

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-104753

(P2016-104753A)

(43) 公開日 平成28年6月9日(2016.6.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 37/26	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	

審査請求 有 請求項の数 15 O L 外国語出願 (全 138 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-241499 (P2015-241499)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラード ASTRAZENECA AKTIEBO LAG スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(22) 出願日	平成27年12月10日 (2015.12.10)		
(62) 分割の表示	特願2012-513184 (P2012-513184) の分割	(71) 出願人	300022113 アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド AstraZeneca UK Limi ted イギリス国 ロンドン ダブリュー-2 6 ビーディー, キングダム・ストリート 2
原出願日	平成22年5月26日 (2010.5.26)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	61/181, 442		
(32) 優先日	平成21年5月27日 (2009.5.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

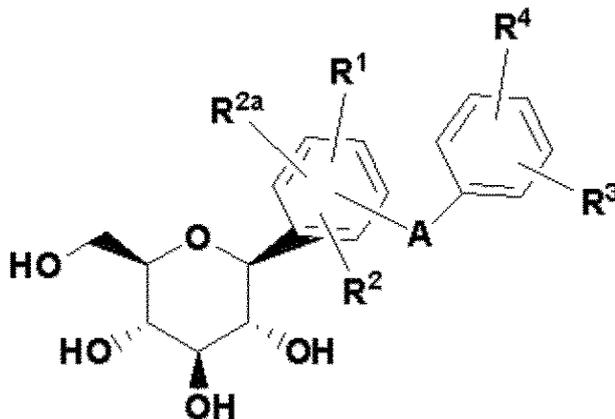
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 別の抗糖尿病薬を用いた先の治療に抵抗性を有する2型糖尿病患者をSGLT2阻害剤およびその組成物を用いて治療する方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 1つまたはそれ以上の経口および/または注射用抗糖尿病薬を用いて行われた治療レジメンが失敗に終わった2型糖尿病患者の治療方法。

【解決手段】 治療上の有効量の下記式で表されるSGLT2阻害剤を単独、別の1つの抗糖尿病薬および/または別の治療薬との組み合わせでかかる患者に投与する方法。ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-S-プロピレングリコール溶媒和物ならびに1つまたはそれ以上の糖尿病薬および/または別の治療薬を含む医薬組成物。



【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 つもしくはそれ以上の経口抗糖尿病薬および / または 1 つもしくはそれ以上の注射用抗糖尿病薬による治療を既に受け、該治療が失敗した 2 型糖尿病の哺乳類の患者の治療方法であって、治療上の有効量の SGLT2 阻害剤を治療が必要な該患者に投与することを特徴とする方法。

【請求項 2】

治療対象の患者が既にインスリンおよび / または 1 つもしくはそれ以上の抗糖尿病薬による治療を受けていた患者である請求項 1 で定義される方法。

【請求項 3】

該患者が既にメトホルミンおよび / またはチアゾリジンジオンおよび / またはインスリンによる治療を受けていた患者である請求項 1 で定義される方法。

【請求項 4】

該患者が 1 つもしくはそれ以上の経口抗糖尿病薬および / または 1 つもしくはそれ以上の注射用抗糖尿病薬と組み合わせて、SGLT2 阻害剤により治療される請求項 1 で定義される方法。

【請求項 5】

該 SGLT2 阻害剤が 1 日当たり約 0.5 から約 350 mg の範囲の量で投与される請求項 1 で定義される方法。

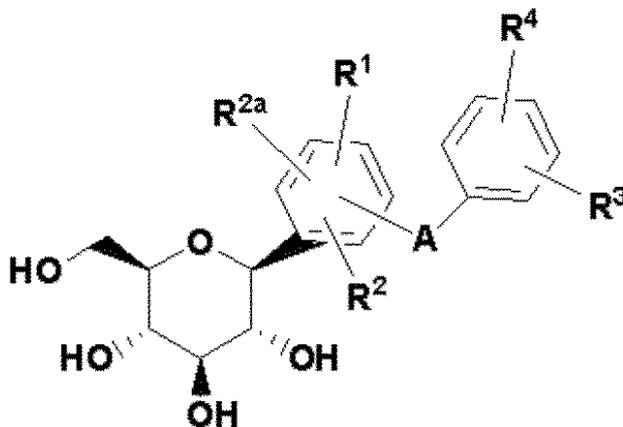
【請求項 6】

該患者が
 a) インスリン ; または
 b) インスリンおよびメトホルミン ; または
 c) インスリンおよびチアゾリジンジオン ; または
 d) インスリンおよびメトホルミンおよびチアゾリジンジオン
 と組み合わせて、SGLT2 阻害剤により治療される請求項 4 で定義される方法。

【請求項 7】

該 SGLT2 阻害剤が構造 :

【化 1】



[式中、

R^1 、 R^2 および R^{2a} は独立して水素、OH、 OR^5 、アルキル、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 SR^5 またはハロゲンであるか、 R^1 、 R^2 および R^{2a} の内の 2 つはそれらが結合した炭素と共に縮環した 5、6 または 7 員の炭素環またはヘテロシクリル (N、O、S、SO、および / または SO_2 である 1 から 4 個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい) を形成してもよく ;

R^3 および R^4 は独立して水素、OH、 OR^{5a} 、Oアリール、 OCH_2 アリール、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 COR^{6b} 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHCO_2R^{5d}$ 、 $-NHCO_2$ アリー

10

20

30

40

50

ル、アリール、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 、 $-SO_2$ アリール、または5、6もしくは7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)であるか、 R^3 および R^4 はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し；

R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} および R^{5i} は独立してアルキルであり；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、および R^{6d} は独立して水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、 R^6 および R^{6a} はそれらが結合した窒素と共に縮環した5、6または7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し；

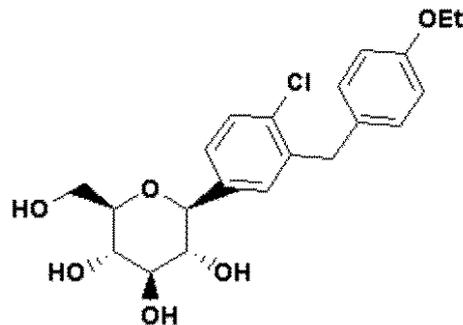
AはO、S、NH、または $(CH_2)_n$ (ここで、nは0-3である)である]を有するか、またはその医薬的に許容される塩、立体異性体もしくはプロドラッグであり；

ただし、Aが $(CH_2)_n$ (ここで、nは0、1、2、または3である)であるかAがOであり、 R^1 、 R^2 、および R^{2a} の少なくとも1つがOHまたは OR^5 である場合、 R^1 、 R^2 、および R^{2a} の少なくとも1つが CF_3 、 OCF_3 、または $OCHF_2$ であり、および/または R^3 および R^4 の少なくとも1つが CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $CH(OH)R^{6c}$ 、 COR^{6b} 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHCO_2R^{5d}$ 、 $-NHCO_2$ アリール、アリール、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ もしくは $-SO_2$ アリールである構造を有するか、あるいはその医薬的に許容される塩、全ての立体異性体、またはそのプロドラッグエステルもしくは溶媒和物である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

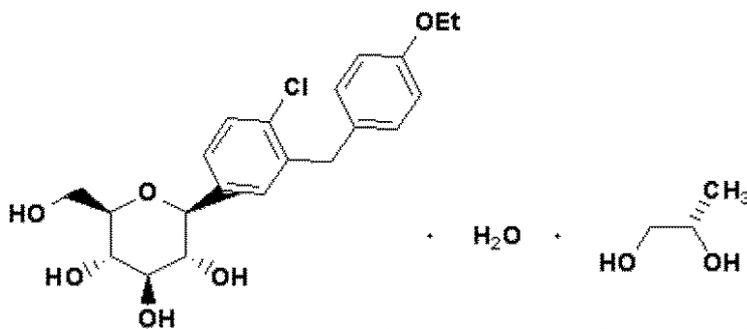
該SGLT2阻害剤が構造：

【化2】



(ダパグリフロジン)

または



(S-プロピレングリコール溶媒和物)

を有する請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

該 S G L T 2 阻害剤がダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S であって、
 (a) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリンと組み合わせて投与されるか；

(b) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリンおよび 1 日当たり約 5 0 0 から約 2 0 0 0 m g の投与量のメトホルミンと組み合わせて投与されるか；

(c) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリン、1 日当たり約 0 . 5 から約 7 5 m g の投与量のピオグリタゾン (Actos、Takeda Pharmaceuticals America、Inc.)、または 1 日当たり約 0 . 5 から約 2 5 m g の投与量のロシグリタゾン (Avandia、Glaxo - Wellcome) と組み合わせて投与されるか；あるいは

(d) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1 日当たり約 0 . 5 から約 2 0 0 m g の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリン、1 日当たり約 5 0 0 から約 2 0 0 0 m g の投与量のメトホルミン、および 1 日当たり約 0 . 5 から約 7 5 m g の投与量のピオグリタゾンもしくは 1 日当たり約 0 . 5 から 2 5 m g の投与量のロシグリタゾンと組み合わせて投与される、

請求項 6 で定義される方法。

【請求項 10】

該患者が 1 つまたはそれ以上の抗肥満薬で治療されている請求項 1 で定義される方法。

【請求項 11】

投与される該 S G L T 2 阻害剤が約 0 . 5 から約 3 5 0 m g の投与量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S であって、

別の 1 つの抗糖尿病薬および / または別の治療薬 (ここで、抗糖尿病薬はピグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、P P A R アゴニスト、P P A R アンタゴニストもしくはアゴニスト、P P A R / デュアルアゴニスト、1 1 - - H S D - 1 阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P 4) 阻害剤、S G L T 2 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、メグリチニド、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)、G L P - 1 受容体アゴニスト、および / または P T P - 1 B 阻害剤 (プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害剤) もしくはインスリン、グルコキナーゼ活性化薬、D G A T 阻害剤、C C R 2 アンタゴニストもしくは 1 1 - - H S D であるインスリン分泌促進剤もしくはインスリン増感剤であり；

別の治療薬は抗高脂血症薬もしくはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤、降圧薬もしくは血小板凝集抑制薬であるか、抗肥満薬であり、ならびに、ここで、別の治療薬は抗高脂血症薬、またはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤 (H M G - C o A 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、アスピリン、胆汁酸分泌促進剤、A C A T 阻害剤、L D L 受容体活性増強剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク (C E T P) 阻害剤、回腸 N a ⁺ / 胆汁酸共輸送体阻害剤、フィトエストロゲン、- ラクタム系コレステロール吸収阻害剤、H D L 増加薬、P P A R - アゴニストおよび / または F X R アゴニスト；L D L 代謝促進剤、例えばナトリウム - プロトン交換阻害剤、L D L 受容体誘導剤もしくはステロイド配糖体、抗酸化剤、または抗ホモシステイン薬、イソニアジド、H M G - C o A 合成酵素阻害剤、またはラノステロール脱メチル化酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、またはステロール調節エレメント結合タンパク質 - 1 (S R E B P - 1)) であるか；

別の薬剤は降圧薬 (ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬 (L - タイプおよび / または T - タイプ)、利尿薬、レニン阻害剤、A C E 阻害剤、A T - 1 受容体アンタゴニスト、E T 受容体アンタゴニスト、デュアル E T / A I I アンタゴニスト、中

10

20

30

40

50

性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤（デュアルNEP - ACE阻害剤）または硝酸塩）であるか；

別の治療薬は血小板凝集抑制薬（クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレルまたはアスピリンである）であるか；あるいは

別の治療薬は抗肥満薬（SGLT2阻害剤、 α -3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドパミン）再取込阻害剤、甲状腺ベータ化合物、食欲低下薬、NPYアンタゴニスト、レプチンアナログ、MC4アゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、または5-HT_{2c}受容体アゴニストもしくはカンナビノイド受容体アンタゴニスト）である）と組み合わせて投与される、請求項1で定義される方法。

【請求項12】

別の抗糖尿病薬がメトホルミン、グリブライド、インスリン、グリピジド、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、サクサグリブチン、ビルダグリブチン、シタグリブチンまたはエクセナチド（Byetta）であるか；あるいは

別の治療薬がアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、フルバスタチン、クロピドグレル、アスピリン、チクロピジンまたはプラスグレルであり、また別の治療薬がオルリスタット、シブトラミン、MCHR1アンタゴニスト、フェンテルミン、リモナバン、ベンズフェタミン、ジエチルプロピオン、メタンフェタミン、フェンジメトラジン、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、トピラメート、アキソキン、デクスアンフェタミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールから選択される抗肥満薬である請求項11で定義される方法。

【請求項13】

ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSが、

- a) メトホルミン；
- b) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン；
- c) インスリン；
- d) メトホルミンおよびインスリン；
- e) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびメトホルミン；
- f) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびインスリン；あるいは
- g) メトホルミン、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびインスリンと組み合わせて用いられる請求項11に記載の方法。

【請求項14】

該SGLT2阻害剤ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PDSが、1日当たり約0.5から約200mgの範囲の投与量において、医師の処方またはフィジシャンズデスクリファレンス（PDR）最新版に開示の投与量のインスリン、および/または1日当たり約500から約2000mgの範囲の投与量のメトホルミン、および/または1日当たり約0.5から約25mgの範囲の投与量のロシグリタゾン（Avandia、Glaxo-Wellcome）または1日当たり約0.5から約75mgの範囲の投与量のピオグリタゾン（Actos、Takeda Pharmaceuticals America、Inc.）と組み合わせて投与される請求項13で定義される方法。

【請求項15】

ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン - PGSおよびメトホルミンおよび/またはピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン、ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1つまたはそれ以上の経口および/または注射用抗糖尿病薬による治療に失敗した2型糖尿病患者の治療方法であって、SGLT2阻害剤を単独または別の1つの抗糖尿病薬および/または別の治療薬との組み合わせで用いる方法を提供し、かかる方法に用いる医薬組成物に関連する。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

高血糖は血糖値が上昇した状態であり、糖尿病の特徴である。血漿中のグルコースは通常腎臓の糸球体で濾過されるが、腎近位尿細管で積極的に再吸収される。ナトリウム依存性グルコース共輸送体 SGLT2 はこの部位での再取り込みにおける主要な輸送体と考えられる。SGLT 阻害剤フロリジンおよびそれに密接に関連するアナログは、糖尿病げっ歯類およびイヌにおいてこの再取り込みの過程を阻害し、低血糖の副作用を起こすことなく、グルコース排泄を促進することにより血漿中のグルコースレベルの正常化を引き起こす。ズッカー糖尿病ラットの SGLT2 阻害剤を用いた長期間（6ヶ月）の治療により、腎臓における検出可能な病変および血漿中の電解質不均衡を引き起こすことなく、糖血症 10 に対するインスリン応答およびインスリン感受性が改善され、これらの動物における神経障害および腎障害の発症が遅延されることが報告されている。糖尿病患者における SGLT2 の選択的阻害により、グルコースの尿中排泄を促進することにより血漿中のグルコース量が正常化され、それによりインスリン感受性が改善され、糖尿病合併症の発症が遅延されることが期待される。

【0003】

糖尿病の治療は重要な健康問題であり、幅広い療法が利用可能であるにもかかわらず、糖尿病の蔓延が続いている。2型糖尿病（T2DM）はインスリン抵抗性および膵細胞機能の低下により引き起こされる進行性の疾患である。インスリンは膵細胞により産生され、グルコースの細胞取り込みおよびクリアランスを仲介する。インスリン抵抗性はこのホルモンの作用に対する応答の欠如を特徴とし、循環血中からのグルコースの細胞によるクリアランスの低下および肝臓におけるグルコースの過剰な産生を招く。 20

【0004】

現在利用可能な2型糖尿病の治療方法は、血中グルコースを低下させるためにインスリンの作用または送達を増強するものである。しかしながら、これらの治療方法があるにもかかわらず、多くの患者において2型糖尿病がコントロールできない。米国全国健康・栄養調査（NHANES）IIIによると、現在の治療方法では2型糖尿病のわずか36%の患者しかA1C < 7.0%で定義される血糖コントロールを達成できていない。2型糖尿病を治療しようとする試みにおいて、複数の薬剤を用いた積極的な療法が処方されることがある。インスリンに加えての経口の薬剤の使用は、NHANES IIIからIIIにかけて約3から11%増加した。 30

【0005】

故に、2型糖尿病（T2DM）における高血糖の治療は、特に疾患が進行するにつれインスリンを必要とする患者において、大きな課題を残す。インスリンと経口抗糖尿病薬（OAD）の様々な組み合わせが近年研究され、これらのレジメンが用いられる患者が増加している（Poulsen, M.K. et al., "The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin in type 2 diabetic patients", *Diabetes Care*, 26 (12) : 3273 - 3279 (2003) ; Buse, J., "Combining insulin and oral agents", *Am. J. Med.*, 108 (Supp. 6a) : 23S - 32S (2000)）。特に体重の増加およびインスリン抵抗性の悪化によりインスリン応答経路が障害されるため、しばしば、これらの組み合わせの療法では長期間に亘る高血糖のコントロールにおける効果が見られなくなる。 40

【0006】

高血糖、体重増加、およびそれに続くインスリン抵抗性の上昇は、インスリン用量の至適化およびインスリンの効果を制限する重要な因子である（Holman, R.R. et al., "Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes", *N. Engl. J. Med.*, 357 (17) : 1716 - 1730 (2007)）。インスリン療法における体重増加は主に糖尿の減少によるものであり、糖血症の矯正に相関すると考えられる（Makimattila, S. et al., "Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus", *Diabetologia*, 42 (4) : 406 - 412 (1999)）。インスリンは単独またはOADと組み合わせられて用いられると 50

体重増加を加速する (Buse, J., 前記)。いくつかの場合、強力なインスリン療法により、カロリー過剰、高インスリン血症、脂質合成の亢進、体脂肪蓄積の亢進、インスリン抵抗性の上昇、細胞毒性、および高血糖のスパイラルを通し、脂質の過剰な蓄積および疾患合併症の進行が悪化することがある (Unger, R.H., "Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention", JAMA, 299 (10): 1185 - 1187 (2008))。一般的に用いられるOADの内、チアゾリジンジオン (TZD) およびスルホニル尿素は、血糖コントロールの改善による糖尿の消失に伴う体重増加への寄与が大きい。体重増加はメトホルミン (肝グルコース産生の抑制を通して作用する) またはインクレチン関連 DPP-4 阻害薬においては顕著ではない。全体として、体重増加または低血糖のリスクの上昇を伴わず、安全にインスリン依存的療法に加えて用いることにより目標血糖値の達成を補助することができる新たな薬剤に対する差し迫った必要性が存在する。

10

【0007】

高血糖症の治療への新しいアプローチは、腎臓におけるグルコース再吸収を行うグルコース輸送体を標的とすることに関連する (Kanai, Y. et al., "The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose", J. Clin. Invest., 93 (1): 397 - 404 (1994))。腎近位尿細管に存在するナトリウム - グルコース共輸送体 2 (SGLT2) を選択的に遮断する薬剤は、グルコースの再吸収を阻害し、尿中排泄によるグルコースの消失を誘起し得る (Brown, G.K., "Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency", J. Inherit. Metab. Dis., 23 (3): 237 - 246 (2000))。前臨床モデルにおいて、SGLT2 阻害がインスリンと独立して血糖値を低下させることが示されている (Han, S. et al., "dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats", Diabetes, 57 (6): 1723 - 1729 (2008); Katsuno, K. et al., "Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level", J. Pharmacol. Exp. Ther., 320 (1): 323 - 330 (2007))。

20

ダパグリフロジン (米国特許番号第6,515,117号に開示) は SGLT2 阻害による腎臓におけるナトリウム - グルコース再吸収の阻害剤であり、グルコースの尿中排泄を亢進する。この効果により、インスリン非依存的に血漿中のグルコースが低下する。

30

【0008】

ダパグリフロジンは現在、2型糖尿病治療のために臨床開発中である (Han, S. et al., supra; Meng, W. et al., "Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes", J. Med. Chem., 51 (5): 1145 - 1149 (2008))。ダパグリフロジンの第2 a 相および第2 b 相の試験により、T2DM患者に単独またはメトホルミンとの組み合わせで用いることが高血糖の軽減に効果的であることが示された (Komoroski, B. et al., "Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus", Clin. Pharmacol. Ther., 85 (5): 513 - 519 (2009); List, J.F. et al., "Dapagliflozin-induced glucosuria is accompanied by weight loss in type 2 diabetic patients", 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, June 6 - 10, 2008, Presentation No. 0461P)。

40

ダパグリフロジンはインスリンシグナリング経路を通して作用しないこと、およびインスリンシグナリングが正常に機能しない患者において血糖をコントロールすることに有効であることが分かっている。これは、2型糖尿病における極度のインスリン抵抗性、ならびに、例えば、インスリン受容体の突然変異によるインスリン抵抗性症候群にも適用される。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 9 】

【特許文献 1】米国特許第6,515,117号明細書

【非特許文献】

【 0 0 1 0 】

【非特許文献 1】Poulsen、M.K. et al., "The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin in type 2 diabetic patients", *Diabetes Care*, 26 (12) : 3273 - 3279 (2003)

【非特許文献 2】Buse, J., "Combining insulin and oral agents", *Am. J. Med.*, 108 (Suppl. 6a) : 23S - 32S (2000)

【非特許文献 3】Holman、R.R. et al., "Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes", *N. Engl. J. Med.*, 357 (17) : 1716 - 1730 (2007) 10

【非特許文献 4】Makimattila, S. et al., "Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus", *Diabetologia*, 42 (4) : 406 - 412 (1999)

【非特許文献 5】Unger, R.H., "Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention", *JAMA*, 299 (10) : 1185 - 1187 (2008)

【非特許文献 6】Kanai, Y. et al., "The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose", *J. Clin. Invest.*, 93 (1) : 397 - 404 (1994) 20

