸エステル、炭酸メチルエステル及び安息香酸エステルが挙げられる。さらに、「プロドラッグ」との語は、また、本発明の併用療法に使用される化合物の一またはそれ以上のヒドロキシ基を アミノ酸または アミノ酸と縮合剤を用いて通常の方法により反応させることにより形成することができるエステルまたはアミドをも意味する。

## 【0038】

SGLT阻害剤またはDPP4阻害剤の薬理的に許容しうる塩の例としては、アルカリ金属との塩（例えば、リチウム、ナトリウム及びカリウム）；アルカリ土類金属との塩（例えば、カルシウム及びマグネシウム）；亜鉛またはアルミニウムとの塩；有機塩基との

10

20

30

40

50

塩（例えば、アンモニア、コリン、ジエタノールアミン、リシン、エチレンジアミン、t - ブチルアミン、t - オクチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N - メチル - グルコースアミン、トリエタノールアミン及びデヒドロアビエチルアミン）；無機酸との塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸）；有機酸との塩（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸）；及び酸性アミノ酸との塩（例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸）が挙げられる。

## 【0039】

更に、ここで使用される「薬理的に許容しうる塩」との語は、その溶媒和物及び水和物をも含む。 10

## 【0040】

本発明の組成物中に使用される幾つかの化合物またはそれらの結合においては、それらの構造中に一またはそれ以上の不斉炭素原子を有していてもよいことは明白である。本発明は、その範囲内に、その化合物の立体化学的に純粋な異性体及びそれらのラセミ体を含有することを意図する。立体化学的に純粋な異性体は、当業者に公知の方法によって得ることができる。ジアステレオ異性体は、分別結晶法及びクロマトグラフィー技術などの物理的分割方法により分離することができ、エナンチオマーは、光学活性酸または塩基とのジアステレオマー塩の選択的結晶化法またはキラルクロマトグラフィーにより、お互いに分離することができる。純粋な立体異性体は、また、適当な立体化学的に純粋な出発原料から合成することにより、または立体特異的反応により調製することができる。 20

## 【0041】

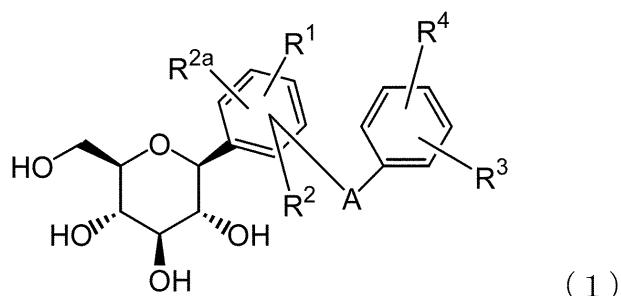
SGLT阻害剤は、当業者に公知であり、SGLT阻害剤の例は、多くの刊行物または特許文献に記載されている。

## 【0042】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 01 / 27128パンフレットに開示されたC - アリールグルコシドであり、それは、式(1)：

## 【0043】

## 【化1】



## 【0044】

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>2a</sup>は、それぞれ独立して、水素、OH、OR<sup>5</sup>、アルキル、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、SR<sup>5</sup><sup>i</sup>もしくはハロゲンを表すか、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>2a</sup>の2つは、それらが結合する炭素と共に結合して、5、6もしくは7員の炭素環あるいは環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含有しうるヘテロ環を形成でき、 30

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素、OH、OR<sup>5a</sup>、Oアリール、OCH<sub>2</sub>アリール、アルキル、シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、-CONR<sup>6e</sup>R<sup>6f</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub>アリール、アリール、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub>アリー 40

50

ル、あるいは5、6または7員の環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含有しうるヘテロ環を表すか、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>はそれらが結合する炭素と共に結合して、5、6もしくは7員の炭素環あるいは環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含有しうるヘテロ環を形成し、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>及びR<sup>5i</sup>は、それぞれ独立して、アルキルを表し、

R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>及びR<sup>6d</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、アルキルアリールもしくはシクロアルキルを表すか、またはR<sup>6</sup>とR<sup>6a</sup>はそれらが結合する窒素と共に結合して、5、6または7員の環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>である1~4個のヘテロ原子を含有しうるヘテロ環を形成し、

AはO、S、NHまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>を表し、ここで、nは0~3を表す、

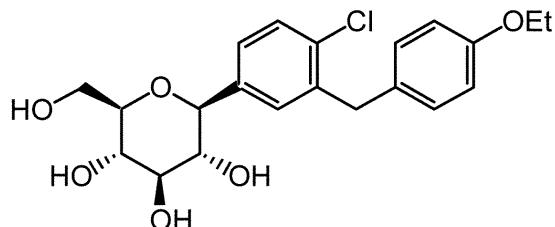
で示される化合物及びその薬理的に許容しうる塩、そのすべての立体異性体及びそのすべてのプロドラッグエステルである。

**【0045】**

本発明の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、式(2)で示されるダパグリフロジン：

**【0046】**

**【化2】**



(2)

**【0047】**

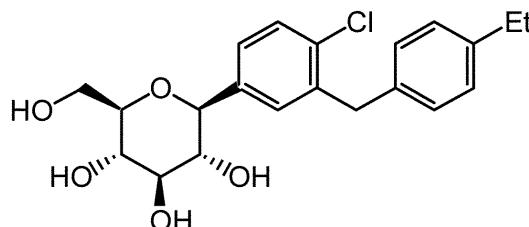
その薬理的に許容しうる塩、その立体異性体、またはそのプロドラッグエステルである。

**【0048】**

本発明の他の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、WO2006/034489パンフレットに開示されたC-アリールグルコシド化合物であり、それは、式(3)：

**【0049】**

**【化3】**



(3)

で示される化合物、その薬理的に許容しうる塩、その立体異性体、またはそのプロドラッグエステルである。

**【0050】**

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO01/74834パンフレットに開示されたO-アリールグルコシド化合物であり、それは、式(4)：

**【0051】**

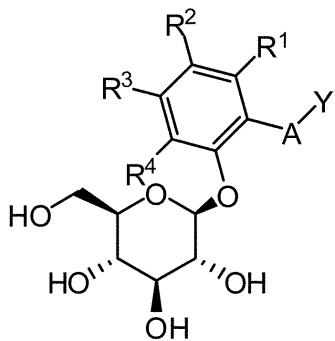
10

20

30

40

【化4】



(4)

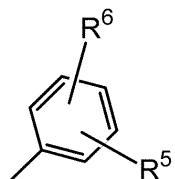
10

【0052】

式中、Yは、

【0053】

【化5】



20

またはヘテロアリールであり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同一もしくは異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素、OH、OR<sup>7</sup>、低級アルキルまたはハロゲンから選択されるか、または  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の二つが一緒になって、それらが結合する炭素と共に、環状5、6または7員の炭素環あるいは環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>の1~4個のヘテロ原子を含有しうる複素環を形成でき、

$R^5$  及び  $R^6$  は、同一もしくは異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素、OH、OR<sup>7a</sup>、-Oアリール、-OCH<sub>2</sub>アリール、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、CF<sub>3</sub>、アリールアルケニル、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>8f</sup>、CHOHR<sup>8g</sup>、CH(COR<sup>7h</sup>)R<sup>8h</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、-NHCOR<sup>7c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7d</sup>、-NHSO<sub>2</sub>アリール、-SR<sup>7e</sup>、-SOR<sup>7f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7g</sup>、-SO<sub>2</sub>アリール、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7i</sup>、-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-OCH<sub>2</sub>CONR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>8d</sup>R<sup>8e</sup>、あるいは5員、6員もしくは7員の環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>の1~4個のヘテロ原子を含有しうる複素環から選ばれるか、または  $R^5$  と  $R^6$  はそれらが結合する炭素と共に、環状5員、6員もしくは7員の炭素環あるいは環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>の1~4個のヘテロ原子を含有しうる複素環を形成し、

$R^7$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{7d}$ 、 $R^{7e}$ 、 $R^{7f}$ 、 $R^{7g}$ 、 $R^{7h}$  及び  $R^{7i}$  は、それぞれ独立して、低級アルキルを表し、

$R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$ 、 $R^{8f}$ 、 $R^{8g}$  及び  $R^{8h}$  は同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルを表すか、またはそれらが結合する窒素と共に結合して、環状5員、6員または7員の環中にN、O、S、SOおよび/またはSO<sub>2</sub>の1~4個のヘテロ原子を含有しうる複素環を形成し、

Aは、O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、S、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、ここで、nは0~3及びmは0~2である、

で示される化合物及びその薬理的に許容しうる塩、そのすべての立体異性体及びそのすべ

40

30

50

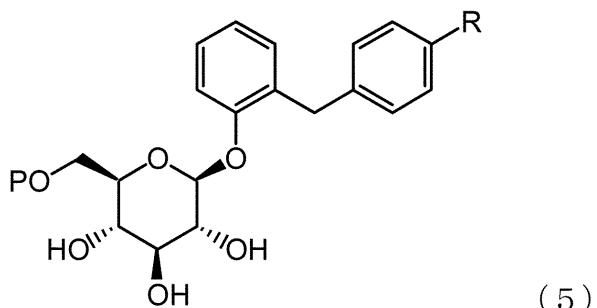
てのプロドラッグエステルである。

【0054】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 02/028872パンフレットに開示されたグルコピラノシリオキシベンジルベンゼン誘導体であり、それは、式(5)：

【0055】

【化6】



【0056】

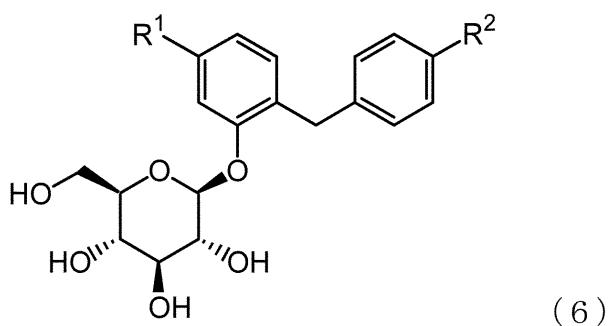
式中、Pは、プロドラッグを形成する基を表し、Rは、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルコキシまたは低級アルコキシ置換低級アルキルチオを表す、  
で示されるものである。

【0057】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 01/68660パンフレットに開示されたグルコピラノシリオキシベンジル-ベンゼン誘導体であり、これは、式(6)：

【0058】

【化7】



【0059】

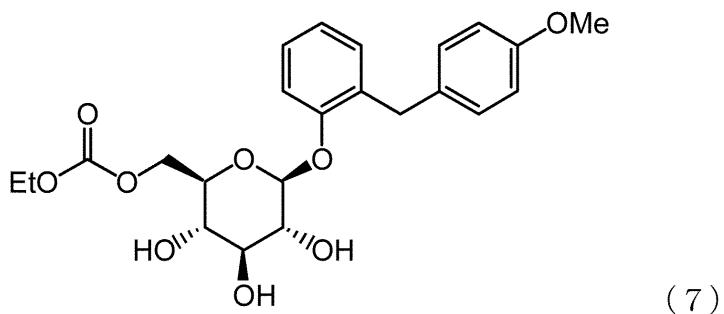
式中、R<sup>1</sup>は、水素またはヒドロキシ(低級アルキル)を表し、R<sup>2</sup>は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ヒドロキシ(低級アルキル)、ヒドロキシ(低級アルコキシ)、ヒドロキシ(低級アルキルチオ)、低級アルコキシ置換(低級アルキル)、低級アルコキシ置換(低級アルコキシ)または低級アルコキシ置換(低級アルキルチオ)を表す、  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

【0060】

本発明の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、式(7)：

【0061】

【化 8】



10

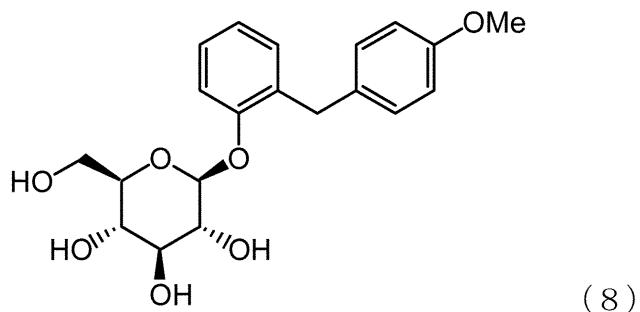
で示されるセルグリフロジンである。

【0062】

本発明の他の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、式(8)：

【0063】

【化9】



20

で示されるセルグリフロジン-Aである。

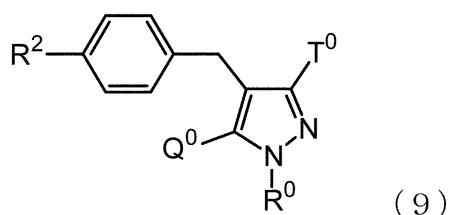
【0064】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO02/053573パンフレットに開示されたグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体であり、これは、式(9)：

30

【0065】

【化10】

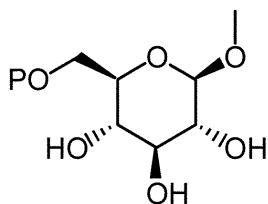


40

式中、R<sup>0</sup>は、水素、低級アルキルまたはプロドラッグを形成する基を表し、Q<sup>0</sup>及びT<sup>0</sup>の一つは、式：

【0066】

【化11】



【0067】

(式中、Pは、水素またはプロドラッグを形成する基を表す)、  
で示される基を表し、他の一つは、低級アルキルまたはハロ(低級アルキル)を表す、  
R<sup>2</sup>は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロ(低級アルキル)  
またはハロゲンを表す、  
但し、Rが水素または低級アルキルを表す場合、Pは水素を表すことはない、  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

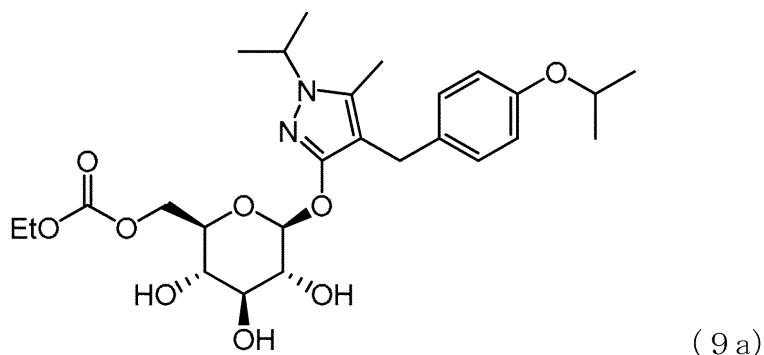
10

【0068】

本発明の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、式(9a)：

【0069】

【化12】



(9a)

