

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5702911号
(P5702911)

(45) 発行日 平成27年4月15日 (2015. 4. 15)

(24) 登録日 平成27年2月27日 (2015. 2. 27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/53 (2006. 01)	A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/197 (2006. 01)	A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 31/40 (2006. 01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 38/22 (2006. 01)	A 6 1 K 37/24
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 8 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-549780 (P2008-549780)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月18日 (2006. 12. 18)
 (65) 公表番号 特表2009-523139 (P2009-523139A)
 (43) 公表日 平成21年6月18日 (2009. 6. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/012182
 (87) 国際公開番号 W02007/079914
 (87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007. 7. 19)
 審査請求日 平成21年12月16日 (2009. 12. 16)
 審判番号 不服2013-2969 (P2013-2969/J1)
 審判請求日 平成25年2月15日 (2013. 2. 15)
 (31) 優先権主張番号 06/00342
 (32) 優先日 平成18年1月13日 (2006. 1. 13)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 509170040
 ボクセル
 フランス国 リヨン 69007 アヴ
 エニュー ジャン ジョレス 200
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫
 (74) 代理人 100127454
 弁理士 緒方 雅昭
 (72) 発明者 モワネ、 ジェラル
 フランス国 エフ-91400 オルセイ
 ル ラマルティヌ 15
 (72) 発明者 クラヴォ、 ダニエル
 フランス国 エフ-78500 サルトル
 ヴィル アヴェニュー ジュル フェリ 1
 23

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアジン誘導体およびインスリン分泌促進剤の組合せ

(57) 【特許請求の範囲】

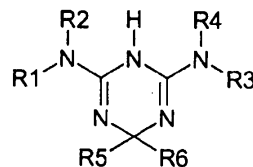
【請求項1】

活性成分として、

i) グリニド、インクレチンホルモンおよび DPP - IV 阻害剤からなる群から選択されるインスリン分泌促進剤、

ii) 式 (I)

【化1】



(I)

[式中、

R 1、R 2、R 3 および R 4 は、独立に、H、またはハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシもしくは(C 3 ~ C 8) シクロアルキルで置換されていてもよい(C 1 ~ C 2 0) アルキル、

R 5 および R 6 は、独立に、H、またはアミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C 1 ~ C 5) アルキル、(C 1 ~ C 5) アルコキシ、(C 1 ~ C 5) アルキルチオ、(C 1

～ C 5) アルキルアミノ、(C 6 ~ C 1 4) アリーロキシ、(C 6 ~ C 1 4) アリーロ
(C 1 ~ C 5) アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメ
チルまたはカルボキシエチルで置換されていてもよい(C 1 ~ C 2 0) アルキル]
のトリアジン誘導体、このラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エ
ピマー、多形体、これらの混合物、または薬剤として許容される塩、ならびに1つまたは
複数の薬剤として許容される賦形剤、
を含む薬剤組成物。

【請求項2】

前記式(I) の R 5 が H であることを特徴とする、請求項1に記載の薬剤組成物。

【請求項3】

前記式(I) の R 1 および R 2 がメチルであり、R 3 および R 4 が H であることを特徴
とする、請求項1に記載の薬剤組成物。

【請求項4】

前記式(I) の化合物が、2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 -
メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン、このラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレ
オ異性体、エピマー、これらの混合物、またはこの薬剤として許容される塩であることを
特徴とする、請求項1に記載の薬剤組成物。

【請求項5】

前記式(I) の化合物が、(+) - 2 - アミノ - 3 , 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミ
ノ - 6 - メチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン、このラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジ
アステレオ異性体、エピマー、これらの混合物、または薬剤として許容される塩であるこ
とを特徴とする、請求項1に記載の薬剤組成物。

【請求項6】

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

【請求項7】

前記式(I) の化合物が塩酸塩の形態であることを特徴とする、請求項1に記載の薬剤
組成物。

【請求項8】

糖尿病の治療または予防のための薬剤組成物を調製するための、請求項1から7のい
ずれかに記載の式(I) の化合物と、グリニド、インクレチンホルモンおよび DPP - IV
阻害剤からなる群から選択されるインスリン分泌促進剤と、を組み合わせた使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、非インスリン依存性糖尿病およびインスリン抵抗症候群に随伴した病状の治
療で使用するこの塩とインスリン分泌促進剤との薬剤組成物に関する。

