

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-513633

(P2009-513633A)

(43) 公表日 平成21年4月2日(2009.4.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-537827 (P2008-537827)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成18年10月20日 (2006.10.20)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月12日 (2008.6.12)		MERCK & COMPANY INC OPERATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/041233		アメリカ合衆国, ニュージャーシー, ロー ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02007/050485	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成19年5月3日 (2007.5.3)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/730, 167	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成17年10月25日 (2005.10.25)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病および高血圧を治療するためのジペプチジルペプチダーゼ-4インヒビターと降圧薬との組合せ

(57) 【要約】

本発明は、特定のジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびアンギオテンシン変換酵素インヒビターから成るグループから選択された降圧薬との組合せを含む医薬組成物、このような組合せを含むキット、ならびに、糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害を治療するためのこのような組成物の使用方法に関する。

尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害から選択された状態の治療方法。

【請求項 7】

前記リン酸二水素塩が結晶質一水和物の形態である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記糖尿病が 2 型糖尿病である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記状態が高血圧である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記糖尿病関連障害が、高血糖症、前糖尿病、耐糖能低下、空腹時ブドウ糖減少、肥満症、異常脂血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL レベル、高 LDL レベル、アテローム性動脈硬化症、高血圧、睡眠時無呼吸、多嚢胞性卵巣症候群および代謝症候群から成るグループから選択される請求項 6 に記載の方法。

10

【請求項 11】

要治療患者の高血圧、糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害の治療に有用な医薬を製造するための治療有効量の請求項 2 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定のジペプチジルペプチダーゼ - 4 (DPP - 4) インヒビターと、アンギオテンシン II 受容体アンタゴニストおよびアンギオテンシン変換酵素 (ACE) から成るグループから選択された降圧薬との組合せを含む医薬組成物、このような組合せを含むキット、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害を治療するためのこのような組成物の使用方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

糖尿病は多数の要因によって発症し、最も簡単には、空腹時またブドウ糖投与後状態の高い血漿ブドウ糖レベル (高血糖症) を特徴とする。糖尿病には一般に 2 つの形態の存在が認められており、ブドウ糖利用を調節するホルモンであるインスリンを患者がほとんどまたは全く分泌しない 1 型糖尿病またはインスリン依存性真性糖尿病 (IDDM) と、患者がインスリンをある程度分泌し高インスリン血症 (非糖尿病患者に比べて同程度またはより高い血漿インスリンレベル) を示すことさえあるが同時に高血糖症を示す 2 型糖尿病またはインスリン非依存性真性糖尿病 (NIDDM) がある。1 型糖尿病は典型的には注射によって投与される外因性インスリンで治療する。しかしながら 2 型糖尿病ではしばしば “ インスリン抵抗性 ” が発症し、筋肉、肝臓および脂肪組織のような主要なインスリン感受性組織においてブドウ糖および脂質代謝を刺激するインスリンの効果が低下する。インスリン抵抗性であっても糖尿病になっていない患者は、自身のインスリン抵抗性を補償する高いインスリンレベルを有しているので血清ブドウ糖レベルが上昇しない。2 型糖尿病患者は、血漿インスリンレベルが高い値であっても著しいインスリン抵抗性を十分に克服できないので高血糖になっている。

30

【0003】

インスリン抵抗性は主として、まだ完全には解明されていない受容体シグナル伝達後欠陥に起因する。インスリン抵抗性は、摂取ブドウ糖の活性化不足、ブドウ糖の酸化およびグリコーゲンの筋肉内蓄積の減少、インスリンによる脂肪組織の脂肪分解阻害の欠如、肝臓によるブドウ糖産生の不適正な抑制、などの結果を生じる。

40

【0004】

糖尿病に生じる持続性または非制御性の高血糖症は、罹患率および若年罹患率の増加につながる。2 型糖尿病は、アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎障害、神経障害および網膜障害のような心血管合併症を併発する危険が高い。

【0005】

50

インスリン抵抗性を有するが2型糖尿病をまだ発症していない多くの患者もまた、X症候群、インスリン抵抗性症候群またはプルリメタボリックシンドロームとも呼ばれる代謝症候群を発症する危険がある。耐糖能低下を発症する前の5から10年の期間にいくつかのホルモンバランスが失調し、これらが内臓脂肪量増加、高血圧、インスリン抵抗性および高脂血症を生じさせる(Bjornstorp, P., Current Topics in Diabetes Research, eds. Belfore, F., Bergman, R. N., and Molinath, G. M., Front Diabetes, Basel, Karger, 12: 182 - 192 (1993))。同様に、代謝症候群は、インスリン抵抗性が腹部肥満、高インスリン血症、高血圧、低HDL、高VLDLと共存していることを特徴とする。代謝症候群の様々な構成要素間の因果関係はまだ確認されていないが、インスリン抵抗性または腹部肥満が重要な役割を果たすと考えられる(Requena, G. M.ら, N. Engl. J. Med., 334: 374 - 381 (1996); Despres, J. P.ら, N. Engl. J. Med., 334: 952 - 957 (1996); Wajchenberg, B. L., Diabetes / Metabolism Rev., 10: 19 - 29 (1994))。代謝症候群の患者は明白な真性糖尿病を発症しているか否かにかかわらず、上記に挙げた心血管合併症を発症する危険が大きい。糖尿病はインスリン増感剤を含む様々な治療薬で治療でき、これらの治療薬には、例えば、グリタゾン、グリタザールのようなPPAR アゴニスト；ピグアニド；タンパク質チロシンホスファターゼ1Bインヒビター；ジペプチジルペプチダーゼ-4インヒビター；インスリン；インスリンミメティクス；スルホニルウレア；メグリチニド； α -グルコシダーゼインヒビター；および α -アミラーゼインヒビターなどがある。

【0006】

膵臓 β -細胞を刺激してインスリン分泌量を増加させるスルホニルウレア(例えばトルブタミドおよびグリピチド)またはメグリチニドの投与によって、および/または、スルホニルウレアまたはメグリチニドが無効になったときのインスリン注射によって得られる血漿インスリンレベル増加は、インスリン抵抗性組織を刺激する十分に高いインスリン濃度を与え得る。しかしながら、血漿インスリンレベル上昇が原因で血漿ブドウ糖レベルが危険なほど低下したり、インスリン抵抗性が増加したりすることもある。ピグアニドは、その作用メカニズムがわかっていないが、肝のブドウ糖産出量を減少させ、インスリン感受性を向上させ、高血糖をある程度矯正する。肥満および/または異常脂肪血症を併発している2型糖尿病の患者の治療にはメトホルミン単独療法がしばしば使用される。メトホルミンへの適正応答がないときはしばしばスルホニルウレア、チアゾリジンジオン、インスリンまたは α -グルコシダーゼインヒビターによる治療を継続する。しかしながら、2つのピグアニド、フェンホルミンおよびメトホルミンはそれぞれ、乳酸アシドーシスおよび嘔吐/下痢も誘発する。アカルボースのような α -グルコシダーゼインヒビターは腸内のブドウ糖吸収を遅らせることによって作用する。 α -アミラーゼインヒビターは、デンプンまたはグリコーゲンからマルトースへの酵素分解を阻害し、また体内利用可能な糖の量を減少させる。

【0007】

チアゾリジンジオン(すなわち、5-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン)としても知られているグリタゾン、および、非チアゾリジンジオンすなわちグリタザールを含むPPAR- γ アゴニストは、2型糖尿病の多くの症状を軽減する可能性をもつ別のクラスの化合物を代表する。これらの薬剤は、いくつかの2型糖尿病動物モデルで筋肉、肝臓および脂肪組織のインスリン感受性を実質的に向上させ、その結果として、低血糖症を発症させることなく高い血漿ブドウ糖レベルを部分的または完全に矯正する。普通に市販されているグリタゾンはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ガンマサブタイプのアゴニストである。グリタゾンによって観察されるインスリン感受性改善の一因はPPAR-ガンマアゴニズムであると一般に考えられている。2型糖尿病および/または異常脂血症の治療用に関与されているより新しいPPARアゴニストは、PPARアルファ、ガンマおよびデルタサブタイプの1つ以上のアゴニストである。

【0008】

しかしながら、PPAR アゴニストによる糖尿病治療には流体停留が伴った。PPAR アゴニストであるAvandia^(R) (マレイン酸ロシグリタゾン)の改訂された新しいラベルは、流体蓄積ならびに浮腫および鬱血性心不全のようなポリウム関連イベントのおそれがあることを患者に示唆している。

【0009】

2型糖尿病の治療はまた典型的に、身体運動、体重調節および食事療法を含む。身体運動および食事カロリー摂取量の減少は糖尿病状態を劇的に改善するであろうが、座りがちな生活様式および特に高飽和脂肪食物の過剰消費が習慣化しているのでこの治療方法は極めて順守し難い。いずれにしても、大抵の糖尿病患者には体重減少および運動増加は困難である。糖尿病、高血圧付随糖尿病、および、代謝症候群のような糖尿病関連障害を治療および予防する新規な方法が引き続き要望されている。現状で代謝症候群の定評ある治療方法は存在しない。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧、高血圧関連障害を治療するために、特定のジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) インヒビターと、アンジオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループが選択された降圧薬とを含む併用療法を提案することによってこの問題の解決を図る。それぞれの臨床用量のこれらの薬剤の組合せは、一方の薬剤単独による治療よりも効果的であると期待される。臨床用量以下のこのような組合せは、一方の薬剤を臨床用量で使用する単独療法よりも少ない副作用で臨床効果を生じると期待される。その結果として、併用療法は、初期医療の際の各薬剤の個別処方に伴う試行錯誤の問題なく所望の医療効果を達成できる見込みがある。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の要旨

本発明は、アンジオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬と、特にDPP-4インヒビターである抗糖尿病薬とを含む組成物を提供する。該組成物は、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害の治療、管理および/または予防に有用である。

30

【0012】

2型糖尿病治療用DPP-4インヒビターの治療有効性は、(i) D. J. Drucker in Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); (ii) K. Augustynsら, in Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); (iii) C. F. Deaconら, in Exp. Opin. Investig. Drugs, 13: 1091-1102 (2004); (iv) A. E. Weber, "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Diabetes," J. Med. Chem., 47: 4135-4141 (2004); および (v) J. J. Hoist, "Treatment of Type 2 diabetes mellitus with agonists of the GLP-1 receptor or DPP-4 inhibitors," Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004) に論じられている。

40

【0013】

本発明の組成物はヒトの糖尿病、特に2型糖尿病の治療、管理および/または予防に有用である。

【0014】

本発明の組成物はさらに、高脂血症; 異常脂血症; 肥満症; 腹部肥満症; 高コレステロ

50

ール血症；高トリグリセリド血症；アテローム性動脈硬化症；冠動脈性心疾患；卒中；高血圧；末梢血管疾患；血管性再発狭窄症；腎障害；神経障害；炎症性腸症候群、クローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患を非限定例とする炎症状態；その他の炎症状態；膵炎；神経変性疾患；網膜障害；脂肪細胞腫瘍、脂肪肉腫のような脂肪細胞癌を非限定例とする新生物状態；胃癌および膀胱癌を含む癌；血管形成；アルツハイマー病；乾癬；および、インスリン抵抗性が1つの構成要素であるその他の障害の治療、管理および/または予防に有用である。

【0015】

本発明の組成物はまた、過食；過食症；高い血漿インスリン濃度；インスリン抵抗性；耐糖性；脂質障害；低HDLレベル；高LDLレベル；高脂血症；子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌および結腸癌のような新生物状態；骨関節炎；閉塞性睡眠時無呼吸；胆石；異常心拍；心臓不整脈；心筋梗塞；鬱血性心不全；突然死；卵巣アンドロゲン過剰症（多嚢胞性卵巣症候群）；頭蓋咽頭腫；プレーダー-ウィリイ症候群；フレリッヒ症候群；GH-欠乏患者；正常変異型低身長；ターナー症候群；ならびに、代謝活性の低下、および、例えば急性リンパ芽球性白血病の小児のような全無脂肪体重のパーセンテージとして表される安静時エネルギー消費の減少を示すその他の病的状態の治療、管理および/または予防に有用である。