20

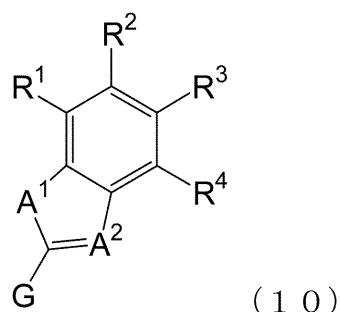
で示されるレモグリフロジンである。

【0070】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2005 / 085265 パンフレットに記載された化合物であり、それは、式(10)：

【0071】

【化13】



(10)

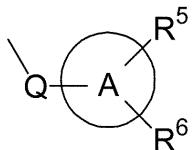
40

【0072】

式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>は、どちらか一方が、式：

【0073】

## 【化14】



## 【0074】

式中、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルオキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルチオ、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、ハロ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、カルボキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、カルボキシ(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル)、カルボキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、カルボキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、-U-V-W-N(R<sup>7</sup>) - Z、または環の置換基として下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基(i)~(xviii)のいずれか一つであり、

(i) C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、(ii) C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール-O-、(iii) C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール-S-、(iv) C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、(v) C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、(vi) C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、(vii) ヘテロアリール、(viii) ヘテロアリール-O-、(ix) ヘテロアリール-S-、(x) ヘテロアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、(xi) ヘテロアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、(xii) ヘテロアリール(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、(xiii) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、(xiv) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル-O-、(xv) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル-S-、(xvi) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、(xvii) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、(xviii) ヘテロシクロアルキル-O-、(xix) ヘテロシクロアルキル-S-、(xx) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、(xxi) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、(xxii) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、(xxiii) 芳香族環状アミノ、(xxiv) 芳香族環状アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、(xxv) 芳香族環状アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、または(xvi) 芳香族環状アミノ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、

Jは、ヒドロキシを有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレンまたはC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニレンを表す。

Uは、-O-、-S- または単結合を表し、但し、Uが-O- または-S- の場合、V及びWの少なくとも一つは単結合ではなく、

Vは、ヒドロキシを有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニレンまたは単結合を表し、

Wは、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)- または単結合を表し、

Zは、独立して、水素、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール(C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル)、ホルミル、-R<sup>A</sup>、-COR<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>、-CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup> または-C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup> を表し、

R<sup>7</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup> 及びR<sup>D</sup>は、独立して、水素、下記置換基 から選択される任意の基を1~5個有していてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、または下記置換基群 から選択される任意

の基を1～3個有していてもよい下記置換基(××i×)～(×××i i)の何れかを表し、

(××i×)C<sub>6-10</sub>アリール、(×××)ヘテロアリール、(×××i)C<sub>3-7</sub>シクロアルキルまたは(×××i i)ヘテロシクロアルキル、

あるいはZ及びR<sup>7</sup>が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノを形成し、もしくは、

R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノを形成し、

R<sup>B</sup>は、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ、下記置換基群から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、または下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(×××i i i)～(×××v i)の何れかを表し、

(×××i i i)C<sub>6-10</sub>アリール、(×××i v)ヘテロアリール、(×××v)C<sub>3-7</sub>シクロアルキルまたは(×××v i)ヘテロシクロアルキル、

R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>は、独立して、水素、シアノ、カルバモイル、C<sub>2-7</sub>アシル、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6-10</sub>アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)、二トロ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、スルファミド、カルバミミドイルまたは下記置換基群から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表すか、あるいは

R<sup>E</sup>及びR<sup>F</sup>が結合してエチレンを形成し、もしくは

R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノを形成し、

Qは、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-、-C<sub>2-6</sub>アルケニレン-、-C<sub>2-6</sub>アルキニレン-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-O-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-S-、-O-C<sub>1-6</sub>アルキレン-、-S-C<sub>1-6</sub>アルキレン-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-O-C<sub>1-6</sub>アルキレン-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-S-C<sub>1-6</sub>アルキレン-、-CON(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>8</sup>)CO-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-CON(R<sup>8</sup>)-または-CON(R<sup>8</sup>)-C<sub>1-6</sub>アルキレン-を表し、

R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、

環Aは、C<sub>6-10</sub>アリールまたはヘテロアリールを表す、で表される基であり、

R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>の他方が、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、シアノ、カルボキシ、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、シアノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)、またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)を表し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、シアノ、カルボキシ、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、シアノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)、カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)を表す、

10

20

30

40

50

、カルバモイル(  $C_{1-6}$  アルコキシ)、アミノ(  $C_{1-6}$  アルコキシ)、モノまたはジ(  $C_{1-6}$  アルキル)アミノ(  $C_{1-6}$  アルコキシ)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル(  $C_{1-6}$  アルキル)または $C_{3-7}$  シクロアルキル(  $C_{1-6}$  アルコキシ)を表し、

$A^{-1}$  は、O、S または  $N R^9$  を表し、

$A^2$  は、CH または N を表し、

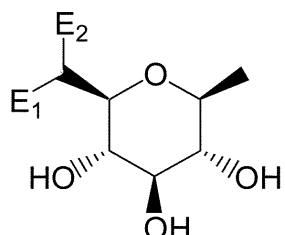
$R^9$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルを表し、

$G$  は、式：

[ 0 0 7 5 ]

【化 1 5 】

10

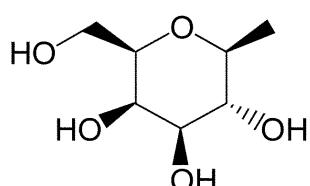


または式：

[ 0 0 7 6 ]

【化 1 6】

20



で示される基を表し、

$E_1$  は、水素、フッ素またはヒドロキシを表し、

$E_2$  は、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシメチルを表す、

[ 0 0 7 7 ]

「置換基群」

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、ハロ(C<sub>1</sub> - 6アルコキシ)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、C<sub>2</sub> - 7アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6アルコキシ)、アミノ(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、アミノ(C<sub>1</sub> - 6アルコキシ)、モノまたはジ(C<sub>1</sub> - 6アルキル)アミノ、モノまたはジ[ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - 6アルキル)]アミノ、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub> - 6アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、カルボキシ、C<sub>2</sub> - 7アルコキシカルボニル、スルファモイル及び-C(=O)N(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup>

30

[ 0 0 7 8 ]

[ 置換基群 ]

ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>1</sub>-6アルキルチオ、ハロ(C<sub>1</sub>-6アルコキシ)、ハロ(C<sub>1</sub>-6アルキルチオ)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-6アルコキシ)、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-6アルキルチオ)、アミノ(C<sub>1</sub>-6アルコキシ)、アミノ(C<sub>1</sub>-6アルキルチオ)、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、モノまたはジ[ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-6アルキル)]アミノ、ウレイド、スルファミド、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-6アルキル)ウレイド、モノまたはジ[ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-6アルキル)]ウレイド、モノまたはジ(C<sub>1</sub>-6アルキル)スルファミド、モノまたはジ[ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-6アルキル)]スルファミド。

40

50

$C_6$  アルキル) ] スルファミド、 $C_{2\sim7}$  アシルアミノ、アミノ ( $C_{2\sim7}$  アシルアミノ) 、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルバモイル ( $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニルアミノ) 、カルボキシ、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル基、-CON(R<sup>H</sup>)R<sup>I</sup> 及び前記置換基群 から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい下記置換基群 (xxxvii) ~ (xxxxxviii) の何れかを表し、

(xxxvii)  $C_{6\sim10}$  アリール、(xxxviii)  $C_{6\sim10}$  アリール-O-、  
(xxix)  $C_{6\sim10}$  アリール ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、(xxx)  $C_{6\sim10}$  アリール ( $C_{1\sim6}$  アルキルチオ) 、(xxxi) ヘテロアリール、(xxxii) ヘテロアリール-O-、(xxxiii)  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル、(xxxiv)  $C_{3\sim7}$  シクロアルキル-O-、(xxxv) ヘテロシクロアルキル、(xxxvi) ヘテロシクロアルキル-O-、(xxxvii) 脂環式アミノまたは (xxxviii) 芳香族環状アミノ、

R<sup>H</sup> 及び R<sup>I</sup> は、独立して、水素または下記置換基群 から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1\sim6}$  アルキルを表すか、あるいは

R<sup>H</sup> 及び R<sup>I</sup> の両者が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい脂環式アミノを形成し、

### 【0079】

#### [置換基群]

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、ハロ ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、アミノ ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、モノまたはジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) アミノ、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルキル)] アミノ、ウレイド、スルファミド、モノまたはジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) ウレイド、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルキル)] ウレイド、モノまたはジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) スルファミド、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルキル)] スルファミド、 $C_{2\sim7}$  アシルアミノ、アミノ ( $C_{2\sim7}$  アシルアミノ) 、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルバモイル ( $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニルアミノ) 、カルボキシ、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル、スルファモイル及び-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>

### 【0080】

#### [置換基群]

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、ハロ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 、ハロ ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 、ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、アミノ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 、アミノ ( $C_{1\sim6}$  アルコキシ) 、モノまたはジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) アミノ、モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルキル)] アミノ、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$  アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 、カルボキシ、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル、スルファモイル及び-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>

R<sup>J</sup> 及び R<sup>K</sup> は、独立して、水素、またはヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) アミノ、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル及びカルバモイルから選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい  $C_{1\sim6}$  アルキルを表すか、或いは R<sup>J</sup> 及び R<sup>K</sup> の両者が結合して隣接する窒素と共に、ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) アミノ、 $C_{1\sim6}$  アルキル、ヒドロキシ ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim7}$  アルコキシカルボニル ( $C_{1\sim6}$  アルキル) 及びカルバモイルから選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい脂環式アミノを形成する、

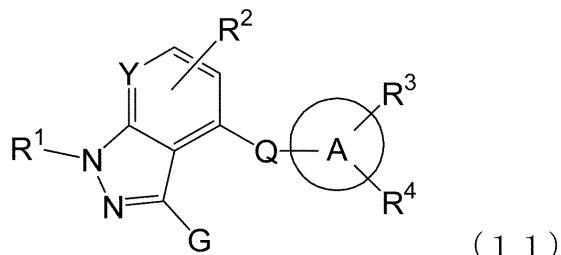
またはその薬理的に許容しうる塩、もしくはそのプロドラッグである。

### 【0081】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2005/085267 パンフレットに開示された化合物であり、それは、式(11)：

### 【0082】

## 【化17】



## 【0083】

10

式中、

$R^1$  は、水素、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、ハロ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、ヒドロキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、ジヒドロキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、 $C_{2\sim 7}$  アルコキシカルボニル( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、カルボキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、-J-N( $R^5$ )-Z<sup>1</sup>、-J-CO-N( $R^5$ )-Z<sup>1</sup>、または環置換基として下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基(a)~(d)であり、

(a)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル、(b)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、  
(c)  $C_{6\sim 10}$  アリールまたは(d)  $C_{1\sim 6}$  アリール( $C_{6\sim 10}$  アルキル)、

$R^2$  は、水素、ハロゲンまたは $C_{1\sim 6}$  アルキルを表し、

20

$R^3$  及び $R^4$  は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{2\sim 6}$  アルケニル、 $C_{2\sim 6}$  アルキニル、 $C_{1\sim 6}$  アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$  アルケニルオキシ、 $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ、 $C_{2\sim 6}$  アルケニルチオ、ハロ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、ハロ( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、ハロ( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、ヒドロキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、ヒドロキシ( $C_{2\sim 6}$  アルケニル)、ヒドロキシ( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、ヒドロキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、カルボキシ、カルボキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、カルボキシ( $C_{2\sim 6}$  アルケニル)、カルボキシ( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、カルボキシ( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、 $C_{2\sim 7}$  アルコキシカルボニル、 $C_{2\sim 7}$  アルコキシカルボニル( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、 $C_{2\sim 7}$  アルコキシカルボニル( $C_{2\sim 6}$  アルケニル)、 $C_{2\sim 7}$  アルコキシカルボニル( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、 $C_{2\sim 7}$  アルコキシカルボニル( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、 $C_{1\sim 6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim 6}$  アルキルスルホニル基、-U-V-W-N( $R^6$ )-Z<sup>2</sup> を表すか、または環置換基として下記置換基群 から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基(i)~(x×viii)のいずれかであり、

30

(i)  $C_{6\sim 10}$  アリール、(ii)  $C_{6\sim 10}$  アリール-O-、(iii)  $C_{6\sim 10}$  アリール-S-、(iv)  $C_{6\sim 10}$  アリール( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、(v)  $C_{6\sim 10}$  アリール( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、(vi)  $C_{6\sim 10}$  アリール( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、(vii) ヘテロアリール、(viii) ヘテロアリール-O-、(ix) ヘテロアリール-S-、(x) ヘテロアリール( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、(xi) ヘテロアリール( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、(xii) ヘテロアリール( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、(xiii)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル、(xiv)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル-O-、(xv)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル-S-、(xvi)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、(xvii)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、(xviii)  $C_{3\sim 7}$  シクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、(xix) ヘテロシクロアルキル、(xx) ヘテロシクロアルキル-O-、(xxi) ヘテロシクロアルキル-S-、(xxii) ヘテロシクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、(xxiii) ヘテロシクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、(xxiv) ヘテロシクロアルキル( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、(xxv) 芳香族環アミノ、(xxvi) 芳香族環アミノ( $C_{1\sim 6}$  アルキル)、(xxvii) 芳香族環アミノ( $C_{1\sim 6}$  アルコキシ)、または(xxviii) 芳香族環アミノ( $C_{1\sim 6}$  アルキルチオ)、

40

50

Jは、ヒドロキシを有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン、またはC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニレンを表し、