【非特許文献 7】Brown, G.K., "Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency", *J. Inherit. Metab. Dis.*, 23 (3) : 237 - 246 (2000)

【非特許文献 8】Han, S. et al., "dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats", *Diabetes*, 57 (6) : 1723 - 1729 (2008)

【非特許文献 9】Katsuno, K. et al., "Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320 (1) : 323 - 330 (2007)

【非特許文献 10】Han, S. et al., supra; Meng, W. et al., "Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes", *J. Med. Chem.*, 51 (5) : 1145 - 1149 (2008) 30

【非特許文献 11】Komorowski, B. et al., "Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 85 (5) : 513 - 519 (2009)

【非特許文献 12】List, J.F. et al., "Dapagliflozin-induced glucosuria is accompanied by weight loss in type 2 diabetic patients", 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, June 6 - 10, 2008, Presentation No. 0461P 40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明によると、1つまたはそれ以上の経口抗糖尿病薬および/または注射用糖尿病薬（インスリンを含んでもよい）を用いた先の治療が失敗した、ヒトの対象または患者を含む哺乳類の対象または患者における2型糖尿病を治療するための方法であって、治療が必要な哺乳類の対象または患者に治療上の有効量のSGLT2阻害剤を投与する段階を特徴とする方法が提供される。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施態様において、1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬を用いた治療が失敗し 50

たヒトの対象または患者を含む哺乳類の対象または患者における2型糖尿病を治療するための本発明の方法は、治療上の有効量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（別名ダパグリフロジンプロピレングリコール溶媒和物またはダパグリフロジン - P G S）を投与する段階を特徴とする。

【0013】

さらに本発明によると、開示されるいずれの方法において、該方法は、治療上の有効量の S G L T 2 阻害剤（ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S など）および少なくとも1つの医薬的に許容される担体、希釈剤、またはアジュバントを含む医薬組成物を哺乳類の対象または患者に投与する段階を特徴とする。例えば、本発明のいずれの方法において、該方法は、治療上の有効量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S、例えば1日当たり約1から約200mg、および少なくとも1つの医薬的に許容される担体、希釈剤、またはアジュバントを含む医薬組成物を哺乳類の対象または患者に投与することを特徴とする。

10

【0014】

本発明のいずれの方法において、例えば1日当たり約0.5から約350mgの S G L T 2 阻害剤（ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S など）は、1つまたはそれ以上の別の経口および/または注射用抗糖尿病薬と組み合わせて投与されてもよく、それらは本明細書中に記載される別の1つの S G L T 2 阻害剤および/または S G L T 2 阻害剤以外の1つもしくはそれ以上の抗糖尿病薬でもよく、インスリン、および/または別の1つまたはさらなる治療薬（抗肥満薬、抗高脂血症薬、アテローム動脈硬化症治療薬、降圧薬、および/または抗血栓薬もしくは血小板凝集抑制剤などの抗凝固薬でもよい）が含まれる。実施態様の1つにおいて、抗糖尿病薬（単数または複数）および/または別の治療薬（単数または複数）の治療上の有効量が投与される。

20

【0015】

本発明の方法の実施態様の1つ（ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤（単数または複数）ならびに抗糖尿病薬、および/または別の1つの治療薬（抗肥満薬、抗高脂血症薬、アテローム動脈硬化症の治療薬、降圧薬、および/または抗血栓薬もしくは血小板凝集抑制剤などの抗凝固薬が用いられる）において、別の抗糖尿病薬（ S G L T 2 阻害剤と組み合わせて用いられる）の投与量は、通常糖尿病治療で推奨される量の最低約20%から最高約100%である。

30

【0016】

本発明の実施態様の別の1つにおいて、該患者はダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤および1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬（ここで、該抗糖尿病薬は、メトホルミンといったピグアナイド、グリブリドもしくはグリピジドといったスルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、 P P A R アゴニスト、 P P A R / デュアルアゴニスト、 a P 2 阻害剤、 D P P 4 阻害剤、ロシグリタゾンもしくはピオグリタゾンといったインスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド - 1（ G L P - 1）受容体アゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、 D G A T 阻害剤、 C C R 2 アンタゴニスト、 11 - H S D（ヒドロキシステロイド脱水素酵素）、インスリン、メグリチニド、 P T P 1 B 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせから選択される）で治療される。

40

【0017】

実施態様の別の1つにおいて、本発明は、哺乳類、特にヒトにおける2型糖尿病の治療方法であって、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤を1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬（ここで、該抗糖尿病薬はメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、エクセナチド、クロルプロパミド、グリクラジド、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、 G I - 262570、イサグリタゾン、 J T T - 501、 N N - 2344、 L 895645、 Y M - 440、 R - 119702、 A J 9677、 レバグリニド、 ナテグリニド、 K A D 1129、 A R - H O 39242、 G W - 409544、 K R P 297、 A C 2993、 L Y 315902もしくは N V P - D

50

PP - 728A、または2つもしくはそれ以上のそれらの組み合わせから選択される)と組み合わせて投与する段階を特徴とする。

【0018】

本発明の方法の実施態様の別の1つにおいて、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S は、1日当たり約0.5から約200mgの範囲の投与量において、医師により処方される投与量もしくはフィジシャンズ デスク リファレンス (Physicians' Desk Reference (PDR)) 最新版に開示される投与量のインスリンおよび/または1日当たり約500から約2000mgの範囲の投与量のメトホルミンおよび/または1日当たり約0.5から約25mgの範囲の投与量のロシグリタゾン (AVANDIA (登録商標)、Glaxo - Wellcome) もしくは1日当たり約0.5から約75mgの範囲の投与量のピオグリタゾン (ACTOS (登録商標)、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) と組み合わせて投与される。

10

【0019】

本発明の方法の実施態様の別の1つにおいて

(a) 1日当たり約0.5から約200mgの投与量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S は、医師により処方される投与量またはPDRに記載される投与量のインスリンと組み合わせて投与されるか；

(b) 1日当たり約0.5から約200mgの投与量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S は、医師により処方される投与量またはPDRに記載される投与量のインスリン、および1日当たり約500から約2000mgの投与量のメトホルミンと組み合わせて投与されるか；

20

(c) 1日当たり約0.5から約200mgの投与量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S は、医師により処方される投与量またはPDRに記載される投与量のインスリン、および1日当たり約0.5から約75mgの投与量のピオグリタゾン (ACTOS (登録商標)、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) もしくは1日当たり約0.5から約25mgの投与量のロシグリタゾン (AVANDIA (登録商標)、Glaxo - Wellcome) と組み合わせて投与されるか；

(d) 1日当たり約0.5から約200mgの投与量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S は、医師により処方される投与量またはPDRに記載される投与量のインスリン、1日当たり約500から2000mgの投与量のメトホルミン、および1日当たり約0.5から約75mgの投与量のピオグリタゾンもしくは1日当たり約0.5から約25mgの投与量のロシグリタゾンと組み合わせて投与される。

30

【0020】

本発明の実施態様の別の1つは、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といったSGLT2阻害剤の哺乳類、特にヒトにおける2型糖尿病の治療薬の製造における使用である。

【0021】

本発明の実施態様の別の1つは、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といったSGLT2阻害剤ならびに1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬および/または1つまたはそれ以上の抗肥満薬の組み合わせの、2型糖尿病の治療薬の製造における使用である。該抗糖尿病薬および/または抗肥満薬は、該SGLT2阻害剤に先立って、後に、または同時に投与される。

40

【0022】

本発明の実施態様の別の1つは、本明細書中で定義されるように、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といったSGLT2阻害剤の2型糖尿病の治療薬の製造における使用であり、かかる治療は、哺乳類にSGLT2阻害剤ならびに抗糖尿病薬および/または抗肥満薬の組み合わせを、同時もしくは時間差で、いずれの順序で投与する段階を特徴とする。

【0023】

本発明の実施態様の別の1つは、本明細書中で定義されるように、ダパグリフロジンま

50

たはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤ならびに 1 つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の組み合わせの 2 型糖尿病の治療薬の製造における使用であり、ここで、該抗糖尿病薬は、ピグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、P P A R アゴニスト、P P A R / デュアルアゴニスト、a P 2 阻害剤、D P P 4 阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 受容体アゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、D G A T 阻害剤、C C R 2 アンタゴニスト、1 1 - - H S D、インスリン、メグリチニド、P T P 1 B 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、または 2 つもしくはそれ以上のそれらの組み合わせである。該抗糖尿病薬は、S G L T 2 阻害剤に先立って、後で、または同時に投与される。

【 0 0 2 4 】

本発明の実施態様の別の 1 つにおいて、本明細書中で定義されるように、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤の 2 型糖尿病の治療薬の製造における使用であり、かかる治療は、1 つまたはそれ以上の抗糖尿病薬との組み合わせを同時または時間差で、いずれの順序において哺乳類に投与する段階を特徴とし、ここで、該抗糖尿病薬は、ピグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、P P A R アゴニスト、P P A R / デュアルアゴニスト、a P 2 阻害剤、D P P 4 阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 受容体アゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、D G A T 阻害剤、C C R 2 アンタゴニスト、1 1 - - H S D、インスリン、メグリチニド、P T P 1 B 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤、または 2 つもしくはそれ以上のそれらの組み合わせから

10

20

【 0 0 2 5 】

本発明の実施態様の別の 1 つは、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤の別の 1 つまたはさらなる治療剤 (抗肥満薬、抗高脂血症薬、もしくはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤、即ち H M G - C o A 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、アスピリン、胆汁酸捕捉剤、A C A T 阻害剤、L D L 受容体活性の上昇剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク (C E T P) 阻害剤、回腸 N a + / 胆汁酸共輸送体阻害剤、フィトエストロゲン、ベータラクタム系コレステロール吸収阻害剤、H D L 上昇剤、P P A R - アゴニストおよび / または F X R アゴニスト ; L D L 代謝促進剤、例えばナトリウム - プロトン交換阻害剤、L D L 受容体誘導剤もしくはステロイド配糖体、抗酸化剤、または抗ホモシステイン薬、イソニアジド、H M G - C o A 合成酵素阻害剤、またはラノステロール脱メチル化酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、またはステロイド調節エレメント結合タンパク - I (S R E B P - 1) であるか ;

30

別の治療薬は降圧剤 (ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬 (L - タイプおよび / または T - タイプ))、利尿薬、レニン阻害剤、A C E 阻害剤、A T - 1 受容体アンタゴニスト、E T 受容体アンタゴニスト、デュアル E T / A I I アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ (N E P) 阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤 (デュアル N E P - A C E 阻害剤) または硝酸塩であるか ; あるいは

別の治療薬は、血小板凝集抑制剤 (クロピドグレルまたはチクロピジンまたはプラスゲレルまたはアスピリン) である) の組み合わせの使用である。

40

【 0 0 2 6 】

さらなる治療剤は S G L T 2 阻害剤に先立って、後で、または同時に投与される。

【 0 0 2 7 】

本発明の実施態様の別の 1 つは、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S といった S G L T 2 阻害剤および前記の別の 1 つまたはさらなる治療薬の 2 型糖尿病の治療薬の製造における使用である。

【 0 0 2 8 】

別のまたはさらなる治療薬は、S G L T 2 阻害剤に先立って、後で、または同時に投与される。

50

【0029】

SGLT2阻害剤および別のまたはさらなる治療薬（単数または複数）の組み合わせを用いる本発明の方法の実施態様の1つにおいて、該SGLT2阻害剤は別のまたはさらなる治療薬（単数または複数）に対する重量比が、約200：1から約0.1：1の範囲の量において用いられる。別の実施態様の1つにおいて、該SGLT2阻害剤は別のまたはさらなる治療薬（単数または複数）に対する重量比が、約100：1から約0.2：1の範囲の量において用いられる。

【0030】

本発明の実施態様の別の1つは、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSといったSGLT2阻害剤および1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の組み合わせの2型糖尿病の治療薬の製造における使用である（ここで、該抗糖尿病薬は、メトホルミン、グリブライド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロバミド、グリクラジド、サクサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、GI-262570、イサグリタゾン、JTT-501、エクセナチド、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レバグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902もしくはNVP-DPP-728A、または2つもしくはそれ以上のそれらの組み合わせから選択される）。該抗糖尿病薬は、SGLT2阻害剤に先立って、後で、または同時に投与される。

10

【0031】

本発明の実施態様の別の1つは、ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSといったSGLT2阻害剤とインスリン単独、メトホルミン単独、チアゾリジンジオン（ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなど）単独の組み合わせ、またはダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン - PGSおよびメトホルミンおよびインスリンの組み合わせ、またはダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン - PGSおよびインスリンおよびチアゾリジンジオンの組み合わせ、ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン - PGSおよびメトホルミンおよびチアゾリジンジオンの組み合わせ、またはダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン - PGSおよびインスリン、メトホルミンおよびチアゾリジンジオンの組み合わせ（ここで、該チアゾリジンジオンは好ましくはピオグリタゾンまたはロシグリタゾンである）の、本発明の方法における使用である。

20

【0032】

本発明の方法で用いられるSGLT2阻害剤は、以下で詳細に述べるように、C-アリアルグルコシド類（別名C-グルコシド類）またはO-アリアルグルコシド類（別名O-グルコシド類）でもよい。

30

【0033】

ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSといったSGLT2阻害剤および1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の組み合わせを用いる本発明の方法の実施態様の1つにおいて、SGLT2阻害剤は別の抗糖尿病薬に対する重量比が約200：1から約0.1：1の量において用いられる。実施態様の別の1つにおいて、SGLT2阻害剤は別の抗糖尿病薬に対する重量比が約100：1から約0.2：1の量において用いられる。

40

【0034】

本発明は2型糖尿病の治療薬の製造におけるSGLT2阻害剤の使用を提供する。実施態様の1つにおいて、本発明は、2型糖尿病の治療薬の製造におけるC-アリアルグルコシド類またはO-アリアルグルコシド類の使用および2型糖尿病の治療における1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の使用を提供する。例えば、本発明は、2型糖尿病の治療薬の製造におけるダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSの使用を提供する。上記のいずれの使用においても、該SGLT2阻害剤はその治療上の有効量において投与される。

【0035】

本発明は、2型糖尿病の治療薬としてのSGLT2阻害剤および1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の組み合わせを提供する。実施態様の1つにおいて、本発明は、2型糖尿病の

50

治療薬としてのC-アリアルグルコシド類またはO-アリアルグルコシド類および1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の組み合わせを提供する。例えば、本発明は、2型糖尿病の治療薬としてのダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-PGSおよび1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬の組み合わせを提供する。上記のいずれの使用においても、該SLGT2阻害剤はその治療上の有効量において投与される。

【発明を実施するための形態】

【0036】

用語「極度のインスリン抵抗性」、別名「重篤なインスリン抵抗性」は、本明細書中で用いられるように、50単位/日のインスリンに加え、経口のインスリン増感剤（チアゾリジンジオン、例えばピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよび/またはメトホルミンなど）による治療を受けているにもかかわらず、血糖コントロールが不適切であることを意味する。

10

【0037】

用語「治療上の有効量のSLGT2阻害剤」は、本明細書中で用いられるように、哺乳類の対象または患者において、医学的に許容されるレベル（ADAスタンダードにより決定される）に血糖値を低下させるSLGT2阻害剤の量または投与量を意味する。

【0038】

用語「ダパグリフロジン-PGS」は、本明細書中で用いられるように、ダパグリフロジンプロピレングリコール溶媒和物またはダパグリフロジンプロピレングリコール水和物を意味し、ダパグリフロジンプロピレングリコールの(S)体および(R)体を包含する。

20

【0039】

用語「低血糖」は、本明細書中で用いられるように、血糖値が60mg/デシリットル(dL)を下回ることを意味する。

【0040】

用語「糖尿病」は、本明細書中で用いられるように、2型（またはII型）糖尿病またはインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)を意味し（ここで、患者は食事性または運動性の不十分な血糖コントロール($HbA_{1c} < 7\%$)を呈する）、高血糖を包含し、極度のインスリン抵抗性を包含し得る。

【0041】

用語「高血糖」は、本明細書中で用いられるように、血糖値が180mg/デシリットル(dL)を上回ることを意味する。

30

【0042】

1つまたはそれ以上の経口抗糖尿病薬および/または注射用抗糖尿病薬を用いた治療に「失敗した」は、かかる治療により $HbA_{1c} < 7.0\%$ で定義される血糖コントロールが達成できなかった2型糖尿病患者を意味する。

【0043】

用語「医薬的に許容される担体」は、本明細書中で用いられるように、無毒、不活性な固体、半固体もしくは液体の増量剤、希釈剤、封入材料またはいずれのタイプの製剤補助剤を意味する。医薬的に許容される担体として用いられ得る材料の例は、糖類、例えば乳糖、グルコースおよびスクロース；デンプン類、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバターおよび坐剤用ワックス；油脂、例えばピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール類、例えばプロピレングリコール；エステル類、例えばオレイン酸エチルおよびラウリル酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張生理食塩水；リンガー液；エチルアルコール；およびリン酸緩衝溶液、ならびに別の無毒な適合性の滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム；着色料；放出剤；コーティング剤；甘味料；香料；および芳香

40

50

剤；保存剤；および抗酸化剤である。

【0044】

本発明は、SGLT2阻害剤（好ましくはダバグリフロジンまたはダバグリフロジン - PGS）を単独または1つもしくはそれ以上の抗糖尿病薬（メトホルミンおよびチアゾリジンジオンなど）、および/または1つまたはそれ以上の治療薬（抗肥満薬など）との組み合わせで含み、以下に述べるように、1つまたはそれ以上の無毒な医薬的に許容される担体、希釈剤、またはアジュバントとともに製剤化される医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、固体または液体の経口投与のための製剤、非経口の注射のための製剤または直腸投与のための製剤に製剤化されてもよい。適切な水性または非水性の担体、希釈剤、溶媒または媒体の例は、例えば、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、適切なそれらの混合物、植物油（オリーブ油など）および注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）である。例えば、レシチンのコーティングの使用により、分散系の場合は必要な粒子径の維持により、および界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。

10

【0045】

これらの組成物はまた、アジュバント（保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤など）を含んでいてもよい。微生物の活動の阻害は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより確保することができる。等張剤、例えば、糖類、塩化ナトリウムなどを含むことが望ましいこともある。注射用医薬剤形の持続的吸収は、吸収遅延剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどを用いることにより行うことができる。

20

【0046】

哺乳類の対象または患者の治療のための本発明の方法の実行において、該SGLT2阻害剤単独または1つもしくはそれ以上の別の抗糖尿病薬および/または1つもしくはそれ以上の別の治療薬は、治療が必要な哺乳類の対象または患者に、糖尿病（血糖値が上昇した状態）の治療に用いられるのと同様の高い量であるが、低血糖を起こす量よりは少ない量において投与されてもよい。1日当たりの投与量は哺乳類の該対象または該患者、用いられる特定のSGLT2阻害剤および別の抗糖尿病薬に応じて調整される。2型糖尿病およびおそらくは極度のインスリン抵抗性の治療の成功が達成されれば、投与量を減らしてもよい。実施態様の1つにおいて、該SGLT2阻害剤は、哺乳類の対象または患者に、糖尿病（血糖値が上昇した状態）の治療に十分であり低血糖を起こす量よりは少ない量において投与される。例えば、実施態様の1つにおいて、該SGLT2阻害剤は、1日当たり約1mgから約1000mgの投与量において経口投与される。実施態様の別の1つにおいて、該SGLT2阻害剤は、1日当たり約0.5mgから約350mgの投与量において経口投与される。他の実施態様において、該SGLT2阻害剤は、1日当たり約1から約200mg、または1日あたり約2.5mgから約75mgの投与量において経口投与される。実施態様の別の1つにおいて、該SGLT2阻害剤は、1日当たり約5mgから約50mgの投与量において経口投与される。記載される全ての投与量は、単回投与、または、例えば1日あたり1から4回の個別の投与により投与されてもよい。

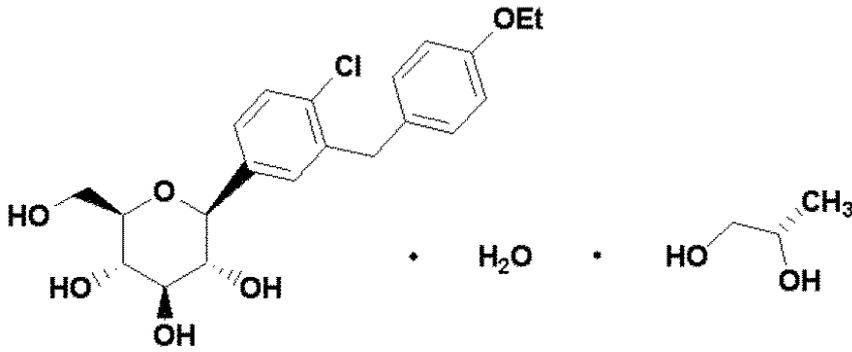
30

【0047】

実施態様の1つにおいて、本発明の方法はSGLT2阻害剤ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物（ダバグリフロジン - PGSまたはダバ - PGSと表記、米国出願番号第11/765,481号（US 2008/0004336 A1として刊行）に開示され、引用によりその全体を目的に応じて本明細書中に取り込む）を投与する段階を特徴とする。ダバ - PGSは（S）体または（R）体でもよい。ダバ - PGSの（S）体を化合物Iとして下に示す：