10

【0016】

本発明の組成物はまた、左心室肥大のような心肥大を軽減しながら糖尿病を治療、管理および/または予防するために有用である。

20

【0017】

本発明の組成物はさらに、代謝症候群の治療、管理および/または予防に有用である。

【0018】

本発明はまた、これらの状態の治療、および、これらの状態の治療に有用な医薬を製造するための本発明の組成物の使用に関する。

【0019】

本発明はまた、特定のDPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬とを医薬有効成分として含む医薬組成物に関する。

【0020】

本発明はまた、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害の治療医薬を製造するための特定のDPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬との使用に関する。該医薬は、治療有効量のこのようなDPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択されたこのような降圧薬とを合一形態または個別形態で含む。

30

【0021】

本発明はまた、特定のDPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬とを、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害に同時に、個別にまたは順次に使用するための組合せ製剤として含む医薬品に関する。

40

【0022】

本発明はまた、個別に投与され得る特定のDPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬との組合せによる糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害の治療に関する。

【0023】

本発明はまた、個別の医薬組合せを1つのキット形態に併合することに関する。

【0024】

発明の詳細な説明

50

本発明は、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧および高血圧関連障害の治療または予防に有用な、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬と、特定のDPP-4インヒビターである抗糖尿病薬とを含む組成物を提供する。

【0025】

本発明の組成物に使用される降圧薬は、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択される。

【0026】

1つの実施態様で、降圧薬はアンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストである。好ましくはアンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストが、ロサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、テルミサルタンおよびエプロサルタン、それらのすべての立体異性体、医薬的に許容される塩、水和物および結晶質形態から成るグループから選択される。米国特許5,136,069は上位概念的および特定の、2-ブチル-4-クロロ-1-[p-(o-1H-テトラゾール-5-イルフェニル)-ベンジル]イミダゾール-5-メタノールカリウム塩(ロサルタンカリウム)および無水形態の2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-(1-H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]-イミダゾール-5-カルボン酸の塩酸塩を記載している。2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-(1-H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-5-カルボン酸は、2-ブチル-4-クロロ-1-[p-(o-1H-テトラゾール-5-イルフェニル)ベンジル]イミダゾール-5-メタノールカリウム塩の活性代謝産物である。米国特許5,136,069のコラム261-263は、カプセル、錠剤、注射配合物および懸濁液を含む該特許に記載された化合物の一般的配合手順を記載している。米国特許5,153,197は、高血圧患者を治療するためのこれらの化合物の単独使用および利尿薬との併用を記載している。米国特許5,310,929は5-イミダゾールカルボキシルエステルアンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストプロドラッグを記載している。ロサルタンカリウムが好ましい。

【0027】

別の実施態様では、降圧薬がACEインヒビターである。好ましくはACEインヒビターが、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラト、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルおよびトランドラプリル、それらのすべての立体異性体、医薬的に許容される塩、水和物および結晶質形態から成るグループから選択される。

【0028】

場合によっては、さらに以下のような降圧薬も使用し得る。中性エンドペプチダーゼインヒビター(たとえば、チオルファンおよびホスホラミドン)、アルドステロンアンタゴニスト、レニンインヒビター(たとえば、ジ-およびトリ-ペプチドのウレア誘導体(参照:米国特許No.5,116,835)、アミノ酸および誘導体(米国特許5,095,119および5,104,869)、非ペプチド結合によって連結されたアミノ酸鎖(米国特許5,114,937)、ジ-およびトリ-ペプチド誘導体(米国特許5,106,835)、ペプチジルアミノジオール(米国特許5,063,208および4,845,079)およびペプチジルベータ-アミノアシルアミノジオールカーバメート(米国特許5,089,471);また、米国特許5,071,837;5,064,965;5,063,207;5,036,054;5,036,053;5,034,512および4,894,437に開示されているような様々な他のペプチド類似体、小分子レニンインヒビター(例えば、ジオールスルホンアミドおよびスルフィニル(米国特許5,098,924)、N-モルホリノ誘導体(米国特許5,055,466)、N-複素環アルコール(米国特許4,885,292)およびピロイミダゾロン(米国特許);また、ペプスタチン誘導体(米国特許4,980,283)およびスタトン含有ペプチドのフルオロ-およびクロロ-誘導体(米国特許5,066,643)、エナルクレイン、RO42

10

20

30

40

50

- 5892、A65317、CP80794、ES1005、ES8891、SQ34017、アリスキレン(2(S), 4(S), 5(S), 7(S) - N - (2 - カルバモイル - 2 - メチルプロピル) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2, 7 - ジイソプロピル - 8 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシプロポキシ)フェニル] - オクタナミドヘミフマレート)、SPP600、SPP630およびSPP635)、エンドテリン受容体アンタゴニスト、血管拡張剤、カルシウムチャンネルブロッカー(たとえば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ガロパミル、ニルジピン、ニモジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネルアクチベーター(たとえば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アプリルカリム、ロプラゾラム)、利尿薬(例えば、ヒドロクロチアジド)、交感神経遮断薬、ベータ - アドレナリン作用遮断薬(たとえば、プロプラノロール、アテノロール、ピソプロロール、カルベジロール、メトプロロールまたは酒石酸メトプロロール)、アルファ - アドレナリン作用遮断薬(たとえば、ドキサソシン、プラゾシンまたはアルファメチルドパ)、中枢アルファアドレナリン作用アゴニスト、末梢血管拡張剤(たとえば、ヒドララジン)。

10

【0029】

あるいは、本発明は、レニンインヒビターである降圧薬と、特定DPP - 4インヒビターである抗糖尿病薬とを含む、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧、高血圧関連障害の治療または予防に有用な組成物を提供する。レニンインヒビターは、レニン - アンジオテンシン系レニン酵素を阻害する化合物なので高血圧を治療するための治療有効化合物である。このような化合物は非限定的に、ジ - およびトリ - ペプチドのウレア誘導体(参照: 米国特許No. 5, 116, 835)、アミノ酸および誘導体(米国特許5, 095, 119および5, 104, 869)、非ペプチド結合によって連結されたアミノ酸鎖(米国特許5, 114, 937)、ジ - およびトリ - ペプチド誘導体(米国特許5, 106, 835)、ペプチジルアミノジオール(米国特許5, 063, 208および4, 845, 079)およびペプチジルベータ - アミノアシルアミノジオールカーバメート(米国特許5, 089, 471); また、米国特許5, 071, 837; 5, 064, 965; 5, 063, 207; 5, 036, 054; 5, 036, 053; 5, 034, 512および4, 894, 437に開示されているようなペプチド類似体; 小分子レニンインヒビター(ジオールスルホンアミドおよびスルフィニル(米国特許5, 098, 924)、N - モルホリノ誘導体(米国特許5, 055, 466)、N - 複素環アルコール(米国特許4, 885, 292)およびピロイミダゾロン(米国特許); ペプスタチン誘導体(米国特許4, 980, 283); スタトン含有ペプチドのフルオロ - およびクロロ - 誘導体(米国特許5, 066, 643); エナルクレイン、RO42 - 5892、A65317、CP80794、ES1005、ES8891、SQ34017、アリスキレン(2(S), 4(S), 5(S), 7(S) - N - (2 - カルバモイル - 2 - メチルプロピル) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2, 7 - ジイソプロピル - 8 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシプロポキシ)フェニル] - オクタナミドヘミフマレート)、SPP600、SPP630およびSPP635を含む。

20

30

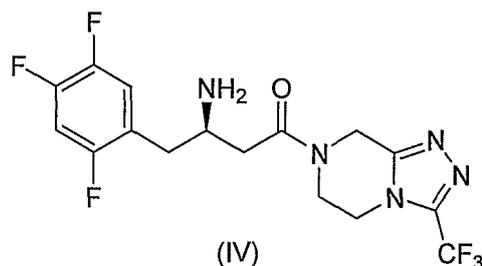
【0030】

本発明の方法および組成物はまた、

40

【0031】

【化4】



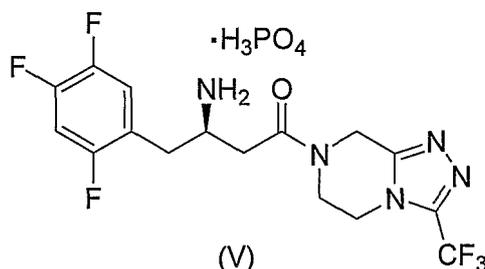
の(2R)-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-]ピラジン-7(8H)-イル]-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-2-アミンまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である。

【0034】

この実施態様の1つのクラスでは、式IVの化合物の医薬的に許容される塩が構造式V:

【0035】

【化5】



のリン酸二水素塩または医薬的に許容されるその水和物である。このクラスの1つのサブクラスでは、医薬的に許容される水和物が結晶質一水和物である。結晶質のリン酸二水素一水和物をリン酸シタグリプチンと呼ぶ。

【0036】

本発明の組成物中のDPP-4インヒビターは、米国特許6,699,871に開示されている。該特許の記載内容全部が参照によって本文に組込まれるものとする。このシリーズのDPP-4インヒビターの開発はD. Kimらによって J. Med. Chem., 48:141-151(2005)に記載されている。

【0037】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定DPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、糖尿病、特にインスリン非依存性真性糖尿病の治療、管理または予防方法に関する。

【0038】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定DPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高血圧付随糖尿病の治療、管理または予防方法に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 9 】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症、高トリグリセリド血症および / または異常脂血症の治療、管理または予防方法に関する。

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高血糖症の治療、管理または予防方法に関する。

【 0 0 4 1 】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高コレステロール血症の治療、管理または予防方法に関する。

【 0 0 4 2 】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高トリグリセリド血症の治療、管理または予防方法に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、脂質障害、高脂血症、異常脂血症、高非 - H D L コレステロール、低 - H D L コレステロールの治療、管理または予防方法に関する。

【 0 0 4 4 】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、低 H D L コレステロールを含む異常脂血症の治療、管理または予防方法に関する。

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

50

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 DPP - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、アテローム性動脈硬化症の治療、管理または予防方法に関する。

【0046】

これにより、アテローム性動脈硬化症の後遺症（狭窄症、跛行、心臓発作、卒中、など）が治療されることは理解されよう。

【0047】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 DPP - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、心肥大、特に左心室肥大を軽減しながら糖尿病を治療、管理または予防する方法に関する。

【0048】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 DPP - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、代謝症候群の治療、管理または予防方法に関する。

【0049】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療有効量の降圧薬と、

(b) 治療有効量の特定 DPP - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、糖尿病関連障害の治療方法に関する。

【0050】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 DPP - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高血圧の治療または予防方法に関する。

【0051】

本発明はまた、その必要がある患者に、

(a) アンジオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターまたはそれらの医薬的に許容される塩から成るグループから選択された治療的または予防的に有効な量の降圧薬と、

(b) 治療的または予防的に有効な量の特定 DPP - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と、を投与する段階を含む、高血圧関連障害の治療または予防方法に関する。

【0052】

本発明はまた、これらの方法の実施に有用な医薬組成物および医薬品に関する。

【0053】

10

20

30

40

50

本発明は、糖尿病の治療、管理または予防医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は有効量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

【0054】

本発明はまた、高血圧付随糖尿病の治療、管理または予防医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は治療的または予防的に有効な量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

10

【0055】

本発明はまた、糖尿病関連障害の治療、管理または予防医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は治療的または予防的に有効な量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

20

【0056】

本発明はまた、高血圧の治療、管理または予防医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物および結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は治療的または予防的に有効な量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

【0057】

本発明はまた、高血圧関連障害の治療、管理または予防医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は治療的または予防的に有効な量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

30

【0058】

本発明はまた、代謝症候群の治療、管理または予防医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は治療的または予防的に有効な量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

40

【0059】

本発明はまた、心肥大、特に左心室肥大を軽減しながら糖尿病を治療、管理または予防する医薬を製造するための、アンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬との使用に関する。該医薬は治療的または予防的に有効な量のこのような降圧薬と有効量のこのような抗糖尿病薬とを合一形態または個別形態で含む。

【0060】

50

本発明はさらに、糖尿病に同時的、個別的または順次的に使用する組合せ製剤として、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬品に関する。

【0061】

本発明はさらに、糖尿病関連障害に同時的、個別的または順次的に使用する組合せ製剤として、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬品に関する。

10

【0062】

本発明はさらに、高血圧に同時的、個別的または順次的に使用する組合せ製剤として、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬品に関する。