【0002】

技術背景

「真性糖尿病」(または糖尿病)は、今日、世界で最も一般的な疾患の1つである。糖
尿病に罹っている個人は、2つのクラス、つまり、I型すなわちインスリン依存性真性糖
尿病およびII型すなわち非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)に分けられてい
る。非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)は、全糖尿病のおよそ90%を占め、
米国だけで1200万~1400万の成人を冒していると推定されている(人口の6.6
%)。NIDDMは、絶食時高血糖症および血漿グルコース水準の過度の食後の増加の両
方により特徴付けられる。NIDDMは、微小血管疾患、例えば、網膜症、腎症および神

10

20

30

40

50

経障害等、ならびに大血管疾患、例えば、冠状動脈性心臓病等を含めた様々な長期合併症に関係する。動物モデルでの多数の研究は、長期合併症と高血糖症との間の因果関係を示している。糖尿病抑制と合併症試行 (Diabetes Control and Complications Trial) (DCCCT) およびストックホルム予測研究 (Stockholm Prospective Study) により得られた最近の結果は、インスリン依存性糖尿病が、これらがしっかりとした血糖抑制を受ける場合は、これらの合併症の発症および進行の危険性を実質的に少なくすることを示すことにより、ヒトにおけるこの関係を最初に証明した。しっかりとした抑制は、また、NIDDM患者の利益になることが期待される。

【0003】

10

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

【0004】

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

【0005】

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

20

【0006】

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

【0007】

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

30

【0008】

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

【0009】

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

40

【0010】

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

【0011】

しかしながら、単剤療法は、経時的に効き目の損失を示す場合がある。これは、「二次栄養不足」と言われる。これは、治療の10年後に50%までの不満足応答を表す可能性がある。実施された研究は、同じ薬剤形態で、メトホルミンとスルホニル尿素またはTZ

50

Dとの組合せによってこの問題に対処することが可能であることを示し（EP 869796 B1、EP 974365 B1、EP 861666 B1、WO 03/006004 A2）、多数のこれらの決まった組合せが市販されている：

メトホルミン+グリベンクラミド/グリブライド（Glucovance（登録商標））
 メトホルミン+グリピジド（Metaglip（登録商標））
 メトホルミン+ロシグリタゾン（Avandamet（登録商標））。

【0012】

メトホルミンのそれに匹敵する抗糖尿病薬効果を持つトリアジン誘導体はWO 01/55122に記載されている。

【0013】

本出願人は、全く予想せぬことに、WO 01/55122に記載されている様なトリアジン型の抗糖尿病薬と、インスリン分泌促進剤との組合せが相乗効果を示し、メトホルミンの組合せと比較して、副作用、特に吐き気および下痢に関して極めて強力な減少を示すことを証明した。

【0014】

発明の説明

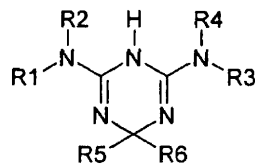
したがって、本発明は、トリアジン型の抗糖尿病薬（WO 01/55122）およびインスリン分泌促進剤を、1つまたは複数の薬剤として許容される賦形剤と一緒に含む新規な薬剤組成物に関する。

【0015】

トリアジン誘導体は、好ましくは、一般式（I）：

【0016】

【化1】



【0017】

[式中、

R1、R2、R3およびR4は、独立に、次の基：

H、

ハロゲン、（C1～C5）アルキル、（C1～C5）アルコキシまたは（C3～C8）シクロアルキルで場合により置換された（C1～C20）アルキル、

ハロゲン、（C1～C5）アルキルまたは（C1～C5）アルコキシで場合により置換された（C2～C20）アルケニル、

ハロゲン、（C1～C5）アルキルまたは（C1～C5）アルコキシで場合により置換された（C2～C20）アルキニル、

（C1～C5）アルキルまたは（C1～C5）アルコキシで場合により置換された（C3～C8）シクロアルキル、

N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有し、（C1～C5）アルキルまたは（C1～C5）アルコキシで場合により置換されたヘテロ（C3～C8）シクロアルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、（C1～C5）アルキル、（C1～C5）アルコキシ、（C1～C5）アルキルチオ、（C1～C5）アルキルアミノ、（C6～C14）アリーロキシ、（C6～C14）アリール（C1～C5）アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された（C6～C14）アリール（C1～C20）アルキル、