Uは、-O-、-S-または単結合を表し、但し、Uが-O-または-S-である場合、V及びWの少なくとも一つは単結合ではない)、

Vは、ヒドロキシを有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニレンまたは単結合を表し、

Wは、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)-または単結合を表し、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、独立して、水素、C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール(C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルコキシカルボニル)、ホルミル、-R<sup>A</sup>、-COR<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>、-CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>または-C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>を表し、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、独立して、水素、下記置換基群から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、または下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(xxi x)～(xxx i i)のいずれかを表し、

(xxi x)C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、(xxx)ヘテロアリール、(xxx i)C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルまたは(xxi i i)ヘテロシクロアルキル、

あるいは、Z<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>の両者またはZ<sup>2</sup>及びR<sup>6</sup>の両者が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノを形成し、

もしくは、R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノを形成し、

R<sup>B</sup>は、C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールスルホニルアミノ、下記置換基群から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、または下記置換基群から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(xxi i i)～(xxx v i)の何れかを表し、

(xxi i i)C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、(xxx i v)ヘテロアリール、(xxx v)C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルまたは(xxi v i)ヘテロシクロアルキル、

R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>は、独立して、水素、シアノ、カルバモイル、C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アシル基、C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール(C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルコキシカルボニル)、ニトロ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、スルファモイル、カルバミドイル、または下記置換基群から選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルを表し、

あるいは、R<sup>E</sup>及びR<sup>F</sup>が結合してエチレンを形成し、

もしくは、R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノを形成し、

Yは、CHまたはNを表し、

Qは、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-、-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニレン-、-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニレン-、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-O-、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-S-、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-、-S-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-S-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-O-C(=R<sup>7</sup>)-、-N(R<sup>7</sup>)CO-、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-CON(R<sup>7</sup>)-または-CON(R<sup>7</sup>)-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-を表し、

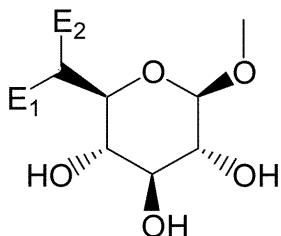
R<sup>7</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルを表し、

環Aは、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールまたはヘテロアリールを表し、

Gは、式

【0084】

【化18】

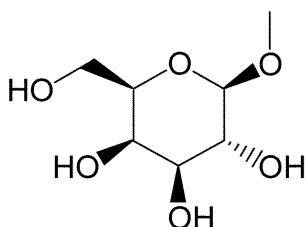


10

または式

【0085】

【化19】



20

で示される基を表し、

 $E_{\perp}$ は、水素、フッ素またはヒドロキシを表し、 $E_{\wedge}$ は、水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシメチルを表し、

【0086】

[置換基群]

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ( $C_{1-6}$ アルキル)、ハロ( $C_{1-6}$ アルコキシ)、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ アルキル)、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)、アミノ( $C_{1-6}$ アルキル)、アミノ( $C_{1-6}$ アルコキシ)、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、モノまたはジ[ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)]アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)、カルボキシ、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル、スルファモイル及び $-CON(R^H)R^I$

30

【0087】

[置換基群]

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロ( $C_{1-6}$ アルコキシ)、ハロ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)、アミノ( $C_{1-6}$ アルコキシ)、アミノ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、モノまたはジ[ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)]アミノ、ウレイド、スルファミド、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)ウレイド、モノまたはジ[ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)]ウレイド、モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)スルファミド、モノまたはジ[ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)]スルファミド、 $C_{2-7}$ アシルアミノ、アミノ( $C_{2-7}$ アシルアミノ)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ)、カルボキシ、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル、 $-CON(R^H)R^I$ 及び環置換基として前記置換基群から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基( $\times \times \times v i i$ )~( $\times \times \times v i i i$ )のいずれかを表し、( $\times \times \times v i i$ ) $C_{6-10}$ アリール、( $\times \times \times v i i i$ ) $C_{6-10}$ アリール $-O-$ 、( $\times \times \times i x$ ) $C_{6-10}$ アリール( $C_{1-6}$ アルコキシ)、( $\times \times \times x$ ) $C_{6-10}$ ア

40

50

リール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ)、(××××i) ヘテロアリール、(××××i i) ヘテロアリール-O-、(××××i i i) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、(××××i v) C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル-O-、(××××v) ヘテロシクロアルキル、(××××v i) ヘテロシクロアルキル-O-、(××××v i i) 脂環式アミノまたは(××××v i i i) 芳香族環アミノ

R<sup>H</sup> 及び R<sup>I</sup> は、独立して、水素または下記置換基群 から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルを表し、

あるいは R<sup>H</sup> 及び R<sup>I</sup> の両者が結合して隣接する窒素と共に、下記置換基群 から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい脂環式アミノを形成し、

#### 【0088】

10

##### [置換基群]

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)] アミノ、ウレイド、スルファミド、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) ウレイド、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)] ウレイド、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) スルファミド、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)] スルファミド、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アシルアミノ、アミノ (C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アシルアミノ)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニルアミノ、カルバモイル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニルアミノ)、カルボキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル及び -CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>

20

#### 【0089】

##### [置換基群]

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、ハロ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、アミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ)、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)] アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、カルボキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、スルファモイル及び -CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>

30

R<sup>J</sup> 及び R<sup>K</sup> は、独立して、水素、またはヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル及びカルバモイルから選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルを表すか、

あるいは R<sup>J</sup> 及び R<sup>K</sup> の両者が結合して隣接する窒素と共に、ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) アミノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルコキシカルボニル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) 及びカルバモイルから選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい脂環式アミノを形成する、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、もしくはそのプロドラッグである。

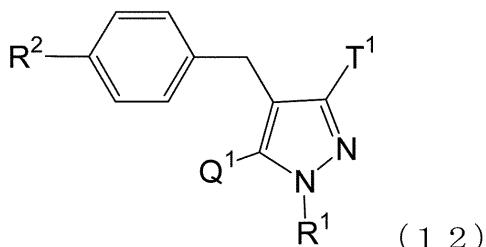
#### 【0090】

40

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 01 / 16147 パンフレットに開示されたグルコピラノシリオキシピラゾール誘導体であり、それは、式 (12) :

#### 【0091】

【化 2 0】

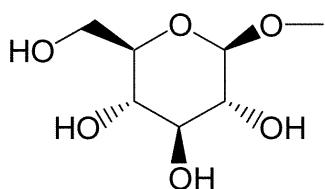


10

式中、R<sup>1</sup>は、水素または低級アルキルを表し、Q<sup>1</sup>及びT<sup>1</sup>の一つは、式：

【0092】

【化 2 1】



20

で示される基を表し、もう一方は、低級アルキルまたはハロ（低級アルキル）を表し、R<sup>2</sup>は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロ（低級アルキル）またはハロゲンを表す、

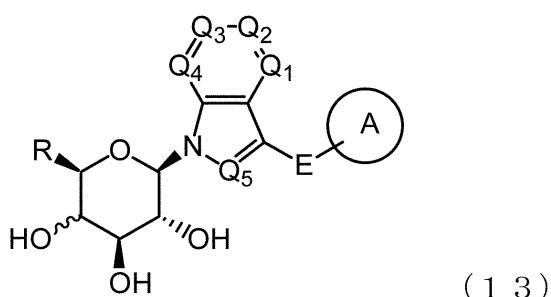
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

【0093】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2006 / 035796 パンフレットに開示される化合物であり、それは、式(13)：

【0094】

【化 2 2】



30

【0095】

式中、環Aは、アリールまたはヘテロアリールを表し、それらは何れも置換基を有してもよく、Q<sub>1</sub>～Q<sub>5</sub>は、それぞれ、独立して、水素または置換基が結合した炭素、または窒素を表し、Eは、単結合、アルキレン、-O-、-S-または-NH-を表し、Rは、メチル、エチル、フルオロメチルまたはヒドロキシメチルを表す、

40

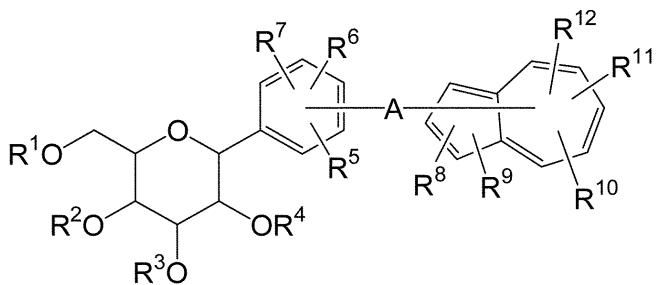
で示される化合物、もしくはそのプロドラッグまたはその薬理的に許容しうる塩、またはその水和物もしくは溶媒和物である。

【0096】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2004 / 013118 パンフレットに開示されたアズレン誘導体であり、それは、式(14)：

【0097】

## 【化23】



(14)

## 【0098】

式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、-C(=O)-置換基を有していてもよい低級アルキル、または-O-置換基を有していてもよい低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリールを表し、

R<sup>5</sup>～R<sup>12</sup>は、独立して、水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、ハロゲン、-OH、-O-置換基を有していてもよい低級アルキル、-置換基を有していてもよい低級アルキレン-OH、-置換基を有していてもよい低級アルキレン-O-置換基を有していてもよい低級アルキル、-O-置換基を有していてもよい低級アルキレン-O-置換基を有していてもよい低級アルキル、-O-置換基を有していてもよい低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、-置換基を有していてもよい低級アルキレン-O-C(=O)-置換基を有していてもよい低級アルキル、-COOH、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、または-C(=O)-O-置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、

Aは、結合または置換基を有していてもよい低級アルキレンを表し、

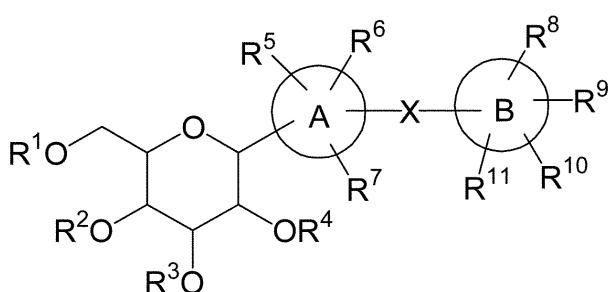
式中、-A-は、アズレン環の1～8位の何れか一つに結合してもよく、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>の何れか二つは、隣接する炭素原子と共に、ベンゼン環を形成してもよい、で示される化合物である。

## 【0099】

本発明のさらに別の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO2004/080990パンフレットに開示された化合物であり、それは、式(15)：

## 【0100】

## 【化24】



(15)

## 【0101】

式中、環Aは、(1)ベンゼン、(2)N、S及びOから選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員單環ヘテロアリール、または(3)飽和もしくは不飽和のN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1～4個有する8～10員2環ヘテロ環を表し、

環Bは、(1)飽和もしくは不飽和のN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1～4個有する8～10員2環ヘテロ環、(2)飽和もしくは不飽和のN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1～4個有する5もしくは6員單環ヘテロ環、(3)飽和もしくは不飽和の8～10員2環炭化水素環、または(4)ベンゼン環を表し、

Xは、結合または低級アルキレンを表し、

式中、環A、環B及びXの間には、(1)環Aがベンゼンを意味する場合は、環Bはベン

10

20

30

40

50

ゼン環以外の環を意味するか、(2)環Aがベンゼンを意味し、かつ環Bがベンゼン環を含む飽和もしくは不飽和のN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1~4個有する8~10員2環ヘテロ環、またはベンゼン環を含む飽和もしくは不飽和の8~10員2環炭化水素環を意味する場合は、Xは、環Bに含まれるベンゼン環以外の部分で環Bと結合する、との相互関係を有する。

なお、この相互関係は、具体的には、環A及び環Bが同時にベンゼン環であることはなく、また、環Aがベンゼン環であり、環Bがベンゾフランまたはインダンである場合、Xは、環Bの一部を構成するベンゼン環ではなく、フランまたはシクロペンタンに結合することを意味する。

R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、または-低級アルキレン-アリールを表し、 10

R<sup>5</sup> ~ R<sup>11</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、=O、-NH<sub>2</sub>、低級アルキルスルホニル-、ハロゲン置換低級アルキルスルホニル-、アリールスルホニル-、アリール、飽和もしくは不飽和のN、S及びOから選択されるヘテロ原子を1~4個有する5もしくは6員单環ヘテロ環、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキレン、-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-NH-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-CN、-C(=O)-O-低級アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-O-低級アルキル、-O-シクロアルキル、-O-低級アルキレン-OH、-O-低級アルキレン-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-COOH、-O-低級アルキレン-C(=O)-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-O-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-O-低級アルキレン-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH)、-O-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>、-O-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-O-低級アルキレン-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-ハロゲン-置換低級アルキル、-NH-低級アルキレン-OH、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-C(=O)-NH-低級アルキル、-NH-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、または-NH-C(=O)-O-低級アルキルを表す、 20

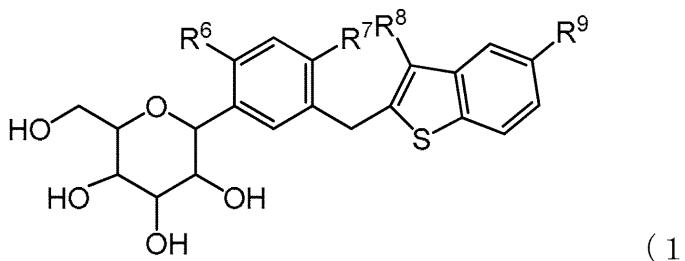
で示される。

### 【0102】

本発明の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、式(15a)：

### 【0103】

### 【化25】



式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、-OH、-OMe、-CH<sub>2</sub>-OH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-COOH、-COOEt、-O-CH<sub>2</sub>-COOHまたは-O-CH<sub>2</sub>-COOEtを表し、R<sup>7</sup>は、水素原子またはハロゲン 40

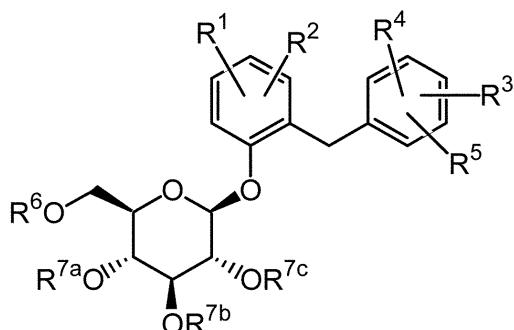
ン原子を表し、R<sup>8</sup>は、水素原子または-Meを表し、R<sup>9</sup>は、水素原子、-Me、ハロゲン原子または-OMeを表す、  
で示される。