【0063】

本発明はさらに、高血圧関連障害に同時的、個別的または順次的に使用する組合せ製剤として、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬品に関する。

20

【0064】

本発明はさらに、代謝症候群に同時的、個別的または順次的に使用する組合せ製剤として、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬品に関する。

【0065】

本発明はさらに、心肥大特に左心室肥大を軽減しながら糖尿病に同時的、個別的または順次的に使用する組合せ製剤として、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬品に関する。

30

【0066】

本発明はさらに、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態である抗糖尿病薬とを含有する医薬組成物に関する。

40

【0067】

本発明はさらに、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから選択された降圧薬と特定のDPP-4インヒビターである抗糖尿病薬との個別投与可能な組合せによる糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧または高血圧関連障害の治療または予防に関する。従って本発明はまた、個別の医薬組成物を1つのキット形態に併合することに関する。本発明のキットは、個別の2種類の医薬組成物を含む。第一の単位剤形は、アンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された予防的または治療的に有効な量の降圧薬と、第一単位剤形に医薬的に許容される担体または希釈剤とを含み、第二の単位剤形は、予防的または治療的に有効な量の特定の

50

D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態と、第二単位剤形に医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、アンギオテンシン I I 受容体アンタゴニストおよび A C E インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態から成るグループから選択された予防的または治療的に有効な量の降圧薬を少なくとも 1 単位用量で含み、同時に、予防的または治療的に有効な量の特定の D P P - 4 インヒビターまたは医薬的に許容されるその塩、水和物もしくは結晶質形態を少なくとも 1 単位用量で含むキットに関する。

【 0 0 6 9 】

本発明の 1 つの実施態様では、キットがさらに容器を含む。このようなキットは、錠剤またはカプセルのような固体経口形態のデリバリーに特に好適である。このようなキットは好ましくは複数の単位用量を含む。このようなキットは使用目的に適した用法の用量を指示するカードを含み得る。このようなキットの一例は“プリスターパック”である。プリスターパックは包装産業で公知であり、単位剤形医薬の包装に広く使用されている。所望ならば、数字、文字または他のマークの形態の記憶補助手段を配備するかまたはカレンダーを挿入して治療計画表に薬剤投与の日時を指定してもよい。

【 0 0 7 0 】

併用療法

本発明の組成物は、糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧、高血圧関連障害のような、組成物に含まれる化合物の使用対象疾患の治療、予防または管理に有用な他の薬剤と併用できる。このような他の薬剤は、それらの常用の経路および量で本発明の組成物と同時または順次に投与し得る。本発明の組成物を 1 種以上の他の薬剤と同時に投与するとき、このような他の薬剤と本発明の組成物とを含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかしながら併用療法は、重複する異なる日程で本発明の組成物と 1 種以上の他の薬剤とを投与する療法も含む。また、1 種以上の他の有効成分と併用するとき、本発明の組成物と他の有効成分とをおのおのが単独で使用されるときよりも少ない用量で使用することを考えてもよい。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の組成物に加えて 1 種以上の他の有効成分を含む医薬組成物を包含する。

【 0 0 7 1 】

あるときは個別形態で、あるときは同一医薬組成物として本発明の組成物と併用投与できる他の有効成分の非限定例を以下に挙げる。

【 0 0 7 2 】

(a) インスリン増感剤：(i) P P A R アゴニスト、例えば、グリタゾン (e . g . トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、M C C - 5 5 5、ロシグリタゾン、パラグリタゾンなど)；P P A R / デュアルアゴニストを含む他の P P A R リガンド、例えば、K R P - 2 9 7、ムラグリタザール、ナベグリタザール、テサグリタザールおよび T A K - 5 5 9；P P A R アゴニスト、例えば、フェノフィブリン酸誘導体 (ジェンフィプロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベザフィブラート)；選択的 P P A R モジュレーター (S P P A R M 類)、例えば W O 0 2 / 0 6 0 3 8 8、W O 0 2 / 0 8 1 8 8、W O 2 0 0 4 / 0 1 9 8 6 9、W O 2 0 0 4 / 0 2 0 4 0 9、W O 2 0 0 4 / 0 2 0 4 0 8 および W O 2 0 0 4 / 0 6 6 9 6 3 に開示されたもの；(i i) ビグアニド、例えば、メトホルミンおよびフェンホルミン、ならびに、(i i i) タンパク質チロシンホスファターゼ - 1 B (P T P - 1 B) インヒビター；

(b) インスリンまたはインスリンミメティクス；

(c) スルホニルウレアおよび他のインスリン分泌促進物質、例えば、トルブタミド、グリブリド、グリピチド、グリメピリド、ならびに、ナテグリニドおよびレパグリニドのようなメグリチニド；

(d) - グルコシダーゼインヒビター (例えばアカルボースおよびミグリトール)；

(e) グルカゴン受容体アンタゴニスト、例えば、W O 9 7 / 1 6 4 4 2、W O 9 8 / 0 4 5 2 8、W O 9 8 / 2 1 9 5 7、W O 9 8 / 2 2 1 0 8、W O 9 8 / 2 2

10

20

30

40

50

109、WO 99/01423、WO 00/39088およびWO 00/69810、WO 2004/050039およびWO 2004/069158に開示されたもの；

(f) GLP-1、GLP-1アナログまたはミメティクス、および、GLP-1受容体アゴニスト、例えば、エキセジン-4(エキセナチド)、リラグルチド(NN-2211)、CJC-1131、LY-307161、ならびに、WO 00/42026およびWO 00/59887に開示されたもの；

(g) GIPおよびGIPミメティクス、例えばWO 00/58360に開示されたもの、ならびに、GIP受容体アゴニスト；

(h) PACAP、PACAPミメティクスおよびPACAP受容体アゴニスト、例えばWO 01/23420に開示されたもの；

(i) コレステロール降下剤、例えば、(i) HMG-CoAレダクターゼインヒビター(ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチンおよびロスバスタチンと他のスタチン類)、(ii) 金属イオン封鎖剤(コレスチラミン、コレスチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸またはその塩、(iv) PPARアゴニスト、たとえば、フェノフィブラート、フェノフィブラートおよびベザフィブラート)、(v) PPAR/デュアルアゴニスト、例えば、ナベグリタザールおよびムラグリタザール、(vi) コレステロール吸収インヒビター、例えば、ベータ-シトステロールおよびエゼチミベ、(vii) アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター、例えば、アバシミベ、ならびに、(viii) 抗酸化剤、例えば、プロブコール；

(j) PPARアゴニスト、例えば、WO 97/28149に開示されたもの、

(k) 抗肥満化合物、例えば、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、ニューロペプチドY1またはY5アンタゴニスト、 β 3アドレナリン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト特にメラノコルチン-4受容体アゴニスト、ゲリン(ghrelin)アンタゴニスト、ボンベシン受容体アゴニスト(例えば、ボンベシン受容体サブタイプ-3アゴニスト)、カンナビノイドCB1受容体アンタゴニスト/逆アゴニスト、メラニン濃縮ホルモン(MCH)受容体アンタゴニスト；

(l) 回腸胆汁酸輸送体インヒビター；

(m) 炎症状態用薬剤、例えば、アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、グルココルチコイド、アズルフィジンおよび選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)インヒビター；

(n) 降圧薬、例えば、中性エンドペプチダーゼインヒビター(e.g. チオルファンおよびホスホラミドン)、アルドステロンアンタゴニスト、レニンインヒビター(e.g. エナルクレイン、RO42-5892、A65317、CP80794、ES1005、ES8891、SQ34017、アリスキレン、(2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2,7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]-オクタナミドヘミフマレート)、SPP600、SPP630およびSPP635)、エンドテリン受容体アンタゴニスト、血管拡張剤、カルシウムチャンネルブロッカー(e.g. , アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ガロパミル、ニルジピン、ニモジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネルアクチベーター(e.g. , ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アプリルカリム、ロブラゾラム)、利尿薬(e.g. , ヒドロクロロチアジド)、交感神経遮断薬、ベータ-アドレナリン作用遮断薬(e.g. , プロプラノロール、アテノロール、ピソプロロール、カルベジロール、メトプロロールまたは酒石酸メトプロロール)、アルファアドレナリン作用遮断薬(e.g. , ドキサゾシン、プラゾシンまたはアルファメチルドパ)、中枢アルファアドレナリンアゴニストおよび末梢血管拡張剤(e.g. ヒドララジン)；

10

20

30

40

50

(o) グルコキナーゼアクチベーター (GKAs) 例えば、WO 03/015774 ; WO 04/076420 ; および WO 04/081001 に開示されたもの ;

(p) 11 ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型インヒビター、例えば、米国特許 6,730,690 ; WO 03/104207 ; および WO 04/058741 に開示されたもの、

(q) コレステリルエステル輸送タンパク質 (CEPT) のインヒビター、例えば、トルセトラピブ ;

(r) フルクトース 1,6 - ビスホスファターゼのインヒビター、例えば、米国特許 6,054,587 ; 6,110,903 ; 6,284,748 ; 6,399,782 ; および 6,489,476 に開示されたもの。

10

【0073】

上記の組合せは、本発明の組成物と 1 種類の他の有効化合物との組合せだけでなく、2 種以上の他の有効化合物との組合せを含む。非限定例は、本発明の組成物と抗異常脂血症薬および降圧薬から選択された 1 種または 2 種以上の有効化合物との組合せを含む。本発明の組成物と抗異常脂血症薬および降圧薬から選択された 1 種または 2 種以上の有効化合物との組合せは、代謝症候群の治療、管理または予防に有用であろう。DPP-4 インヒビターとアンギオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターから成るグループから選択された降圧薬とを含む本発明の組成物と抗異常脂血症薬および / または他の降圧薬との組合せは、これらの薬剤のいずれか単独による治療よりも代謝症候群の治療、管理または予防に有効であろう。特に、DPP-4 インヒビターとアンギオテンシン II 受容体アンタゴニストおよび ACE インヒビターから成るグループから選択された降圧薬と追加の降圧薬および / または抗異常脂血症薬とを含む組成物は代謝症候群の治療、管理または予防に相乗効果を発揮する。

20

【0074】

定義

本発明の組成物中の化合物は、置換モード次第では光学異性体およびジアステレオマーのような立体異性体を含む。化合物は 1 つ以上のキラル中心を含有でき、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のジアステレオマー、鏡像異性体混合物または単独鏡像異性体として生成でき、すべての異性体形態が本発明に包含される。本発明は、本発明の組成物中の化合物のこのような異性体形態およびそれらの混合物をすべて包含する。従って、1 つの化合物がキラルであるとき、他方の鏡像異性体を実質的に含まない一方の鏡像異性体は本発明の範囲に包含される。さらに、双方の鏡像異性体のすべての混合物が包含される。また、本発明の化合物の水和物のような、結晶質形態および水和物形態が本発明の範囲に包含される。

30

【0075】

これらの立体異性体の単独合成またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本文中に開示した方法を適宜修正することによって当業界に公知の手順で行うことができよう。それらの絶対立体化学は、必要ならば既知の絶対立体配置の非対称中心を含有する試薬によって誘導体化した結晶質生成物または結晶質中間体の X 線結晶学によって判定し得る。

【0076】

所望ならば、化合物のラセミ混合物を分離して個々の鏡像異性体に単離し得る。分離は、化合物のラセミ混合物を鏡像異性的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を形成し、次いで分別結晶化またはクロマトグラフィーのような標準方法によって個々のジアステレオマーに分離する当業界で公知の方法で行うとよい。カップリング反応はしばしば鏡像異性的に純粋な酸または塩基を使用する塩の形成である。次いで付加されたキラル残基を開裂してジアステレオマー誘導体を純粋な鏡像異性体に変換する。また、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法によって化合物のラセミ混合物を直接分離してもよい。この方法は当業界で公知である。

40

【0077】

あるいは、光学的に純粋な出発材料または既知の立体配置の試薬を使用し当業界で公知

50

の立体選択的合成方法によって化合物の一方の鏡像異性体を生成させてもよい。

【0078】

本発明は、本発明の組成物中の化合物のプロドラッグをその範囲内に含む。プロドラッグは一般に、インビボで必要な化合物に容易に変換される組成物中の化合物の官能誘導体であろう。従って、本発明の治療方法において、“投与する”という用語は、組成物の構成成分として具体的に開示した化合物または具体的に開示していないが患者に投与後にインビボで特定した化合物に変換する化合物による糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧、高血圧関連障害の治療を包含する。適切なプロドラッグ誘導体の選択および製造に関する慣用の手順は例えば、“Design of Prodrugs,” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