10

20

30

40

50

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C6~C14)アリール、

N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C1~C13)ヘテロアリールから選択され、

10

また、一方のR1とR2、および他方のR3とR4は、窒素原子と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を場合により含むn員環(nは3~8)を形成することができ、次の基：アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルの1つまたは複数で置換されていることができる。

【0018】

20

R5およびR6は、独立に、次の基：

H、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C1~C20)アルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C2~C20)アルケニル、

30

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C2~C20)アルキニル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C3~C8)シクロアルキル、

40

N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換されたヘテロ(C3~C8)シクロアルキル、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C

50

14) アリールオキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C6~C14)アリール、

N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有し、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリールオキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C1~C13)ヘテロアリール、

アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリールオキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C6~C14)アリール(C1~C5)アルキルから選択される。

【0019】

また、R5およびR6は、これらが結合した炭素原子と一緒にあって、N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を場合により含むm員環(mは3~8)を形成することができ、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリールオキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで置換されていることができ、

または、炭素原子と一緒にあって、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリールオキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換されたC10~C30多環式残基を形成することができ、

R5およびR6は一緒にあって、また、=O基または=S基を表すことができ、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基の窒素原子は、(C1~C5)アルキル、(C3~C8)シクロアルキル、(C6~C14)アリール、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルキルまたは(C1~C6)アシル基で置換されていることができる]、およびまたこのラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピマーおよびこれらの混合物、および薬剤として許容される塩で表される。

【0020】

用語「R5およびR6で形成されるm員環」とは、飽和環、例えば、シクロヘキシル、ピペリジルまたはテトラヒドロピラニル基等を特に意味する。

【0021】

用語「R5およびR6で形成される多環式基」とは、場合により置換された炭素を基にした多環式基、特に、ステロイド残基を意味する。

【0022】

本発明の1つの特定基は、トリアジン誘導体が、R5が水素である式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に関係する。

【0023】

本発明のその他の特定基は、トリアジン誘導体が、R5およびR6が、これらが結合した炭素原子と一緒に、N、OおよびSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を場合により含み、以下の基：(C1~C5)アルキル、アミノ、ヒドロキシル、(C1~C5)アルキルアミノ、アルコキシ(C1~C5)、(C1~C5)アルキルチオ、(C6~C14)アリール、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシの1つまたは複

10

20

30

40

50

数で置換されていることができるm員環(mは3~8)を形成し、

または、炭素原子と一緒にあって、アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換されたC10~C30多環式残基を形成する式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に関する。

【0024】

本発明のその他の特定基は、トリアジン誘導体が、R5およびR6が、独立に、H、およびアミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C1~C20)アルキル基から選択される式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に関する。

【0025】

好ましくは、R1、R2、R3およびR4は、独立に、H、およびハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシまたは(C3~C8)シクロアルキルで場合により置換された(C1~C20)アルキル基から選択され、更に好ましくは、R1=R2=HおよびR3=R4=ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C3~C8)シクロアルキルで場合により置換された(C1~C20)アルキル基、または逆もまた同様である。

【0026】

好ましくは、R5およびR6は、独立に、H、およびアミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルで場合により置換された(C1~C20)アルキル基から選択され、更に好ましくは、R5=HおよびR6=アミノ、ヒドロキシル、チオ、ハロゲン、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)アルコキシ、(C1~C5)アルキルチオ、(C1~C5)アルキルアミノ、(C6~C14)アリーロキシ、(C6~C14)アリール(C1~C5)アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボキシメチルもしくはカルボキシエチルで場合により置換された(C1~C20)アルキル基、または逆もまた同様である。