40

【化1】



10

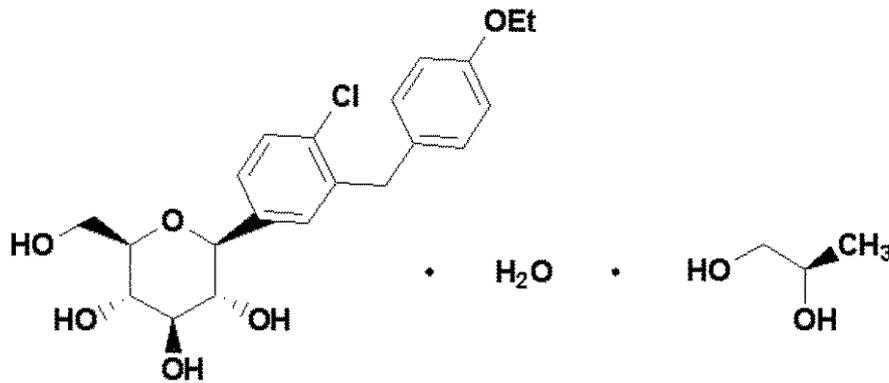
ダバグリフロジンPGS

化合物I

【0048】

ダバ-PGSの(R)体を化合物IAとして下に示す：

【化2】



20

化合物IA

30

【0049】

ダバ-PGSの結晶構造は、1つまたはそれ以上の下記の項目により特徴付けられる：

a) 単位格子パラメーターは下記とほぼ同様である：

格子定数：

a = 11.2688 (8) オングストローム

b = 4.8093 (3) オングストローム

c = 46.723 (3) オングストローム

= 90度

= 90度

= 90度

40

空間群 = P 2 1 2 1 2 1

分子/非対称単位 = 1

ここで、該結晶構造の測定は室温で行われ、米国仮出願番号第60/817,118号、表4および米国非仮出願番号第11/765,481号 (US 2008/0004336 A1) に記載されているように、主に分率座標により特徴付けを行った。

b) 室温において、 3.8 ± 0.1 、 7.6 ± 0.1 、 8.1 ± 0.1 、 8.7 ± 0.1 、 15.2 ± 0.1 、 $15.7.4 \pm 0.1$ 、 17.1 ± 0.1 、 18.9 ± 0.1 および 20.1 ± 0.1 からなる群より選択される2値 (Cu K α = 1.5418 オングストローム) を含む粉末X線結晶回折パターン；

50

c) 400 MHz 分光計で TMS を 0 とした相対的比較により決定した固体 ^{13}C NMR スペクトルにおける、16.2、17.6、39.3、60.9、63.3、69.8、76.9、78.7、79.4、113.8、123.6、129.3、130.5、132.0、135.7、139.1 および 158.0 ppm とほぼ同様のピーク；

d) 約 50 から 78 の、または米国仮出願番号第 60/817,118 号、図 7 および米国非仮出願番号第 11/765,481 号 (US 2008/0004336 A1) に示されるような吸熱ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラム；

e) 室温から約 240 の間で約 18.7% である、または米国仮出願番号第 60/817,118 号、図 5 および米国非仮出願番号第 11/765,481 号 (US 2008/0004336 A1) に示されるような重量損失を有する熱重量測定曲線；または

f) 米国仮出願番号第 60/817,118 号、表 1 A および米国非仮出願番号第 11/765,481 号 (US 2008/0004336 A1) に示されるのとほぼ同様のピーク位置を有するプロトン NMR を有すること。

【0050】

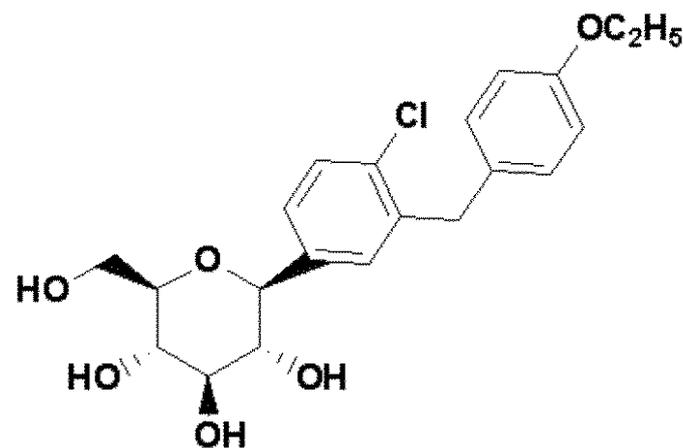
本発明による使用に適した SGLT2 阻害剤には、C-アリアルグルコシド類および O-アリアルグルコシド類が含まれる。

【0051】

本発明の方法に有用な C-アリアルグルコシド類 (別名 C-グルコシド類) の SGLT2 阻害剤の例は、例えば、限定されないが：

1) 米国特許番号第 6,515,117 号および PCT/US03/15591 に開示される C-アリアルグルコシド類 (引用によりその全体を目的に応じて本明細書中に取り込む)。実施態様の 1 つにおいて、該 C-アリアルグルコシド類はダバグリフロジンまたは (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (4-クロロ - 3 - (4-エトキシベンジル)フェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、化合物 II として下に示される化合物：

【化 3】



ダバグリフロジン
化合物 II

である。実施態様の別の 1 つにおいて、該 C-アリアルグルコシド類はダバグリフロジンのテトラアセテートアナログまたは (2R, 3R, 4R, 5S, 6S) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (4-クロロ - 3 - (4-エトキシベンジル)フェニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートであり、これらもまた米国特許番号第 6,515,117 号および PCT/US03/15591 に開示され、下に化合物 II A として示す：

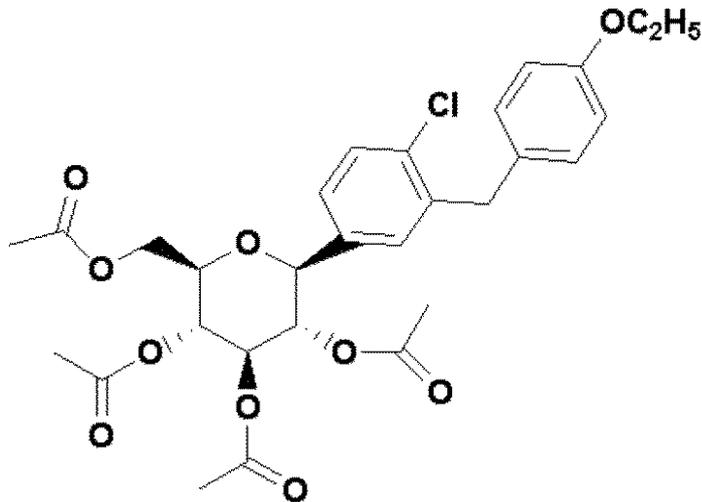
10

20

30

40

【化4】



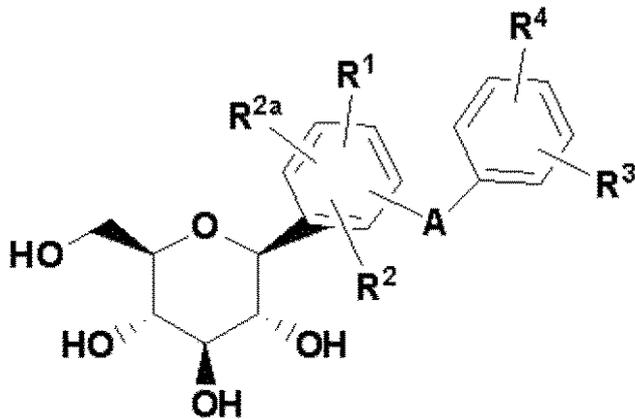
化合物 IIA

10

2) 米国特許番号第6,414,126号およびPCT/US00/27187(これらの開示を目的に応じて引用によりその全体をここに取り込む)に開示されるC-アリアルグルコシド類、またはその医薬的に許容される塩。式(III)：

20

【化5】



化合物 III

30

[式中、

R^1 、 R^2 および R^{2a} は独立して水素、OH、 OR^5 、アルキル、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 SR^{5i} またはハロゲンであるか、 R^1 、 R^2 および R^{2a} の内の2つはそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成してもよく；

40

R^3 および R^4 は独立して水素、OH、 OR^{5a} 、Oアリアル、 OCH_2 アリアル、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NH SO_2R^{5d}$ 、 $-NH SO_2$ アリアル、アリアル、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 、 $-SO_2$ アリアル、または5、6もしくは7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)であるか、 R^3 および R^4 はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O

50

、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し;

R⁵、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、R^{5h}およびR⁵ⁱは独立してアルキルであり;

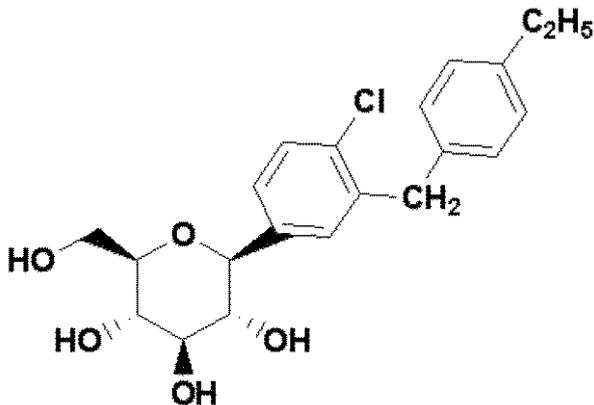
R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}およびR^{6d}は独立して水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、R⁶およびR^{6a}はそれらが結合した窒素と共に縮環した5、6または7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を含んでいてもよい)を形成し;

AはO、S、NH、または(CH₂)_n(ここで、nは0-3である)、その医薬的に許容される塩ならびに全ての立体異性体、および全てのプロドラッグエステルであり、ただし、Aが(CH₂)_n(ここで、nは0、1、2、または3である)であるかAがOであり、R¹、R²、およびR^{2a}の少なくとも1つがOHまたはOR⁵であるとき、R¹、R²、およびR^{2a}の少なくとも1つはCF₃、OCF₃、もしくはOCHF₂および/またはR³およびR⁴の少なくとも1つはCF₃、-OCHF₂、-OCF₃、CH(OR^{5h})R^{6d}、CH(OH)R^{6c}、COR^{6b}、-CN、-CO₂R^{5b}、-NH₂、-NHCO₂R^{5c}、-NH₂SO₂R^{5d}、-NH₂SO₂アリール、アリール、-SR^{5e}、-SOR^{5f}、-SO₂R^{5g}もしくは-SO₂アリールである]

の化合物も含まれる。

実施態様の別の1つにおいて、該化合物は、米国特許出願番号第11/233,617号およびUS 2006/0063722に開示される(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-クロロ-3-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールであり、以下の化合物III Aとして示される:

【化6】



(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-クロロ-3-(4-エチルベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオール

化合物 IIIA

3) PCT/US02/11066、US 2003/0064935、および米国特許番号第6,774,112号に開示される、D-またはL-アミノ酸の結晶性錯体であるC-アリールグルコシド類(該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。該C-アリールグルコシド類は式IV:

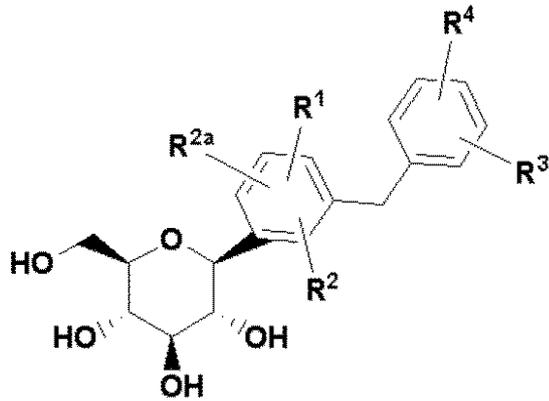
10

20

30

40

【化7】



式IV

[式中、

R^1 、 R^2 および R^{2a} は独立して水素、OH、 OR^5 、アルキル、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SR^{5a}$ またはハロゲンであり；

R^3 および R^4 は独立して水素、OH、 OR^{5b} 、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-CO_2R^{5c}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5d})R^{6d}$ 、 $-CN$ 、 $-NHCO_2R^{5e}$ 、 $-NH_2SO_2R^{5f}$ 、 $-NH_2SO_2$ アリール、 $-SR^{5g}$ 、 $-SOR^{5h}$ 、 $-SO_2R^{5f}$ 、または5、6もしくは7員のヘテロシクリル（N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい）であるか、 R^3 および R^4 はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル（N、O、S、SO、 SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい）を形成し；

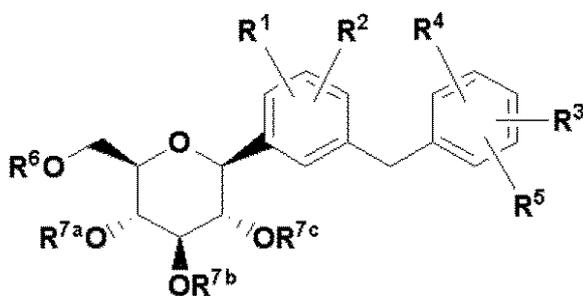
R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} および R^{5i} は独立してアルキルであり；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は独立して水素、アルキル、アリール、アルキルアリールまたはシクロアルキルであるか、 R^6 および R^{6a} はそれらが結合した窒素と共に縮環した5、6または7員のヘテロシクリル（N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい）を形成する] の結晶性D-またはL-アミノ酸錯体（肥満に治療に有用であるとして開示された）を含む。

実施態様の1つにおいて、該結晶性アミノ酸錯体は、L-プロリン、L-フェニルアラニン、およびD-フェニルアラニン錯体（ここで、 R^{2a} 、 R^2 、および R^4 は水素であり、 R^1 は4-C1であり、 R^3 は4-C₂H₅または4-OC₂H₅である）を含む。

4) 式V：

【化8】



式V

10

20

30

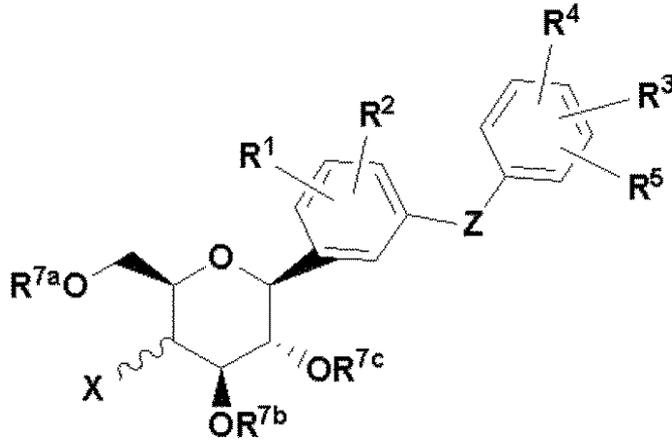
40

50

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} および R^{7c} はUS 2005/0209166と同義である)のグルコピラノシル-置換ベンゼン誘導体またはその医薬的に許容される塩(US 2005/0209166に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

5)式VI:

【化9】



10

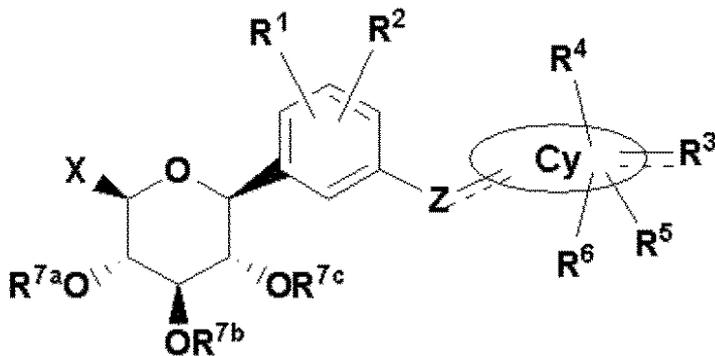
式VI

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 X および Z はUS 2006/0074031と同義である)のD-ピラノシル-置換フェニル化合物またはその医薬的に許容される塩(US 2006/0074031に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

6)式VII:

【化10】



30

式VII

40

(式中、

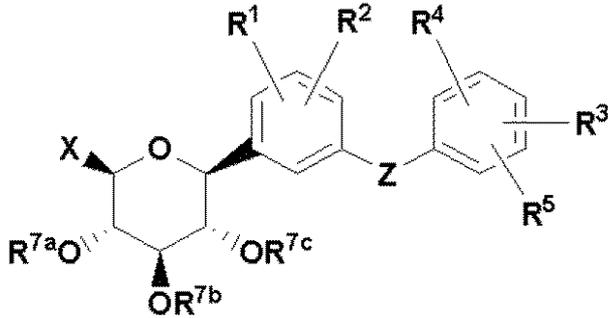
【化11】

— — —

は単結合または二重結合を表し、 Cy 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 X および Z はUS 2006/0035841と同義である)のD-キシロピラノシル-置換化合物またはその医薬的に許容される塩(US 2006/0035841に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

7)式VIII:

【化 1 2】

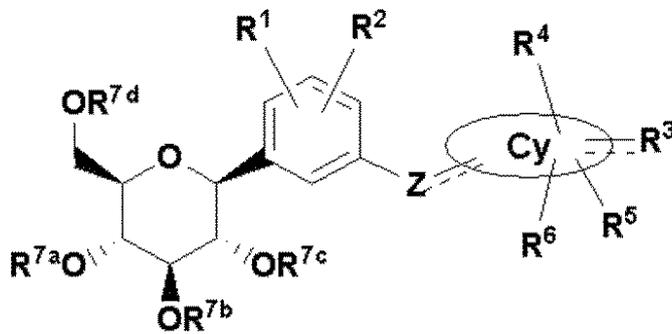


式 VIII

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 X および Z はUS 2006/0009400と同義である)のD-キシロピラノシル-置換フェニル化合物またはその医薬的に許容される塩(US 2006/0009400に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

8) 式 I X

【化 1 3】



式 IX

(式中、

【化 1 4】

は単結合または二重結合を表し、 Cy 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} または Z はUS 2006/0025349と同義である)のD-グルコピラノシル-フェニル-置換化合物またはその医薬的に許容される塩(US 2006/0025349に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

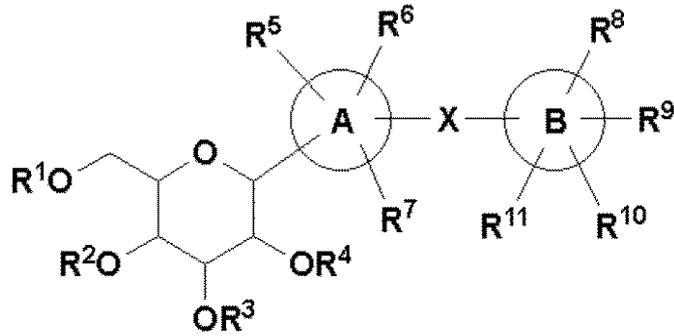
9) 式 X

10

20

30

【化 1 5】



10

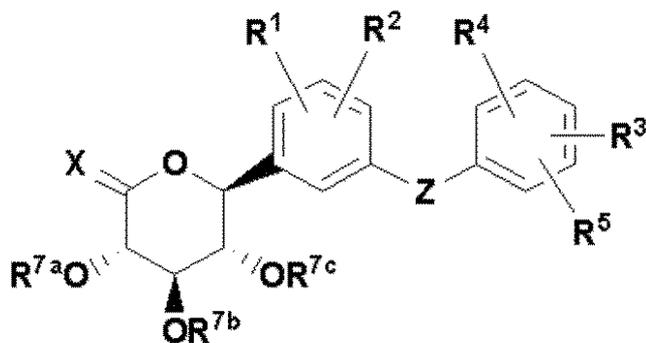
式 X

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X 、 A および B はUS 2006/0122126と同義である)のC-グリコシド誘導体またはその医薬的に許容される塩(US 2006/0122126に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

10) 式 X I :

【化 1 6】

20



30

式 XI

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 X および Z はUS 2006/0019948と同義である)のD-キシロピラノシル-置換フェニル化合物またはその医薬的に許容される塩(US 2006/0019948に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

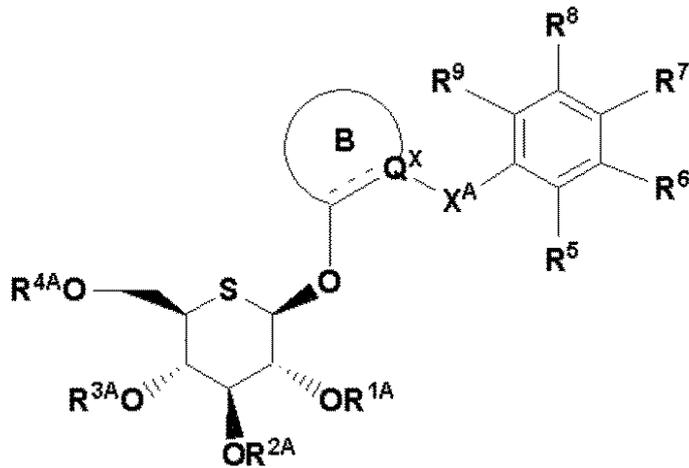
【0052】

本発明の方法に有用なO-グルコシド類のSGLT2阻害剤の例は、限定されないが、以下である：

1) 式 X I I

40

【化 17】



10

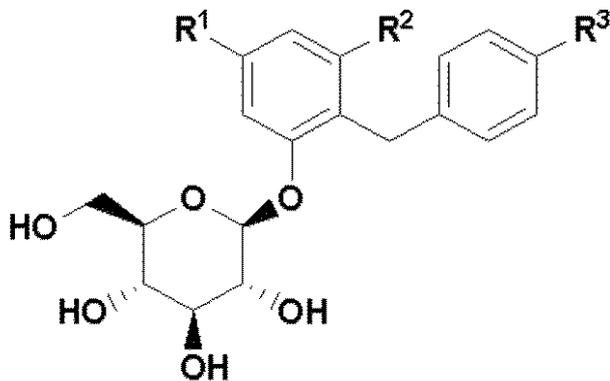
式 XII

(式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Q^x 、 X^A および B は US 2006/0194809 と同義である) の 5 - チオ - - D - グルコピラノシド化合物またはその医薬的に許容される塩 (US 2006/0194809 に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