## 【0104】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2005/092877パンフレットに開示されたグルコピラノシリル-置換ベンゼン誘導体であり、それは、式(16)：

## 【0105】

## 【化26】



(16)

10

## 【0106】

式中、R<sup>1</sup>はA群の定義から選択されるが、R<sup>3</sup>がB群の定義から選択される場合は、R<sup>1</sup>は、さらに、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルキニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル-C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>2～4</sub>アルキニル-C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>5～7</sub>シクロアルケニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、1～3個のフッ素で置換されたメチル、1～5個のフッ素で置換されたエチル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、1～3個のフッ素で置換されたメトキシ、1～5個のフッ素で置換されたエトキシ、ヒドロキシまたはC<sub>1～3</sub>アルコキシで置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシまたはC<sub>1～3</sub>アルコキシで置換されたC<sub>2～4</sub>アルコキシ、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル-C<sub>1～3</sub>アルコキシまたはヒドロキシの定義から選択されてもよく、前記シクロアルキル及びシクロアルケニル環においては、1個または2個のメチレン基が互いに独立してOまたはCOで置換されていてもよく、

20

R<sup>2</sup>は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシ、シアノまたはニトロを表し、前記アルキルまたはアルコキシ基は、フッ素でモノまたは多置換されていてもよく、

30

R<sup>3</sup>は、B群の定義から選択されるが、R<sup>1</sup>がA群の定義から選択される場合は、R<sup>3</sup>は、さらに、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルキニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>2～4</sub>アルケニル-C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>2～4</sub>アルキニル-C<sub>1～4</sub>アルコキシ、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>5～7</sub>シクロアルケニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>3～7</sub>シクロアルキル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>5～7</sub>シクロアルケニル-C<sub>1～4</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキルインデンメチル、ヒドロキシ、C<sub>1～6</sub>アルコキシ、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル-C<sub>1～3</sub>アルコキシ、アリール、アリール-C<sub>1～3</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1～3</sub>アルキル、アリールオキシ、アリール-C<sub>1～3</sub>アルキル-オキシ、1～3個のフッ素で置換されたメチルまたはメトキシ、1～5個のフッ素で置換されたC<sub>2～4</sub>アルキルまたはC<sub>2～4</sub>アルコキシ、シアノで置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル、ヒドロキシまたはC<sub>1～3</sub>アルキルオキシで置換されたC<sub>1～4</sub>アルキル、シアノ、カルボキシ、C<sub>1～3</sub>アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(C<sub>1～3</sub>アルキルアミノ)カルボニル、ジ-(C<sub>1～3</sub>アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-(C<sub>1～3</sub>アルキル)-ピペラジン-1-イルカルボニル、(C<sub>1～4</sub>アルキル)カルボニルアミ

40

JP 5204849 B2 2013.6.5

50

ノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル-スルホニルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルホニル、アリールスルホニルアミノ、アリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルの定義から選択されてもよく、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は互いに独立して、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシ、または1～3個のフッ素で置換されたメチルまたはメトキシを表し、

Aは、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキン-1-イル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケン-1-イル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノカルボニル、ジ-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル)ピペラジン-1-イルカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシカルボニル、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシカルボニル、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-オン-1-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-オン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)ピペラジン-1-イル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルスルファニル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキルスルフィニル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニルスルフィニル、C<sub>5</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニルスルホニル、アリールスルファニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、シアノまたはニトロを表し、前記アルキニル及びアルケニル基は、フッ素または塩素によってモノまたは多置換されていてもよく、前記アルキニル及びアルケニル基は、同一または異なるL<sup>1</sup>基でモノまたはジ置換されていてもよく、前記シクロアルキル及びシクロアルケニル環は、フッ素及びC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルから選択される置換基によってモノ置換または互いに独立してジ置換されていてもよく、前記シクロアルキル及びシクロアルケニル環において、1個または2個のメチレン基が互いに独立してO、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>N</sup>で置換されていてもよく、

Bは、トリ-(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル)シリル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキン-1-イル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケン-1-イル、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-オン-1-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-3-オン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)ピペラジン-1-イル、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ニトロ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>シクロアルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルスルファニル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルスルフィニル、C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>シクロアルキルスルホニル、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>シクロアルケニルスルファニル、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>シクロアルケニルスルフィニル、C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>シクロアルケニル-スルホニル、アリールスルファニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルファニルまたはヘテロアリールスルフィニルを表し、前記アルキニル及びアルケニル基は、フッ素または塩素によってモノまたは多置換されていてもよく、前記アルキニル及びアルケニル基は、同一または異なるL<sup>1</sup>基でモノまたはジ置換されていてもよく、前記シクロアルキル及びシクロアルケニル環は、フッ素及びC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルから選択される置換基によってモノ置換または互いに独立してジ置換されていてもよく、前記シクロアルキル及びシクロアルケニル環において、1個または2個

のメチレン基が互いに独立してO、S、CO、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>N</sup>で置換されてもよく、

R<sup>N</sup>は、H、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルカルボニルまたはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルホニルを表し、

L<sup>1</sup>は、互いに独立して、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノカルボニル、ジ-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルホリン-4-イルカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、アリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシカルボニル、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルファニル、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルスルホニル、アリールスルホニル及びヘテロアリールスルホニルから選択され、

L<sup>2</sup>は、互いに独立して、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びシアノから選択され、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup><sup>a</sup>、R<sup>7</sup><sup>b</sup>及びR<sup>7</sup><sup>c</sup>は、互いに独立して、水素、(C<sub>1</sub>～<sub>18</sub>-アルキル)カルボニル、(C<sub>1</sub>～<sub>18</sub>-アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル及びアリール-(C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル)-カルボニルから選択される意味を有し、前記の基の定義で記載したアリール基は、同一または異なるL<sup>2</sup>基によってモノ置換または互いに独立してジ置換されていてもよいフェニルまたはナフチル基を意味し、前記の基の定義で記載したヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルまたはテトラゾリル基を意味するか、あるいは1個または2個のメチン基が窒素により置換された、ピロリル、フラニル、チエニルまたはピリジルを意味するか、あるいは1個～3個のメチン基が窒素により置換された、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニルまたはイソキノリニルを意味し、前記ヘテロアリール基は、同一または異なるL<sup>2</sup>基でモノ置換または互いに独立してジ置換されていてもよく、特に記載のない限り、前記アルキル基は直鎖でも分岐でもよい、

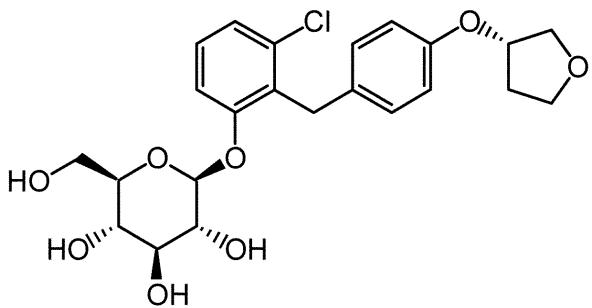
で示され、その互変異性体、その立体異性体、それらの混合物及びその塩である。

### 【0107】

本発明の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2006 / 117359パンフレットに開示された化合物であり、それは、式(17)：

### 【0108】

### 【化27】



(17)

で示されるものである。

### 【0109】

本発明の他の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2006 / 117350

10

20

30

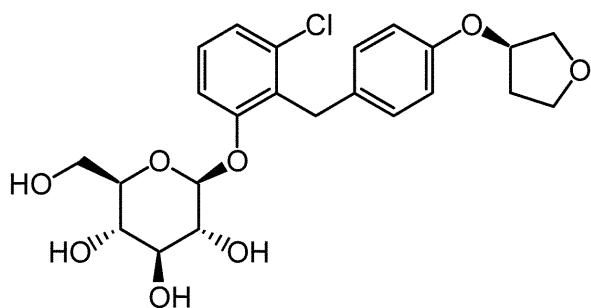
40

50

60 パンフレットに開示された化合物であり、それは、式(18)：

【0110】

【化28】



(18)

10

で示されるものである。

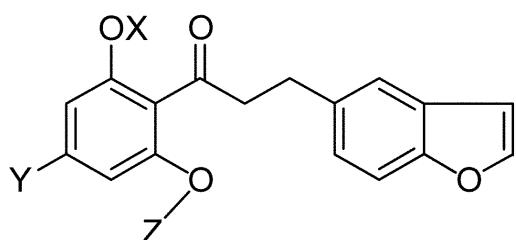
【0111】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許第6,048,842号に開示されたプロピオフェノン誘導体、またはその薬理的に許容しうる塩であり、それは、式(19)：

【0112】

【化29】

20



(19)

式中、OXは保護されていてもよいヒドロキシ基、Yは低級アルキル基、Zは-D-グルコピラノシリル基を表し、式中、一またはそれ以上のヒドロキシ基は保護されていてもよい、

30

で示されるものである。

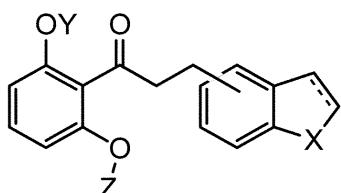
【0113】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許第5,830,873号に開示されたプロピオフェノン誘導体、またはその薬理的に許容しうる塩であり、それは、式(20)：

【0114】

【化30】

40



(20)

式中、Xは酸素原子、硫黄原子またはメチレン基、OYは保護されたまたは保護されていないヒドロキシ基、Zは-D-グルコピラノシリル基または4-O-(D-グルコピラノシリル)-D-グルコピラノシリル基を表し、式中、それらの基の一またはそれ以上のヒドロキシ基はアシリル化されていてもよく、破線は二重結合の存在または不存在を示す

50

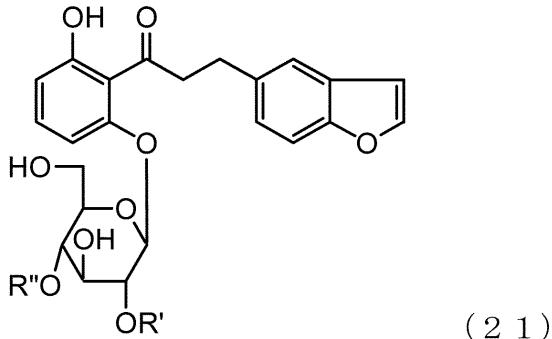
で示されるものである。

【0115】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許第5,767,094号に開示されたプロピオフェノン誘導体、またはその薬理的に許容しうる塩であり、それは、式(21)：

【0116】

【化31】



【0117】

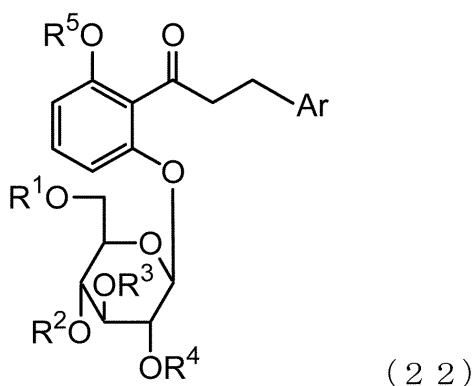
式中、R'は低級アルカノイル基、R''は水素原子を表すか、またはR'は水素原子、R''は低級アルコキシカルボニル基を表す、  
で示されるものである。

【0118】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許第5,424,406号及び第5,731,292号に開示されたプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩であり、それは、式(22)：

【0119】

【化32】



【0120】

式中、Arはアリール基、R<sup>1</sup>は水素原子またはアシリル基、R<sup>2</sup>は水素原子、アシリル基または-D-グルコピラノシリル基を表し、またはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は一緒に結合して置換基を有していてもよいメチレン基を形成していてもよく、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ、水素原子またはアシリル基を表し、OR<sup>5</sup>は保護されたまたは保護されていないヒドロキシ基または低級アルコキシ基を表す、  
で示されるものである。

【0121】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許公開第2005/0233988号に開示された化合物であり、それは、式(23)：

【0122】

40

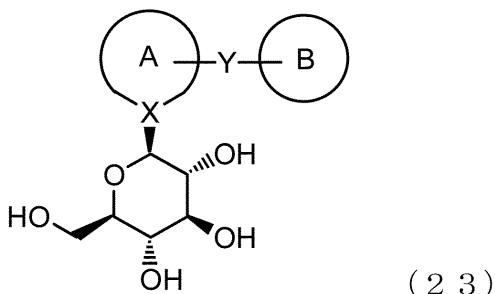
50

40

50

50

【化33】



【0123】

式中、環 A 及び環 B は、以下の一つである：（1）環 A が置換されていてもよい単環不飽和異項環であり、環 B が置換されていてもよい単環不飽和異項環、置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環、または置換されていてもよいベンゼン環であるか、（2）環 A が置換されていてもよいベンゼン環であり、環 B が置換されていてもよい単環不飽和異項環、または置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環であり、ここで、Y は、当該二環縮合異項環の異項環に結合され、または（3）環 A が置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環であり、ここで糖部分 X - (糖) 及び部分 - Y - (環 B) は両方とも当該二環縮合異項環の同じ異項環に結合され、環 B が置換されていてもよい単環不飽和異項環、置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環、または置換されていてもよいベンゼン環であり、X は炭素または窒素であり、

10

Y は - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (式中、n は 1 または 2 である) を表す、

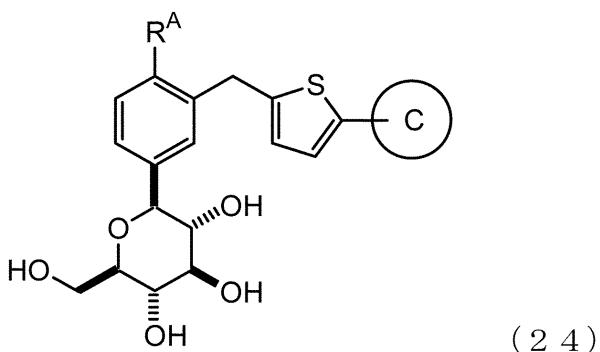
で示される化合物、その薬理的に許容しうる塩、もしくはそのプロドラッグである。

【0124】

好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、式(24)：

【0125】

【化34】



【0126】

式中、R<sup>A</sup> はハロゲン原子または低級アルキル基を表し、

環 C は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノまたはジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル基；またはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基及びモノまたはジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された複素環基を表す、