【0027】

本発明の更なる特定基は、トリアジン誘導体が、R1およびR2がメチル基であり、R3およびR4が水素を表す式(I)の化合物である、本発明による薬剤組成物に関する。

【0028】

特に挙げることのできる式(I)の化合物としては、

【0029】

【表1-1】

	式	塩
1		HCl

【0030】

10

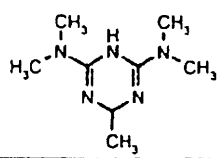
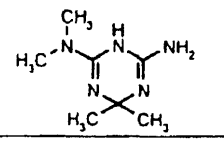
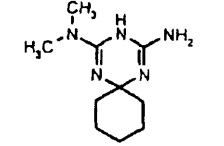
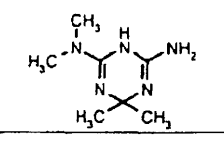
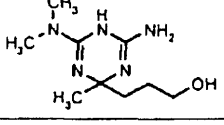
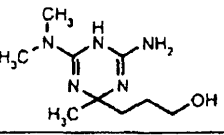
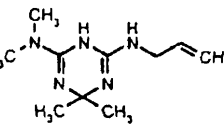
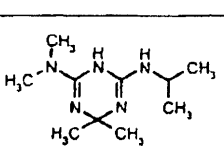
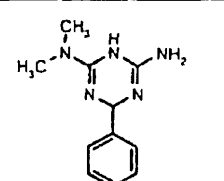
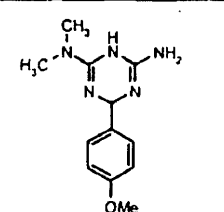
20

30

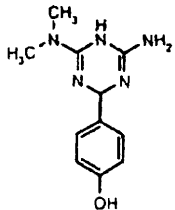
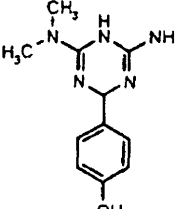
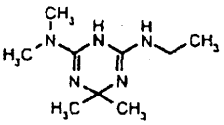
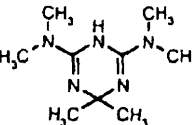
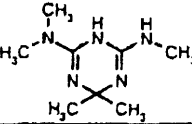
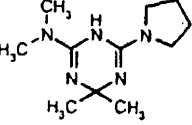
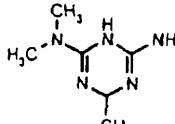
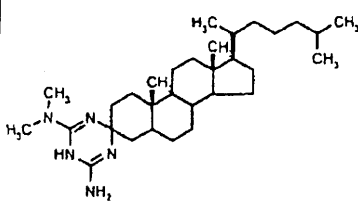
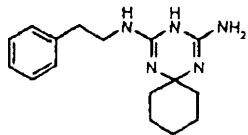
40

50

【表 1 - 2】

2		HCl	
3			10
4		HCl	
5		メタン スルホン酸	
6			20
7		HCl	
8		HCl	30
9		HCl	
10		HCl	
11		HCl	40

【表 1 - 3】

12		HCl
13		
14		フマル酸
15		HCl
16		HCl
17		HCl
18		HCl
19		HCl
20		炭酸

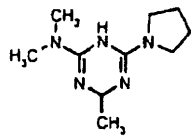
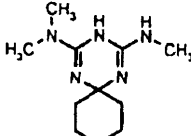
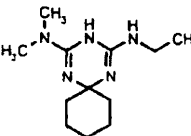
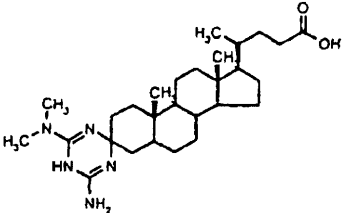
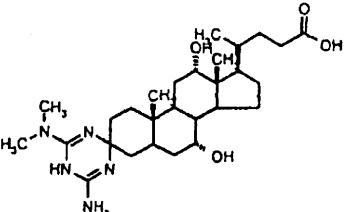
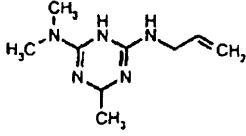
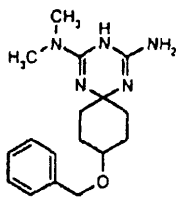
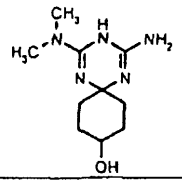
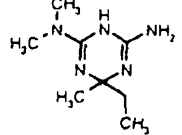
10

20

30

40

【表 1 - 4】

21		炭酸
22		HCl
23		HCl
24		HCl
25		HCl
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		炭酸