20

2) 式 X I I I

【化 18】



30

式 XIII

[式中、

R^1 は水素、ヒドロキシル、適宜置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルバモイル、適宜置換されていてもよい低級アルキル、適宜置換されていてもよい低級アルコキシ、または適宜置換されていてもよい環状アミノを表し；

40

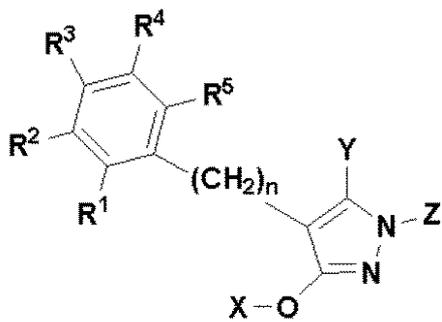
R^2 は水素または低級アルキルを表し；

R^3 は適宜置換されていてもよいアリール、適宜置換されていてもよいシクロアルキル、適宜置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環基、または適宜置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基を表す]

のグルコピラニルオキシベンゼン誘導体、その医薬的に許容される塩またはプロドラッグ (WO 03/01180 に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

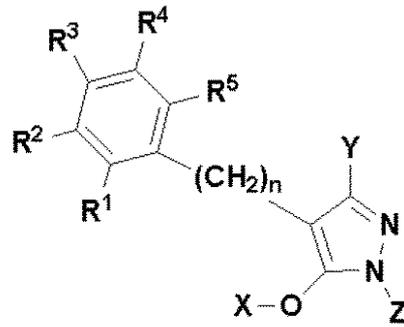
3) 式 X I V または X V :

【化 19】



式 XIV

または



式 XV

10

〔式中、

Xは -D-グルコピラノシル基を表し（ここで、1つまたはそれ以上のヒドロキシル基はアシル化されていてもよい）；

Yは低級アルキル基またはペルフルオロ低級アルキル基を表し；

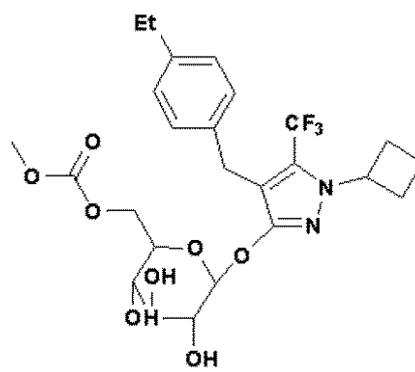
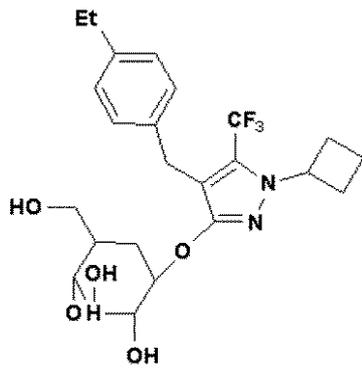
Zは、置換基（単数または複数）を有していてもよい環状アルキル基、置換基（単数または複数）を有していてもよい環状不飽和アルキル基、置換基（単数または複数）を有していてもよい環状アルキル基を有する低級アルキル基、または置換基（単数または複数）を有していてもよい環状不飽和アルキル基を有する低級アルキル基を表し；

20

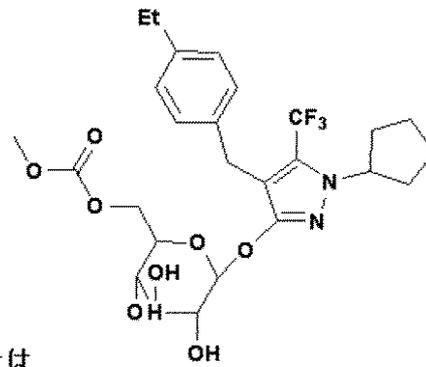
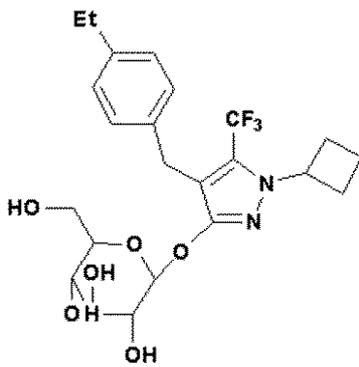
R¹からR⁵は、同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、ペルフルオロ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ペルフルオロアルコキシ基、低級アルキルチオ基、ペルフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン基、低級アルカノイル基、アルケニル基、環状アルケニル基、アルキニル基、置換基（単数または複数）を有していてもよいフェニル基、または低級アルコキシカルボニル基であり；nは0から3の整数である〕

のピラゾール誘導体（以下の化合物）：

【化 2 0】



10



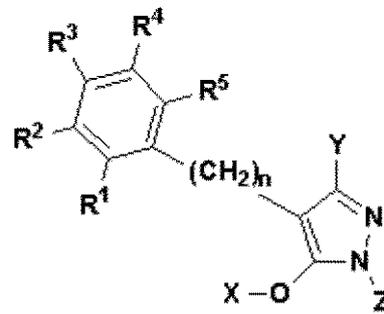
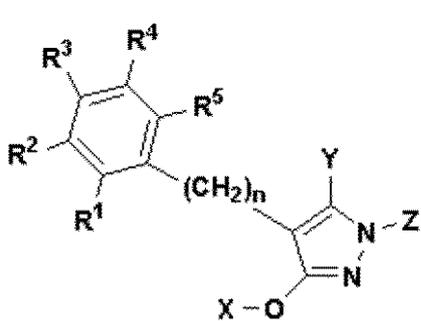
20

, または

を含む) またはその医薬的に許容される塩 (米国特許番号第6,908,905に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

4) 式 XVI または XVII :

【化 2 1】



, または

式 XVI

式 XVII

30

40

[式中、

X は -D- グルコピラノシル基 (1つまたはそれ以上のヒドロキシル基がアシル化されていてもよい) または -D- グルクロニル基 (1つまたはそれ以上のヒドロキシル基がアシル化されていてもよく、カルボキシル基がエステル化されていてもよい) を表し ;

Y は低級アルキル基またはペルフルオロ低級アルキル基を表し ;

Z は水素原子、低級アルキル基、ペルフルオロ低級アルキル基、アラルキル基またはフェニル基を表し ;

R¹、R²、R⁴ および R⁵ は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低

50

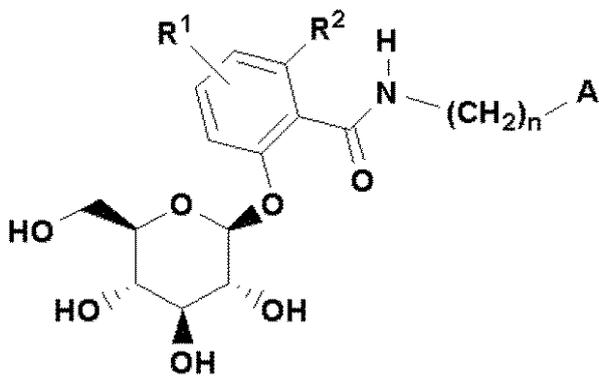
級アルキル基、ペルフルオロ基、低級アルコキシ基、フルオロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ペルフルオロ低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン基、低級アルカノイル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を表し； n は0から3の整数を表し、

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 の少なくとも1つは、1から6個の炭素原子を有する低級アルキル基、1から6個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を表し； R^3 は1から6個の炭素原子を有する低級アルキル基、1から6個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基を表す]

のピラゾール化合物またはその医薬的に許容される塩（米国特許番号第6,815,428号に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む）。

5) 式XVIIII :

【化22】



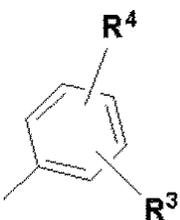
式 XVIII

[式中、

n は0、1または2であり；

Aは

【化23】



またはヘテロアリアル（置換基 R^3 および R^4 を有し、N、O、S、SO、および/または SO_2 から選択され得る1から4個のヘテロ原子を環に含んでもよい）であり；

R^1 は水素、 OR^5 、低級アルキル、アリアル、アリアルアルキル、 $NHCO R^5$ 、 $N R^6 R^6 a$ 、またはハロゲンから選択され；

R^2 は水素、OH、 $OR^5 a$ 、または低級アルキルから選択され；

R^3 および R^4 は同一または異なって独立して水素、OH、 $OR^5 b$ 、Oアリアル、 OCH_2 アリアル、低級アルキル、シクロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、 CF_3 、 $-SCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2 R^5 c$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CONR^6 b$ 、 $R^6 c$ 、 $-NR^6 d R^6 e$ 、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-NHCO R^5 d$ 、 $-NH SO_2 R^5 e$ 、 $-NH SO_2$ アリアル、 $-SR^5 f$ 、 $-SOR^5 g$ 、 $-SO_2 R^5 h$ 、 $-SO_2$ アリアル、 $-OCH_2 CO_2 R^5 i$ 、 $-OCH_2 CO_2 H$ 、 $-OCH_2 CONR^6 f R^6 g$ 、 $-OCH_2 CH_2 NR^6 h R^6 i$ 、または5、6または7員のヘテロシクリル（N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環

10

20

30

40

50

に含んでいてもよい)から選択されるか、 R^3 および R^4 はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し;

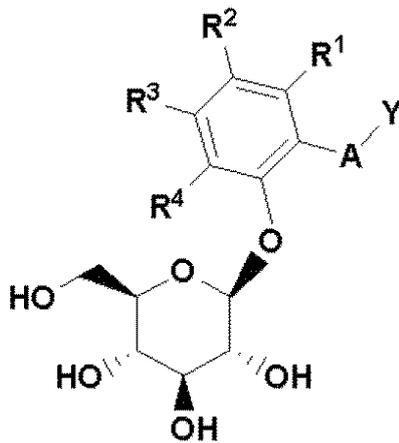
R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、および R^{5i} は独立して低級アルキルであり;

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 、および R^{6i} は同一または異なって独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシクロアルキルから選択される]

のO-グルコシル化ベンズアミド化合物またはその医薬的に許容される塩(米国特許番号第6,555,519号に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

6)式XIX:

【化24】

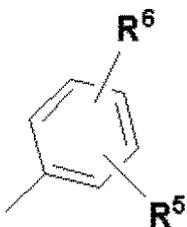


式XIX

[式中、

Yが

【化25】



またはヘテロアリーのとき;

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は同一または異なって独立して水素、OH、 OR^7 、低級アルキル、またはハロゲンから選択されるか、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の内の2つはそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成し;

R^5 および R^6 は同一または異なって独立して水素、OH、 OR^{7a} 、-Oアリール、-OCH₂アリール、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、CF₃、アリールアルケニル、-OCHF₂、-OCF₃、ハロゲン、-CN、-CO₂R^{7b}、-CO₂H、COR^{8f}、CHOHR^{8g}、CH(OR^{7h})R^{8h}、-CONR^{8a}、-NHCOR^{7c}、-NHCO₂R^{7d}、-NHCO₂アリール、-SR^{7e}、-SOR^{7f}、-SO₂R^{7g}、-SO₂アリール、-OCH₂CO₂R⁷ⁱ、-OCH₂CO₂H、-OCH₂CONR^{8b}R^{8c}、-OCH₂CH₂NR^{8d}R^{8e}、また

10

20

30

40

50

は5、6もしくは7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を環に含んでもよい)から選択されるか、R⁵およびR⁶はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を環に含んでもよい)を形成し;

R⁷、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、R^{7f}、R^{7g}、R^{7h}、およびR⁷ⁱは独立して低級アルキルであり;

R⁸、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}、R^{8f}、R^{8g}、およびR^{8h}は同一または異なって独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルから選択されるか、それらが結合した窒素と共に縮環した5、6または7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を環に含んでもよい)を形成し;

AはO(CH₂)_m、S、NH(CH₂)_m、または(CH₂)_nである(ここで、nは0-3であり、mは0-2である)]

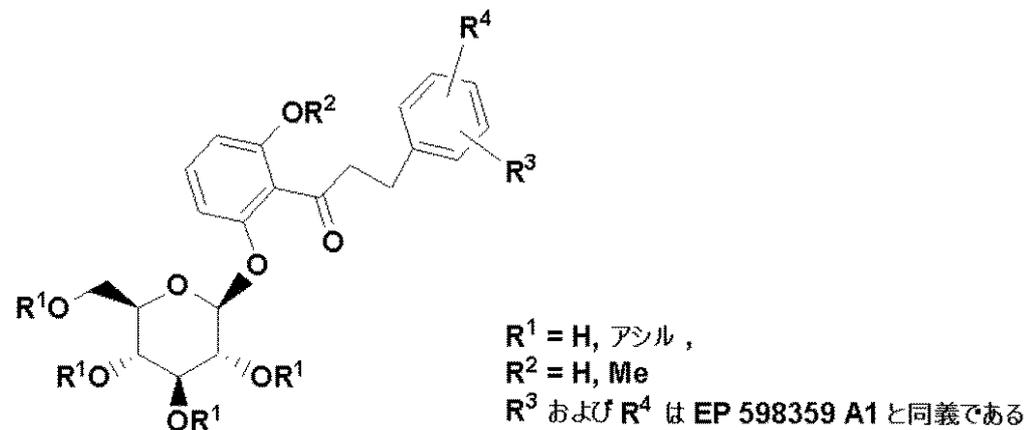
のO-アリールグルコシド化合物またはその医薬的に許容される塩(米国特許番号第6,683,056号に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)。

【0053】

本発明に用いることができる他のO-アリールグルコシド類のSGLT2阻害剤は以下の引用文献に開示され、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む:

1) EP 598359 A1 (JP 035988およびUS 5,731,292、該開示を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)は、式XX:

【化26】



式XX

の化合物を開示する。

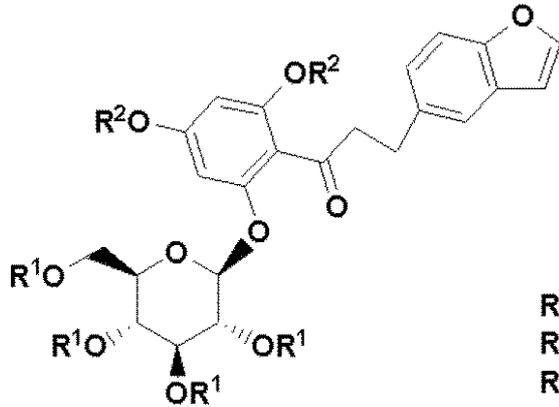
2) EP 0850948 A1 (US 6,048,842、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)は、式XXI:

10

20

30

【化 2 7】

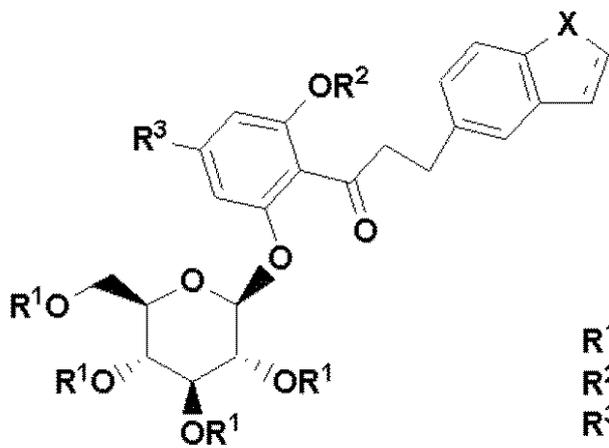


10

式 XXI

3) JP 09188625 A (該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む) は、式 X X I I :

【化 2 8】



20

30

式 XXII

(式中、 R^3 は H であり、

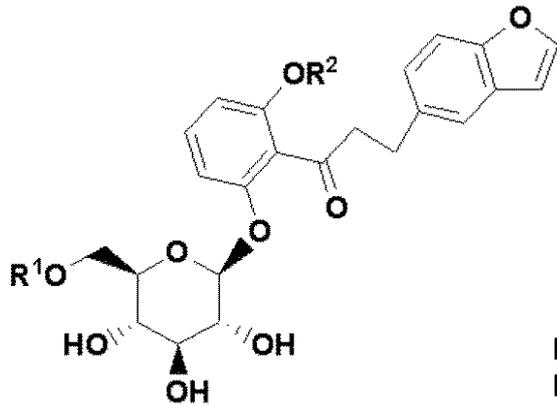
【化 2 9】

は単結合または二重結合を表し、 $X = \text{S}$ または CH_2 である) の化合物を開示する。

4) JP 09124685 A (該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む) は、式 X X I I I :

40

【化 3 0】



$R^1 = \text{H}, \text{C(O)} \text{ アリール}, \text{C(O)O} \text{ アリール}$
 $R^2 = \text{H}$

10

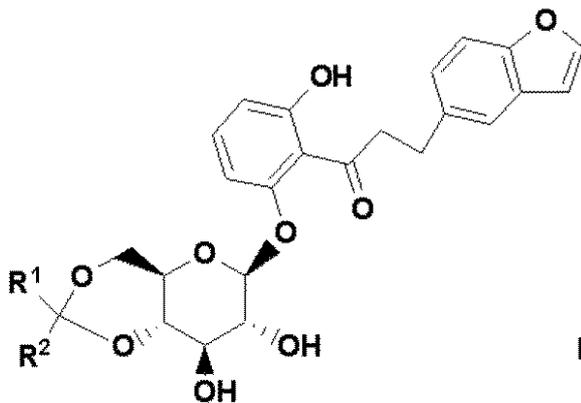
式 XXIII

(式中、C(O) - アリールまたはC(O)O - アリールのアリール基は置換された安息香酸もしくはピリジルカルボン酸または対応するフェノール由来のウレタンである)の誘導体を含む。

5) JP 09124684 (該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)は、式 XXIV:

20

【化 3 1】



$R^1, R^2 = \text{H}, \text{アルキル}, \text{アルコキシ}, \text{アリール}$
 または共にオキシ

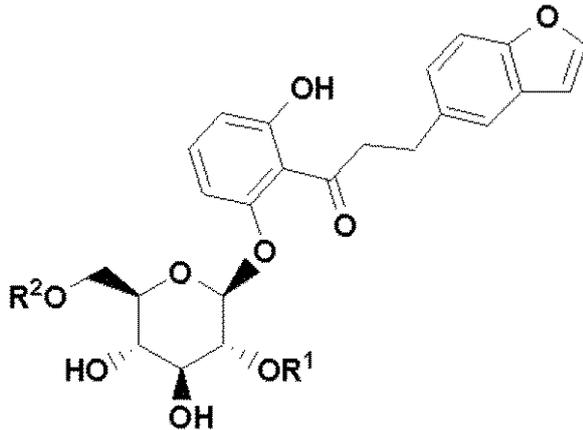
30

式 XXIV

の誘導体を開示する。

6) EP 773226 A1 (US 5,767,094、該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む)は、式 XXV:

【化 3 2】



$R^2 = H$ の場合, $R^1 =$ アルカノイル
 $R^1 = H$ の場合, $R^2 =$ アルコキシカルボニル

式 XXV

10

の誘導体を開示する。

7) JP 08027006 A (該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む) は、様々な組み合わせのグルコースのヒドロキシルを有する、EP 598359 A1に開示されるものに類似の式 X X V の誘導体を開示する。

20

8) EP 684254 A1 (該開示の全体を目的に応じて引用により本明細書中に取り込む) は、JP 09188625 Aに開示されるものに類似した式 X X I I (前記) の化合物を開示する。

【 0 0 5 4】

本発明の方法に用いられ得る S G L T 2 阻害剤を開示する別の開示および刊行物は以下の通りである：

9) Tsujihara, K. et al., Chem. Pharm. Bull., 44 : 1174 - 1180 (1996) ;

10) Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46 : 22 - 33 (1998) ;

11) Hongu, M. et al., Chem. Pharm. Bull., 46 : 1545 - 1555 (1998) ; および

12) Oku, A. et al., Diabetes, 48 : 1794 - 1800 (1999) 。

13) JP 10245391 (Dainippon) は 5 0 0 個の構造を糖尿病治療のための血糖降下薬として開示する。これらはヒドロキシル化クマリンの O - グルコシド類である。

30

【 0 0 5 5】

前記の S G L T 2 阻害剤に加え、本発明の方法に用いられ得る別の S G L T 2 阻害剤は、例えば、US 2005/0233982 (Boehringer Ingelheim Corp.)、US 2005/0119192 (Kissei Pharmaceutical Co.)、WO 2006/035796 (Kissei Pharmaceutical Co.)、JP 2006/1176 51 (Taisho Pharmaceutical Co.)、JP 2004/4359630 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.)、WO 2006/080421 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi)、US 2005/0233988 (Tanabe Seiyaku Co.)、WO 2005/012321 (Tanabe Seiyaku Co.)、U.S. Patent No. 7,015,201 (Ajinomoto Co.)、WO 2006/058597 (Merck Patent GmbH)、WO 2006/011469 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)、US 2003/0195235 (Johnson & Johnson)、および WO 2006/0375 37 (Boehringer Ingelheim) に開示されるものであり、該開示の全体を目的に応じて本明細書中に取り込む。

40

【 0 0 5 6】

望ましい場合、S G L T 2 阻害剤は 1 つまたはそれ以上の別の抗糖尿病薬および/または別の治療薬 (例えば抗肥満薬、抗高脂血症薬、抗動脈硬化薬、降圧薬、および/または血小板凝集抑制剤) との組み合わせで用いられてもよく、それらは同一の投与剤形により経口で、別々の投与剤形により経口で、または注射で投与されてもよい。

【 0 0 5 7】

本発明の方法により S G L T 2 阻害剤と組み合わせで適宜用いられてもよい別の抗糖尿病薬は、1 つまたはそれ以上の高血糖治療薬、例えば、インスリン分泌促進剤もしくはイ