10

【0079】

本文中に記載の化合物のあるものはオレフィン系二重結合を含有し、否定の記述がないならばEおよびZの双方の幾何異性体を含意する。

【0080】

本文中に記載の化合物のあるものは1つ以上の二重結合シフトを伴った異なる水素付着点をもつ互変異性体として存在する。例えば、ケトンおよびそのエノール形はケト-エノール互変異性体である。個々の互変異性体およびそれらの混合物は本発明の化合物に包含される。

【0081】

本発明の化合物は医薬的に許容される塩の形態で投与され得る。“医薬的に許容される塩”という用語は、無機または有機の塩基および無機または有機の酸を含む医薬的に許容される無毒の塩基または酸から製造された塩を表す。“医薬的に許容される塩”という用語に包含される塩基性化合物の塩は、一般に遊離塩基を有機または無機の適当な酸と反応させることによって製造される本発明の化合物の無毒性塩を表す。本発明の塩基性化合物の代表的塩は非限定例に、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カムシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エディシラート、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチルプロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムコ酸塩、ナブシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクラート、トシラート、トリエチョージドおよび吉草酸塩を含む。さらに、本発明の化合物が酸性部分を含む場合、医薬的に許容される好適なそれらの塩は非限定例に、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む無機塩基から誘導された塩を含む。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩が特に好ましい。医薬的に許容される無毒性有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級および第三級アミン、環状アミンの塩、および、塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ペペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩を含む。

20

30

40

【0082】

本発明の組成物の医薬的に許容される塩は、組成物の個々の成分の1つが医薬的に許容

50

される塩の形態である組成物、または、個々の成分全部が医薬的に許容される塩の形態である組成物（この場合、各成分の塩は同じでも異なってもよい）、または、組合せた成分の医薬的に許容される塩（すなわち、組成物の塩）を包含する。

【0083】

本文中に使用される“組成物”という用語は、特定した成分を特定した量で含む生成物、および、特定した量の特定した成分の組合せから直接または間接に得られる生成物を含む。このような用語は、医薬組成物に関しては、（1種以上の）有効成分と担体を構成する（1種以上の）不活性成分とを含む生成物、ならびに、2種以上の成分の組合せ、錯化もしくは凝集、または、1種以上の成分の解離、または、1種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から直接または間接に得られる生成物を含む。従って本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬的に許容される担体とを混合することによって調製されたいかなる組成物も包含する。“医薬的に許容される”という表現は、担体、希釈剤または賦形剤が配合物の他の成分と適合性でなければならないこと、および、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

10

【0084】

用途

本発明の組成物は、糖尿病、特にインスリン非依存性真性糖尿病（NIDDM）の治療または予防に有用である。本文中で糖尿病はその原因が遺伝性であるか環境性であるかを問わない。

【0085】

本発明の組成物は、高血圧付随糖尿病の治療または予防に有用である。高血圧付随糖尿病は、高血圧に付随して、高血圧が原因で、または、高血圧の結果として発症する。

20

【0086】

本発明の組成物は糖尿病関連障害の治療または予防に有用である。本文中の糖尿病関連障害は糖尿病に付随して、糖尿病が原因で、または、糖尿病の結果として発症する。糖尿病関連障害の例は、高血糖症、耐糖能低下、インスリン抵抗性、肥満症、脂質障害、異常脂血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、抗LDLレベル、アテローム性動脈硬化症およびその後遺症、血管性再発狭窄症、炎症性腸症候群、クローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患、他の炎症状態、膵炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜障害、新生物状態、脂肪細胞腫瘍、脂肪肉腫のような脂肪細胞癌、前立腺癌、および、胃癌、乳癌、膀胱癌、大腸癌などのその他の癌、血管新生、アルツハイマー病、乾癬、高血圧、代謝症候群、卵巣アンドロゲン過剰症（多嚢胞性卵巣症候群）、ならびに、睡眠時無呼吸のようなインスリン抵抗性が要素の1つである他の障害を含む。本発明の組成物は、高血糖症、耐糖能低下、肥満症、異常脂血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、アテローム性動脈硬化症および代謝症候群の治療、管理または予防に特に有用である。

30

【0087】

本発明の組成物はまた、代謝症候群の治療または予防に有用である。降圧薬および/または抗異常脂血症薬をさらに含む本発明の組成物は代謝症候群の治療または予防に有用である。

40

【0088】

本発明の組成物は糖尿病の治療または予防に有用である。

【0089】

本発明の組成物は高血圧の治療、管理または予防に有用である。本文中の高血圧はその原因が遺伝性であるか環境性であるかを問わない。DPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬とを含む組成物はまた、PPARアゴニストのようなある種の抗糖尿病薬治療に付随する体重増加の治療および/または予防に有用である。

【0090】

本発明の組成物は高血圧関連障害の治療、管理または予防に有用である。本文中の高血

50

圧関連障害は、高血圧に付随するか、高血圧を原因とするか、または、高血圧の結果である。高血圧関連障害の例は、高血圧、糖尿病、高い血漿インスリン濃度およびインスリン抵抗性、異常脂血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌および結腸癌、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石、心疾患、異常心拍および不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、冠動脈性心疾患、突然死、卒中、多嚢胞性卵巣症候群、頭蓋咽頭腫、プレーダー-ウィリィ症候群、フレリッヒ症候群、GH-欠乏患者、正常変異型低身長、ターナー症候群、ならびに、代謝活性低下、または、例えば急性リンパ芽球性白血病の小児のような全無脂肪体重のパーセンテージとして表される安静時エネルギー消費の減少を示すその他の病的状態の治療、管理および/または予防に有用である。

【0091】

本文中に使用した“糖尿病”という用語は、インスリン依存性真性糖尿病（すなわち、IDDM、1型糖尿病としても知られる）およびインスリン非依存性真性糖尿病（すなわち、NIDDM、2型糖尿病としても知られる）の双方を含む。1型糖尿病またはインスリン依存性糖尿病は、ブドウ糖利用の調節ホルモンであるインスリンの絶対量不足の結果である。2形糖尿病またはインスリン非依存性糖尿病（すなわち、インスリン非依存性真性糖尿病）はしばしばインスリンが正常レベルまたは高レベルの場合でも発症し、これは組織がインスリンに適正対応できない結果であると考えられる。2形糖尿病の発症は高血圧に関係がある。たいていの2型糖尿病患者は同時に肥満である。本発明の組成物は1型糖尿病および2型糖尿病の双方の治療に有用である。本発明の組成物は高血圧に付随する糖尿病の治療に特に効果的である。“高血圧に付随する糖尿病”という用語は、高血圧状態が共存している糖尿病患者の状態を表す。組成物は2型糖尿病の治療に特に効果的である。本発明の組成物はまた、妊娠性真性糖尿病の治療および/または予防に有用である。

【0092】

糖尿病の特徴は空腹時血漿ブドウ糖レベルが126mg/dl以上を示すことである。糖尿病患者では空腹時血漿ブドウ糖レベルが126mg/dlである。前糖尿病の特徴は、110mg/dl以上で126mg/dl以下に悪化した空腹時血漿ブドウ糖（FPG）レベル、耐糖能低下またはインスリン抵抗性である。前糖尿病患者は、悪化した空腹時ブドウ糖レベル（すなわち、110mg/dl以上で126mg/dl未満の空腹時血漿ブドウ糖（FGP）レベル）または耐糖能低下（2時間血漿ブドウ糖レベルが >140 mg/dlで <200 mg/dl）またはインスリン抵抗性を示し、その結果として糖尿病を発症する危険が高い患者である。

【0093】

真性糖尿病の治療は、糖尿病患者を治療するための本発明の組成物の投与を意味する。治療の1つの効果は高ブドウ糖レベル患者のブドウ糖レベルの低下であろう。治療の別の効果は、高インスリンレベル患者のインスリンレベルの低下であろう。治療の別の効果は、高い血漿トリグリセリドを示す患者の血漿トリグリセリドの減少であろう。治療の別の効果は、高LDLコレステロールレベル患者のLDLコレステロールの減少であろう。治療の別の効果は、低HDLコレステロールレベル患者のHDLコレステロールの増加であろう。治療の別の効果は、インスリン感受性の向上である。治療の別の効果は、糖耐性を失った患者の糖耐性の強化であろう。治療のまた別の効果はインスリン抵抗性が増加しているかまたは高いインスリンレベルを示す患者のインスリン抵抗性の減少であろう。真性糖尿病特に高血圧付随糖尿病の予防は、要予防患者の糖尿病の発症を予防するための本発明の化合物または組合せの投与を意味する。糖尿病の予防を必要とする患者は、体重過多または肥満の前糖尿病患者である。

【0094】

本文中に使用した“高血圧”という用語は、原因が特定されないかまたは心臓および血管の双方の変化のような2つ以上の高血圧原因がある本態性または一次性高血圧、および、原因が特定された二次性高血圧を含む。二次性高血圧の原因は非限定的に、肥満、腎疾患、ホルモン異常、および、経口避妊薬、コルチコステロイド、シクロスポリンのようなある種の薬物の使用などである。“高血圧”という用語は、収縮期圧および弛緩期圧の双

10

20

30

40

50

方のレベルが高い血圧 ($> 140 \text{ mmHg} / > 90 \text{ mmHg}$)、および、収縮期圧は 140 mmHg 以上であるが弛緩期圧は 90 mmHg 未満である収縮期単独高血圧を包含する。正常血圧は、 120 mmHg (収縮期圧) 以下で 80 mmHg (弛緩期圧) 以上であると定義される。高血圧患者は高血圧を示す患者である。前高血圧患者は、 $120 \text{ mmHg} / 80 \text{ mmHg}$ と $139 \text{ mmHg} / 89 \text{ mmHg}$ との間の血圧を示す患者である。治療の1つの効果は、高血圧患者の血圧の降下である。高血圧の治療は、高血圧患者の高血圧を治療するための本発明の組合せの投与を意味する。高血圧の予防は、前高血圧患者の高血圧または高血圧関連障害の発症を予防するための本発明の組合せの投与を意味する。

【0095】

異常脂血症または脂質代謝障害は、1種以上の脂質 (すなわち、コレステロールおよびトリグリセリド) および/またはアポリポタンパク質 (すなわち、アポリポタンパク質 A、B、C および E) および/またはリポタンパク質 (すなわち、LDL、VLDL および IDL のような脂質とアポリポタンパク質とによって形成され脂質を血中循環させる高分子複合体) の異常濃度を特徴とする様々な状態を含む。高脂血症は脂質、LDL および VLDL コレステロールおよび/またはトリグリセリドの異常に高いレベルに付随する。異常脂血症の治療は、異常脂血症患者への本発明の組合せの投与を意味する。異常脂血症の予防は前異常脂血症患者への本発明の組合せの投与を意味する。前異常脂血症患者は、まだ異常脂血症ではないが正常よりも高い脂質レベルの患者である。

10

【0096】

“代謝症候群” という用語は、Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP - III). E. S. Ford ら, JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356 - 359 に定義されている。要約すると、腹部肥満、高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール、高血圧、高い空腹時血漿ブドウ糖のうちの3つ以上を示す個人を代謝症候群であると定義する。これらの判定基準は ATP - III に定義されている。代謝症候群の治療は、代謝症候群の患者への本発明の組合せの投与を意味する。代謝症候群の予防は、代謝症候群を定義する障害が2つある患者への本発明の組合せの投与を意味する。代謝症候群を定義する障害が2つある患者は、代謝症候群を定義する2つの障害が発症しているが代謝症候群を定義する障害が3つ以上はまだ発症していない患者である。