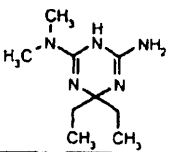
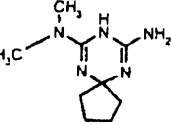
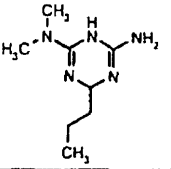
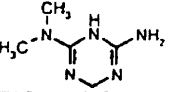
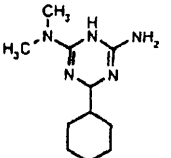
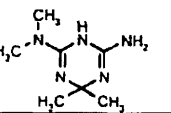
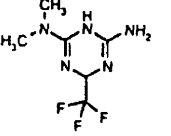
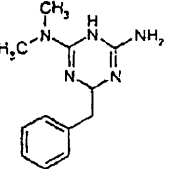
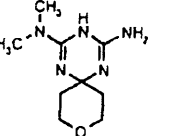
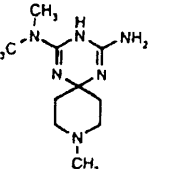
10

20

30

40

【表 1 - 5】

30		炭酸
31		HCl
32		炭酸
33		HCl
34		パラトルエン スルホン酸
35		HCl
36		パラトルエン スルホン酸
37		パラトルエン スルホン酸
38		HCl
39		HCl

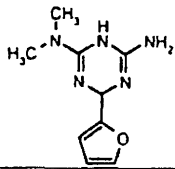
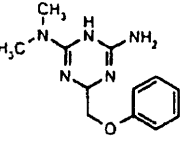
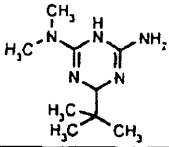
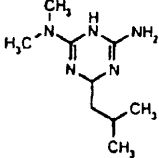
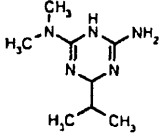
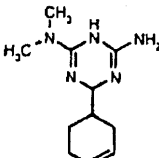
10

20

30

40

【表 1 - 6】

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

10

20

30

【0035】

更に好ましくは、実施例18の化合物が挙げられる。

【0036】

「インスリン分泌促進剤」という用語は、治療を必要とする患者の場合においてインスリン分泌を促進するためにヒトまたは動物治療において通常使用される任意の作用薬を意味する。スルホニル尿素、グリニド、グルカゴン受容体拮抗薬、インクレチンホルモン、特に、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) またはGLP-1作動薬、およびDPP-IV阻害剤は特に好ましい。

【0037】

「グルカゴン受容体拮抗薬」という用語は、特に、WO98/04528に記載された化合物、特にBAY27-9955を含み、また、Bioorg.Med.Chem.Lett.1992年、2、915頁~918頁に記載されているもの、更に具体的に言えば、CP-99,711、J.Med.Chem.1998年、41、5150頁~5157頁に記載されているもの、特に、NNC92-1687、J.Biol.Chem.1999年、274、8694頁~8697頁に記載されているもの、特にL-168,049、および米国特許第5880139号、WO99/01423、米国特許第5776954号、WO98/22109、WO98/22108、WO98/21957およびWO97/16442に記載されているものが挙げられる。

40

【0038】

「スルホニル尿素」という用語は、膜中にあるスルホニル尿素受容体を介してシグナル

50

の伝達により膵臓のベータ細胞によりインスリンの分泌を活性化する化合物に関する。それは、トルブタミド (tolbutamide)、クロルプロパミド (chlorpropamide)、トラザミド (tolazamide)、アセトキサミド (acetoxamide)、グリコピラミド (glycopyramide)、グリベンクラミド/グリブリド、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニル尿素、カルブタミド、グリボムリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミド、トリル-シクラミドおよびグリメピリドを含むがこれらに限定されず、更に好ましくは、グリベンクラミド/グリブリド、グリクラジド、グリメピリドおよびグリピジドが挙げられる。

【0039】

「グリニド」という用語は、特にレパグリニドを意味する。

【0040】

「グルカゴン受容体拮抗薬」という用語は、特に、Arg³⁶の末端アミドが、GLP-1(7-36)NH₂の37位に対してGlyで置き換えられるGLP-1(7-37)等の化合物およびまた変異体および類似体、例えば、GLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、アセチルLYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)および、特に、GLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、MET⁸-GLP-1(7-37)および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1等を含む。特定の参照は、また、Greig et al. in Diabetologia、1999年、42、45頁~50頁に記載されている、エキセンジン-4(exendin-4)として知られているGLP作動薬にも与えられる。