50

ンスリン増感剤、または好ましくはSGLT2阻害とは異なる作用機序を有する他の抗糖尿病薬であるが、SGLT2阻害剤でもよい。別の抗糖尿病薬は、例えば、ピグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオンなどのPPARアゴニスト、aP2阻害剤、PPAR / デュアルアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP4)阻害剤、および/またはメグリチニド、ならびにインスリン、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)受容体アゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、DGAT阻害剤、CCR2アンタゴニスト、11-β-HSD、PTP1B阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤および/またはグルコース-6-ホスファターゼ阻害剤である。

【0058】

これらの別の抗糖尿病薬は経口の高血糖治療薬でもよく、好ましくはメトホルミンもしくはフェンホルミンなどのピグアナイドまたはその塩であり、好ましくはメトホルミンHClである。

10

【0059】

別の抗糖尿病薬がピグアナイドの場合、SGLT2阻害剤はピグアナイドに対する重量比が約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.1:1から約5:1の範囲において用いられる。

【0060】

別の抗糖尿病薬は、好ましくはスルホニル尿素(グリブライド(別名グリベンクラミド)、グリメピリド(米国特許番号第4,379,785号に開示)、グリビジド、グリクラジドもしくはクロルプロパミド、他の既知のスルホニル尿素または細胞のATP依存性チャンネルに作用する他の高血糖治療薬でもよく、好ましくはグリブライドおよびグリビジドである。これらの別の抗糖尿病薬は、同一または別々の経口投与剤形で投与されてもよい。

20

【0061】

SGLT2阻害剤は好ましくは、スルホニル尿素に対する重量比が約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.2:1から約10:1の範囲において用いられる。

【0062】

経口抗糖尿病薬は、アカルボース(米国特許番号第4,904,769号に開示)またはミグリトール(米国特許番号第4,639,436号に開示)といったグルコシダーゼ阻害剤でもよく、同一または別々の投与剤形で投与されてもよい。

30

【0063】

SGLT2阻害剤は好ましくは、グルコシダーゼ阻害剤に対する重量比が約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.5:1から約50:1の範囲において用いられ得る。

【0064】

SGLT2阻害剤はまた、チアゾリジンジオン経口抗糖尿病薬といったPPARアゴニストもしくは他のインスリン増感剤(NIDDM患者においてインスリン感受性亢進効果を有するもの、例えば、トログリタゾン(Warner-Lambert's REZULIN(登録商標)、米国特許番号第4,572,912号に開示)、ロシグリタゾン(SKB)、ピオグリタゾン(Takeda)、Mitsubishi's MCC-555(米国特許番号第5,594,016号に開示)、Glaxo-Wellcome's GL-262570、エングリタゾン(CP-68722、Pfizer)もしくはダルグリタゾン(CP-86325、Pfizer)、イサグリタゾン(MIT/J&J)、JTT-501(JPNT/P&U)、L-895645(Merck)、R-119702(Sankyo/WL)、NN-2344(Dr. Reddy/NN)、またはYM-440(Yamanouchi)、好ましくはピオグリタゾンおよびロシグリタゾンである)と組み合わせて用いられ得る。

40

【0065】

SGLT2阻害剤は好ましくは、チアゾリジンジオンに対する重量比が約0.01:1から約100:1の範囲、好ましくは約0.2:1から約10:1の範囲において用いられる。

【0066】

50

該実施態様において、スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、約150mgの経口抗糖尿病薬を超えない量において投与され、SGLT2阻害剤と共に単一の錠剤に組み込まれてもよい。

【0067】

SGLT2阻害剤はまた、インスリンなどの高血糖治療薬、またはGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)(Habenerに対する米国特許番号第5,614,492号に開示、該開示を引用により本明細書中に取り込む)、ならびにAC2993(Amylen)およびLY-315902(Lilly)といったグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)と組み合わせて用いられてもよい。これらの抗糖尿病薬は注射、鼻腔内、または経皮もしくは口腔内装置により投与することができる。

10

【0068】

用いる場合、メトホルミン、スルホニル尿素(グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミドおよびグリクラジドなど)ならびにグルコシダーゼ阻害剤(アカルボースもしくはミグリトール)またはインスリン(注射用、経肺、口腔内、または経口)は前記の製剤により、フィジシャンズ デスク リファレンス(PDR)またはRemington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)で示される投与量および投与経路において用いることができる。

【0069】

用いる場合、メトホルミンまたはその塩は、好ましくは1日当たり約500から約2000mgの範囲の量において用い、単回または1日1回から4回に分割して投与することができる。メトホルミンまたはその塩は、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンといったチアゾリジンジオンと組み合わせて、SGLT2阻害剤と共に用いることができる。

20

【0070】

用いる場合、ロシグリタゾンまたはピオグリタゾンといったチアゾリジンジオン抗糖尿病薬は、好ましくは約0.01から約150mg/日の投与量において用い、単回または1日1回から4回に分割して投与することができる。

【0071】

用いる場合、インスリンはフィジシャンズ デスク リファレンス(PDR)またはRemington's Pharmaceutical Sciencesで示される製剤、量、投与経路において用いることができる。

30

【0072】

用いる場合、GLP-1ペプチドは、好ましくは、米国特許番号第5,346,701号(Thera Tech)、5,614,492号および5,631,224号に記載される(それぞれの全体を引用により本明細書中に取り込む)ように、経口口腔内製剤、鼻腔内投与または非経口投与により用いることができる。

【0073】

別の抗糖尿病薬はまた、PPAR / デュアルアゴニスト(AR-H039242(Astra/Zeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、KRP297(Kyorin Merck)ならびにMurakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47:1841-1847(1998)および米国特許番号第6,414,002号(それぞれの開示の全体を引用により本明細書中に取り込む)に開示されるもの(それぞれで設定される投与量において用いられる)など)でもよく、そこで好ましいと指定される化合物は本願の使用に好ましいものである。

40

【0074】

別の抗糖尿病薬はまた、WO 2008/005964に開示されるようなグルコキナーゼ活性化剤および/またはUS2008/0090876A1に開示されるようなDGLAT-1阻害剤でもよい。

【0075】

別の抗糖尿病薬はまた、米国特許番号第6,548,529号に開示されるようなaP2阻害剤

50

(該開示で設定される投与量において用いられる)でもよい。好ましい化合物は、上記の出願で好ましいと指定される化合物である。

【0076】

別の抗糖尿病薬はまた、DPP4阻害剤(米国特許番号第6,395,767号、WO 99/38501、WO 99/46272、WO 99/67279 (PROBIODRUG)、WO 99/67278 (PROBIODRUG)、WO 99/61431 (PROBIODRUG)に開示されるもの、Hughes et al., Biochemistry, 38 (36) : 11597 - 11603 (1999)に開示されるNVP - DPP728A (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 - シアノ - (S) - ピロリジン) (Novartis) (好ましい)、TSL - 225 (トリプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8 : 1537 - 1540 (1998)に開示) ; Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (22) : 1163 - 1166および2745 - 2748 (1996)に開示される2 - シアノピロリジド類および4 - シアノピロリジド類(サクサグリブチン、ビルダグリブチンおよびシタグリブチンが好ましい)など、上記の引用文献で設定される投与量で用いられる)でもよい。

10

【0077】

本発明のSGLT2阻害剤と適宜組み合わせる用いられ得るメグリチニド類は、レバグリニド、ナテグリニド(Novartis)またはKAD1229 (PF/Kissei)であり、レバグリニドが好ましい。

【0078】

SGLT2阻害剤は、好ましくはメグリチニド、PPAR アゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、αP2阻害剤またはDPP4阻害剤に対する重量比が約0.01 : 1から約100 : 1の範囲、好ましくは約0.2 : 1から約10 : 1の範囲において用いられる。

20

【0079】

本発明の方法においてSGLT2阻害剤と適宜組み合わせる用いられ得る抗糖尿病薬は、1つまたはそれ以上の以下のものを含む: ベータ3アドレナリンアゴニスト(単数または複数)、リパーゼ阻害剤(単数または複数)、セロトニン(およびドパミン)再取込阻害剤(単数または複数)、甲状腺ホルモン受容体ベータ薬(単数または複数)、MCH - 1受容体アンタゴニスト(単数または複数)、5-HT_{2c}受容体アゴニスト(単数または複数)、食欲抑制剤(単数または複数)、NPY5アンタゴニストおよびNPY2アンタゴニストといったニューロペプチドY (NPY)アンタゴニスト(単数または複数)、レプチンアナログ(単数または複数)、MC4受容体アゴニスト(単数または複数)、および/またはカンナビノイド受容体アンタゴニスト(単数または複数)。

30

【0080】

SGLT2阻害剤と適宜組み合わせる投与され得る適切なベータ3アドレナリンアゴニストの例は、例えば、限定されないが、AJ9677 (Takeda/Dainippon)、SB - 418790、L750355 (Merck)、CP331648 (Pfizer)、ならびに米国特許番号第5,541,204号、5,770,615号、5,491,134号、5,776,983号および5,488,064号に開示される他のベータ3アドレナリンアゴニストである。実施態様の1つにおいて、ベータ3アドレナリンアゴニストはAJ9677、L750355、およびCP331648からなる群より選択される。

40

【0081】

SGLT2阻害剤と適宜組み合わせる投与され得る適切なリパーゼ阻害剤の例は、例えば、限定されないが、オルリスタットおよびATL - 962 (Alizyme)である。実施態様の1つにおいて、リパーゼ阻害剤はオルリスタットである。

【0082】

SGLT2阻害剤と適宜組み合わせる投与され得る適切なセロトニン(およびドパミン)再取込阻害剤は、例えば、限定されないが、シブトラミン、トピラメート (Johnson & Johnson)、AXOKINE (登録商標) (Regeneron)、デクスフェンフルラミン、およびテトラヒドロリポスタチンである。実施態様の1つにおいて、セロトニン(およびドパミン)再取込阻害剤は、シブトラミンおよびトピラメートからなる群より選択される。

50

【 0 0 8 3 】

S G L T 2 阻害剤と適宜組み合わせ投与され得る適切な甲状腺ホルモン受容体ベータ化合物の例は、例えば、限定されないが、WO 97/21993 (U. Cal SF)、WO 99/00353 (KaroBio) およびWO 00/039077 (KaroBio) に開示される甲状腺ホルモン受容体リガンドである。実施態様の1つにおいて、甲状腺ホルモン受容体ベータ化合物は、WO 99/00353およびWO 00/039077に開示されるものから選択される。

【 0 0 8 4 】

S G L T 2 阻害剤と適宜組み合わせ投与され得る適切な食欲抑制剤の例は、例えば、限定されないが、デクスアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールである。実施態様の1つにおいて、食欲抑制剤はデクスアンフェタミンである。

10

【 0 0 8 5 】

前記の様々な抗糖尿病薬は、S G L T 2 阻害剤と同一または異なる投与剤形において、当業者に周知またはフィジシャンズ デスク リファレンスに記載される投与量およびレジメンにおいて用いることができる。

【 0 0 8 6 】

本発明の方法によると、S G L T 2 阻害剤は抗高脂血症薬（もしくは脂質低下薬）、またはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤と組み合わせ用いられてもよい。脂質低下薬またはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤の例は、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤（例えば、限定されないが、メバスタチンおよび米国特許番号第3,983,140号に開示される関連化合物、ロバスタチン（メビノリン）および米国特許番号第4,231,938号に開示される関連化合物、プラバスタチンおよび米国特許番号第4,346,227号に開示される関連化合物、シンバスタチンならびに米国特許番号第4,448,784号および4,450,171号に開示される関連化合物）である。本発明で用いられ得る他のH M G - C o A レダクターゼ阻害剤は、例えば、限定されないが、フラバスタチン（米国特許番号第5,354,772号で開示）、セリバスタチン（米国特許番号第5,006,530号および5,177,080号で開示）、アトルバスタチン（米国特許番号第4,681,893号、5,273,995号、5,385,929号および5,686,104号で開示）、ピタバスタチン（Nissan/Sankyoのニバスタチン（NK - 104）またはイタバスタチン）（米国特許番号第5,011,930号で開示）、Shionogi - Astra/Zenecaのロスバスタチン（ピサスタチン（ZD - 4522））（米国特許番号第5,260,440号で開示）および米国特許番号第5,753,675号で開示される関連スタチン化合物、米国特許番号第4,613,610号で開示されるメバロノラクトン誘導体のピラゾールアナログ、P C T 出願WO 86/03488で開示されるメバロノラクトン誘導体のインデンアナログ、米国特許番号第4,647,576号で開示される6 - [2 - (置換 - ピロール - 1 - イル) - アルキル) ピラン - 2 - オン類およびその誘導体、SearleのSC - 45355 (3 - 置換ペンタン二酸誘導体) ジクロロアセテート、P C T 出願WO 86/07054で開示されるメバロノラクトンのイミダゾールアナログ、仏特許番号第2,596,393号で開示の3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - プロパン - ホスホン酸誘導体、欧州出願番号第0221025号で開示の2,3 - 二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許番号第4,686,237号で開示のメバロノラクトンのナフチル誘導体、米国特許番号第4,499,289号で開示されるようなオクタヒドロナフタレン化合物、欧州特許第0142146A2号で開示のメビノリン（ロバスタチン）のケトアナログ、ならびに米国特許番号第5,506,219号および5,691,322号で開示のキノリンおよびピリジン誘導体、ロスバスタチンカルシウムおよび関連化合物である。さらに、H M G - C o A レダクターゼの阻害に用いられる本発明における使用に適したホスフィン酸化合物が、GB 2205837に開示される。

20

30

40

【 0 0 8 7 】

本発明の使用に適切なスクアレン合成酵素阻害剤は、例えば、限定されないが、米国特許番号第5,712,396号に開示される - ホスホノ - スルホネート、Biller et al., J. Med. Chem., 31 : 1869 - 1871 (1998) に開示されるもの、例えば、イソプレノイド（ホスフィンニル - メチル）ホスホネート、ならびに他の周知のスクアレン合成酵素阻害剤、例えば

50

、米国特許番号第4,871,721号、第4,924,024号およびBiller, S.A. et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2:1-40 (1996)に開示されるものである。

【0088】

さらに、本発明の使用に適切な他のスクアレン合成酵素阻害剤は、例えば、Ortiz de Montellano, P. et al., *J. Med. Chem.*, 20:243-249 (1977)に開示のテルペノイドピロホスフェート、Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 98:1291-1293 (1976) 荷開示のファルネシルジホスフェートアナログAおよびプレスクアレン(P S Q - P P)アナログ、McClard, R.W. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 109:5544 (1987)で報告されたホスフィンニルホスホネート、およびCapson, T.L., Ph.D. dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summaryで報告されたシクロプロパン化合物である。

10

【0089】

本発明の使用に適切な別の脂質低下薬は、例えば、限定されないが、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クリノフィブレートなどといったフィブリン酸誘導体および米国特許番号第3,674,836に開示の関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルが好ましい)、コレステラミン、コレステポルおよびD E A E - S e p h a d e x (SECHOLEX(登録商標)、Policexide)およびコレスタゲル(Sankyo/Geltex)といった胆汁酸捕捉剤、ならびにLIPOSTABIL(登録商標)(Rhone-Poulenc)、EISAI(登録商標)E-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン(THL)、イスチグマスタニルホスホリルコリン(SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082およびCL-283,546(二置換尿素誘導体)、ニコチン酸(ナイアシン)、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、ポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体(米国特許番号第4,759,923号に開示のものなど)、4級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)および米国特許番号第4,027,009に開示のものといったイオネン類、ならびに他の周知の血清コレステロール低下薬である。

20

【0090】

別の脂質低下薬は、*Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Ireland), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "R P 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995)に開示されるもの、またはTS-962(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)、ならびにF-1394、CS-505、F-12511、HL-004、K-10085およびYIC-C8-434などのA

30

40

50

C A T 阻害剤（抗アテローム動脈硬化症活性も有する）でもよい。

【 0 0 9 1 】

脂質低下薬は、MD - 700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) およびLY295427 (Eli Lilly) といったLDL受容体活性の上昇剤でもよい。脂質低下薬は、コレステロール吸収阻害剤、好ましくはSchering - PloughのSCH48461 (エゼチミベ) ならびにAtherosclerosis, 115 : 45 - 63 (1995) およびJ. Med. Chem., 41 : 973 (1998) に開示されるものでもよい。

【 0 0 9 2 】

別の脂質薬または脂質調節薬は、PfizerのCP - 529,414、ならびにWO/0038722ならびにEP 818448 (Bayer) およびEP 992496に開示されるもの、ならびにPharmaciaのSC - 744およびSC - 795、ならびにCETi - 1およびJTT - 705といったコレステリルエステル転送タンパク阻害剤 (C E T P) でもよい。

10

【 0 0 9 3 】

脂質低下薬は、Drugs of the Future, 24 : 425 - 430 (1999) に開示されるものといった回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤でもよい。本発明の組み合わせに用いられ得るATPクエン酸リアーゼ阻害剤は、例えば、米国特許番号第5,447,954号に開示されるものでもよい。

【 0 0 9 4 】

別の脂質薬は、WO 00/30665に開示されるようなフィトエストロゲン化合物、例えば、大豆タンパク質、大豆タンパク質濃縮物もしくは大豆粉ならびにイソフラボン (ゲニステイン、ダイゼイン、グリシテインまたはエクオールなど)、またはフィトステロール、フィスタノールもしくはトコトリエノール (WO 2000/015201に開示される) ; ベータ - ラクタム系コレステロール吸収阻害剤、例えば、EP 675714に開示されるもの ; HDL上昇剤、例えば、LXRアゴニスト、PPAR - アゴニストおよび/またはFXRアゴニスト ; EP 1022272に開示されるようなLDL代謝促進剤 ; DE 19622222に開示されるようなナトリウム - プロトン交換阻害剤 ; 米国特許番号第5,698,527号およびGB 2304106に開示されるようなLDL受容体誘導剤もしくはステロイド系配糖体 ; WO 94/15592に開示されるようなベータ - カロテン、アスコルビン酸、 α -トコフェロールもしくはレチノール、ならびにビタミンCおよび葉酸、葉酸塩、ビタミンB6、ビタミンB12およびビタミンEといった抗酸化剤 ; WO 97/35576に開示されるようなイソニアジド ; WO 97/48701に開示されるようなコレステロール吸収阻害剤、HMG - CoA合成酵素阻害剤、またはラノステロール脱メチル化酵素阻害剤 ; 脂質異常症の治療のためのPPAR - アゴニスト ; またはWO 2000/050574に開示されるようなステロール調節エレメント結合タンパク質 - 1 (SREBP - 1)、例えば、スフィンゴ脂質 (セラミドなど)、もしくは中性スフィンゴミエリナーゼ (N - S M a s e) もしくはその断片などである。好ましい脂質低下薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、およびエゼチミベ、ならびにナイアシンおよび/またはコレスタゲルである。

20

30

【 0 0 9 5 】

SGLT2阻害剤は、本発明の方法において1つまたはそれ以上の降圧薬と組み合わせて用いてもよい。本発明の化合物と組み合わせて用いることに適した降圧剤の例は、例えば、ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬 (L - タイプおよび/またはT - タイプ ; 例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)、利尿薬 (例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸およびトリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロリド、スピロラクトン)、レニン阻害剤、ACE阻害剤 (例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)、AT - 1受容体アンタゴニスト (

40

50

例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、E T受容体アンタゴニスト(例えば、シタクセンタン、アトルセンタンならびに米国特許番号第5,612,359号および6,043,265号に開示されるもの)、デュアルE T/A I Iアンタゴニスト(例えば、WO 00/01389に開示されるもの)、中性エンドペプチダーゼ(N E P)阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤(デュアルN E P - A C E阻害剤)(例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト)、および硝酸塩である。

【0096】

S G L T 2阻害剤はまた、1つまたはそれ以上の抗血栓薬または抗凝固薬(例えば、トロンピン阻害剤、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル(Eli Lilly)、P A I - 1阻害剤(X R - 330およびT - 686など)、抗 - 2 - プラスミンインヒビター(抗 - 2 - プラスミンインヒビター抗体など)およびトロンボキサン受容体アンタゴニスト(イフェトロパンなど)の血小板凝集抑制剤、プロスタサイクリン模倣薬、ホスホジエステラーゼ(P D E)阻害剤(ジピリダモールまたはシロスタゾール)、アスピリン、イフェトロパン、ピコタミド、ケタンセリンなど)と組み合わせて本発明の方法に用いてもよい。

10

【0097】

前記の特許および特許出願を引用により本明細書中に取り込む。

【0098】

前記の抗糖尿病薬および別の治療薬は、本発明の方法においてS G L T 2阻害剤と組み合わせて用いられる場合、例えば、これらの薬剤を開示する特許または特許出願で設定されるようにフィジシャンズ デスク リファレンス(P D R)もしくはRemington's Pharmaceutical Sciencesで指示される量、または当業者により決定される量において用いることができる。

20

【0099】

本発明の方法の実施時において、S G L T 2阻害剤、1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬および/または1つまたはそれ以上の治療薬を含むもしくは含まず、医薬的媒体または担体を含む医薬組成物が用いられる。該医薬組成物は、一般的な固体もしくは液体の媒体または希釈剤および目的の投与方式に適した種類の医薬的添加剤を用いて製剤化することができる。該化合物は哺乳類、例えば、ヒト、サル、イヌなどに、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒または粉剤の形態で経口投与経路により、または注射用製剤の形態で非経口投与経路により、または鼻腔内もしくは経皮パッチにより投与することができる。成人に対する投与量は1日当たり0.5から350mg、好ましくは1日当たり1から200mg、より好ましくは1日当たり2.5から100mgであってもよく、単回投与でも1日1 - 4回の個別の投与剤形でもよい。