20

30

【0097】

左心室肥大 (LVH) は、左心室マス指数 (LVMI) および相対壁圧 (RWT) に基づいて同定される。左心室マス指数は、左心室重量 (g) を体表面積 (m^2) で除算した値であると定義される。相対壁圧は $2 \times$ 後部壁圧 / 弛緩期左心室端直径と定義される。LVMI の正常値は典型的には 85 であり。RWT の正常値はほぼ 0.36 である。男性 LVH 患者は $131 \text{ g} / \text{m}^2$ を上回る LVMI を有しており女性 LVH 患者は $100 \text{ g} / \text{m}^2$ を上回る LVMI を有している。高 LVMI 値の患者は、LVMI が $85 \text{ g} / \text{m}^2$ から $131 \text{ g} / \text{m}^2$ の男性または LVMI が $85 \text{ g} / \text{m}^2$ から $100 \text{ g} / \text{m}^2$ の女性である。心肥大または左心室肥大の治療は、心肥大または左心室肥大の患者への本発明の組合せの投与を意味する。心肥大または左心室肥大の予防は、高 LVMI 値の患者の LVMI の低下もしくは維持または正常 LVMI 値の患者の LVMI 上昇予防を目的とした本発明の組合せの投与を意味する。

40

【0098】

心肥大または左心室肥大の治療の1つの効果は心室重量の減少であろう。心肥大または左心室肥大の治療の別の効果は心室重量の増加率の鈍化であろう。心肥大または左心室肥大の治療の別の効果は心室壁圧の減少であろう。心肥大または左心室肥大の治療の別の効果は心室壁圧の増加率の鈍化であろう。心肥大または左心室肥大を軽減しながら行う糖尿病の治療の1つの効果は、心室重量の減少であろう。心肥大または左心室肥大を軽減しな

50

が行う糖尿病の治療の別の効果は、心室重量の増加率の鈍化であろう。心肥大または左心室肥大を軽減しながら行う糖尿病の治療の別の効果は、左心室壁圧の減少であろう。心肥大または左心室肥大を軽減しながら行う糖尿病の治療の別の効果は、左心室の壁圧増加率の鈍化であろう。

【0099】

本文中に使用した“肥満症”という用語は、過剰な体脂肪が存在する状態である。現用の肥満症の定義は、身長²あたりの体重(kg/m²)として計算したボディマス指数(BMI)に基づく。“肥満症”は、他の点では健康な患者が30kg/m²以上のボディマス指数(BMI)を有している状態、または、少なくとも1つの疾患を有している患者が27kg/m²以上のBMIを有している状態を表す。“肥満患者”は、他の点では健康でありBMIが25kg/m²以上で30kg/m²未満の患者、または、少なくとも1つの疾患がありBMIが25kg/m²以上で27kg/m²未満の患者を表す。

10

【0100】

アジア人ではもっと低いボディマス指数(BMI)で肥満症が生じる危険性が高い。日本を含めたアジア諸国では、“肥満症”は、減量を要するかまたは減量によって改善される肥満誘発または肥満関連の併発疾患を少なくとも1つ有している患者が25kg/m²以上のBMIを有している状態を表す。日本を含めたアジア諸国では、“肥満患者”は減量を要するかまたは減量によって改善される肥満誘発または肥満関連疾患を少なくとも1つ有しており25kg/m²以上のBMIを有している患者を表す。アジア太平洋諸国では、“肥満症危険患者”は23kg/m²以上で25kg/m²未満のBMIを有している患者である。

20

【0101】

本文中に使用した“肥満症”という用語は肥満症の上記定義をすべて含む。

【0102】

肥満誘発または肥満関連の併発疾患の非限定例は、糖尿病、インスリン非依存性真性糖尿病(2型)、肥満症付随糖尿病、耐糖能低下、空腹時ブドウ糖異常、インスリン抵抗性症候群、異常脂血症、高血圧、肥満症付随高血圧、過尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、不安定型狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピクウィック症候群、脂肪肝、脳梗塞、脳血栓、一過性虚血発作、運動器系異常、変形性関節炎、腰痛症、月経異常、不妊、背下部痛、麻酔薬危険増加を含む。併発疾患は特に、高血圧、高脂血症、異常脂血症、耐糖能低下、心血管疾患、睡眠時無呼吸、真性糖尿病およびその他の肥満症関連状態を含む。

30

【0103】

特に、本発明の組成物は、アテローム性動脈硬化症の治療に有用である。本文中に使用した“アテローム性動脈硬化症”という用語は、該当診療分野に従事する医師が認識し理解している血管の疾患および状態を包含する。アテローム性動脈硬化性心血管疾患、冠動脈性心疾患(冠動脈疾患または虚血性心疾患としても知られる)、脳血管疾患および末梢血管疾患はすべてアテローム性動脈硬化症の臨床症状であり、従って“アテローム性動脈硬化症”および“アテローム性動脈硬化性疾患”という用語に包含される。アンジオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された治療有効量または予防有効量の降圧薬に組合せた治療有効量または予防有効量のDPP-4インヒビターを含む本発明の組成物は、冠動脈性心疾患イベント、脳血管イベントまたは間欠性跛行の発生または再発の可能性がある場合の再発の予防または危険低下の目的で投与し得る。冠動脈性心疾患イベントは、CHD死、心筋梗塞(すなわち、心臓発作)および冠動脈血管再生処置を含意する。脳血管イベントは、虚血性または出血性発作(脳血管事故としても知られる)および一過性虚血発作を含意する。間欠性跛行は、末梢血管疾患の臨床症状である。本文中に使用した“アテローム性動脈硬化性疾患イベント”という用語は、冠動脈性心疾患イベント、脳血管イベントおよび間欠性跛行を含意する。1つ以上の非致死アテローム性動脈硬化性疾患イベントを以前に経験した人は、このようなイベントの再発の可能性がある場合に該当する。

40

【0104】

50

組成物“の投与”および/または“を投与する”という用語は、治療を要する患者に本発明の組成物を与えることを意味すると理解されたい。本発明の医薬組成物は、DPP-4インヒビターと、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬とを含有する単一医薬剤形の投与、および、個別医薬剤形の各有効薬剤の投与を包含する。個別剤形を使用する場合、組成物の個々の成分は本質的に同時点すなわち同時に投与してもよく、または、時差的にすなわち組成物の他方の成分の投与の前または後に順次に投与してもよい。したがって本発明の医薬組成物は、このような同時的または交互的治療計画をすべて包含し、“投与”および“投与する”という用語もこれに準じて理解されたい。降圧薬と抗糖尿病薬との組合せの有益な医薬効果が患者の体内で実質的に同時に発揮される限りこれらの様々な投与方式が本発明組成物に適正であろう。このような有益な効果は好ましくは各有効薬剤の目標血液レベル濃度が実質的に同時に維持されるときに得られる。DPP-4インヒビターとアンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬との組合せは1日1回の投薬スケジュールで同時投与されるのが好ましいが、降圧薬を1日1回、抗糖尿病薬を1日に1回または2回以上投与するような様々な投薬スケジュールが本発明に包含される。組合せの双方の薬剤を含む単一経口剤形が好ましい。単一剤形は患者に利便性を与えるものであり、多数の医薬を必要とする糖尿病、代謝症候群または肥満の患者には利便性の配慮が特に重要である。

10

20

30

40

50

【0105】

本文中に使用した“患者”という用語は、治療、観察または試験の対象とした哺乳動物、好ましくはヒトを意味する。1つの実施態様では、“哺乳動物”という用語が“ヒト”を意味しており、このヒトは男性または女性である。本発明の組合せはまた、ネコおよびイヌの高血圧および高血圧関連障害の治療または予防に有用である。従って、“哺乳動物”という用語はネコおよびイヌのような同伴動物を含む。

【0106】

“その必要がある患者”という用語は、研究者、獣医、内科医または他の臨床医が治療または予防が必要であると判断した患者を表す。1つの実施態様では、その必要がある患者は哺乳動物である。別の実施態様では、その必要がある患者は肥満患者である。別の実施態様ではその必要がある患者は糖尿病のある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は糖尿病の発症危険がある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は肥満した糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は高血圧発症危険のある糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群のある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の発症危険がある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の発症危険がある糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の肥満糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の発症危険がある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の発症危険がある糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は代謝症候群の発症危険がある肥満糖尿病患者である。

【0107】

別の実施態様では、その必要がある患者は心肥大または左心室肥大のある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は心肥大または左心室肥大のある糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は心肥大または左心室肥大のある肥満糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は心肥大または左心室肥大の発症危険がある肥満患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は心肥大または左心室肥大の発症危険がある糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は心肥大または左心室肥大の発症危険がある肥満糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者は、PPAR α アゴニストで治療中の心肥大または左心室肥大のある肥満糖尿病患者である。別の実施態様では、その必要がある患者はPPAR α 治療中であり

心肥大または左心室肥大の発症危険がある肥満糖尿病患者である。

【0108】

本発明の治療方法を実行するための本発明組成物の投与は、組成物中の治療有効量または予防有効量の化合物をこのような治療または予防を必要とする患者に投与することによって行う。本発明方法による予防投与の必要は公知の危険要因を使用して判断する。個々の化合物の有効量は結局は症例の担当医によって決定されるが、治療される正確な病名、疾患の重篤度および患者が罹患している他の疾患または状態、選択投与経路、患者が同時に必要とする他の薬剤および治療、医師の判断による他の要因などの様々な要因に左右される。

【0109】

本文中に使用した“治療有効量”という用語は、組織、系、患者またはヒトの体内で研究者、獣医、内科医または他の臨床医が求める生物学的または医学的応答を誘発する組成物中の有効化合物の量を意味する。この応答は治療中の障害の症状の緩和を含む。本発明の新規な治療方法は当業者に公知の障害治療方法である。

【0110】

本文中に使用した“予防有効量”という用語は、障害の発症危険がある患者の糖尿病、高血圧付随糖尿病、糖尿病関連障害、高血圧または高血圧関連疾患を予防するために、組織、系、患者またはヒトの体内で研究者、獣医、内科医または他の臨床医が求める生物学的または医学的応答を誘発する組成物中の有効化合物の量を意味する。

【0111】

組成物の有効成分の予防用量または治療用量の値は、治療すべき状態の重篤度、組成物中の特定化合物およびその投与経路に伴って変更し得る。また、個々の患者の年齢、体重および応答に従って変更されるであろう。一般に、組合せ中の各化合物の1日の用量範囲は、患者の体重1kgあたり約0.0001mg/kgから約100mg/kg、好ましくは約0.001mg/kgから約50mg/kgの範囲でありこれを一回または分割で投与する。また、症例によってはこれらの範囲外の投薬量の使用が必要であろう。

【0112】

経口組成物を使用する場合、適正投薬量範囲は例えば、組成物中の各化合物が1日あたり約0.001mg/kgから約100mg/kg、好ましくは約0.01mgから約2000mgである。治療される患者への投薬量を症状に応じて調節できるように、経口投与組成物は、0.01mgから1,000mg、例えば0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850、1,000および2,000ミリグラムの各有効成分を含有する錠剤の形態で提供されるのが好ましい。この投薬計画は最適治療応答を与えるように調整されるであろう。

【0113】

本発明の組成物中の抗糖尿病DPP-4インヒビターは、動物体重1kgあたり約0.1mgから約100mgの1日投薬量を1回でまたは2から6回に分割してまたは持続放出形態で投与するのが好ましい。大抵の大型哺乳動物では、合計1日投薬量が約1.0mgから約1000mg、好ましくは約10mgから約200mgである。70kgの成人の場合、合計1日用量は一般に約7mgから約350mgであろう。この投薬計画は最適治療応答を与えるように調整されるであろう。

【0114】

アンギオテンシンII受容体アンタゴニストまたはACEインヒビターを使用する投薬計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状态、治療される状態の重篤度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、使用される特定化合物またはその塩を含む多様な要因に従って選択される。平均的な技量の医師または獣医は状態の予防、逆行または発症阻止に必要な薬剤の有効量を容易に決定し処方できる。