【0041】

「DPP-IV阻害剤」という用語は、特に、WO97/40832、WO98/19998、DE19616486A1、WO00/34241、WO95/15309、WO01/47514およびWO01/52825、WO2005/033099、WO2005/058849およびWO2005/075426に記載されているもの等の化合物を含むがこれらに限定されない。

【0042】

好ましい化合物は、1-(2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル-アミノ)アセチル-2(S)-シアノピロリジン二塩酸塩(WO98/19998の実施例3)、(S)1-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル-2-シアノピロリジン(WO00/34241の実施例1)、LAF-237、MK-0431、PSN-9301、BMS-477118、GW-825964、T-6666、SYR-322、PHX-1149、LC-15-0133、FE-99901、GRC-8200、KF-81364、SSR-162369、CP-867534-01およびTP-8211である。

【0043】

なおその他の好ましい実施形態によれば、本発明は、更に具体的に言えば、

(+)-2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩、およびグリベンクラミド；

(+)-2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩、およびグリメピリド；

(+)-2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩、およびグリピジド；

(+)-2-アミノ-3,6-ジヒドロ-4-ジメチルアミノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン塩酸塩、およびグリクラジド、

から選択される組合せを含む薬剤組成物に関する。

【0044】

本発明は、また、一般式(I)の化合物のラセミ体、互変異性体、鏡像異性体、ジアス

10

20

30

40

50

テレオ異性体およびエピマー、およびこれらの混合物、およびまた薬剤として許容される塩およびエステルに関する。

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

本発明による化合物の鏡像異性体およびそれらを分離するための方法は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる特許出願WO2004/089917に特に記載されている。

【0050】

本特許出願は、また、特許出願WO2004/089917により得られるような化合物の多形形態、例えば、(+) - 2 - アミノ - 3, 6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1, 3, 5 - トリアジン塩酸塩のA1多形形態の塩に関する。

【0051】

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

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

【0052】

特徴付けは以下の方法で行われる：

FT - IR分光法：

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

2 c m ⁻¹ スペクトル分解

3 2 スキャン

K B R ディスク (A A 2 1 5 0 5 方法に類似)

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

10

20

30

40

50

事前調整は、

s : $A > 0.05$

m : $0.01 < A < 0.05$

w : $A < 0.01$

で行った。

【0053】

FT - ラマン (R a m a n) 分光法 :

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

励起 : 1 0 6 4 n m

スペクトル分解能 : 1 cm^{-1}

1 0 0 0 m W

1 0 0 0 スキャン

焦点合わせ

アルミニウム坩堝 (R A A 2 1 5 0 5 方法に類似)

ラマンバンドの強度を評価するために、ラマンスペクトルは、 $3600 \sim 200 \text{ cm}^{-1}$ のスペクトル範囲でベクトル化により正規化した

事前調整は、

s : $A > 0.05$

m : $0.01 < A < 0.05$

w : $A < 0.01$

で行った。

【0054】

粉末 X 線回折 (X R D)

回折計 D 5 0 0 0 (B r u k e r A X S)

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

転送方式

感応位置での検出器

一次モノクロメーター

角度範囲 : $3 \sim 65^\circ 2$

ステージ幅 : $0.05^\circ 2$

測定時間 / ステージ : 1 . 4 秒

X R D 装置は $2 \pm 0.1^\circ$ で設定される。

【0055】

結果

A 1 形態 :

【0056】

10

20

30

【表 2】

XRD:

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

10

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

20

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

30

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

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

40

【 0 0 5 7 】

H 1 形態

【 0 0 5 8 】

【表 3】

XRD:

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

FT-IR bands (in cm⁻¹):

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

【 0 0 5 9 】

上記式 (I) の化合物は、また、これらの化合物のプロドラッグを含む。

【 0 0 6 0 】

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

【 0 0 6 1 】

本明細書では、使用される用語は、別途指示しない限り、以下の意味を有する：

「 (C 1 ~ C 2 0) アルキル」という用語は、1 ~ 2 0 個の炭素原子を含む直鎖または分枝アルキル基を意味する。C 1 ~ C 2 0 アルキル基の中では、特に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、ヘキサデシルおよびオクタデシル基が挙げられてもよいがこれらに限定されない。