30

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、もしくはそのプロドラッグである。

【0127】

好ましい化合物の例としては、

1 - (-D - グルコピラノシリル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (5 - チアゾリル) - 2 -

40

50

チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - (5 - フェニル - 2 - チエニルメチル)ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (2 - ピリミジニル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (3 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - クロロ - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (6 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼン、及び

1 - (- D - グルコピラノシル) - 4 - メチル - 3 - [5 - (3 - ジフルオロメチルフェニル) - 2 - チエニルメチル]ベンゼンである。

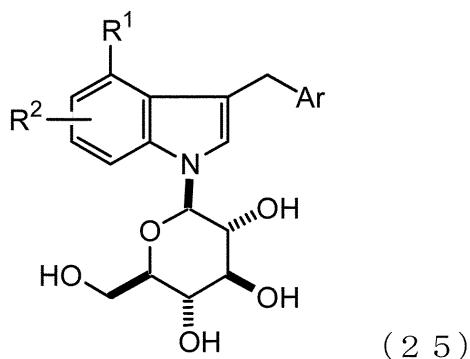
【0128】

20

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、WO 2006 / 080577パンフレットに開示されたインドール誘導体であり、それは、式(25)：

【0129】

【化35】



(25)

【0130】

式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲンまたはアルキルであり、

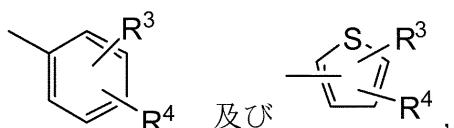
R<sup>2</sup>は、水素またはハロゲンであり、

A rは、以下の基の一つである、

【0131】

【化36】

40



ここで、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、フェニル、ハロフェニル、シアノフェニル、ピリジル、ハロピリジル、チエニル、またはハロチエニルを表すか、またはR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ベンゼン、フランまたはジヒドロフラン環を形成する、

50

で示されるもの、またはその薬理的に許容しうる塩である。

【0132】

好ましい化合物の例としては、

4 - クロロ - 3 - ( 4 - エチルフェニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール、

4 - クロロ - 3 - ( 4 - エトキシフェニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール、

3 - ( 5 - プロモチオフェン - 2 - イルメチル ) - 4 - クロロ - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール、

3 - ( 4 - エチルフェニルメチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) 10 インドール、及び

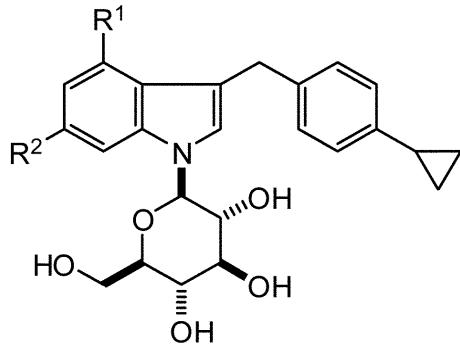
4 - メチル - 3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドールが挙げられる。

【0133】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、PCT/JP2007/065213に開示されたインドール誘導体であり、それは、式(26)：

【0134】

【化37】



(26)

式中、R<sup>1</sup>はフッ素または塩素を表し、R<sup>2</sup>は水素またはフッ素を表す、  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

【0135】

好ましい化合物の例としては、

4 - クロロ - 3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール、

3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール、

4 - クロロ - 3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 6 - フルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール、及び

3 - ( 4 - シクロプロピルフェニルメチル ) - 4, 6 - ジフルオロ - 1 - ( - D - グルコピラノシル ) インドール；並びに

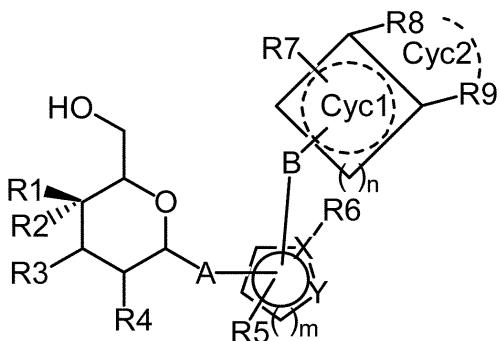
それらの薬理的に許容しうる塩が挙げられる。

【0136】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許公開第2004/0259819号に開示された化合物であり、それは、式(27)：

【0137】

【化38】



(27)

10

【0138】

式中、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、相互に独立して、FまたはHであるか、または該基R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の一方がOHであり、

R<sub>3</sub>は、OHまたはFであり、ここで基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>の少なくとも一つはFでなければならず、

R<sub>4</sub>は、OHであり、

Aは、O、NH、CH<sub>2</sub>、Sまたは結合であり、

Xは、C、O、SまたはNであり、ここでYがOまたはSである場合、XはCであり、

20

Yは、N、OまたはSであり、

mは、1または2であり、

R<sub>5</sub>は、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、CO(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、COO(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、HO-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、フェニル、ベンジル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニルであり、

ここで該CO(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、COO(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、CONH(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、HO-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)及びC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換されていてもよく、

30

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、

ここで該SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、SO-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)及びSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換されていてもよく、該S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル及びSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたはNH<sub>2</sub>で任意にモノまたはジ置換されていてもよく、ここで○は0、1、2、3、4、5または6であり、

40

NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アシリル)、フェニルまたはO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、

ここで該フェニル及びO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルのフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)またはCONH<sub>2</sub>で任意にモノ、ジまたはト

50

リ置換されていてもよく、ここで○は前記と同義であり、

または、YがSである場合、R5及びR6は、それらが結合する炭素原子と共にフェニル環を形成してもよく、

R6は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたはフェニルであり、ここで該フェニル基は、ハロゲンまたはC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されてもよく、

Bは、C<sub>0-15</sub>アルカンジイルであり、ここで該アルカンジイル基の一またはそれ以上の炭素原子は、相互に独立して、-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C-C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF<sub>2</sub>-、-(S=O)-、-(SO<sub>2</sub>)-、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)-、-N(C<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル)-または-NH-で置換されてもよく、

nは0、1、2、3または4であり、

Cyc1は、3、4、5、6または7員の飽和、部分飽和または不飽和環であり、ここで該環の1個の炭素原子は、O、NまたはSで置換されてもよく、

R7、R8及びR9は、相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO(C<sub>1-4</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、HO-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、(C<sub>1-6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1-6</sub>アルキル)であり、

ここで該COO(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CO(C<sub>1-4</sub>アルキル)、CONH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、HO-(C<sub>1-6</sub>アルキル)及び(C<sub>1-6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1-6</sub>アルキル)基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換されてもよく、

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニル、SCF<sub>3</sub>、SO-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニルであり、

ここで該SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、SO-(C<sub>1-6</sub>アルキル)及びSO<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub>アルキル)基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換されてもよく、また該S-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニル及びSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはNH<sub>2</sub>で任意にモノまたはジ置換されてもよく、ここで○は前記と同義であり、

NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-7</sub>アシリル)、フェニルまたはO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニルであり、

ここで該フェニル及びO-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)、N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1-6</sub>アルキル)またはCONH<sub>2</sub>で任意にモノ、ジまたはトリ置換されてもよく、ここで○は前記と同義であり、

または、R8及びR9は、それらが結合する炭素原子と共に、ここでCyc2として言及する、5、6または7員の飽和、部分飽和または完全不飽和環を形成してもよく、

ここで、該Cyc2環における一または二の炭素原子は、N、OまたはSにより任意に置換されてもよく、また、該Cyc2環は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニルまたはC<sub>2-5</sub>アルキニルで置換されてもよく、

ここで、該C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル及びC<sub>2-5</sub>アルキニル基は、F、Cl、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COO(C<sub>1-4</sub>アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-4</sub>アルキル)またはOCF<sub>3</sub>で置換されてもよく、ここで、該C<sub>1-6</sub>ア

10

20

30

40

50

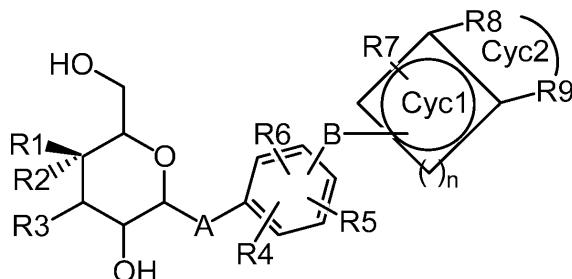
ルキル、C<sub>2</sub> - 5 アルケニル及びC<sub>2</sub> - 5 アルキニル基に含有される - C H<sub>2</sub> - 基は、- O - により任意に置換されていてもよい、  
で示されるもの及びその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0139】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤は、米国特許公開第2005/0014704号に開示された化合物であり、それは、式(28)：

## 【0140】

## 【化39】



(28)

## 【0141】

式中、R1、R2は、それぞれ独立して、OH、FまたはHであり、但し、

R1がFである場合、R2は、OHではなく、

R1がOHである場合、R2は、Fではなく、及び

R1がOHである場合、R2は、OHではない、

R3は、OHまたはFであり、

ここで該R1、R2、R3基の少なくとも一つはFであり、

Aは、O、NH、CH<sub>2</sub>、Sまたは結合であり、

R4、R5及びR6は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、Br、I、OH、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、CO(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、COO(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、CON(C<sub>1</sub> - 6アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>2</sub> - 6アルケニル、C<sub>2</sub> - 6アルキニル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、HO(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、(C<sub>1</sub> - 6アルキル)-O-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、フェニルまたはベンジルであり、

式中、該CO(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、COO(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、CONH(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、CON(C<sub>1</sub> - 6アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>2</sub> - 6アルケニル、C<sub>2</sub> - 6アルキニル、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ、HO(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、(C<sub>1</sub> - 6アルキル)-O-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換してもよく、

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub> - 6アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、

ここで、該S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル及びSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、C<sub>1</sub> - 6アルキルまたはNH<sub>2</sub>でモノまたはジ置換してもよく、ここで、oは、0、1、2、3、4、5または6であり、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、N(C<sub>1</sub> - 6アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> - 7アシリル)、フェニル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルであり、

ここで、該フェニル及びO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、C<sub>1</sub> - 6アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> - 6アルキル)、N(C<sub>1</sub> - 6アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub> - 6アルキル)またはCONH<sub>2</sub>でモノ、ジ、またはトリ置換してもよく、ここで、oは上記と同義であり、

10

20

30

40

50

B は、  $C_{0-15}$  アルカンジイル、

ここで、該  $C_{0-15}$  アルカンジイル基の一またはそれ以上の炭素原子は、相互に独立して、 - O - 、 - (C = O) - 、 - CH = CH - 、 - C C - 、 - S - 、 - CH(OH) - 、 - CHF - 、 - CF<sub>2</sub> - 、 - (S = O) - 、 - (SO<sub>2</sub>) - 、 - N(C<sub>1-6</sub> アルキル) - 、 - N(C<sub>1-6</sub> アルキル-フェニル) - または - NH - で置換されていてもよく、

n は 0、1、2、3 または 4 であり、

Cyc1 は、3、4、5、6 または 7 員の飽和、部分飽和または不飽和環であり、ここで、該環の一の炭素原子は、O、N または S で置換されていてもよく、

R7、R8 及び R9 は、相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1-6</sub> アルキル)、CO(C<sub>1-4</sub> アルキル)、CO NH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、CON(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、HO-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、(C<sub>1-6</sub> アルキル)-O-(C<sub>1-6</sub> アルキル) であり、

ここで、該 COO(C<sub>1-6</sub> アルキル)、CO(C<sub>1-4</sub> アルキル)、CONH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、CON(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、HO-(C<sub>1-6</sub> アルキル) 及び (C<sub>1-6</sub> アルキル)-O-(C<sub>1-6</sub> アルキル) 基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換されていてもよく、

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニル、SO-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニルであり、

ここで該 SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、S-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、SO-(C<sub>1-6</sub> アルキル) 及び SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-6</sub> アルキル) 基は、一またはそれ以上のフッ素原子で置換されていてもよく、該 S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニル及び SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、C<sub>1-6</sub> アルキルまたは NH<sub>2</sub> で任意にモノまたはジ置換されていてもよく、ここで、o は上記と同義であり、

NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-7</sub> アシリル)、フェニルまたは O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニルであり、

ここで、該フェニル及び O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-フェニル基のフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1-6</sub> アルキル) または CONH<sub>2</sub> で任意にモノ、ジ、またはトリ置換されていてもよく、ここで、o は上記と同義であり、

または、R8 及び R9 は、それらが結合する炭素原子と共に、ここで Cyc2 として言及する、5、6 または 7 員の飽和、部分飽和または不飽和環を形成してもよく、

式中、該 Cyc2 環の一または二の炭素原子は、N、O または S で置換されていてもよく、

ここで、該 Cyc2 環は、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-5</sub> アルケニルまたは C<sub>2-5</sub> アルキニルで置換されていてもよく、

ここで、該 C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-5</sub> アルケニル及び C<sub>2-5</sub> アルキニル基は、F、Cl、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COO(C<sub>1-4</sub> アルキル)、CONH<sub>2</sub>、CON H(C<sub>1-4</sub> アルキル) または OCF<sub>3</sub> で置換されていてもよく、

ここで、該 C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-5</sub> アルケニル及び C<sub>2-5</sub> アルキニル基に含有される - CH<sub>2</sub> - 基は、- O - により任意に置換されていてもよい、で示されるもの及びその薬理的に許容しうる塩である。

DPP4阻害剤は、当業者によく知られているものであり、DPP4阻害剤の例としては、以下の刊行物に見出すことができる。

(1) 田辺製薬株式会社 : WO 02 / 30891 またはその対応米国特許(第6,849,622号)、及びWO 02 / 30890 またはその対応米国特許(第7,138,397号)、

(2) フェリング(Ferring) BV : WO 95 / 15309、WO 01 / 40180、W  
O 01 / 81304、WO 01 / 81337、WO 03 / 000250 及びWO 03 / 0  
35057、