【0115】

例えば、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストの適正投与は、市販濃度の市販ア

10

20

30

40

50

ンジオテンシンⅡ受容体アンタゴニストを通常推奨用量で投与することによって行うことができる。例えば、ロサルタン（25または50mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回または2回で25から100mg）；バルサルタン（80または160mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で80から320mg）；イルベサルタン（75、150または300mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で75から300mg）；カンデサルタン（4、8、16または32mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回または2回で8から32mg）；テルミサルタン（40または80mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で40から160mg）などである。また、例えばACEインヒビターの適正投与は、市販濃度の市販ACEインヒビターを通常推奨用量で投与することによって行うことができる。例えば、ベナゼプリル（5、10、20または40mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で10から80mg）；カプトプリル（12.5、25または50mgの有効成分含有剤形を使用し1日2回または3回で25から50mg）；エナラプリル（2.5、5、10または20mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で5から40mgまたは1日2回で5から20mg）；フォシノプリル（10、20または40mgの有効成分含有剤形を使用し1日あたり10から40mg）；リシノプリル（2.5、5、10、20、30または40mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で10から40mg）；モエキシプリル（7.5または15mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回または2回分割で7.5から30mg）；ペリンドプリル（2、4または8mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で4から16mg）；キナプリル（5、10、20または40mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で10から80mg）；ラミプリル（1.25、2.5、5または10mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回または2回分割で2.5mgまたは2.5から20mg）；トランドラプリル（1、2または4mgの有効成分含有剤形を使用し1日1回で1から4mg）などである。

10

20

30

40

50

【0116】

組成物中に使用される各有効成分の有効投薬量は、使用される特定化合物、投与方式、治療される状態、治療される状態の重篤度に従って変更し得る。従って、本発明の組成物を使用する投薬計画は、患者のタイプ、種、年齢、全身健康状態、体重、食事、性別および医学的状态、治療される状態の重篤度、患者の腎機能および肝機能、併用薬剤、使用される特定化合物とそれらの投与経路を含む多様な要因に従って選択される。平均的な技量の内科医、臨床医または獣医は状態の予防、逆行または発症阻止に必要な薬剤の有効量を容易に決定し処方できる。

【0117】

本発明の組合せ中の各薬剤の重量比は多様であり各成分の有効用量に従属するであろう。一般にはおのおのの有効用量が使用されるであろう。

【0118】

本発明の別の目的は、本発明の組成物中の各化合物を治療有効量または予防有効量で医薬担体と共に含む医薬組成物を提供することである。医薬組成物のような“組成物”という用語は、（1種以上の）有効成分と、担体を構成する医薬的に許容される賦形剤のような（1種以上の）不活性成分とを含む生成物、ならびに、2種以上の成分の組合せ、錯化もしくは凝集、または、1種以上の成分の解離、または、1種以上の成分の別のタイプの反応もしくは相互作用から直接または間接に得られる生成物を含意する。従って、本発明の医薬組成物は、降圧薬と抗糖尿病薬と医薬的に許容される賦形剤とを混合することによって製造されたいかなる組成物も包含する。

【0119】

患者、特にヒト患者に有効投薬量の本発明の組成物を与えるために適当な投与経路を使用し得る。例えば、経口、直腸内、外用、非経口、眼内、肺内、鼻腔内などを使用し得る。剤形は錠剤、トローチ剤、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアゾールなどを含む。

【0120】

本発明の医薬組成物はDPP-4インヒビターと、アンジオテンシンⅡ受容体アンタ

ゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬との組合せまたは医薬的に許容されるその塩またはエステルを有効成分として含み、さらに医薬的に許容される担体および場合により他の治療用成分を含む。“医薬的に許容される”という表現は、担体、希釈剤または賦形剤が配合物の他の成分と適合性でなければならないこと、および、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。“医薬的に許容される塩”という用語は特に、無機の塩基または酸および有機の塩基または酸を含む医薬的に許容される無毒性塩基または酸から製造された塩を表す。

【0121】

組成物は、経口、直腸内、外用、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含む）、眼内（眼科用）、肺内（エアゾール吸入）または鼻腔内投与に適した化合物を含むが、所与の症例の最適経路は、治療される状態の種類および重篤度と有効成分の種類に左右されるであろう。これらの組成物は、製薬業界で公知の方法のいずれかによって調製され単位剤形として提供されるのが便利であろう。

10

【0122】

吸入投与のためには、本発明の組成物を加圧パックまたはネブライザーからエアゾール噴霧の形態で送達するのが便利である。組成物はまた配合可能粉末として送達されてもよく、粉末組成物は通気粉末吸入器で吸入され得る。吸入用の好ましいデリバリーシステムは、フルオロカーボンまたは炭化水素のような適当な噴射剤中の本発明の懸濁液または溶液として配合され得る計量吸入（MDI）エアゾール、または、追加の賦形剤添加または不添加で組成物の乾燥粉末として配合され得る乾燥粉末吸入（DPI）エアゾールである。

20

【0123】

本発明の組成物の適当な外用配合物は、経皮デバイス、エアゾール、クリーム、溶液、軟膏、ジェル、ローション、散布剤、などを含む。本発明の組成物を含有する外用医薬組成物は、通常は約0.005から5重量%の有効化合物を医薬的に許容されるビヒクルと混合して含む。本発明の組成物の投与に有用な経皮貼付薬は、平均的な当業者に公知のものを含む。経皮デリバリーシステムの形態で投与されるためにはもちろん、投薬計画期間中の薬物投与が間欠的でなく連続的であろう。

【0124】

本発明の組成物はまた、小単層小胞、大単層小胞および多層小胞のようなりボソームデリバリーシステムの形態で投与できる。リボソームはコレステロール、ステリルアミンまたはホスファチジルコリンのような様々なリン脂質から形成できる。

30

【0125】

本発明の組成物はまた、化合物分子が結合する個別担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達できる。これらの組成物中の化合物はまた、薬物の標的指向性担体となる可溶性ポリマーに結合できる。このようなポリマーはポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピル-メタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラミドフェン、または、パルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含み得る。さらに、本発明の組成物は薬物の調節放出を行うために有用な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ酢酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、ヒドロゲルの架橋もしくは両親媒生コポリマーに結合させてもよい。

40

【0126】

本発明の組成物はまた、カカオ脂、グリセリン処理ゼラチン、水添植物油、および、様々な分子量のポリエチレングリコールとポリエチレングリコールの脂肪酸エステルとの混合物のような基剤を使用する座薬として送達され得る。

【0127】

実用化のためには、慣用の医薬配合技術に従って本発明の組成物中の各化合物を有効成分として医薬担体に均質混合する。担体は、例えば経口または非経口（静脈内を含む）のような投与に望ましい製剤の形態次第で多様な形態を有し得る。経口剤形組成物を調製す

50

るとき、懸濁液、エリキシル剤および溶液のような経口液体製剤の場合には、水、グリコール、油、アルコール、着色料、保存料、着色剤などの常用の医薬媒体が使用され、散剤、カプセル、ペレット、粉末および錠剤のような経口固体製剤の場合には、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用される。経口固体製剤は液体製剤よりも好ましい。投与が容易であるという理由で錠剤およびカプセルは最も有利な経口投薬単位形態の代表であり、この場合には明らかに固体医薬担体を使用される。所望ならば水性または非水性の標準技術によって錠剤をコーティングしてもよい。

【0128】

上記に挙げた慣用の剤形以外にも本発明の組成物は、米国特許 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 3,630,200; 4,008,719 に記載されているような調節放出手段および/またはデリバリーデバイスによって投与し得る。

10

【0129】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、カプセル（適時放出または持続放出配合物を含む）、丸剤、カシェ剤、散剤、顆粒もしくは錠剤のようなおのおのが所定量の有効成分を粉末もしくは顆粒として含有する個別単位として提供されてもよく、または、エリキシル剤、チンキ剤、溶液、懸濁液、シロップおよびエマルションのような水性液体、非水性液体中の溶液または懸濁液、水中油型エマルションまたは油中水型液体エマルションとして提供されてもよい。このような組成物は、製薬方法のいずれかによって調製できるが、すべての方法が、1種以上の必要成分を構成する担体に有効成分を会合させる段階を含む。一般に組成物は、有効成分を液体担体または微細分割固体担体またはその双方と均一および均質に混合し、次いで必要ならば生成物を所望の外観に付形する段階を含む。例えば錠剤は、場合によっては1種以上の補助成分と共に圧縮または成形することによって調製する。圧縮錠剤は、場合によっては結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合した粉末または顆粒のような自由流動形態の有効成分を適当な機械で圧縮することによって調製し得る。成形錠剤は不活性希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することによって調製し得る。

20

【0130】

例えば、錠剤、カプセル、ペレットまたは粉末の形態で経口投与するためには、有効成分を乳糖、デンプン、ショ糖、ブドウ糖、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール、クロスカルメロースナトリウムなどのような医薬的に許容される無毒の経口不活性担体と合せる。エリキシル剤、シロップ、スラリー、エマルション、懸濁液、溶液および発泡組成物のような液体形態で経口投与するためには、経口薬剤成分をエタノール、グリセロール、水、油などのような医薬的に許容される無毒の経口不活性担体と合せる。さらに、所望または所要の場合、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、緩衝剤、コーティングおよび着色剤を添加できる。適当な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖、無水ラクトース、自由流動ラクトース、ベータ-ラクトースのような天然糖類、トウモロコシ甘味料、アラビアガム、グアーガム、トラガカントガムもしくはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成のガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどである。これらの剤形に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどである。様々な他の材料が、コーティングとして、または、投薬単位の物理的形態を修飾するために存在し得る。例えば、錠剤をセラック、糖または双方でコーティングしてもよい。シロップまたはエリキシル剤は有効成分に加えて、甘味料としてショ糖、保存料としてメチルおよびプロピルパラベン、色素およびチエリーまたはオレンジフレーバーのような着色料を含有し得る。投与単位形態がカプセルのとき、カプセルは上記種類の材料に加えて脂肪油のような液体担体を含有し得る。

30

40

【0131】

望ましくは、治療される患者に対する投薬量を症状に応じて調節できるように錠剤のお

50

のおのが本発明の組成物中の各有効成分を0.01から1,000mg、特に0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850および1,000ミリグラムの量で含有しており、治療される患者に対する投薬量を症状に応じて調節できるようにカプセルまたは錠剤のおのおのは本発明の組成物中の各有効成分を約0.01から1,000mg、特に0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850および1,000ミリグラムの量で含有している。

【0132】

本発明の代表例は、上記のようなDPP-4インヒビターとアンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬のいずれかと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物である。

【0133】

本発明の代表例はまた、上記のようなDPP-4インヒビターとアンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびACEインヒビターから成るグループから選択された降圧薬のいずれかを医薬的に許容される担体に組合せることによって調製した医薬組成物である。本発明の代表は上述の降圧薬および抗糖尿病薬のいずれかを医薬的に許容される担体と合せる段階を含む医薬組成物の製造方法である。

【0134】

用法は1日用量の1回投与でもよく、または、1日の合計投薬量を1日2から6回に分割した用量で投与してもよい。さらに、投与に選択された個々の化合物の特性に基づいて、もっと少ない頻度、例えば週1回、週2回、月1回などの用法にしてもよい。少ない投与頻度の場合にはもちろんそれに依りて単位投薬量が増加されるであろう。

【0135】

鼻腔内経路、経皮経路、直腸内または腔内座薬として、または連続静注溶液として投与する場合にはもちろん、投薬計画期間中の薬剤投与が間欠的でなく連続的であろう。

【0136】

以下は、本発明の組成物の代表的医薬剤形の一例である。

錠剤	190mg / 錠
ロサルタンカリウム	50mg
リン酸シタグリプチン*	64.25mg
微晶質セルロース	53.19mg
ヒドロキシプロピルセルロース	9mg
クロスカルメロースナトリウム	9mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg
ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)	0.06mg

64.25mgリン酸二水素塩は50mgの遊離塩基に等価である。

【0137】

製造方法

直接圧縮法は以下の段階を含む：

- (1) ロサルタンカリウム、リン酸シタグリプチンおよびクロスカルメロースナトリウムをV-ブレンダーまたは他の適当なブレンダーで約5から30分間ブレンドする；
- (2) 圧縮特性を改善するためにヒドロキシプロピルセルロースおよび微晶質セルロースを添加する；
- (3) ステアリン酸マグネシウムで約1から15分間潤滑する；
- (4) 潤滑したブレンドを所望の錠剤形態に圧縮する；および、所望の場合には、
- (5) フィルムコーティングする。

【0138】

BHAまたはBHTのような抗酸化剤は、ロサルタンカリウムおよびリン酸シタグリプ

10

20

30

40

50

で添加した。内部温度は14 から25 に上昇した。得られた溶液を22 - 25 で60分間熟成した。溶液を7 に冷却した。16 以下の温度で17.9 gの50 wt % NaOH水溶液(0.22 mol)と25.3 gのクロロアセチルクロリド(0.22 mol)とを同時に130分で添加した。反応が完了すると、混合物を26 ~ 27 Hg真空下に27 ~ 30 で真空蒸留して水およびエタノールを除去した。蒸留中に720 mLのアセトニトリルをゆっくりと添加して一定容量(約500 mL)を維持した。スラリーを濾過して塩化ナトリウムを除去した。ケーキを約100 mLのアセトニトリルで洗浄した。溶媒を除去すると、ビス-ヒドラジド 1-1 が得られた。

【0145】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 4.2 (s, 2H), 10.7 (s, 1H), 11.6 (s, 1H) ppm.