【 0 0 6 2 】

「 (C 1 ~ C 2 0) アルケニル」という用語は、二重結合形で1つまたは複数の不飽和を含む、直鎖もしくは分枝炭化水素を基にした基を意味する。1 ~ 2 0 個の炭素原子を含むアルケン基としては、エチニル、プロプ - 2 - エニル、ブト - 2 - エニル、ブト - 3 - エニル、ペント - 2 - エニル、ペント - 3 - エニルおよびペント - 4 - エニル基が挙げられてもよいがこれらに限定されない。

【 0 0 6 3 】

「 (C 1 ~ C 2 0) アルキニル」という用語は、三重結合形で1つまたは複数の不飽和を含む、直鎖もしくは分枝炭化水素を基にした基を意味する。1 ~ 2 0 個の炭素原子を含むアルキン基としては、エチニル、プロプ - 2 - イニル、ブト - 2 - イニル、ブト - 3 - イニル、ペント - 2 - イニル、ペント - 3 - イニルおよびペント - 4 - イニル基が挙げ

られてもよいがこれらに限定されない。

【0064】

「アルコキシ」という用語は、「アルキル - オキシ」という用語を意味する。

【0065】

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

【0066】

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

10

【0067】

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

【0068】

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

20

【0069】

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

【0070】

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

30

【0071】

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

【0072】

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

【0073】

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

40

【0074】

これに関する参照は、例えば、Diabetes, vol.37、1988年、1595頁~1607頁; Journal of Diabetes and its Complications, 1998年、12、110頁~119頁またはHorm. Re

50

s .、1992年、38、28頁～32頁に対して為される。

【0075】

本発明の目的は、糖尿病の状態を顕著に改善する、更に具体的に言えば、グルコースの使用を最適化するための薬剤組成物を提案することである。

【0076】

本発明の薬剤組成物は、特に低血糖剤活性を有する。

【0077】

式(I)の化合物は、したがって、高血糖症に随伴した病状の治療に有用である。

【0078】

インスリン分泌促進剤との組合せで式(I)のトリアジン化合物を含む薬剤組成物は、種々の活性成分を、全部一緒にまたは独立に、薬剤として許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤等と一緒に混合することにより調製することができる。次いで、それは、例えば、非経口、静脈、皮膚、鼻腔または直腸経路を介して、経口または非経口投与される。活性成分が独立に調剤される場合は、相当する調剤は、希釈剤を使用してその場で一緒に混合され、次いで投与されてもよく、または互いに独立に、連続してもしくは逐次に投与されてもよい。

10

【0079】

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

20

【0080】

薬剤形態は、公知の通常の方法により調製することができる。

【0081】

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

30

40

【0082】

経口投与のための液体薬剤形態としては、溶液、懸濁液およびエマルションが挙げられる。水溶液は、活性成分を水に溶解し、次いで、必要に応じて、芳香剤、着色剤、安定剤および増粘剤の添加により得ることができる。溶解度を改善するために、エタノール、プロピレングリコールまたはその他の薬剤として許容される非水性溶剤を添加することは可

50

能である。経口使用のための水性懸濁液は、微細活性成分を水に、粘稠生成物、例えば、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロースもしくはナトリウムカルボキシメチルセルロース等と一緒に分散させることにより得ることができる。

【0083】

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

10

【0084】

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

20

【0085】

本発明の薬剤組成物の構成成分の相対割合は、それぞれの活性成分の推薦される投薬量を考慮に入れる。インスリン分泌促進剤および式(I)の化合物のそれぞれの量の比率は、したがって、結果として変動する。

30

【0086】

インスリン分泌促進剤対式(I)の化合物の重量比は、好ましくは、1/1000~4/100、特に1/500~4/100、更に好ましくは1/300~4/100の範囲である。投薬量は、活性成分に対して通常使用されるものに依存する。したがって、インスリン分泌促進剤に対しては、投薬量は、グリメピリドでは1~6mg/日、グリベンクラミドでは1.5~15mg/日、グリクラジドでは30~120mg/日およびグリピジドでは2.5~20mg/日である。