(3) プロビオドラッグ : WO 97 / 40832、EP 1082314、WO 99 / 61  
431、WO 03 / 015775、  
10

(4) ノバルティスAG : WO 98 / 19998、WO 00 / 34241、WO 01 / 9  
6295、米国特許第6,107,317号、米国特許第6,110,949号及び米  
国特許第6,172,081号、

(5) グラクソ・スミスクライン : WO 03 / 002531、WO 03 / 002530 及  
びWO 03 / 002553、

(6) ブリストル・マイヤーズ・スクイブ : WO 01 / 68603、WO 02 / 8312  
8 及びWO 2005 / 012249、

(7) メルク・アンド・カンパニー : WO 02 / 76450 及びWO 03 / 004498  
'

(8) スリックス(Srryx Inc.) : WO 2005 / 026148、WO 2005 / 030  
751、WO 2005 / 095381、WO 2004 / 087053 及びWO 2004 /  
103993、  
20

(9) 三菱ウェルファーマ株式会社 : WO 02 / 14271、米国特許第7,060,7  
22号、米国特許第7,074,794号、WO 2003 / 24942、特開2002-  
265439、特開2005-170792 及びWO 2006 / 088129、

(10) 大正製薬株式会社 : WO 2004 / 020407、

(12) 山之内製薬株式会社 : WO 2004 / 009544、

(13) 協和発酵工業 : WO 02 / 051836、

(14) 杏林製薬 : WO 2005 / 075421、WO 2005 / 077900 及びWO  
2005 / 082847、  
30

(15) アラントス製薬(Alantos Pharmaceuticals) : WO 2006 / 116157、

(16) グレンマーク製薬(Glenmark Pharmaceuticals) : WO 2006 / 090244  
及びWO 2005 / 075426、

(17) 三和化学研究所 : WO 2004 / 067509、及び

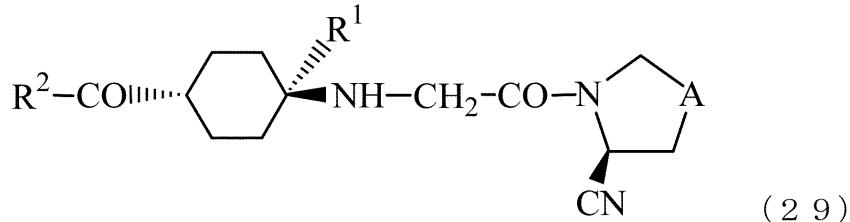
(18) LGライフサイエンス : WO 2005 / 037828 及びWO 2006 / 104  
356。

#### 【0143】

本発明の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、米国特許第6,849,622号に開示された脂肪族含窒素五員環化合物であり、それは、式(29)：

#### 【0144】

#### 【化40】



#### 【0145】

式中、Aは-CH<sub>2</sub>-または-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキ  
50

シ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基、または(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、または(2)置換されていてもよいアミノ基を表す。

で示されるものまたはその薬理的に許容しうる塩である。

**【0146】**

好ましい化合物の例としては、

(2S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン、

(2S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン、及び

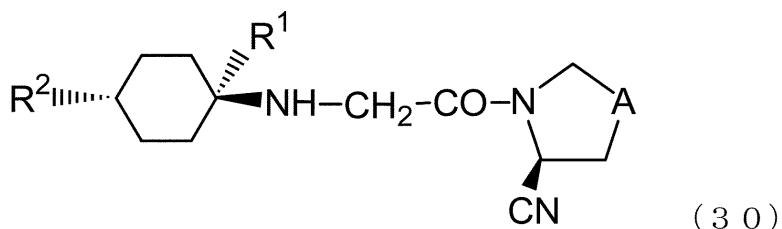
(2S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン、

並びに上記化合物の薬理的に許容しうる塩(例えば、ベシル酸塩)が挙げられる。

**【0147】**

他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、米国特許第7,138,397号に開示された脂肪族含窒素五員環化合物であり、それは、式(30)：

**【化41】**



**【0148】**

式中、Aは-CH<sub>2</sub>-を表し、R<sup>1</sup>はH、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいピペラジニル基を表す、

で示されるものまたはその薬理的に許容しうる塩である。

**【0149】**

好ましい化合物の例としては、

(S)-2-シアノ-1-[t-4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-1-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン、及び

(S)-2-シアノ-1-[t-4-(4-プロピオニル-1-ピペラジニル)-1-メチル-r-1-シクロヘキシリルアミノ]アセチルピロリジン、

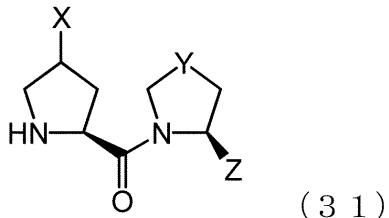
またはその薬理的に許容しうる塩が挙げられる。

**【0150】**

他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、米国特許第7,074,794号に開示された化合物であり、それは、式(31)：

**【0151】**

**【化42】**



**【0152】**

50

式中、

Xは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、または互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、置換基を有していてもよい芳香族環が縮合していてもよく、またこのヘテロ環は、スピロ環でもよい、-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>、式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。

10

-NR<sup>5</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>または-NR<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アシリル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、またはR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環には、置換基を有していてもよい芳香族環が任意に縮合していてもよい、

-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、式中、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、または

20

-OR<sup>10</sup>または-OCOR<sup>11</sup>、式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それぞれ、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、を示し、

Yは、CH<sub>2</sub>、CH-OH、S、S=OまたはSO<sub>2</sub>を示し、

Zは、水素原子またはシアノを示す、

上記した基において、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロ環は、それぞれ、置換基を有していてもよい、  
で示されるものまたはその薬理的に許容しうる塩である。

### 【0153】

30

この実施態様において、より好ましい化合物は、3-[ (2S,4S)-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]ピロリジン-2-イル]チアゾリジンまたはその薬理的に許容しうる塩(例えば、臭化水素酸塩)である。

### 【0154】

本発明の他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、シタグリプチン[開発コード: MK-0431; 商標名: ジャヌビア; 化学名: (3R)-3-アミノ-1-[9-(トリフルオロメチル)-1,4,7,8-テトラアザビシクロ[4.3.0]ノナ-6,8-ジエン-4-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン]またはその薬理的に許容しうる塩等のその等価体(例えば、リン酸塩)である。

40

### 【0155】

本発明の他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、ビルダグリプチン[開発コード: LAF237; 商標名: ガルバス; 化学名: (2S)-1-[2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル]またはその薬理的に許容しうる塩等のその等価体である。

### 【0156】

本発明の更に他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、サクサグリプチン(開発コード: BMS-477118; 化学名: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル)またはその薬理的に許容しうる塩等のそ

50

の等価体である。

【0157】

本発明の更に他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、アログリプチン（開発コード：SYR-322；化学名：6-[（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル]-1-（2-シアノベンジル）-3-メチルピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン）またはその薬理的に許容しうる塩等のその等価体（例えば、安息香酸塩）である。

【0158】

本発明の実施態様において、DPP4阻害剤は、L-スレオ-イソロイシルピロリジド、L-アロ-イソロイシルチアゾリジド、またはL-アロ-イソロイシルピロリジド、またはその薬理的に許容しうる塩である。

10

【0159】

上記したように、本発明は、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤を併用して、治療的に有効な量を患者の必要に応じて投与することからなる、血中活性型GLP-1レベルと関連した病気を治療または予防する方法に関する。

【0160】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、患者の血糖値を低減するに十分な量で投与される。

【0161】

他の態様において、本発明は、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤を併用して、治療的に有効な量を患者に投与することからなる、血中活性型GLP-1レベルを増大させる方法に関する。

20

【0162】

本発明の実施態様において、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、患者の血中活性型GLP-1レベルを増大するに十分な量で投与される。

【0163】

本発明の併用療法は、ヒトなどの哺乳動物における血中活性型GLP-1レベルと関連した病気を治療または予防するために有用である。

【0164】

他の態様において、本発明はSGLT阻害剤、DPP4阻害剤及び医薬的に許容可能な担体または希釈剤からなる医薬組成物に関する。

30

【0165】

本発明の実施態様において、本発明の医薬組成物は、患者の血糖値を低減するための剤として使用することができる。

【0166】

本発明の実施態様において、本発明の医薬組成物は、患者の血中活性型GLP-1レベルを増大させるための剤として使用することができる。

【0167】

本発明の実施態様において、本発明の医薬組成物は、血中活性型GLP-1レベルと関連した病気の治療または予防のための剤として使用することができる。

【0168】

血中活性型GLP-1レベルと関連した病気の例としては、糖尿病、糖尿病に関連する疾患、肥満、心筋梗塞、脳卒中、学習または記憶障害及び神経変性疾患が挙げられる。糖尿病に関連する疾患の例としては、高血糖、耐糖能異常、空腹時高血糖、インスリン抵抗性、膵細胞不全、腸内分泌細胞不全、糖尿、代謝性アシドーシス、白内障、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性冠動脈疾患、糖尿病性脳血管疾患、糖尿病性末梢血管疾患、メタボリック症候群、高脂血症、アテローム硬化症、高血圧症及び肥満が挙げられる。神経変性疾患の例としては、重篤な癲癇発作に起因する興奮毒性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ブリオン関連疾患、運動ニューロン疾患、外傷性脳損傷、脊髄損傷及び末梢神経障害が挙げられる。糖尿病は、1型または2型糖尿病が挙げられる。

40

50

## 【0169】

SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、患者に対し、いかなる公知の投与ルートを通して投与されてもよく、静脈内、経口、皮下、筋肉内、経皮及び非経口的投与が挙げられる。SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、同時に、逐次的に、または間隔をあけて別々に投与することができる。同時に投与する場合、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、単一の医薬組成物または別々の組成物中に含有させることができる。別々に投与する場合、治療的に有効量のSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤を異なるスケジュールで投与することができる。それぞれの組成物は、通常の賦形剤、希釈剤または担体と共に調製されてもよく、また錠剤中に詰め込まれるか、またはエリキシルまたは溶液に配合するか、さらには徐放性調剤形態等であってもよい。SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、異なるルートを経由して投与してもよい。

10

## 【0170】

SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤は、患者の血中活性型GLP-1レベルを増大する相乗効果を与えるような量で適用される。SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の最適投与量は、患者の年齢、体重、性別、使用する特定の化合物、投与ルート及び病状の重篤度により変動する。

## 【0171】

他の態様において、本発明は、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤、並びに少なくとも1種の薬理的に許容しうる担体または賦形剤からなる医薬組成物に関する。

20

## 【0172】

他の態様において、本発明は、血中活性型GLP-1レベルと関連した病気の治療または予防のための医薬の製造のためのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の使用に関する。

## 【0173】

他の態様において、本発明は、糖尿病の治療または予防のための医薬の製造のためのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の使用に関する。

## 【0174】

他の態様において、本発明は、血中活性型GLP-1レベルと関連した病気の治療または予防に同時、分離または逐次使用するための併用製剤としてのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤からなる製品に関する。

30

## 【0175】

他の態様において、本発明は、糖尿病の治療または予防に同時、分離または逐次使用するための併用製剤としてのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤からなる製品に関する。

## 【0176】

本発明の医薬組成物は、好ましくは、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、懸濁液、シロップ、エアロゾル及び座剤などの単位製剤である。

## 【0177】

医薬組成物は、適當な薬理的に許容しうる担体及び希釈剤と共に調製される。適當な薬理的に許容しうる担体及び希釈剤は、当業者に公知のものである[例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro et al., eds.), 20<sup>th</sup> Edition, 2000参照]。適當な担体及び希釈剤の例としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、炭酸マグネシウム、タルク、ゼンラチン、トラガカンス、デキストリン硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、デキストリン、マンニトール、ソルビトール、乳糖、ショ糖、デンプン、ココアバター、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール及び他の医薬的に許容可能な材料が挙げられる。

40

## 【0178】

医薬組成物は、当業者に公知の方法により調製され、例えば、公知の混合、溶解、造粒、粉末化、乳化、カプセル封入、封入、凍結乾燥または噴霧乾燥などの方法が用いられる

50

。

## 【0179】

本発明の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、上記した式(23)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0180】

本発明の他の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、上記した式(24)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0181】

本発明の他の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、上記した式(25)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。 10

## 【0182】

本発明の他の好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、上記した式(26)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0183】

本発明のより好ましい実施態様において、SGLT阻害剤はセルグリフロジン、レモグリフロジンまたはダパグリフロジン、またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0184】

本発明の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、上記した式(29)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0185】

本発明の他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は、上記した式(30)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。 20

## 【0186】

本発明の他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤は上記した式(31)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0187】

本発明の他の好ましい実施態様において、DPP4阻害剤はシタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチンまたはアログリプチン、またはその薬理的に許容しうる塩である。 30

## 【0188】

本発明の更に好ましい実施態様において、SGLT阻害剤は、セルグリフロジン、レモグリフロジンまたはダパグリフロジン、またはその薬理的に許容しうる塩であり、DPP4阻害剤はシタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチンまたはアログリプチン、またはその薬理的に許容しうる塩である。

## 【0189】

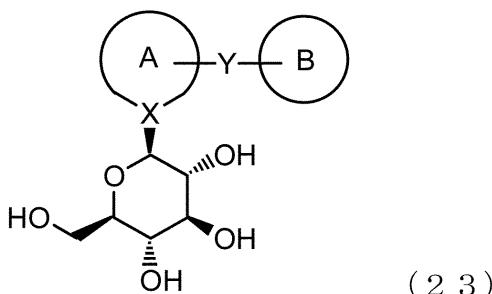
本発明のSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の組合せの好ましい例としては、以下が挙げられる。

## 【0190】

(a) SGLT阻害剤が式(23)：

## 【0191】

## 【化43】



40

50

式中、環 A 及び環 B は、以下の一つである：（1）環 A が置換されていてもよい単環不飽和異項環であり、環 B が置換されていてもよい単環不飽和異項環、置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環、または置換されていてもよいベンゼン環であるか、（2）環 A が置換されていてもよいベンゼン環であり、環 B が置換されていてもよい単環不飽和異項環、または置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環であり、ここで、Y は、当該二環縮合異項環の異項環に結合され、または（3）環 A が置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環であり、ここで糖部分 X - ( 糖 ) 及び部分 - Y - ( 環 B ) は両方とも当該二環縮合異項環の同じ異項環に結合され、環 B が置換されていてもよい単環不飽和異項環、置換されていてもよい二環縮合不飽和異項環、または置換されていてもよいベンゼン環であり、X は炭素または窒素であり、