30

【0100】

本発明の方法の実施時において、S G L T 2阻害剤および1つまたはそれ以上の抗糖尿病薬および/または1つまたはそれ以上の治療薬(前記)を、医薬的担体、媒体または希釈剤を伴って含む医薬組成物が用いられる。該医薬組成物は、一般的な固体もしくは液体の媒体または希釈剤および目的の投与方式に適した種類の医薬的添加剤を用いて製剤化することができる。該医薬組成物は、哺乳類、例えば、ヒト、サル、イヌなどに、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒または粉剤の形態で経口投与経路により、または注射溶性剤の形態で非経口投与経路により、または、例えば、鼻腔内もしくは経皮パッチにより投与することができる。

40

【0101】

治療効果に必要な量の薬剤は、選択される薬剤、病状の性質および重篤度、ならびに治療下にある哺乳類に依存して異なり、最終的には医師の決定に委ねられる。さらに、薬剤の至適量および個々の投与間隔は目的の体重減少量、投与剤形、投与経路、および投与部位、治療される特定の哺乳類または患者の性質および度合いにより決定される。投与量は、哺乳類または患者の年齢、体重および病状、ならびに投与経路、投与剤形およびレジメン、ならびに目標の効果により調整される。かかる投与量および投与剤形は一般的な技法

50

を用いて決定される。最適な治療コース、つまり投与回数は、一般的な治療コース決定試験を用いて当業者により決定されることも好ましい。

【0102】

前記の投与剤形はまた、必要な生理的に許容される担体物質、賦形剤、滑沢剤、緩衝剤、抗生物質、増量剤（マンニトールなど）などを含んでいてもよい。

【0103】

本発明の方法に用いられる様々な製剤または組成物は、1つまたはそれ以上の増量剤または賦形剤を、約0%から約90重量%、好ましくは約1%から約80重量%の範囲において適宜含んでいてもよい。適切な賦形剤の例は、例えば、限定されないが、乳糖、砂糖、トウモロコシデンプン、変性トウモロコシデンプン、マンニトール、ソルビトール、無機塩（炭酸カルシウムなど）、ならびにセルロース誘導体（木材セルロースおよび結晶セルロースなど）である。

10

【0104】

1つまたはそれ以上の結合剤が増量剤に加えて、または増量剤の代わりに約0%から約35%の範囲において存在してもよい。実施態様の1つにおいて、組成物の約0.5重量%から約30重量%において存在する。適切な結合剤の例は、例えば、ポリビニルピロリドン（分子量約5000から約80,000、好ましくは約40,000）、乳糖、デンプン（トウモロコシデンプン、変性トウモロコシデンプン）、糖類、アラビアゴムなど、ならびに微粒化されたワックス系結合剤（500ミクロン未満）（カルナバ・ワックス、パラフィン、鯨蠟、ポリエチレン類および微結晶蠟など）である。

20

【0105】

組成物が錠剤の形態である場合、1つまたはそれ以上の錠剤用滑沢剤を、組成物の約0.2重量%から約8重量%の範囲の量において含んでいてもよい。実施態様の1つにおいて、滑沢剤は組成物の約0.5重量%から約2重量%の範囲の量において存在する。適切な滑沢剤の例は、例えば、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルナバ・ワックス、などである。別の成分、例えば、保存剤、安定化剤、着色料、粘着防止剤およびシリカフローコンディショナーもしくは流動促進剤（シロイドブランドの二酸化ケイ素）を適宜含んでいてもよい。

30

【0106】

本発明の方法に用いられる錠剤はまた、錠剤の約0重量%から約15重量%からなるコーティング層を適宜含んでいてもよい。該コーティング層はいずれの一般的なコーティング処方、例えば、1つまたはそれ以上のフィルム形成剤もしくは結合剤および/または1つまたはそれ以上の可塑剤を含んでいてもよい。適切なフィルム形成剤または結合剤は、例えば、限定されないが、親水性重合体（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、疎水性重合体（メタクリン酸エステルなど）、中性重合体、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリビニルアルコール-無水マレイン酸共重合体、 β -ピネン重合体、樹脂のグリセリルエステルなどである。適切な可塑剤の例は、例えば、限定されないが、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、プロピレングリコール、グリセリン、フタル酸ブチル、ヒマシ油などである。素錠部およびコーティング処方共に着色するためにアルミニウム・レーキを含んでいてもよい。

40

【0107】

フィルム形成剤は、1つまたはそれ以上の溶媒、例えば、水、アルコール類（メチルアルコール、エチルアルコールおよびイソプロピルアルコールなど）、ケトン類（アセトンおよびエチルメチルケトンなど）、塩素化炭化水素（メチレンクロリド、ジクロロエタン、および1,1,1-トリクロロエタンなど）を含む溶媒系を用いて適用してもよい。

【0108】

着色料を用いる場合、着色料はフィルム形成剤、可塑剤、および溶媒組成物と共に適用される。

【0109】

50

本発明の方法に用いられる S G L T 2 阻害剤を含む製剤または組成物の例、および製剤の製造過程は米国特許出願番号第60/896,286号(2007年3月22日出願)で設定されており、引用によりその全体を目的に応じて本明細書中に取り込む。

【0110】

本発明の方法に用いられる錠剤またはカプセル剤の特定の実施態様のいくつかを下に示す。

【表1-1】

錠剤およびカプセル製剤

材料	錠剤またはカプセルに含まれ得る範囲 (重量%)	錠剤またはカプセルにおけるより具体的な含有量の範囲 (重量%)
ダパグリフロジンまたは ダパグリフロジン-PGS	0.1 から 70%	0.1 から 30%
増量剤/結合剤	1 から 95%	10 から 85%
無水乳糖	0 から 95%	20 から 75%
結晶セルロース	0 から 95%	20 から 75%
アルファ化デンプン	0 から 95%	10 から 75%
崩壊剤	0 から 20%	0.25 から 10%
クロスカルメロース ナトリウム	0 から 20%	2 から 10%
クロスポビドン	0 から 12%	4 から 10%
デンプングリコール酸 ナトリウム	0 から 20%	2 から 10%
滑沢剤	0.1 から 5%	0.2 から 2%
ステアリン酸マグネシウム	0.1 から 5%	0.2 から 2%
粘着防止剤/流動促進剤 タルク, 二酸化ケイ素	0 から 10%	1 から 10% 以上 好ましくは1から4%

10

20

30

40

【表 1 - 2】

外側の保護コーティング層	錠剤またはカプセルにおける含有量 (重量%)	錠剤またはカプセルにおける含有量 (重量%)
コーティング用重合体, および任意の可塑剤, 流動促進剤, 粘着防止剤, および着色料	0.5 から 50%	1 から 5%

10

【表 2】

錠剤およびカプセル剤用の顆粒組成物(% w/w)

成分	重量%範囲	より具体的な重量%範囲	より具体的な処方 (重量%)
ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-PGS	0.1-40	5-15	9.84
結晶セルロース	q.s.	q.s.	63.91
無水乳糖	0-50	10-30	20
クロスポビドン XL-10	1-15	3-10	4
二酸化ケイ素	0-6	0.5-4	1.5
ステアリン酸マグネシウム	0.0-4.0	0.5-2.0	0.75

20

q.s.: 顆粒組成物を 100 重量%にするために必要な量

【0111】

30

カプセル剤または錠剤の表 2 のフィルムコーティングは、例えば、ポリビニルアルコール (PVA)、二酸化チタン、ポリエチレングリコール 3350、タルク、および着色料を含む。

【0112】

様々な力価 (0.1 - 50 mg) の錠剤またはカプセル剤は、異なる量の本明細書中で開示されるストック顆粒を用いて製造することができる。

【0113】

本発明の方法に用いられる錠剤の形態の医薬製剤は、以下の工程からなるプロセスにより得られる：

- 不活性成分を SGLT2 阻害剤 (例えば、ダパグリフロジン - PGS) と混合する；
- 顆粒を製造する；
- 顆粒を乾燥および / または篩過する；
- 顆粒を混合する；
- (d) で得られた混合物を打錠する

40

【0114】

実施態様の 1 つにおいて、プロセスの工程 a) では衝撃混合または粉碎および / または整粒装置が用いられる。実施態様の 1 つにおいて、プロセスの工程 b) の顆粒は、乾式造粒、湿式造粒、または直接圧縮により製造される。実施態様の 1 つにおいて、顆粒は乾式造粒により製造される。実施態様の 1 つにおいて、プロセスの工程 d) の顆粒は打錠補助剤または滑沢剤または増量剤を混合される。

50

【0115】

カプセルの形態の医薬組成物は、以下の工程を含むプロセスにより得られる：

- a) 不活性成分を混合および粉碎のプロセスの組み合わせを用いて薬物と混合する；
- b) 顆粒を製造する；
- c) 顆粒を乾燥および/または篩過する；
- d) 顆粒をカプセルに充填する

【0116】

実施態様の1つにおいて、プロセスの工程a)では衝撃混合または粉碎および/または整粒装置が用いられる。実施態様の1つにおいて、プロセスの工程b)の顆粒は、乾式造粒、湿式造粒、または直接圧縮により製造される。実施態様の1つにおいて、顆粒は乾式造粒により製造される。

10

【0117】

ダパグリフロジンの活性は、例えば、以下の記載されるアッセイ系または当業者に周知のいずれのアッセイ系を用いて決定することができる。標準的な分子生物学的技法により、ヒトSGLT2 mRNA (GENBANK (登録商標)、No.M95549)をヒト腎臓mRNAから逆転写反応および増幅によりクローニングした。cDNAをCHO細胞に安定的にトランスフェクションし、主にRyan et al., "HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney", *Kidney International*, 45:48-57 (1994)の記載に従い、クローンのSGLT2活性を評価した。選択されたクローン由来の細胞株において、SGLT2活性阻害の評価をRyan et al. (1994)の記載に従って行った。ただし、以下のように改変した。細胞を96ウェルプレートにおいて2-4日間、75,000または30,000/ウェルに、F-12栄養混合物(Ham's F-12)、10%ウシ胎児血清、300 μg/ml GENETICIN (登録商標)およびペニシリン-ストレプトマイシン中で培養した。コンフルエンス時に、細胞を2回10 mM HEPES / TRIS、pH 7.4、137 mM N-メチル-D-グルカミン、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄で洗浄した。次いで、細胞を10 μM [¹⁴C]AMG、および10 μM阻害剤(DMSO最終濃度=0.5%) / 10 mM HEPES / TRIS、pH 7.4、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl₂、1.2 mM MgSO₄で、37において1.5時間インキュベートした。取り込みアッセイでは、0.5 mM フロリジンを含む氷冷1X PBSでクエンチし、細胞を0.1% NaOHで溶解した。MicroScint scintillation fluid添加後、細胞を1時間振盪し、次いで、[¹⁴C]AMG (グルコースアナログ -メチル-D-グルコピラノシド)をTOPCOUNT (登録商標)シンチレーションカウンターにより定量した。コントロールはNaCl含有および不含のもので行った。EC₅₀値の決定では10種類の阻害剤(ダパグリフロジン)濃度を2つの対数範囲に亘る適当な応答範囲で用い、3つの複製プレートを平均した。

20

30

【0118】

本発明を好ましい実施態様の言及により示し、記載するが、形態および詳細における様々な改変が付属の請求項に包含される本発明の範囲から逸脱することなしに成され得ることは当業者に自明であろう。特に前述の記載および例とは別の方法で本発明が実践され得ることもまた明らかである。前述の指示に基づき本発明には様々な改変および変法が存在し得るが、故に、これらもまた付属の請求項の範囲に包含される。

40

【実施例】

【0119】

以下の実施例は本発明をさらに詳しく説明するために提供される。これらの実施例は本発明の実施に最適な形態を説明するものであり、説明する目的で意図され、本発明の範囲を限定するものではない。

【0120】

以下の実施例は本発明を説明するために提供される。特に指定されない限り、全ての温度は摂氏で表示される。

50

【0121】

SGLT2阻害剤ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSを含むカプセルを、2.5mg（実施例1）、10mg（実施例2）および100mg（実施例3）（非溶媒和型として）の力価において、ツーピース、灰色、不透明のサイズ#0（2.5mgおよび10mg）ならびにサイズ#00（100mg）のカプセル殻を用いて製造した。

【0122】

実施例1

ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - PGSカプセル、2.5mgの製造

10%ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSを含む250mgのストック顆粒を製造し、灰色、不透明、サイズ#0のカプセル殻に充填した。

A. ストック顆粒の組成

【表3】

成分	含量(% w/w)
ダパグリフロジン(または同等の量のダパグリフロジンプロピレングリコール水和物)	10.0
アルファ化デンプン	15.0
結晶セルロース	68.75
デンプングリコール酸ナトリウム	3.0
二酸化ケイ素	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.25

【0123】

ダパグリフロジンの量は理論的には81.29%のダパグリフロジンプロピレングリコール水和物と同等であり、どちらを用いてもよい。ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の実際の量は純度に依存する。結晶セルロースは補足的な賦形剤であり、その量是用いられる実際のダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウムの量により変化する。好ましいステアリン酸マグネシウムの量は1.25%(w/w)である。用いることができる範囲は1.25 - 1.50%(w/w)である。

【0124】

パートAのストック顆粒および実施例1のカプセルを以下の方法により製造した。

B. 実施例1のストック顆粒の製造方法

1. ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSを篩過する。
2. 二酸化ケイ素を篩過する。
3. 二酸化ケイ素をダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - PGSと適切なブレンダーで混合する。
4. アルファ化デンプンおよび結晶セルロースを、必要ならば篩過する。
5. 工程4の成分を適切なブレンダーに加える。
6. 工程3の混合物を工程5の混合物に加え、混合する。
7. デンプングリコール酸ナトリウムを篩過する。
8. 工程7の成分を工程6の混合物に加え、混合する。
9. 工程8の混合物を篩過し、混合する。
10. ステアリン酸マグネシウムの一部を篩過する。
11. 工程10の成分を工程9の混合物に加え、混合する。
12. 工程11の混合物を圧縮する。
13. 工程12で圧縮した混合物を粉末化する。
14. 残りのステアリン酸マグネシウムを篩過する。

15. 工程14の成分を工程13の顆粒に加え、混合する。

C. 実施例1の製剤：ダパグリフロジン/ダパグリフロジン - PGSカプセル、2.5mg

1. 十分な量の実施例1、パートAのカプセル用ストック顆粒（非溶媒和型として10.0%（w/w））を空のカプセル殻に充填し、2.5mgカプセルを得る。

2. カプセルを除塵する。

【0125】

実施例2

ダパグリフロジン/ダパグリフロジン - PGSカプセル、10mgの製造

A. ストック顆粒の組成

ストック顆粒は実施例1Aに記載の組成で製造した。

【0126】

B. 実施例2のストック顆粒の製造

ストック顆粒の造粒は実施例1Bの記載に従い行った。

C. 実施例2の製剤：ダパグリフロジン/ダパグリフロジン - PGSカプセル、10mg

1. 実施例1、パートAのカプセル用ストック顆粒（非溶媒和型として10.0%（w/w））を空のカプセル殻に充填し、10mgカプセルを得る。

2. カプセルを除塵する。

3. カプセルを重量選別する。

【0127】

実施例3

ダパグリフロジン/ダパグリフロジン - PGSカプセル、100mgの製造

組成物：438.6mgのダパグリフロジン（実施例3、パートA）のカプセル用ストック顆粒（22.8% w/w）を灰色、不透明、サイズ#0のカプセル殻に充填して製造した。

A. ストック顆粒の組成

【表4】

成分	含量(% w/w)
ダパグリフロジン(または同等の量のダパグリフロジンプロピレングリコール溶媒和物)	22.8
アルファ化デンプン	15.0
結晶セルロース	55.95
デンプングリコール酸ナトリウム	3.0
二酸化ケイ素	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.25

【0128】

ダパグリフロジンの量は理論的には81.29%のダパグリフロジンPG溶媒和物と同等であり、どちらを用いてもよい。ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の実際の量はその純度に依存する。結晶セルロースは補足的な賦形剤であり、その量は用いられるダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウムの実際の量により変化する。好ましいステアリン酸マグネシウムの量は1.25%（w/w）である。用いることができる範囲は1.25 - 1.50%（w/w）である。

【0129】

パート3Aのストック顆粒および実施例3のカプセルを以下の製造方法により製造した。

B．ストック顆粒の製造方法

- 1．二酸化ケイ素を篩過する。
- 2．二酸化ケイ素とダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S を適切なブレンダーで混合する。
- 3．工程 2 の混合物を篩過し、再度混合する。
- 4．アルファ化デンプンおよび結晶セルロースを、必要ならば篩過する。
- 5．工程 4 の成分を工程 3 の混合物に加え、混合する。
- 6．デンプングリコール酸ナトリウムを篩過する。
- 7．工程 6 の成分を工程 5 の混合物に加え、混合する。
- 8．ステアリン酸マグネシウムの一部を篩過する。
- 9．工程 8 の成分を工程 7 の混合物に加え、混合する。
- 10．工程 9 の混合物を圧縮する。
- 11．工程 10 で圧縮した混合物を粉末化する。
- 12．残りのステアリン酸マグネシウムを篩過する。
- 13．工程 12 の成分を工程 11 の顆粒に加え、混合する。

10

C．実施例 3 の製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - P G S カプセル、100 mg

- 1．空のカプセル殻に実施例 3 のカプセル用ストック顆粒（非溶媒和型として 22.8 % w / w ）を充填する。
- 2．カプセルを除塵する。
- 3．カプセルを重量選別する。

20

【0130】

製造した実施例 1（2.5 mg）、実施例 2（10 mg）、および実施例 3（100 mg）のカプセルを 2 型糖尿病の治療に用いる。

【0131】

実施例 4ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - P G S 錠剤、2.5 mg の製造

構造 I a（ダパグリフロジン（S）- プロピレングリコール溶媒和物）の S G L T 2 阻害剤を含む錠剤を、2.5 mg（実施例 4）、10 mg（実施例 5）および 50 mg（実施例 6）の力価において以下のように製造した。

30

製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - P G S 錠剤、2.5 mgA．錠剤の組成

【表 5】

成分	含量
ダパグリフロジンプロピレングリコール溶媒和物(または同等の量のダパグリフロジン)	3.08 mg
結晶セルロース	67.11 mg
無水乳糖	25.00 mg
クロスボビドン	8.75 mg
クロスカルメロースナトリウム	3.75 mg
タルク	12.50 mg
二酸化ケイ素	2.88 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.94 mg

40

【0132】

50

ダパグリフロジンの量は理論的には 81.29% のダパグリフロジン P G 溶媒和物と同等であり、どちらを用いてもよい。ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の実際の量はその純度に依存する。結晶セルロースは補足的な賦形剤であり、その量は用いられるダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウム実際の量により変化する。ステアリン酸マグネシウムの好ましい量は 1.94 mg である。許容範囲は約 1.55 から約 2.33 mg である。

【0133】

パート 4 A のストック顆粒および実施例 4 の錠剤を以下の製造方法により製造した。

B. ストック顆粒の製造方法

1. 適切な篩を用い、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウムを別々に脱塊する。

2. 適切なミキサーでダパグリフロジンプロピレングリコール水和物を結晶セルロースの一部と混合し；臼で挽き；適切なブレンダーに移す。

3. 工程 2 の混合に用いたミキサーを結晶セルロースの一部により「乾燥下で洗浄 (Dry Rinse)」する。

4. 工程 3 の混合物を工程 2 の混合物に加える。

5. 工程 4 の混合物を残りの結晶セルロース、クロスボビドンの一部、クロスカルメロースナトリウムの一部、二酸化ケイ素の一部および無水乳糖と混合する。

6. 工程 5 の混合物にタルクおよび粒状ステアリン酸マグネシウムを加え、混合する。

7. 工程 6 の粉末混合物を圧縮する。

8. 工程 7 で圧縮した混合物を造粒する。

9. 工程 8 の顆粒を残りのクロスボビドン、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化ケイ素と混合する。

10. 工程 9 の顆粒と残りのステアリン酸マグネシウムを混合する。

C. 実施例 4 の製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - P G S 錠剤、2.5 mg

1. 打錠装置を準備する。

2. 実施例 4 のストック顆粒を打錠する。

【0134】

実施例 5

ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - P G S 錠剤、10 mg

製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - P G S 錠剤、10 mg

A. 錠剤の組成

【表 6】

成分	含量
ダパグリフロジンプロピレングリコール溶媒和物(または同等の量のダパグリフロジン)	12.30 mg
結晶セルロース	57.89 mg
無水乳糖	25.00 mg
クロスボビドン	8.75 mg
クロスカルメロースナトリウム	3.75 mg
タルク	12.50 mg
二酸化ケイ素	2.88 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.94 mg

10

20

30

40

50

ダパグリフロジンの量は理論的には 81.29% のダパグリフロジン PG 溶媒和物と同等であり、どちらを用いてもよい。ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の実際の量はその純度に依存する。結晶セルロースは補足的な賦形剤であり、その量は用いられるダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウム実際の量により変化する。ステアリン酸マグネシウムの好ましい量は 1.94 mg である。許容範囲は約 1.55 から約 2.33 mg である。

【0135】

パート 5 A のストック顆粒および実施例 5 の錠剤を以下の製造方法により製造した。

B. ストック顆粒の製造方法

1. 適切な篩を用い、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウムを別々に脱塊する。
2. 結晶セルロース、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、クロスボビドンの一部、クロスカルメロースナトリウムの一部、二酸化ケイ素の一部および無水乳糖を適切なブレンダーで混合する。
3. タルクおよび粒状のステアリン酸マグネシウムを工程 2 の混合物に加え、適切なブレンダーで混合する。
4. 工程 3 の粉末混合物を圧縮する。
5. 工程 4 で圧縮した混合物を造粒する。
6. 工程 5 の顆粒を残りのクロスボビドン、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化ケイ素と混合する。
7. 工程 6 の顆粒を残りのステアリン酸マグネシウムと混合する。