【0087】

式(I)の化合物に対しては、毎日の投薬量は200mg~2000mgの範囲である。本発明の化合物の投与の好ましい頻度は、1日当たり1~2回の投与である。式(I)の化合物の投与量が1日1回の投与より多く必要な場合は、インスリン分泌促進剤の量およびインスリン分泌促進剤/式(I)の化合物比は結果として調整される。

40

【0088】

本発明の目的はまた、式(I)の化合物およびインスリン分泌促進剤の有効量の併用投与による治療方法、およびまたこの併用投与を可能にするためのキットを提案することである。

【0089】

本発明は、また、上述の方法による治療に適したキットに関する。これらのキットは、本発明による有効量で、同時、別々または逐次投与のために、上で示された投薬量で式(I)の化合物を含む組成物および上で示された投薬量でインスリン分泌促進剤を含む第二

50

組成物を含む。

【0090】

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

- (1) 2つの化合物の同時投与、
- (2) 最初の投与、続いて2時間後の第2の化合物の投与、
- (3) 最初の投与、続いて12時間後の第2の化合物の投与、

を含む。

【0091】

10

本発明による組成物の以下の実施例は、非限定的例示として与えられる。

【0092】

実施例

量は重量基準で表示される。

【0093】

調剤例1：

- (+) - 2 - アミノ - 3,6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1,3,5
- トリアジン塩酸塩：1000mg
- グリベンクラミド：5mg
- 微結晶セルロース：113mg
- クロスカルメロース：28mg
- ポリビニルピロリドン：40mg
- ステアリン酸マグネシウム：14mg
- Opadry：24mg。

20

【0094】

調剤例2：

- (+) - 2 - アミノ - 3,6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1,3,5
- トリアジン塩酸塩：1000mg
- グリベンクラミド：2.5mg
- 微結晶セルロース：115.5mg
- クロスカルメロース：28mg
- ポリビニルピロリドン：40mg
- ステアリン酸マグネシウム：9mg
- Opadry (登録商標)：24mg。

30

【0095】

調剤例3：

- (+) - 2 - アミノ - 3,6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1,3,5
- トリアジン塩酸塩：750mg
- グリベンクラミド：5mg
- 微結晶セルロース：89mg
- クロスカルメロース：21mg
- ポリビニルピロリドン：30mg
- ステアリン酸マグネシウム：10.5mg
- Opadry (登録商標)：18mg。

40

【0096】

調剤例4：

- (+) - 2 - アミノ - 3,6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1,3,5
- トリアジン塩酸塩：1000mg
- グリクラジド：30mg
- 微結晶セルロース：150mg

50

クロスカルメロース：24 mg
ポリビニルピロリドン：44 mg
ステアリン酸マグネシウム：8 mg
Eudragit (登録商標)：24 mg。

【0097】

調剤例5：

(+) - 2 - アミノ - 3,6 - ジヒドロ - 4 - ジメチルアミノ - 6 - メチル - 1,3,5
- トリアジン塩酸塩：1000 mg
グリメピリド：1 mg
二酸化ケイ素：4 mg
クロスカルメロース：25 mg
ポリビニルピロリドン：40 mg
ステアリン酸マグネシウム：8 mg
Opadry (登録商標)：10 mg。

10

【0098】

生物学的テスト：本発明とインスリン分泌促進剤の組合せでのグルコース水準の調節
血糖水準を変更するための、インスリン分泌促進剤抗糖尿病性化合物との組合せでの本
発明の化合物の能力を、糖尿病のGKラットで *in vivo* で評価する。

【0099】

単独または組合せで、抗糖尿病薬を、日に2回(1日2回)、GKラットへ4日間投与
する。経口グルコース負荷試験(OGTT)を治療の最後の日の後に行う。

20

【0100】

OGTTは、2 g/体重のkgのグルコース分量の経口投与により、絶食の3時間後の
朝に行う。血液サンプルを、尾の血管から0、10、20、30、45、60、90およ
び120分で集め、グルコース水準を決定する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 メサンジヨ、 デイディエ
フランス国 エフ - 7 7 3 8 0 コンブ - ラ - ヴィル ル オーグスト ルノワール 5

合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 淵野 留香

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特表2003-529551(JP,A)

特表2003-520858(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-47/48