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): 41.0, 116.1 (q, J = 362 Hz), 155.8 (q, J = 50 Hz), 165.4 ppm.

【0146】

段階B: 5 - (トリフルオロメチル) 2 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール(1-2)の製造

ACN(82 mL)中の段階Aのビスヒドラジド 1-1 (43.2 g, 0.21 mol)を5 に冷却した。温度を10 以下に維持しながらリンオキシクロリド(32.2 g, 0.21 mol)を添加した。混合物を80 に加熱し、この温度で、HPLCが2面積%未満の 1-1 を示すまで24時間熟成した。別の容器で260 mLのIPAと250 mLの水とを混合し、0 に冷却した。内部温度を10 以下に維持しながら反応スラリーをクエンチに充填した。添加後、混合物を30分間激しく攪拌し、温度が室温に上昇すると水層を除去した。次に有機層を215 mLの水、215 mLの5 wt %炭酸水素ナトリウム水溶液、最後に215 mLの20 wt %ブライン水溶液で洗浄した。処理後のHPLCアッセイ収率は86 - 92%であった。75 - 80 mmHg、55 で蒸留することによって揮発分を除去すると油が得られたのでこれをそれ以上精製しないで段階Cに直接使用した。あるいは生成物を蒸留によって精製して 1-2 としてもよい。

20

【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): 4.8 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): 32.1, 115.8 (q, J = 337 Hz), 156.2 (q, J = 50 Hz), 164.4 ppm.

30

【0148】

段階C: N - [(2Z) - ピペラジン - 2 - イリデン]トリフルオロアセトヒドラジド(1-3)の製造

-20 に冷却したメタノール(150 mL)中のエチレンジアミン(33.1 g, 0.55 mol)の溶液に、段階Bの蒸留オキサジアゾール 1-2 (29.8 g, 0.16 mol)を-20 の内部温度に維持しながら添加した。添加の完了後、得られたスラリーを-20 で1時間熟成した。次にエタノール(225 mL)を充填しスラリーをゆっくりと-5 まで加温した。-5 で60分間維持した後、スラリーを濾過し、-5 のエタノール(60 mL)で洗浄した。アミジン 1-3 が白色固体として得られた(24.4 g, HPLCで99.5面積wt%純粋)。

40

【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 2.9 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.6 (s, 2H), 8.3 (b, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): 40.8, 42.0, 43.3, 119.3 (q, J = 350 Hz), 154.2, 156.2 (q, J = 38 Hz) ppm.

【0150】

段階D: 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 -]ピラジン塩酸塩(1-4)の製造

50

110 mL のメタノール中のアミジン 1-3 (27.3 g, 0.13 mol) の懸濁液を 55 に加熱した。この温度で 37% 塩酸 (11.2 mL, 0.14 mol) を 15 分で添加した。添加中に固体が完全に溶解して透明溶液が得られた。反応混合物を 30 分間熟成した。溶液を 20 に冷却し、この温度で、シードベッドが形成されるまで熟成した (10 分から 1 時間)。300 mL の MTBE を 20 で 1 時間を要して充填した。得られたスラリーを 2 に冷却し、30 分間熟成し、濾過した。固体を 50 mL のエタノール : MTBE (1 : 3) で洗浄し、真空下に 45 で乾燥した。

【0151】

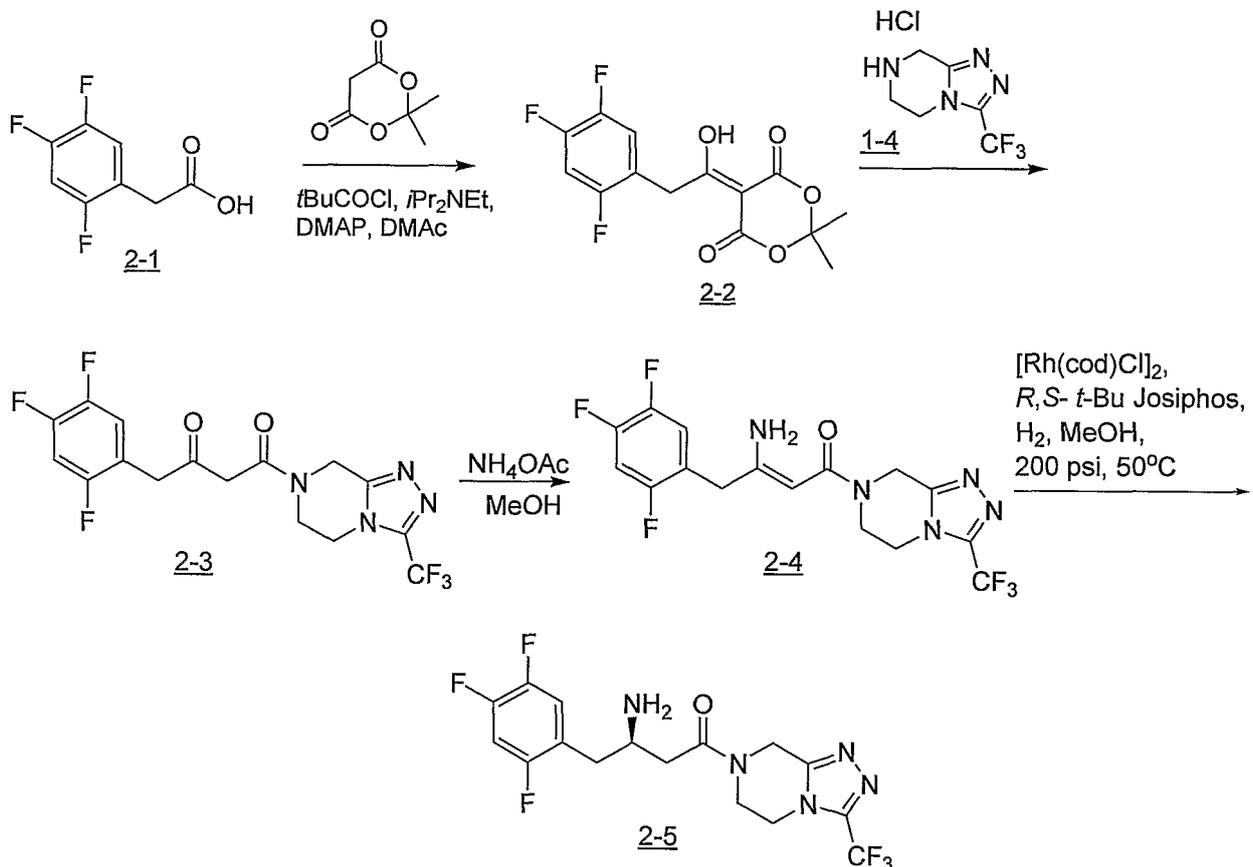
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 3.6 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 4.6 (s, 2H), 10.6 (b, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : 39.4, 39.6, 41.0, 118.6 (q, J = 325 Hz), 142.9 (q, J = 50 Hz), 148.8 ppm.

【0152】

【化8】

スキーム2



【0153】

段階 A : 4 - オキソ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 -] ピラジン - 7 (8 H) - イル] - 1 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ブタン - 2 - オン (2 - 3) の製造

2,4,5-トリフルオロフェニル酢酸 (2-1) (150 g, 0.789 mol)、MeI drum 酸 (125 g, 0.868 mol) および 4-(ジメチルアミノ)ピラジン (DMAP) (7.7 g, 0.063 mol) を 5 L 容の三口フラスコに充填した。室温の N,N-ジメチルアセトアミド (DMAc) (525 mL) を一度に添加して固体を溶解した。温度を 40 以下に維持しながら室温の N,N-ジイソプロピルエチルアミン (282 mL, 1.62 mol) を一回で添加した。温度を 0 から 5 に維持しながらピバ

ロイルクロリド (107 mL, 0.868 mol) を1から2時間で滴下した。反応混合物を5 で1時間熟成した。40 - 50 のトリアゾール塩酸塩 1 - 4 (180 g, 0.789 mol) を一回で添加した。反応溶液を70 で数時間熟成した。次に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (625 mL) を20 - 45 で滴下した。パッチをシードし、20 - 30 で1 - 2時間熟成した。525 mLの5%炭酸水素ナトリウム水溶液を2 - 3時間で滴下した。室温で数時間熟成後、スラリーを0 - 5 に冷却し、1時間熟成した後、固体を濾過した。湿性ケーキを20%DMAc水溶液 (300 mL)、次いで追加量の20%DMAc水溶液 (400 mL) で2回、最後に水 (400 mL) で置換洗浄した。ケーキを室温で吸引乾燥した。

【0154】

段階B: (2Z) - 4 - オキソ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 -] ピラジン - 7 (8H) - イル] - 1 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プト - 2 - エン - 2 - アミン (2 - 4) の製造

5 L容の丸底フラスコにメタノール (100 mL)、ケトアミド 2 - 3 (200 g) および酢酸アンモニウム (110.4 g) を充填した。次に、メタノール (180 mL) および28%水酸化アンモニウム水溶液 (58.6 mL) を添加中の温度を30 以下に維持しながら添加した。追加量のメタノール (100 mL) を反応混合物に加えた。混合物を還流温度に加熱し、2時間熟成した。反応混合物を室温に冷却し、次いで氷浴で約5 に冷却した。30分後、固体を濾過し乾燥すると 2 - 4 が固体として得られた。m.p. 271.2 。

【0155】

段階C: (2R) - 4 - オキソ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 -] ピラジン - 7 (8H) - イル] - 1 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プタン - 2 - アミン (2 - 5) の製造

500 mL容のフラスコにクロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) ダイマー { [Rh(cod)Cl]₂ } (292 mg, 1.18 mmol) および (R, S) t - ブチル J o s i p h o s (708 mg, 1.3 mmol) を窒素雰囲気下で充填した。次に、脱ガスした MeOH (200 mL) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。4 Lの水素化装置にエナミンアミド 2 - 4 (118 g, 0.29 mol) を MeOH (1 L) と共に充填した。スラリーを脱ガスした。次に触媒溶液を窒素下で水素化装置に移した。3回の脱ガス後、エナミンアミドを200 psi水素ガス下、50 で13時間水素化した。HPLCで定量したアッセイ収率は93%であり、光学純度は94% eeであった。

【0156】

以下の手順で光学純度をさらに増進した。水素化反応後のメタノール溶液 (180 mLのMeOH中に18 g) を濃縮し、メチル t - ブチルエーテル (MTBE) (45 mL) に交換した。この溶液に H₃PO₄ 水溶液 (0.5 M, 95 mL) を加えた。層分離後、3NのNaOH (35 mL) を水層に添加し、次いでMTBE (180 mL + 100 mL) で抽出した。MTBE溶液を濃縮し、溶媒を高温トルエン (180 mL, 約75) に交換した。次に高温トルエン溶液を0 までゆっくりと放冷した (5 - 10時間)。濾過によって結晶を単離した (13 g, 収率72%, 98 - 99% ee); m.p. 114.1 - 115.7 。

【0157】

¹H - NMR (300 MHz, CD₃CN): 7.26 (m), 7.08 (m), 4.90 (s), 4.89 (s), 4.14 (m), 3.95 (m), 3.40 (m), 2.68 (m), 2.49 (m), 1.40 (bs)。

【0158】

化合物 2 - 5 はアミド結合回転異性体として存在する。注釈がなければ、炭素 - 13シグナルが十分に分解されないので多数派の回転異性体と少数派の回転異性体が一緒になっている。

10

20

30

40

50

【0159】

^{13}C -NMR (CD₃CN): 171.8, 157.4 (ddd, J_{CF} = 242.4, 9.2, 2.5 Hz), 152.2 (major), 151.8 (minor), 149.3 (ddd; J_{CF} = 246.7, 14.2, 12.9 Hz), 147.4 (ddd, J_{CF} = 241.2, 12.3, 3.7 Hz), 144.2 (q, J_{CF} = 38.8 Hz), 124.6 (ddd, J_{CF} = 18.5, 5.9, 4.0 Hz), 120.4 (dd, J_{CF} = 19.1, 6.2 Hz), 119.8 (q, J_{CF} = 268.9 Hz), 106.2 (dd, J_{CF} = 29.5, 20.9 Hz), 50.1, 44.8, 44.3 (minor), 43.2 (minor), 42.4, 41.6 (minor), 41.4, 39.6, 38.5 (minor), 36.9.