C. 実施例 5 の製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - PGS 錠剤、10 mg

1. 打錠装置を準備する。
2. 実施例 5 のストック顆粒を打錠する。

【0136】

実施例 6

ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - PGS 錠剤、50 mg の製造

製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - PGS 錠剤、50 mg

A. 錠剤の組成

【表 7】

成分	含量
ダパグリフロジンプロピレングリコール溶媒和物(または同等の量のダパグリフロジン)	61.66 mg
結晶セルロース	114.09 mg
無水乳糖	62.60 mg
クロスボビドン	21.91 mg
クロスカルメロースナトリウム	9.39 mg
タルク	31.30 mg
二酸化ケイ素	7.20 mg
ステアリン酸マグネシウム	4.85 mg

ダパグリフロジンの量は理論的には 81.29% のダパグリフロジン PG 溶媒和物と同等であり、どちらを用いてもよい。ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の実際の量はその純度に依存する。結晶セルロースは補足的な賦形剤であり、その量は用いられ

るダパグリフロジンプロピレングリコール水和物およびステアリン酸マグネシウムの実際の量により変化する。ステアリン酸マグネシウムの好ましい量は 4.85 mg である。許容範囲は約 3.76 から約 5.95 mg である。

【0137】

パート 6 A のストック顆粒および実施例 6 の錠剤を以下の製造方法により製造した。

B. ストック顆粒の製造方法

1. ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルクおよび二酸化ケイ素を適切なブレンダーで混合する。

2. 工程 1 の混合物を適切な臼で挽く。

3. 工程 1 の収率を決定し、必要なステアリン酸マグネシウムの量を算出する。

4. 工程 2 の混合物を適切なブレンダーで混合する。

5. 工程 4 の混合物をステアリン酸マグネシウムと混合する。

6. 工程 5 の粉末混合物を乾燥する。

7. 工程 6 の顆粒を区分する。

8. 工程 7 に基づき収率を決定する。

9. 工程 8 の顆粒を残りのクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化ケイ素と混合する。

10. 工程 9 の顆粒を残りのステアリン酸マグネシウムと混合する。

C. 実施例 6 の製剤：ダパグリフロジン / ダパグリフロジン - PGS 錠剤、50 mg

1. 打錠装置を準備する。

2. 実施例 6 のストック顆粒を打錠する。

【0138】

実施例 4 (2.5 mg)、実施例 5 (10 mg) および実施例 6 (50 mg) で製造した錠剤を 2 型糖尿病の治療に用いる。

【0139】

実施例 7

ダパグリフロジンをを用いた 2 型糖尿病の治療

2 型糖尿病 (T2DM) が進行するにつれ、多くの糖尿病患者はインスリンおよび経口抗糖尿病薬 (OAD) の組み合わせを必要とする。不運なことに、かかる治療の効果は体重の増加、インスリン抵抗性および低血糖によりしばしば制限される。ダパグリフロジンは腎近位尿細管におけるグルコースの再吸収を選択的に阻害し、故にインスリン非依存性療法に用いることができる。

【0140】

インスリン依存性のメカニズムで作用するインスリンと経口療法の組み合わせに対する反応が芳しくなかった T2DM の患者において、ダパグリフロジンが血糖値の低下に効果的であるかどうかを決定するためにパイロット研究をデザインした。この概念実証試験では、インスリン抵抗性を有する患者 (外因性インスリンならびにメトホルミンおよび / または TZD では管理されにくい患者) にダパグリフロジンを 12 週間投与した。患者の糖化ヘモグロビン (HbA_{1c})、空腹時血糖値 (FPG)、食後血糖値 (PPG)、総体重を分析し、安全性および低血糖発作をモニターした。

【0141】

方法

研究のデザイン

本研究は、インスリンに高い抵抗性を有する T2DM 患者 (インスリンならびにメトホルミンおよび / またはチアゾリジンジオンではうまく管理できない患者) において、ダパグリフロジンが効果的に高血糖を低下させるかどうかを決定するための無作為化、単盲検化および二重盲検化された、3 群間並行比較を行う、プラセボ対照試験であった。該試験は、10 から 21 日間の認定期間、12 週間の治療フェーズ、および 4 週間のフォローアップフェーズから構成される。認定期間中および 1 日目までは、患者には既定量のオーブ

10

20

30

40

50

ンラベルのOADおよび処方されたインスリンの既定量の投与が維持された。

【0142】

治療フェーズでは2種類の cohorts のアダプティブデザインが用いられた： cohort 1、インスリン投与量設定群；および cohort 2、主被検群。 cohort 1 の目的は、ダパグリフロジンが加えられた際に低血糖症を起こすインスリンの適当な開始投与量の最小値の決定である。 cohort 1 では、4人の患者に1日目にインスリンを各人の投与量から50%（このアダプティブデザインにおいて可能な最大の減少量である）減量して投与後、20mgの単盲検化ダパグリフロジンを割り当てた。これらの患者において治療フェーズの最初の週に48時間の連続的血糖モニタリング（CGM）を行った。プロトコルに準拠し、少なくとも1人の患者がCGM値 100mg/dL（血糖自己測定（SMBG）により確認）を記録した場合、 cohort 2 の患者の1日当たりの総インスリン投与量を通常投与量の50%（平均52から54単位のインスリンであり、インスリン投与量のさらなる減量は試験しなかった）と設定することにした。 cohort 1 において少なくとも一人の患者がこの50%インスリン減量条件に合致したため、 cohort 2 におけるインスリンの減少量を50%とした。 cohort 2 の患者を1日目に、二重盲検化プラセボ、1日当たり10mgダパグリフロジン、または20mgダパグリフロジン（これらはオープンラベルのOADおよび通常量の50%のインスリン（平均して1日当たり52から54単位のインスリンである）に加えて投与される）の群に1:1:1の比率で無作為に分けた。

10

【0143】

患者は治療の1、2、4、6、8、10、および12週目に受診し、受診の3から5日前に1日5回のSMBGを行うよう計画された。治療フェーズ期間中、盲検の薬物またはOADの投与量の変更は行われなかった。高血糖および低血糖を管理するためのガイドラインが試験期間中を通して設置された。低血糖となった、またはそのリスクを有した患者については、SMBGレベルが<54mg/dL、1日平均血糖値が<100mg/dL、または担当医により臨床的必要性が認識された場合に、インスリンを漸減することにした。低血糖のリスクの管理が臨床的に指示された場合、さらに漸減を行った。患者において重篤な低血糖症（血糖値<54mg/dL、錯乱状態/見当識障害、異常行動または意識消失の少なくとも1つの症状、および炭水化物、グルコースまたはグルカゴンによる第3の治療で定義される）が現れた場合、中止とした。

20

【0144】

高血糖症管理の判断基準は空腹時血糖値（FPG）の測定により決定された。FPG値が4週目および6週目において>240mg/dL、8週目において>220mg/dL、または10週目において>200mg/dLのいずれかである患者は、3から5日以内にフォローアップの受診をするよう予定された。FPGがフォローアップ時においても依然として閾値より高い場合、臨床的に指示される量にインスリン投与量を増量するための受診がスケジュールされた。漸増にもかかわらず血糖制御が行われなかった患者、または変更されたインスリン投与量がベースラインを超えた患者は盲検治療を中止し、フォローアップに入ることにした。

30

【0145】

治療フェーズまたは時期を早めて治療を中止した全ての患者は4週間の安全性観察期間に入った。患者においては必要に応じて投与量を調整したオープンラベルのOADおよびインスリン療法を継続したが、さらに試験療法を受けることはなかった。フォローアップの受診は14および16週目とした。

40

【0146】

患者集団

適格な患者は、T2DMの男性および女性、18から75歳、BMI 45kg/m²であり、血糖コントロールが適切に行われていない（HbA_{1c} 7.5%および10%で定義される）患者である。全ての患者は登録の少なくとも6週間前からインスリン増感剤療法中であり、少なくとも12週間前からインスリン療法中である。本研究のプロトコルは、インスリン増感剤療法をメトホルミン（継続投与量 1000mg）および/ま

50

たはピオグリタゾン（継続投与量 30 mg）もしくはロシグリタゾン（継続投与量 4 mg）と定義した。インスリン療法は、登録前の少なくとも12週間にわたり1日当たり50単位（全試験群中の中央値は85から93単位）に相当するU100インスリンを少なくとも1日2回皮下投与されていることと定義した。インスリンレジメンは少なくとも6週間は継続していなければならないこととした。1日当たり10 mg ダパグリフロジンもしくは20 mg ダパグリフロジンまたはプラセボに加え、74.6%の患者がメトホルミン（1000 mg / 日）およびインスリン；16.9%の患者がメトホルミン（1000 mg / 日）およびピオグリタゾン（30 mg / 日）またはロシグリタゾン（4 mg / 日）およびインスリン、8.5%の患者がピオグリタゾン（30 mg / 日）またはロシグリタゾン（4 mg / 日）およびインスリンを投与された。

10

【0147】

コホート2の患者は平均して1日当たり52から54単位のインスリンを投与された。

【0148】

検査医学的基準は、空腹時C-ペプチド 0.8 ng / mL；血清クレアチニン < 1.5 mg / dL（男性） / < 1.4 mg / dL（女性）；および尿中マイクロアルブミン / クレアチニン比 < 300 mg / g を含み、スポットチェックにおいて超えていた場合、24時間蓄尿の総タンパク < 3 g / 24時間とした。

【0149】

主な排除基準は、1型糖尿病の病歴；ASTおよび/またはALT > 2.5 x ULN；クレアチンキナーゼ 3 x ULN；重度のコントロール不良の糖尿病の症状（例えば、登録直前の3ヶ月間における > 10%の体重減少を伴う著しい多尿および多飲症、または別の兆候および症状）；重篤な低血糖症または無自覚性低血糖の病歴；ならびに不安定または重篤な心血管系、腎臓、心臓、血液、腫瘍、内分泌、精神、またはリウマチ性の疾患である。

20

【0150】

治験アウトカム

コホート1の患者においては安全性のみが評価された。コホート2の患者では、安全性および有効性が評価された。主要治療効果指標は、12週目（最終観察の引き延ばし補完法（Last Observation Carried Forward、LOCF））におけるHbA_{1c}のベースラインからの変化である。12週目の評価が利用可能でない場合、12週以前で最も直近のデータが用いられた。第2の治療効果指標は、例えば、FPGおよびインスリン投与量の12週目（LOCF）におけるベースラインからの変化、12週目（LOCF）においてHbA_{1c}のベースラインから > 0.5%の減少を達成した患者の割合、および12週目（LOCF）においてHbA_{1c} < 7%を達成した患者の割合である。第3のエンドポイントは、例えば、総体重のベースラインからの変化、および経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）で測定した食後血糖値（PPG）のベースラインからの変化である。

30

【0151】

コホート2の患者において安全性および有効性が評価された。主要治療効果指標は、12週目（最終観察の引き延ばし補完法（Last Observation Carried Forward、LOCF））におけるHbA_{1c}のベースラインからの変化である。インスリン投与漸増後のデータは排除して解析を行った。12週目の評価が利用可能でない場合、12週明善の最も直近のデータを用いた。

40

【0152】

安全性のアウトカムは、有害事象、バイタルサイン、ECGおよび検査医学的測定（例えば、尿量および電解質の検査用の24時間蓄尿検査）により評価された。

【0153】

統計学的解析および被験者数

コホート2において、目標被験者数（治療群あたり22人の患者）を、主要エンドポイントの95%信頼区間を各治療群において0.42%の半値幅で算出できるよう選択した。これはダパグリフロジンおよびプラセボ各群における主要エンドポイントの標準偏差を

50

1%と想定したものである。同様の想定により、いずれの2群における変化の平均値の差の95%信頼区間の半値幅は0.59%と推定された。主要治療効果データは、治療フェーズ中に少なくとも1回の二重盲検薬の投与を受けた全ての無作為化された患者を含むよう設定された。治療効果変数の解析(インスリン投与量のベースラインからの変化は除く)はインスリン漸増後のデータを排除して行われた。12週目(LOCF)のHbA_{1c}、FPG、インスリン投与量、および総体重のベースラインからの変化の解析は、治療群を治療効果およびベースラインの共変数として用いて共分散分析(ANCOVA)モデルにより行った。点推定値および95%信頼区間は、各治療群の変化の平均値ならびにダパグリフロジンおよびプラセボ群間の変化の平均値の差について算出した。

【0154】

主要アウトカムの測定

12週目(最終観察の引き延ばし補完法(LOCF))における糖化ヘモグロビン(HbA_{1c})のベースラインからの変化。

【0155】

結果

患者集団

総患者の内11人をコホート1に、163人を米国およびカナダの26拠点におけるコホート2に選抜した。コホート1の4人の患者に単盲検のダパグリフロジン20mgを割り当てた。コホート2の71人の患者をプラセボ、10mgおよび20mgダパグリフロジン群(それぞれ23、24、および24人)に無作為に分けた。

【0156】

結果および結論の概要

12週目において(LOCF)、ダパグリフロジン10および20mg群でHbA_{1c}のベースラインからの変化のプラセボに比べての平均値の差が-0.70%および-0.78%であることが示された。両方のダパグリフロジン群において、65.2%がHbA_{1c}のベースラインからの減少0.5%を達成した(プラセボ群では15.8%)。12週目(LOCF)における空腹時血糖値(FPG)のベースラインからの変化の平均値は17.8mg/dL、2.4mg/dL、および-9.6mg/dL(プラセボ、10および20mgダパグリフロジン群)であった。食後120分においてOGTTにより測定された食後血糖値(PPG)のダパグリフロジンによる減少も、用量依存性を示した。12週目(LOCF)における総体重の変化の平均値は-1.9kg、-4.5kg、および-4.3kg(プラセボ、10および20mgダパグリフロジン群)であった。

【0157】

得られた結果に基づくと、ベースラインのインスリンを50%減量したインスリン抵抗性患者において、ダパグリフロジンはHbA_{1c}、PPGおよび体重をプラセボよりも減少させ、FPGに対し用量依存性の効果を示した。

【0158】

結果の詳細な議論

表1にコホート2の治療効果アウトカムの概要を示す。10mgおよび20mgダパグリフロジン治療群において、12週目(LOCF)のHbA_{1c}においてベースラインからの減少が起こり、プラセボと比較して-0.70%および-0.78%(表1)の変化の平均値の差が生じた。表1に12週目(LOCF)におけるHbA_{1c}の変化の平均値を示す。12週目(LOCF)では、両方のダパグリフロジン群において65.2%の患者がHbA_{1c}の少なくとも0.5%の減少を達成したが、プラセボ群で達成したのは15.8%であった(表1)。1日当たりのインスリンの総投与量におけるベースラインからの有意な変化は見られなかった。5人の患者(ダパグリフロジン20mgおよびプラセボ群から各1人ずつ、ならびに10mgダパグリフロジン群から3人)がHbA_{1c}<7%で定義される治療反応を示した(表1)。12週間の二重盲検期間を通し、プラセボ群の4人の患者がインスリンの漸増を必要としたが、それに比べ、ダパグリフロジン10mg群では1人、ダパグリフロジン20mg群では3人であった。両方のダパグリフロジン

10

20

30

40

50

群において、66.7%の患者がインスリンの漸増前に84日間の試験薬物の曝露を受けたが、プラセボ群では39.1%であった。

【0159】

プラセボと比べ、ダパグリフロジンのFPGに対する効果は用量依存的であった(表1)。12週目(LOCF)において、ベースラインからの変化の平均値は、プラセボ、10mgおよび20mgダパグリフロジン群において、それぞれ17.8mg/dL、2.4mg/dL、および-9.6mg/dLであった。食後120分においてOGTTにより測定されたPPGもまた、用量依存的性質を示した(表1)。ダパグリフロジンはプラセボに比べ、より体重を減少させる傾向を示した。12週目(LOCF)において、総体重の変化の平均値はプラセボにおいて-1.9kg、10mgダパグリフロジンにおいて-4.5kg、20mgダパグリフロジンにおいて-4.3kgであった(表1)。

10

【0160】

バイタルサインおよび検査医学的アウトカム

プラセボ群において、12週目で立位血圧にわずかな上昇が認められたが、両方のダパグリフロジン群においては、立位収縮期および拡張期血圧において平均して改善が認められた(-7.2収縮期/-1.2拡張期mmHg[10mgダパグリフロジン]、-6.1収縮期/-3.9拡張期mmHg[20mgダパグリフロジン])。20mgダパグリフロジン群において、臥位血圧は低下した(変化の平均値:-5.5収縮期/-5.8拡張期mmHg)。

20

【0161】

12週目における尿中グルコース排泄のベースラインからの変化は、-1.5g/24時間(プラセボ)、83.5g/24時間(ダパグリフロジン10mg)、および85.2g/24時間(ダパグリフロジン20mg)であった。24時間尿排泄量の平均値は、プラセボで1869.6から2124.6mLに増加し、10mgダパグリフロジンで1921.0から2285.8mLに、20mgダパグリフロジンで1808.8から2253.1mLに増加した。ベースラインと比較して、治療終了時の糸球体濾過率は、プラセボならびにダパグリフロジン10および20mgにおいてそれぞれ-0.58、-0.84、1.45mL/分/1.73m²とわずかに減少したが正常であった。概して、主要な検査医学的パラメーターにおけるベースラインからの大きな変化は認められなかった。血清尿酸のベースラインからの変化の平均値は両方のダパグリフロジン群において-0.30mg/dLであった。12週目における血清ヘマトクリットのベースラインからの増加は、ダパグリフロジン10および20mg群においてそれぞれ2.5%および3.05%であった。

30

【0162】

安全性および副作用

副作用は全ての群において同様に認められ、プラセボ、10mgおよび20mgダパグリフロジン群においてそれぞれ65.2%、75.0%および66.7%の患者で報告された。プラセボ群の3人の患者、ダパグリフロジン10mg群の7人の患者、および20mgダパグリフロジン群の6人の患者において、低血糖の出現が報告された。これらの内、プラセボ群の1人の患者において重篤な低血糖症が報告された。本試験において死亡は確認されず、2人の患者で重篤な副作用(プラセボ群で1人、ダパグリフロジン20mg群で1人)が見られた。3つの各治療群の1人の患者において中止に繋がる副作用が見られた。

40

【0163】

二重盲検期間中、6人の患者において生殖管感染症が出現した:5人は20mgダパグリフロジン群、1人はプラセボ群であり、10mgダパグリフロジン群では見られなかった。ダパグリフロジン20mg群の1人の患者において尿路感染症が報告された。

【0164】

頻尿症の発症が全ての群において報告された:4人(プラセボ)、2人(10mgダパグリフロジン)、および3人(20mgダパグリフロジン)である。各ダパグリフロジン

50

群の1人の患者が多尿と報告された。ダパグリフロジン 20 mg 群の1つのマイクロアルブミン尿症のケースは、本治験からの離脱とした。

【0165】

10 mg ダパグリフロジンで腎前性高窒素血症の発症が1件生じた。該患者は長期間にわたり降圧剤の多剤療法（エナラプリル、カルベジロールおよびフロセミドを含む）を受けていた。治験薬開始から11日後、該患者は脱水および腎前性高窒素血症のため治験から離脱した。フロセミドおよびエナラプリル療法を休止し、腎前性高窒素血症は経口補水により解消した。

【0166】

コメント

T2DMの疾患進行は、しばしば、ベータ細胞の機能低下および進行性のインスリン分泌不全による血糖コントロール不良、既存のインスリン抵抗性を悪化させる体重の増加、ならびに、さらなる治療の必要性のサイクルを伴う。インスリン供給または分泌に依存する治療は低血糖、体重増加、インスリン感受性の低下、および最終的には有効性の喪失を伴う。故に、有効な治療様式の発見は困難である。このような失望を伴う臨床状況の最も劇的な例は、持続性の血糖コントロール不良、インスリン抵抗性の上昇およびインスリン必要用量の上昇のサイクルを伴うにもかかわらず、血糖コントロールを維持するための高用量のインスリン（しばしば、メトホルミンおよび/またはTZDなどの経口薬との組み合わせ）を必要とする末期T2DM患者である。最終的には、25%を超える患者がインスリンに基づくレジメン（しばしば、OADと組み合わせられる）に行き着く（Koro, C. E. et al., "Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report", *Diabetes Care*, 27(1): 17-20 (2004)）。インスリンと独立して糖血症をコントロールする新しいストラテジーは、グルコースがSGLT2受容体を介して再吸収される腎近位尿細管においてグルコースの再吸収を制限することに関連する。ダパグリフロジンはSGLT2を選択的に阻害し、故に、グルコースの再吸収を阻害し、用量依存的な糖尿を引き起こす。

【0167】

本治験に動員された患者は、積極的なインスリンおよびそれに加えてのOADレジメンにもかかわらず、血糖コントロール不良を有する患者である。この高いインスリン抵抗性を有する集団でインスリン投与量を50%減量した結果、プラセボ群の患者では体重は減少したがHbA_{1c}は殆ど変化せず、この集団においてインスリン投与量を増やすことによるさらなる利益は限られていることが強調された。インスリン比依存性のメカニズムの作用によるダパグリフロジンの用いた治療は、プラセボに比べ、-2.5 kgのさらなる体重の減少および血糖コントロールの改善を伴った。全体的な低血糖の出現はダパグリフロジン治療においてプラセボよりも多かったが、重度/軽度の出現は全ての群において均等であった。