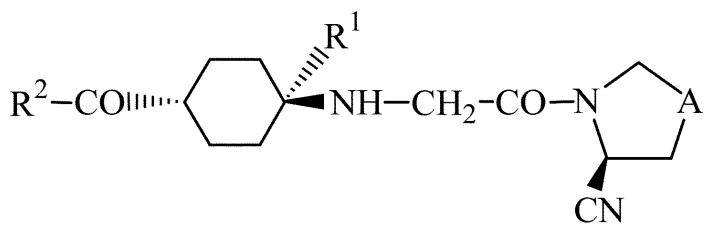
10

Y は - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - ( 式中、n は 1 または 2 である ) ；  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩及び

D P P 4 阻害剤は式（29）：

【0192】

【化44】



20

【0193】

式中、A は - C H<sub>2</sub> - または - S - を表し、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup> は（1）置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が（i）単環、二環もしくは三環式炭化水素基、または（ii）単環、二環もしくは三環式複素環基である基、または（2）置換されていてもよいアミノ基を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩；または

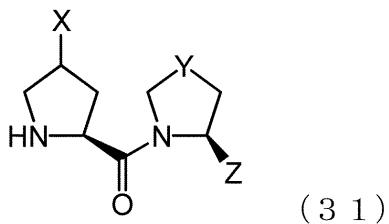
【0194】

30

D P P 4 阻害剤は式（31）：

【0195】

【化45】



40

【0196】

式中、

X は、- N R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> 、式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、または互いに結合して 1 または 2 個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、置換基を有していてもよい芳香族環が縮合していてもよく、またこのヘテロ環は、スピロ環でもよい、- N R<sup>3</sup> C O R<sup>4</sup> 、式中、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを

50

示す、

-  $\text{N R}^5 \text{C O N R}^6 \text{R}^7$  または -  $\text{N R}^5 \text{C H}_2 \text{C H}_2 \text{N R}^6 \text{R}^7$ 、式中、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、または  $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は互いに結合して 1 または 2 個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環には、置換基を有していてもよい芳香族環が任意に縮合していてよい。

-  $\text{N R}^8 \text{S O}_2 \text{R}^9$ 、式中、 $\text{R}^8$  及び  $\text{R}^9$  は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、または

-  $\text{O R}^{10}$  または -  $\text{O C O R}^{11}$ 、式中、 $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{11}$  は、それぞれ、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、を示し、

Y は、 $\text{C H}_2$ 、 $\text{C H-OH}$ 、S、S=O または  $\text{S O}_2$  を示し、

Z は、水素原子またはシアノを示す、

上記した基において、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロ環は、それぞれ、置換基を有していてよい。

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩；または

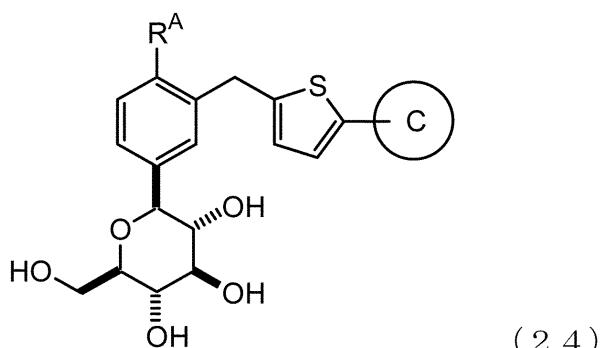
#### 【0197】

DPP4 阻害剤はシタグリプチンまたはその薬理的に許容しうる塩；

(b) SGLT 阻害剤は、式(24)：

#### 【0198】

#### 【化46】



式中、 $\text{R}^A$  はハロゲン原子、または低級アルキル基を表し；

環 C は、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンオキシ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノまたはジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基により置換されたフェニル基；またはハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、及びモノまたはジ低級アルキルカルバモイル基からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基により置換された複素環基を表す；

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、もしくはそのプロドラッグ、及び

DPP4 阻害剤は式(29)で示される化合物：

#### 【0199】

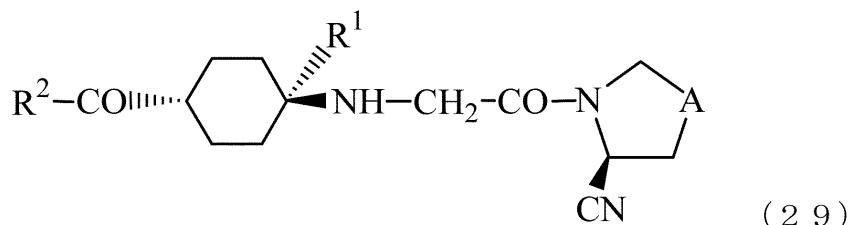
10

20

30

40

## 【化47】



## 【0200】

式中、Aは-CH<sub>2</sub>-または-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基、または(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、または(2)置換されていてもよいアミノ基を表す。

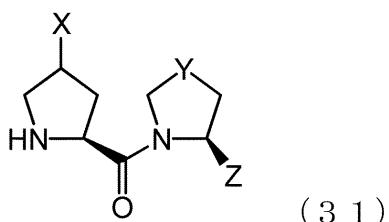
またはその薬理的に許容しうる塩；または

## 【0201】

DPP4阻害剤は式(31)で示される化合物：

## 【0202】

## 【化48】



10

20

## 【0203】

式中、

Xは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、または互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、置換基を有していてもよい芳香族環が縮合していてもよく、またこのヘテロ環は、スピロ環でもよい、-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>、式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。

-NR<sup>5</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>または-NR<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、またはR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環には、置換基を有していてもよい芳香族環が任意に縮合していてもよい。

-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、式中、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、または

-OR<sup>10</sup>または-OCOR<sup>11</sup>、式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それぞれ、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、を示し、

30

40

50

Yは、CH<sub>2</sub>、CH-OH、S、S=OまたはSO<sub>2</sub>を示し、

Zは、水素原子またはシアノを示す、

上記した基において、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロ環は、それぞれ、置換基を有していてもよく、

またはその薬理的に許容しうる塩；または

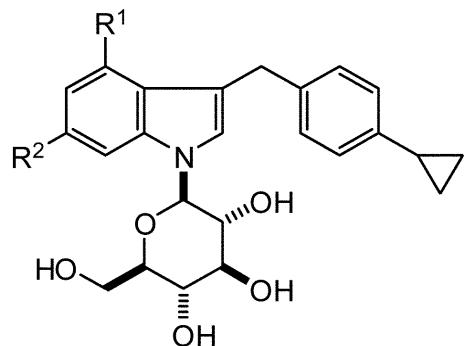
**【0204】**

DPP4阻害剤は、シタグリプチンまたはその薬理的に許容しうる塩；

(c) SGLT阻害剤は、式(26)：

**【0205】**

**【化49】**



(26)

10

20

**【0206】**

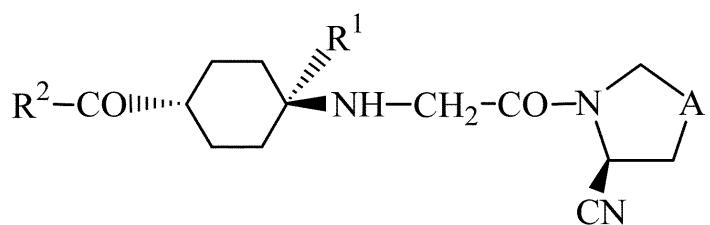
式中、R<sup>1</sup>はフッ素または塩素を表し、R<sup>2</sup>は水素またはフッ素を表す、  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、及び

**【0207】**

DPP4阻害剤は、式(29)：

**【0208】**

**【化50】**



(29)

30

**【0209】**

式中、Aは-CH<sub>2</sub>-または-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基または低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されていてよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基、または(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、または(2)置換されてもよいアミノ基を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、または

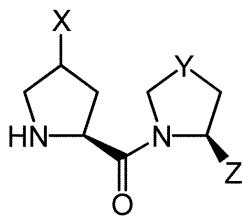
**【0210】**

DPP4阻害剤は、式(31)：

**【0211】**

40

## 【化51】



## 【0212】

式中、

Xは、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、または互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環は、置換基を有していてもよい芳香族環が縮合していてもよく、またこのヘテロ環は、スピロ環でもよい、-NR<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>、式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す。

-NR<sup>5</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>または-NR<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アシル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示すか、またはR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は互いに結合して1または2個の窒素原子または酸素原子をそれぞれ含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環には、置換基を有していてもよい芳香族環が任意に縮合していてもよい、

-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、式中、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、または

-OR<sup>10</sup>または-OCOR<sup>11</sup>、式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それぞれ、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルを示す、を示し、

Yは、CH<sub>2</sub>、CH-OH、S、S=OまたはSO<sub>2</sub>を示し、

Zは、水素原子またはシアノを示す、

上記した基において、アルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロ環は、それぞれ、置換基を有していてもよく、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、または

## 【0213】

DPP4阻害剤は、シタグリプチンまたはその薬理的に許容しうる塩；及び

(d) SGLT阻害剤は、

(i) 1-( -D-グルコピラノシリル)-4-クロロ-3-[5-(6-フルオロ-2-ピリジル)-2-チエニルメチル]ベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩；

(ii) 3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル)-1-( -D-グルコピラノシリル)-4-メチルベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩；

(iii) 1-( -D-グルコピラノシリル)-4-クロロ-3-[5-(6-フルオロ-3-ピリジル)-2-チエニルメチル]ベンゼンまたはその薬理的に許容しうる塩；

(iv) 3-(4-シクロプロピルフェニルメチル)-4-フルオロ-1-( -D-グルコピラノシリル)インドールまたはその薬理的に許容しうる塩；及び

(v) 3-(4-シクロプロピルフェニルメチル)-4,6-ジフルオロ-1-( -D-

10

20

30

40

50

- グルコピラノシリル) インドールまたはその薬理的に許容しうる塩から選択され；並びに  
【0214】

D P P 4 阻害剤は、

( i ) 3 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピロリジン - 2 - イルカルボニル ] チアゾリジンまたはその薬理的に許容しうる塩(例えば、臭化水素酸塩)；

( i i ) シタグリプチン(即ち( 3 R ) - 3 - アミノ - 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ[ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 - イル ] - 4 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) ブタン - 1 - オン)またはその薬理的に許容しうる塩(例えば、リン酸塩)；及び 10

( i i i ) ( 2 S ) - 2 - シアノ - 1 - [ トランス - 4 - ( ジメチルアミノカルボニル ) シクロヘキシルアミノ ] アセチルピロリジンまたはその薬理的に許容しうる塩(例えば、ベシル酸塩)から選択される。

【0215】

S G L T 阻害剤が経口または非経口投与される場合、その用量は通常約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 mg / kg / day の範囲から選択され、好ましくは約 0 . 0 1 ~ 3 0 mg / kg / day である。 S G L T 阻害剤が経口投与される場合、その用量は通常約 0 . 0 3 ~ 1 0 0 mg / kg / day の範囲から選択され、好ましくは約 0 . 0 3 ~ 3 0 mg / kg / day であり、更に好ましくは約 0 . 0 3 ~ 1 0 mg / kg / day である。 S G L T 阻害剤が非経口投与される場合、その用量は通常約 0 . 0 1 ~ 3 0 mg / kg / day の範囲から選択され、好ましくは約 0 . 0 1 ~ 1 0 mg / kg / day 20 あり、更に好ましくは約 0 . 0 1 ~ 3 mg / kg / day である。

【0216】

D P P 4 阻害剤が経口または非経口投与される場合、その用量は通常約 0 . 0 1 ~ 3 0 mg / kg / day の範囲から選択され、好ましくは約 0 . 0 1 ~ 1 0 mg / kg / day である。 D P P 4 阻害剤が経口投与される場合、その用量は通常約 0 . 0 3 ~ 3 0 mg / kg / day の範囲から選択され、好ましくは約 0 . 0 3 ~ 1 0 mg / kg / day であり、更に好ましくは約 0 . 0 3 ~ 3 mg / kg / day である。 D P P 4 阻害剤が非経口投与される場合、その用量は通常約 0 . 0 1 ~ 1 0 mg / kg / day の範囲から選択され、好ましくは約 0 . 0 1 ~ 3 mg / kg / day あり、更に好ましくは約 0 . 0 1 ~ 1 mg / kg / day である。 30

【0217】

それぞれの阻害剤の間の用量の比率は、患者の年齢、体重、性別、病状の重篤度及び投与ルートに基づいて適宜、選択される。例えば、D P P 4 阻害剤及びS G L T 阻害剤(D P P 4 阻害剤 : S G L T 阻害剤)の重量：重量での製剤比は、典型的には 1 : 0 . 0 1 ~ 1 : 6 0 0 の間であり、好ましくは 1 : 0 . 1 ~ 1 : 3 0 0 、より好ましくは 1 : 0 . 5 ~ 1 : 3 0 である。

【0218】

本発明によれば、S G L T 阻害剤及びD P P 4 阻害剤は、共に、上記した 1 日当たりの量を 1 度でまたは数回に分けて投与することができる。

【実施例】

【0219】

実施例 1

グルコース - 負荷 D P P 4 - 欠損ラットにおける血中活性型 G L P - 1 レベルに対する S G L T 阻害剤の影響

【0220】

( a ) 実験動物

D P P 4 - 欠損雄性フィッシャーラット(日本チャールス・リバー社から購入)

【0221】

( b ) 実験方法

( b - 1 ) 試験化合物の調製及び投与

試験化合物を第 1 表に記載した用量で、0 . 2 % Tween 80 を含有する 0 . 5 % カルボキシ

10

20

30

40

50

メチルセルロースの溶液に懸濁させ、ついで、5mL/kgの容量で試験群に経口投与した。溶媒対照群は、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液を5mL/kgの容量で経口投与した。化合物または溶媒の投与直後に、グルコース溶液(2g/kg/5ml)を経口投与した。