10

【0160】

結晶質遊離塩基は以下の手順でも単離できる:

(a) 水素化段階の完了した反応混合物に25 wt%のEcosorb C-941を充填する。混合物を窒素下に1時間攪拌し、次いで濾過する。ケーキを2 L/kgのメタノールで洗浄する。遊離塩基の回収率は約95%であり光学純度は約95% eeである。

(b) 遊離塩基のメタノール溶液を3.5 - 4.0 L/kgの容量(遊離塩基充填量基準)に濃縮し、次いで溶媒を最終容量3.0 L/kgまでのイソプロパノール(IPA)に交換する。

(c) スラリーを40 に加熱し、40 で1時間熟成し、次いで、2時間で25 に冷却する。

20

(d) ヘプタン(7 L/kg)を7時間で充填し、スラリーを22 - 25 で12時間攪拌する。濾過前の上清濃度は10 - 12 mg/gである。

(e) スラリーを濾過し、固体を30% IPA/ヘプタン(2 L/kg)で洗浄する。

(f) 固体を40 の真空オープンで乾燥する。

(g) 遊離塩基の光学純度は約99% eeである。

【0161】

(2R)-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-]ピラジン-7(8H)-イル-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-2-アミンリン酸二水素一水和物(リン酸シタグリプチン一水和物)

30

オーバーヘッド攪拌器、加熱マントルおよび熱電対を備えた250 mL容の丸底フラスコに、31.5 mLのイソプロパノール(IPA)、13.5 mLの水、15.0 g (36.9 mmol)の(2R)-4-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-]ピラジン-7(8H)-イル]-1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-2-アミン遊離塩基および4.25 g (36.9 mmol)の85%リン酸水溶液を充填した。混合物を75 に加熱した。低い温度では粘性の白色沈殿物が形成されたが、75 に達すると溶解した。溶液を68 に冷却し、この温度で2時間維持した。この熟成時間中に固体のスラリーベッドが形成された[溶液に0.5から5 wt%の小粒度(アルパインミル粉碎)の一水和物をシードできる]。次に、スラリーを4 /時の速度で21 に冷却し、一夜維持した。次に105 mLのIPAをスラリーに添加した。1時間後、スラリーを濾過し、45 mLのIPAで洗浄した後(他の結晶形態への転換を避けるために固体も水/IPA溶液で洗浄できる)、戸外のフリット上で固体を乾燥した。18.6 gの固体を回収した。HPLC面積パーセンテージ(HPLC条件は前出と同じ)によれば固体は99.8%を上回る純度であった。単離固体の粒度分布分析は、平均PSDが80ミクロン、180ミクロンが95%未満を示した。X-線粉末回折および熱重量分析は固体の結晶形態が一水和物であることを示した。

40

【実施例1】

【0162】

ヒトに対するDPP-4インヒビター(リン酸シタグリプチン)およびロサルタンカリ

50

ウム併用療法試験（高血圧およびブドウ糖／インスリンに対する効果）材料および方法：

前糖尿病のインスリン抵抗性状態の指標となる空腹時血漿ブドウ糖レベル低下、耐糖能低下または高血清インスリンを示すかまたはⅠⅠ型糖尿病の指標となる高血清ブドウ糖レベルを示す適当な人数のBMI 30の被験者に食事療法と身体活動増加を助言する。食事、身体活動および生活様式変化の標準化プログラムを含む2週間のプラセボ処理期間の後、患者を無作為に4つの治療グループに分け、各グループに、プラセボ、有効1日用量例えば100mgのリン酸シタグリブチン、有効1日用量例えば50mgのロサルタンカリウム、有効用量例えば50mgのロサルタンカリウムと有効用量例えば100mgのリン酸シタグリブチンとを投与する。ロサルタンカリウムはこれまで有効であると判断されていた1日1回以上の用法で投与する。リン酸シタグリブチンはこれまで有効であると判断されていた1日1回以上の用法で投与する。2つの化合物を合一剤形で投与してもよい。患者を6ヶ月間治療し、血圧に対する治療効果を判定するために血圧を定期的に測定する。血清ブドウ糖およびインスリンのレベルは初日（day 0）に測定し、次いで4から12週毎に測定し、最終投与後に測定する。

10

【0163】

有効な組合せは血圧を低下させ、インスリン感受性改善の指標となる血清インスリンレベルを改善し、および／または、空腹時ブドウ糖レベルを低下させる。

【実施例2】

【0164】

20

代謝症候群の非糖尿病齧歯類モデル：DPP-4インヒビター（リン酸シタグリブチン）およびロサルタンカリウムの併用療法の試験（血圧および血清インスリンに対する効果）

以下の実験は、代謝症候群の動物モデルの血圧を低下させる組成物の能力を証明する。この実験では血液インスリンレベルおよび血圧が高いが血清ブドウ糖レベルは正常範囲内の非糖尿病齧歯類モデルを使用する。

【0165】

材料および方法

全部の実験に初期体重175 - 199gの雄のスプレーグ・ドーリーラット（Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN）を使用する。食操作の前に全部のラットにPurina Rat Chow (no. 5012; St. Louis, MO)を給餌し水は任意に飲めるようにして12時間（0600 - 1800時）の明暗サイクル下に維持する。次に全カロリー60%をフルクトースとして与える規定食（TD78463; Harlan Teklad, Madison, WI）をラットに給餌する。フルクトース強化食を11日間継続し、その間にラットを血圧測定手順に馴化させる。環境温度は30に維持する。使用した装置は、手動スキャナー（モデル65-12, ETC, Inc., Woodland Hills, CA）、パルス増幅器（モデル59, ETC, Inc.）およびデュアルチャンネルレコーダー（モデル1202, Linear Intrs. Corp., Reno, Nevada）に接続した磁気動物ホルダーである。

30

40

【0166】

初期規定食期間の終了後、血圧を測定し、ラットを無作為に2グループに分ける。双方のグループにフルクトース強化食を続けるが、一方のグループにはリン酸シタグリブチン（例えば100mpk PO）およびロサルタンカリウムをガバージュし、他方のグループはビヒクルだけで同様に処置する。組合せまたはビヒクルの投与前および投与後に週1回ずつ血圧を測定する（8週間の処置）。双方に対する全体手順は同じである。0900時にラットを動物室から取り出して実験室に入れる。1300時に血圧を測定するまで水は任意に飲めるようにして静かな環境におく。外部予熱を行わないテール-カフ法を使用して収縮期血圧を測定する。収縮期血圧は意識のある状態で測定し、この技術で測定した値が直接動脈内カニューレ挿入によって得られた値と同じであることが判明した。最終血

50

圧測定は午前に組合せまたはピヒクルを最終投与した当日の午後に行った。試験ラットのほぼ半数から1300時に尾の静脈血を採取し(食物除去の4時間後)、遠心し、凍結し、その後に血漿ブドウ糖およびインスリンを検定する。血漿遊離脂肪酸濃度は市販キット(Waro Chemicals Inc., Richmond, VA)を使用するACS-ACOD法で酵素的に検定する。

【0167】

この実施例で使用した動物モデルは代謝症候群の多くの特徴を有している。フルクトース給餌ラットは血中ブドウ糖の増加を示さず、従ってこれは糖尿病モデルではない。しかしながら、これらのラットは血清インスリンの増加、トリグリセリドおよび遊離脂肪酸濃度の増加、血圧の上昇を示す。従ってこの動物モデルは代謝症候群の動物モデルである。

10

【0168】

有効な組成物は、代謝症候群に付随する一連の特徴的症狀を改善する。有効な組成物は、血中ブドウ糖レベルが正常である非糖尿病ラットモデルで代謝症候群の症状、すなわち、血圧、血中インスリン、遊離脂肪酸、体重およびトリグリセリドレベルのうちの少なくとも2つを改善する。

【0169】

さらに、BRS3 KOマウス(Ohki-Hamazakiら, Nature, 390:165(1997))および食事誘発肥満高血圧イヌ(Hallら, Am. J. Hypertension, 14:103S-115S(2001))のような動物モデルも使用できる。

20

【0170】

いくつかの特定実施態様に基づいて本発明を記載および例示したが、本発明の要旨および範囲を逸脱することなく手順およびプロトコルの様々な応用、変更、修正、交換、削除または追加が可能であることは当業者に理解されよう。例えば、上記に示した本発明の化合物処方 of いずれかで治療される哺乳動物の反応性の違い次第では本文中で上述した特定投薬量以外の有効投薬量を使用し得る。観察される具体的な薬理的応答は選択された特定の有効化合物に従属もしくは依存して、または、医薬担体が存在するか否かによって、または、配合物のタイプおよび使用される投与モード次第で様々であろうが、このような予測される結果のばらつきまたは違いは本発明の目的および実施に適合すると考えられる。従って、本発明は、特許請求の範囲によって定義され、特許請求の範囲は妥当な限り広義に解釈されるべきである。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 06/41233									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER USPC- 514/19 IPC (8): A61K 38/00 (2007.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 514/19 IPC (8): A61K 38/00 (2007.01)											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST (DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Google Scholar: renin, Inhibitor, DPP4 inhibitor, combination drug											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>US 2004/0259919 A1 (MAGNIN et al) 23 December 2004 (23.12.2004); para [0105]; [0119]; [0120]; [0142]; [0015]; [0116]; [0117]; [0002]</td> <td style="text-align: center;">1-11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Y</td> <td>US 6,699,871 B2 (EDMONDSON et al) 02 March 2004 (02.03.2004); Col 11, ln 55-67; Col 12, ln 1-2; Col 13, ln 64-67 to Col 14, ln 1-23; Col 37, ln 40; Col 6, ln 14-16; Col 6, ln 38-42; Col 6, ln 46-48; Col 6, ln 61-63; Col 7, ln 1; Col 2, ln 64-67 to Col 3, ln 1-2</td> <td style="text-align: center;">1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2004/0259919 A1 (MAGNIN et al) 23 December 2004 (23.12.2004); para [0105]; [0119]; [0120]; [0142]; [0015]; [0116]; [0117]; [0002]	1-11	Y	US 6,699,871 B2 (EDMONDSON et al) 02 March 2004 (02.03.2004); Col 11, ln 55-67; Col 12, ln 1-2; Col 13, ln 64-67 to Col 14, ln 1-23; Col 37, ln 40; Col 6, ln 14-16; Col 6, ln 38-42; Col 6, ln 46-48; Col 6, ln 61-63; Col 7, ln 1; Col 2, ln 64-67 to Col 3, ln 1-2	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 2004/0259919 A1 (MAGNIN et al) 23 December 2004 (23.12.2004); para [0105]; [0119]; [0120]; [0142]; [0015]; [0116]; [0117]; [0002]	1-11									
Y	US 6,699,871 B2 (EDMONDSON et al) 02 March 2004 (02.03.2004); Col 11, ln 55-67; Col 12, ln 1-2; Col 13, ln 64-67 to Col 14, ln 1-23; Col 37, ln 40; Col 6, ln 14-16; Col 6, ln 38-42; Col 6, ln 46-48; Col 6, ln 61-63; Col 7, ln 1; Col 2, ln 64-67 to Col 3, ln 1-2	1-11									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 31 May 2007 (31.05.2007)		Date of mailing of the international search report 07 AUG 2007									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774									

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	38/55	(2006.01)	A 6 1 K 37/64
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
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 3/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 ハセガワ, フイリツブ・エイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA14 BA23 DC40 MA02 NA14 ZA421 ZA451
 ZA591 ZA701 ZA811 ZC331 ZC351
 4C086 AA01 BC38 BC39 BC62 CB05 GA04 GA07 HA22 MA04 NA14
 ZA42 ZA45 ZA59 ZA70 ZA81 ZC33 ZC35