## 【0222】

## (b-2) 血液採取及び血中活性型GLP-1レベルの定量

血液を非麻酔ラットの尾静脈からグルコース負荷直前及び負荷後0.5、1及び3時間の時点での採取した。血中活性型GLP-1レベルは、ラット・エンドクリン・リンコplex・キット(RAT ENDOCRINE LINCOplex KIT(LINCO Research))を用いて定量した。

10

## 【0223】

## (b-3) 試験化合物

以下で示される化合物を使用した。

化合物A:

1-(D-グルコピラノシル)-4-クロロ-3-[5-(6-フルオロ-2-ピリジル)-2-チエニルメチル]ベンゼン(米国特許公開第2005/0233988号参照)。

## 【0224】

## (c) 結果

結果を第1表に示す。

20

## 【0225】

## 【表1】

第1表

試験化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時点(hr)におけるGLP-1濃度(pM)			
		0	0.5	1	3
対照		5.8± 1.1	10.9± 1.6	5.3± 1.8	7.6± 1.9
化合物A	10	6.2± 1.3	24.5± 4.7*	31.3± 7.0**	21.9± 2.4**
化合物A	30	5.3± 0.7	24.9± 3.8**	34.1± 5.7**	27.1± 2.1**

結果は、平均値±SEM(n=6)で示した。グループ間の統計誤差statistical differencesは多重比較検定法(Dunnett's method)により評価した。

40

\*; P < 0.05、\*\*; P < 0.01 対 対照群。

## 【0226】

第1表に示したように、化合物Aは、DPP4欠損ラットにおける血中活性型GLP-1レベルを顕著に増大した。この結果は、化合物Aによる血中活性型GLP-1の増大が、DPP4-非依存性であることを示唆している。この知見は、化合物AはGLP-1の分泌を増大しうることを示唆している、といえる。

## 【0227】

## 実施例2

グルコース負荷正常ラットにおける血中活性型GLP-1レベルへのSGLT阻害剤及びDPP4阻害剤による相乗効果

50

**【0228】**

(a) 実験動物

DPP4陽性雄フィッシャーラット（日本SLC社から購入）

**【0229】**

(b) 実験方法

(b-1) 試験化合物の調製及び投与

それぞれの試験化合物を第2表に記載した用量で、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液に懸濁させ、ついで、5mL/kgの容量で試験群に経口投与した。溶媒対照群は、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液を5mL/kgの容量で経口投与した。化合物または溶媒の投与直後に、グルコース溶液(2g/kg/5mL)を経口投与した。

**【0230】**

(b-2) 血液採取工程及び血中活性型GLP-1レベルの定量

血液を非麻酔ラットの尾静脈からグルコース負荷直前及び負荷後0.2、0.5、1及び2時間の時点で採取した。血中活性型GLP-1レベルは、ラット・エンドクリン・リンコプレックス・キット(RAT ENDOCRINE LINCOplex KIT(LINCO Research))を用いて定量した。

**【0231】**

(b-3) 試験化合物

以下で示される化合物を使用した。

化合物A

1-(D-グルコピラノシリル)-4-クロロ-3-[5-(6-フルオロ-2-ピリジル)-2-チエニルメチル]ベンゼン、及び

化合物B

(2S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシリアルミノ]アセチルピロリジン(米国特許第6,849,622号参照)。

**【0232】**

(c) 結果

結果を第2表に示す。

**【0233】**

10

20

30

【表2】

第2表

試験化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時点 (hr) におけるG L P - 1 濃度 (pM)				
		0	0.2	0.5	1	2
対照		6.7 ± 0.3	5.9 ± 0.6	7.3 ± 0.3	6.8 ± 0.5	6.6 ± 0.4
化合物A	10	7.7 ± 0.4	7.9 ± 0.2	10.2 ± 1.0	9.5 ± 0.6	9.6 ± 0.8
化合物A	30	5.9 ± 0.3	7.1 ± 0.3	6.7 ± 0.4	7.5 ± 0.9	9.0 ± 0.9
化合物B	3	7.2 ± 0.6	9.8 ± 0.7*	9.4 ± 0.4	8.3 ± 0.3	7.9 ± 0.5
化合物A + 化合物B	10 + 3	7.4 ± 0.3	10.1 ± 1.2**	13.6 ± 1.0**	12.6 ± 1.1**	16.8 ± 3.5**
化合物A + 化合物B	30 + 3	6.4 ± 0.3	10.4 ± 1.3**	14.0 ± 1.6**	14.4 ± 1.4**	21.8 ± 3.1**

結果は、平均値 ± S E M (n = 6) で示した。グループ間の統計誤差は多重比較検定法 (Dunnett's method) により評価した。

\* ; P < 0.05、\*\* ; P < 0.01 対 対照群。

#### 【0234】

第2表に示すように、S G L T 阻害剤を単独に投与した場合には、活性G L P - 1 レベルの増大は認められなかった。D P P 4 阻害剤単独では、血中活性型G L P - 1 を0.2時間でのみ増加させた。一方、化合物A及び化合物Bの併用では、D P P 4 陽性ラットの血中活性型G L P - 1 レベルの顕著で持続的な増大が認められた。

#### 【0235】

##### 実施例3

グルコース負荷糖尿病ラットにおける血中活性型G L P - 1 レベルへのS G L T 阻害剤及びD P P 4 阻害剤の効果。

#### 【0236】

##### (a) 実験動物

雄BKS.Cg- + Lepr<sup>db</sup> / + Lepr<sup>db</sup> / Jclマウス；2型糖尿病動物モデル（日本クレア株式会社(CLEA Japan, Inc.)から購入）

#### 【0237】

##### (b) 実験方法

##### (b-1) 試験化合物の調製及び投与

それぞれの試験化合物を第3表に記載した用量で、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液に懸濁させ、ついで、5mL/kgの容量で試験群に経口投与した。溶媒対照群は、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液を5mL/kgの容量で経口投与した。化合物または溶媒の投与直後に、グルコース溶液(2g/kg/5mL)を経口投与した。

#### 【0238】

10

20

30

40

50

## (b - 2) 血液採取工程及び血中活性型 GLP - 1 レベルの定量

血液を非麻酔マウスの尾静脈からグルコース負荷直前及び負荷後 0.5、1 及び 2 時間の時点で採取した。血中活性型 GLP - 1 レベルは、ラット・エンドクリン・リンコプレックス・キット (RAT ENDOCRINE LINCOplex KIT (LINCO Research)) を用いて定量した。

## 【0239】

## (b - 3) 試験化合物

以下で示される化合物を使用した。

化合物 A :

1 - ( ( - D - グルコピラノシル ) - 4 - クロロ - 3 - [ 5 - ( 6 - フルオロ - 2 - ピリジル ) - 2 - チエニルメチル ] ベンゼン ; 及び

化合物 B :

( 2 S ) - 2 - シアノ - 1 - [ トランス - 4 - ( モルホリノカルボニル ) シクロヘキシリニアミノ ] アセチルピロリジン。

## 【0240】

## (c) 結果

結果を第 3 表に示す。

## 【0241】

## 【表 3】

第 3 表

20

試験化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時点 (hr) における GLP - 1 濃度 (pM)			
		0	0.5	1	2
対照		37.2 ± 11.6	37.0 ± 11.7	33.9 ± 11.1	40.8 ± 13.5
化合物 A	1.0	20.3 ± 9.6	42.6 ± 13.4	49.4 ± 12.0	30.9 ± 8.2
化合物 B	3	18.4 ± 5.1	30.0 ± 5.5	46.5 ± 10.1	25.0 ± 4.1
化合物 A + 化合物 B	1.0 + 3	22.8 ± 3.5	109.2 ± 20.4 **	82.4 ± 11.6 *	55.2 ± 4.6

30

結果は、平均値 ± SEM (n = 8) で示した。グループ間の統計誤差は多重比較検定法 (Dunnett's method) により評価した。

\* ; P < 0.05、\*\* ; P < 0.01 対 対照群。

40

## 【0242】

第 3 表に示したように、正常動物のみならず、2 型糖尿病動物モデルにおいても、化合物 A 及び化合物 B の組合せは、血中活性型 GLP - 1 レベルを顕著に増大させた。

## 【0243】

## 実施例 4

グルコース負荷正常ラットにおける血中活性型 GLP - 1 レベルへの SGLT 阻害剤及び DPP4 阻害剤の相乗効果

## 【0244】

## (a) 実験動物

DPP4 陽性フィッシャーラット (日本 SLC 社から購入)

50

## 【0245】

## (b) 実験方法

## (b-1) 試験化合物の調製及び投与

それぞれの試験化合物を第4、5または6表に記載した用量で、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液に懸濁させ、ついで、5mL/kgの容量で試験群に経口投与した。溶媒対照群は、0.2%Tween 80を含有する0.5%カルボキシメチルセルロースの溶液を5mL/kgの容量で経口投与した。化合物または溶媒の投与直後に、グルコース溶液(2g/kg/5mL)を経口投与した。

## 【0246】

## (b-2) 血液採取及び血中活性型GLP-1レベルの定量

10

血液を非麻酔ラットの尾静脈から表中に記載した適当な時点で採取した。血中活性型GLP-1レベルは、ラット・エンドクリン・リンコプレックス・キット(RAT ENDOCRINE LINCOplex KIT(LINCO Research))を用いて定量した。

## 【0247】

## (b-3) 試験化合物

以下の化合物を試験のために使用した：

## 化合物C

3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-チエニルメチル)-1-(--D-グルコピラノシリル)-4-メチルベンゼン(米国特許公開第2005/0233988号参照)  
、

20

## 化合物D

1-(--D-グルコピラノシリル)-4-クロロ-3-[5-(6-フルオロ-3-ピリジル)-2-チエニルメチル]ベンゼン(米国特許公開第2005/0233988号参照)、

## 化合物E

3-(4-シクロプロピルフェニルメチル)-4-フルオロ-1-(--D-グルコピラノシリル)インドール(WO2008/013322パンフレット参照)、

## 化合物F

3-(4-シクロプロピルフェニルメチル)-4、6-ジフルオロ-1-(--D-グルコピラノシリル)インドール(WO2008/013322パンフレット参照)、

30

## 化合物G

3-[((2S、4S)-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]ピロリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン臭化水素酸塩(米国特許第7,074,794号参照))、

## 化合物H

シタグリプチンリン酸塩、及び

## 化合物I

(2S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジンベシル酸塩(米国特許第6,849,622号参照)。

40

## 【0248】

## (c) 結果

結果を第4~6表に示す。

【表4】

第4表

試験化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時点 (hr) における G L P - 1 濃度 (pM)				
		0	0.2	0.5	1	2
対照		4.4 ± 1.3	10.1 ± 2.3	6.8 ± 1.9	6.0 ± 0.9	5.4 ± 1.3
化合物G	5	5.4 ± 1.8	23.1 ± 3.8*	9.3 ± 2.0	6.2 ± 1.5	7.0 ± 1.7
化合物C + 化合物G	30 + 5	5.4 ± 1.1	25.8 ± 5.1 **	24.0 ± 3.2 **	22.6 ± 7.2*	24.3 ± 6.2 **
化合物E + 化合物G	30 + 5	9.0 ± 1.4	26.0 ± 4.5 **	28.0 ± 3.6 **	28.6 ± 2.4 **	37.7 ± 4.3 **
化合物D + 化合物G	30 + 5	5.2 ± 0.9	22.6 ± 2.6*	25.7 ± 3.2 **	32.6 ± 3.0 **	31.7 ± 1.4 **

10

20

結果は、平均値 ± S E M (n = 5 または 6) で示した。グループ間の統計誤差は多重比較検定法 (Dunnett's method) により評価した。

\* ; p < 0.05、\*\* ; p < 0.01 対 対照群。

【0249】

【表5】

第5表

30

試験化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後 2 時間での G L P - 1 濃度 (pM)
対照		3.8 ± 0.4
化合物H	10	4.1 ± 0.5
化合物C + 化合物H	30 + 10	15.9 ± 1.0**
化合物E + 化合物H	30 + 10	19.1 ± 2.0**
化合物F + 化合物H	30 + 10	16.7 ± 1.5**

40

結果は、平均値 ± S E M (n = 6) で示した。グループ間の統計誤差は多重比較検定法

50

(Dunnett's method)により評価した。

\* ; p < 0.05、\*\* ; p < 0.01 対 対照群。

【0250】

【表6】

第6表：

試験化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後2時間での G L P - 1 濃度 (pM)
対照		5.5 ± 2.5
化合物I	10	4.0 ± 0.6
化合物C + 化合物I	30 + 10	21.4 ± 2.3 **
化合物E + 化合物I	30 + 10	26.1 ± 3.1 **

10

20

結果は、平均値 ± S E M (n = 5 または 6)で示した。グループ間の統計誤差は多重比較検定法 (Dunnett's method)により評価した。

\* ; p < 0.05、\*\* ; p < 0.01 対 対照群。

【0251】

第4~6表に記載のとおり、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の併用療法は、DPP4陽性ラットにおける血中活性型G L P - 1 レベルの顕著で持続的な増大が認められた。

【0252】

それらの結果は、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の併用が、血中活性型G L P - 1 レベルの十分な上昇を与えることを示唆する。

30

【0253】

本発明によれば、SGLT阻害剤及びDPP4阻害剤の組合せは、その病態のために、現在、単独治療での使用に意図されている量よりもかなり低いDPP4阻害剤の用量で、血中活性型G L P - 1 レベルと関連した、ある種の病気を予防または治療するために使用することができ、それにより、DPP4活性の阻害と関連する望ましくない副作用の可能性を減少する。

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1 A 6 1 P 27/02

(72)発明者 松下 泰明  
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内

審査官 松浦 安紀子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0233988(US, A1)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A 6 1 K	3 1 / 7 0 6
A 6 1 K	3 1 / 4 0
A 6 1 K	3 1 / 4 9 6
A 6 1 K	3 1 / 7 0 4 2
A 6 1 K	3 1 / 7 0 5 6
A 6 1 P	3 / 0 4
A 6 1 P	3 / 0 6
A 6 1 P	3 / 1 0
A 6 1 P	9 / 0 0
A 6 1 P	9 / 1 0
A 6 1 P	1 3 / 1 2
A 6 1 P	2 5 / 2 8
A 6 1 P	2 7 / 0 2
A 6 1 P	2 7 / 1 2
A 6 1 P	4 3 / 0 0
CA / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)	