【0168】

ダパグリフロジンによるHbA_{1c}の減少、ならびにFPGおよびPPGのプラセボと比べての改善は用量依存的であった。用量依存性はまた、20 mg 投与群で最も頻回に見られた生殖管感染症に関し、潜在的な安全性シグナルの特徴であると考えられる。しかしながら、これらのパラメーターで見られる見かけの用量依存的関連は、主要な薬力学的測定値である24時間尿血糖では顕著ではなかった（12週目の10 mg および20 mg ダパグリフロジン群において1日当たり~85グラム上昇した）。妥当な説明は、20 mg ダパグリフロジンは、別のケースで見られるように、10 mg に比べて本治験の早期により高い糖尿を引き起こしたが（Komoroski, B. et al., supra; List, J.F. et al., supra; Komoroski, B. et al., "Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 85(5): 520-526 (2009)）、20 mg 投与群において引き起こされた糖血症のより大きな減弱が腎臓における濾過量の減少に繋がり、12週目までにダパグリフロジン投与群間の尿糖量が均等になってしまった可能性があることであろう。

10

20

30

40

50

【0169】

本試験により、コントロールされた薬理的様式で糖尿病を再開することで高いインスリン抵抗性を有する患者におけるインスリン投与量の上昇スパイラルを打ち破ることができ、血糖コントロールの改善およびインスリン投与量の大幅な減量設定（50%）による体重減少が達成できるということの概念実証が確立された。

【表8-1】

無作為化された患者（コホート2）における治療効果パラメーターのベースライン、治療期間中の値（On-Treatment）、およびベースラインからの変化(n=71)

パラメーター	プラセボ+ インスリン ^h +OAD ^j (n=23) ^a		ダパグリフロジン 10 mg+ インスリン ^h +OAD ^j (n=24) ^a		ダパグリフロジン 20 mg+ インスリン ^h +OAD ^j (n=24) ^l	
	患者数 ^b	値	患者数 ^b	値	患者数 ^b	値
ベースライン						
HbA _{1c} , 平均値 (SD), %	19	8.3 (0.8)	23	8.4 (0.7)	23	8.5 (0.9)
空腹時血糖値, 平均値 (SD), mg/dL	22	166.8 (52.6)	23	155.7 (39.8)	23	157.9 (53.0)
1日目、50%減量後の1日当 たりのインスリン投与量, 平均 値 (SD), U	22	54.1 (27.3)	24	52.4 (24.4)	24	54.5 (36.3)
食後血糖値, 平均値 (SD), mg/dL ^c	15	312.6 (82.2)	19	320.2 (51.4)	18	314.5 (71.8)
体重, 平均値 (SD), kg	22	101.3 (16.7)	23	102.8 (9.9)	23	102.1 (15.0)
二重盲検終了時 (12週目, LOCF)						
HbA _{1c} , 平均値 (SD), % ^d	19	8.5 (0.8)	23	7.8 (0.7)	23	7.8 (0.6)
↓HbA _{1c} ≥ 0.5%の患者数 (%), 反応 ^d	19	3 (15.8)	23	15 (65.2)	23	15 (65.2)
HbA _{1c} < 7.0%の患者数 (%), 反応 ^d	19	1 (5.3)	23	3 (13.0)	23	1 (4.3)
空腹時血糖値, 平均値 (SD), mg/dL ^d	22	180.8 (56.9)	23	160.5 (38.7)	23	149.4 (32.0)
1日当たりのインスリンの総投 与量, 平均値 (SD), U ^e	22	55.7 (26.5)	24	51.3 (20.1)	24	53.5 (32.1)
食後血糖値, 平均値 (SD), mg/dL ^{c,d}	15	331.3 (46.8)	19	286.0 (55.1)	18	272.6 (51.2)
体重, 平均値 (SD), kg ^d	22	99.4 (16.7)	23	98.2 (9.4)	23	97.8 (14.1)

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

パラメーター	プラセボ+ インスリン ^b +OAD ⁱ (n=23) ^a		ダパグリフロジン 10 mg + インスリン ^b +OAD ⁱ (n=24) ^a		ダパグリフロジン 20 mg + インスリン ^b +OAD ⁱ (n=24) ⁱ	
	患者数 ^b	値	患者数 ^b	値	患者数 ^b	値
ベースラインからの変化、およびプラセボ + インスリン + OAD との差						
HbA _{1c} , 平均値 (95% CI), % ^{d,f}	19	0.09 (-0.19 から 0.37)	23	-0.61 (-0.87 から -0.36)	23	-0.69 (-0.94 から -0.43)
プラセボ + インスリン + OAD との差, 平均値 (95% CI), %				-0.70 (-1.08 から -0.32)		-0.78 (-1.16 から -0.40)
↓HbA _{1c} ≥ 0.5%の患者の割合の プラセボ + インスリン + OAD との差(95% CI), %				49.4 (20.1 から 72.4)		49.4 (20.1 から 72.4)
空腹時血糖値, 平均値 (95% CI), mg/dL ^{d,f}	22	17.8 (1.4 から 34.2)	23	2.4 (-13.6 から 18.3)	23	-9.6 (-25.6 から 6.3)
プラセボ + インスリン + OAD との差, 平均値 (95% CI), mg/dL				-15.4 (-38.4 から 7.5)		-27.4 (-50.3 から -4.6)
1日当たりのインスリンの 総投与量, 平均値 (95% CI, U ^{e,f}	22	1.7 (-3.8 から 7.2)	24	-1.4 (-6.6 から 3.9)	24	-0.8 (-6.1 から 4.5)
プラセボ + インスリン + OAD との差, 平均値 (95% CI), U				-3.1 (-10.7 から 4.6)		-2.5 (-10.2 から 5.1)

10

20

30

40

【表 8 - 3】

パラメーター	プラセボ+ インスリン ^b +OAD ⁱ (n=23) ^a		ダバグリフロジン 10 mg+ インスリン ^b +OAD ⁱ (n=24) ^a		ダバグリフロジン 20 mg+ インスリン ^b +OAD ⁱ (n=24) ⁱ	
	患者数 ^b	値	患者数 ^b	値	患者数 ^b	値
食後血糖値, 平均値 (95% CI), mg/dL ^{c,d}	15	18.7 (-13.5 から 50.9)	19	-34.3 (-67.5 から -1.1)	18	-41.9 (-74.8 から -8.9)
体重, 平均値 (95% CI), kg ^{d,f}	22	-1.9 (-2.9 から -0.9)	23	-4.5 (-5.5 から -3.5)	23	-4.3 (-5.3 から -3.3)
プラセボ + インスリン + OAD との差, 平均値 (95% CI), kg				-2.6 (-4.0 から -1.2)		-2.4 (-3.8 から -1.0)

10

20

30

40

略語: CI, 信頼区間; HbA_{1c}, 糖化ヘモグロビン; OGTT, 経口ブドウ糖負荷試験; SD, 標準偏差; U, U100 インスリン単位

^a 二重盲検薬を少なくとも1回投与された無作為化患者数

^b 非欠損ベースラインおよび12週目 (LOCF) の値を有する患者数

^c 経口ブドウ糖負荷試験により120分で測定された食後血糖値

^d インスリン漸増後のデータを排除

^e インスリン漸増後のデータを含む

^f 治療グループを治療効果およびベースラインの共変数として用い、ANCOVA モデルに基づき補正したベースラインからの変化

^g 治療反応である HbA_{1c} を達成した患者の割合の差における正確な (exact) 95%信頼区間

^h 5.2 から 5.4 単位の1日当たりのインスリンの平均投与量

ⁱ OAD = 経口抗糖尿病薬療法 - 74.6% の患者が1日当たり ≥ 1000 mg メトホルミンを投与; 16.9% が1日当たり ≥ 1000 mg メトホルミン および ピオグリタゾン (1日当たり ≥ 30 mg) もしくはロシグリタゾン(1日当たり4 mg)を投与; ならびに 8.5% がピオグリタゾン (1日当たり ≥ 30 mg) もしくはロシグリタゾン(1日当たり4 mg)を投与された。

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月8日(2016.1.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1つもしくはそれ以上の経口抗糖尿病薬および/または1つもしくはそれ以上の注射用抗糖尿病薬による治療を既に受け、該治療が失敗した2型糖尿病の哺乳類の患者の治療剤であって、SGLT2阻害剤を投与することを特徴とする治療剤。

【請求項2】

治療対象の患者が既にインスリンおよび/または1つもしくはそれ以上の抗糖尿病薬による治療を受けていた患者である請求項1に記載の治療剤。

【請求項3】

該患者が既にメトホルミンおよび/またはチアゾリジンジオンおよび/またはインスリンによる治療を受けていた患者である請求項1に記載の治療剤。

【請求項4】

該患者が1つもしくはそれ以上の経口抗糖尿病薬および/または1つもしくはそれ以上の注射用抗糖尿病薬と組み合わせて、SGLT2阻害剤により治療される請求項1に記載の治療剤。

【請求項5】

該SGLT2阻害剤が1日当たり約0.5から約350mgの範囲の量で投与される請求項1に記載の治療剤。

【請求項6】

該患者が

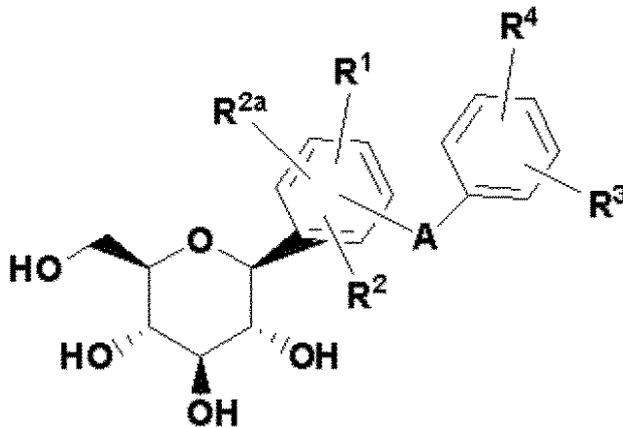
- a) インスリン；または
- b) インスリンおよびメトホルミン；または
- c) インスリンおよびチアゾリジンジオン；または
- d) インスリンおよびメトホルミンおよびチアゾリジンジオン

と組み合わせて、SGLT2阻害剤により治療される請求項4に記載の治療剤。

【請求項7】

該SGLT2阻害剤が構造：

【化1】



[式中、

R^1 、 R^2 および R^{2a} は独立して水素、OH、 OR^5 、アルキル、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 SR^{5i} またはハロゲンであるか、 R^1 、 R^2 および R^{2a} の内の2つはそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または7員の炭素環またはヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)を形成してもよく；

R^3 および R^4 は独立して水素、OH、 OR^{5a} 、Oアリール、 OCH_2 アリール、アルキル、シクロアルキル、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 COR^{6b} 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $-CONR^{6e}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NH SO_2 R^{5d}$ 、 $-NH SO_2$ アリール、アリール、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2 R^{5g}$ 、 $-SO_2$ アリール、または5、6もしくは7員のヘテロシクリル(N、O、S、SO、および/または SO_2 である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい)であるか、 R^3 および R^4 はそれらが結合した炭素と共に縮環した5、6または

7員の炭素環またはヘテロシクリル（N、O、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい）を形成し；

R⁵、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{5e}、R^{5f}、R^{5g}、R^{5h}およびR⁵ⁱは独立してアルキルであり；

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、およびR^{6d}は独立して水素、アルキル、アリアル、アルキルアリアルまたはシクロアルキルであるか、R⁶およびR^{6a}はそれらが結合した窒素と共に縮環した5、6または7員のヘテロシクリル（N、O、S、SO、および/またはSO₂である1から4個のヘテロ原子を環に含んでいてもよい）を形成し；

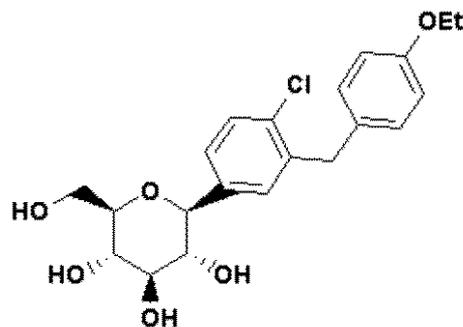
AはO、S、NH、または(CH₂)_n（ここで、nは0-3である）である]を有するか、またはその医薬的に許容される塩、立体異性体もしくはプロドラッグであり；

ただし、Aが(CH₂)_n（ここで、nは0、1、2、または3である）であるかAがOであり、R¹、R²、およびR^{2a}の少なくとも1つがOHまたはOR⁵である場合、R¹、R²、およびR^{2a}の少なくとも1つがCF₃、OCF₃、またはOCHF₂であり、および/またはR³およびR⁴の少なくとも1つがCF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-CN、-CO₂R^{5b}、CH(OR^{5h})R^{6d}、CH(OH)R^{6c}、COR^{6b}、-NHCOR^{5c}、-NH₂SO₂R^{5d}、-NH₂SO₂アリアル、アリアル、-SR^{5e}、-SOR^{5f}、-SO₂R^{5g}もしくは-SO₂アリアルである構造を有するか、あるいはその医薬的に許容される塩、全ての立体異性体、またはそのプロドラッグエステルもしくは溶媒和物である請求項1に記載の治療剤。

【請求項8】

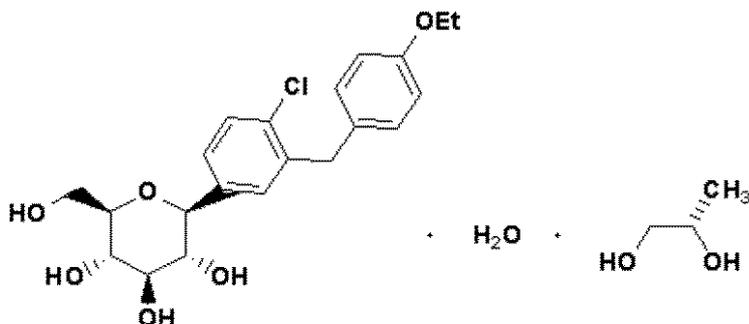
該SGLT2阻害剤が構造：

【化2】



(ダパグリフロジン)

または



(S-プロピレングリコール溶媒和物)

を有する請求項1に記載の治療剤。

【請求項9】

該SGLT2阻害剤がダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-PGSであって、(a)ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-PGSが、1日当たり約0.5から約200mgの投与量において、医師の処方またはPDRに記載の投与量のインスリンと組

み合わせて投与されるか；

(b) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1日当たり約 0.5 から約 200 mg の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリンおよび1日当たり約 500 から約 2000 mg の投与量のメトホルミンと組み合わせて投与されるか；

(c) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1日当たり約 0.5 から約 200 mg の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリン、1日当たり約 0.5 から約 75 mg の投与量のピオグリタゾン (Actos、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.)、または1日当たり約 0.5 から約 25 mg の投与量のロシグリタゾン (Avandia、Glaxo - Wellcome) と組み合わせて投与されるか；あるいは

(d) ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S が、1日当たり約 0.5 から約 200 mg の投与量において、医師の処方または P D R に記載の投与量のインスリン、1日当たり約 500 から約 2000 mg の投与量のメトホルミン、および1日当たり約 0.5 から約 75 mg の投与量のピオグリタゾンもしくは1日当たり約 0.5 から 25 mg の投与量のロシグリタゾンと組み合わせて投与される、
請求項 6 に記載の治療剤。

【請求項 10】

該患者が1つまたはそれ以上の抗肥満薬で治療されている請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 11】

投与される該 S G L T 2 阻害剤が約 0.5 から約 350 mg の投与量のダパグリフロジンまたはダパグリフロジン - P G S であって、

別の1つの抗糖尿病薬および/または別の治療薬(ここで、抗糖尿病薬はビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、P P A R アゴニスト、P P A R アンタゴニストもしくはアゴニスト、P P A R / デュアルアゴニスト、11 - H S D - 1 阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P 4) 阻害剤、S G L T 2 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、メグリチニド、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)、G L P - 1 受容体アゴニスト、および/または P T P - 1 B 阻害剤(プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B 阻害剤)もしくはインスリン、グルコキナーゼ活性化薬、D G A T 阻害剤、C C R 2 アンタゴニストもしくは11 - H S D であるインスリン分泌促進剤もしくはインスリン増感剤であり；

別の治療薬は抗高脂血症薬もしくはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤、降圧薬もしくは血小板凝集抑制薬であるか、抗肥満薬であり、ならびに、ここで、別の治療薬は抗高脂血症薬、またはアテローム動脈硬化症の治療に用いられる薬剤(H M G - C o A 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、アスピリン、胆汁酸分泌促進剤、A C A T 阻害剤、L D L 受容体活性増強剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク(C E T P) 阻害剤、回腸 N a⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤、フィトエストロゲン、 α -ラクタム系コレステロール吸収阻害剤、H D L 増加薬、P P A R - アゴニストおよび/または F X R アゴニスト；L D L 代謝促進剤、例えばナトリウム - プロトン交換阻害剤、L D L 受容体誘導剤もしくはステロイド配糖体、抗酸化剤、または抗ホモシステイン薬、イソニアジド、H M G - C o A 合成酵素阻害剤、またはラノステロール脱メチル化酵素阻害剤、P P A R アゴニスト、またはステロール調節エレメント結合タンパク質 - 1 (S R E B P - 1)) であるか；

別の薬剤は降圧薬(ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬(L - タイプおよび/または T - タイプ)、利尿薬、レニン阻害剤、A C E 阻害剤、A T - 1 受容体アンタゴニスト、E T 受容体アンタゴニスト、デュアル E T / A I I アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ(N E P) 阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤(デュアル N E P - A C E 阻害剤)または硝酸塩)であるか；

別の治療薬は血小板凝集抑制薬(クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレルまたはアスピリンである)であるか；あるいは

別の治療薬は抗肥満薬（SGLT2阻害剤、 α -3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドパミン）再取込阻害剤、甲状腺ベータ化合物、食欲低下薬、NPYアンタゴニスト、レプチンアナログ、MC4アゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、または5-HT_{2c}受容体アゴニストもしくはカンナビノイド受容体アンタゴニスト）である）と組み合わせて投与される、請求項1に記載の治療剤。

【請求項12】

別の抗糖尿病薬がメトホルミン、グリブライド、インスリン、グリビジド、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、サクサグリブチン、ビルダグリブチン、シタグリブチンまたはエクセナチド（Byetta）であるか；あるいは

別の治療薬がアトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、フルバスタチン、クロピドグレル、アスピリン、チクロピジンまたはプラスゲレルであり、また別の治療薬がオルリスタット、シブトラミン、MCHR1アンタゴニスト、フェンテルミン、リモナバン、ベンズフェタミン、ジエチルプロピオン、メタンフェタミン、フェンジメトラジン、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、トピラメート、アキソキン、デクスアンフェタミン、フェニルプロパノールアミンおよびマジンドールから選択される抗肥満薬である請求項11に記載の治療剤。

【請求項13】

ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-PGSが、

- a) メトホルミン；
- b) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン；
- c) インスリン；
- d) メトホルミンおよびインスリン；
- e) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびメトホルミン；
- f) ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびインスリン；あるいは
- g) メトホルミン、ピオグリタゾンもしくはロシグリタゾンおよびインスリンと組み合わせて用いられる請求項11に記載の治療剤。

【請求項14】

該SGLT2阻害剤ダパグリフロジンまたはダパグリフロジン-PDSが、1日当たり約0.5から約200mgの範囲の投与量において、医師の処方またはフィジシャンズデスクリファレンス（PDR）最新版に開示の投与量のインスリン、および/または1日当たり約500から約2000mgの範囲の投与量のメトホルミン、および/または1日当たり約0.5から約25mgの範囲の投与量のロシグリタゾン（Avandia、Glaxo-Wellcome）または1日当たり約0.5から約75mgの範囲の投与量のピオグリタゾン（Actos、Takeda Pharmaceuticals America、Inc.）と組み合わせて投与される請求項13に記載の治療剤。

【請求項15】

ダパグリフロジンもしくはダパグリフロジン-PGSおよびメトホルミンおよび/またはピオグリタゾンもしくはロシグリタゾン、ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

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 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/64	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 K 31/616 (2006.01)	A 6 1 K 31/616	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 K 31/351	

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ポール・ストランプ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ベニントン、ジェイミーソン・ドライブ 1 0 2 番

(72)発明者 ステファニー・モラン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード

(72)発明者 ジェイムズ・リスト

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 AA20 BA44 DB34 DB37 MA35 MA37 MA52 MA66
 NA05 NA14 ZA422 ZA452 ZA542 ZA702 ZA832 ZC032 ZC112 ZC202
 ZC332 ZC351 ZC372 ZC411 ZC422 ZC432 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BA07 BC07 BC10 BC17 BC82 CB26 CB29 DA17
 DA21 DA22 GA07 GA08 GA10 MA01 MA02 MA03 MA04 NA05
 NA14 ZA54 ZC35 ZC41 ZC75
 4C206 AA01 GA07 GA36 HA31 KA01 MA02 MA03 MA04 NA05 ZC35
 ZC75

【 外国語明細書 】

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

1/77

METHODS FOR TREATING TYPE 2 DIABETES IN PATIENTS RESISTANT TO
PREVIOUS TREATMENT WITH OTHER ANTI-DIABETIC DRUGS
EMPLOYING AN SGLT2 INHIBITOR AND COMPOSITIONS THEREOF

5 FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention provides a method for treating type 2 diabetes in a mammal who has failed in therapy with one or more oral and/or injectable anti-diabetic agents, employing an SGLT2 inhibitor alone or in combination with another antidiabetic agent and/or other therapeutic agent, and to a pharmaceutical composition for use in such method.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Hyperglycemia, that is, elevated plasma glucose, is a hallmark of diabetes. Plasma glucose is normally filtered in the kidney in the glomerulus but is actively reabsorbed in the proximal tubule (kidney). Sodium-dependent glucose co-transporter SGLT2 appears to be the major transporter responsible for the reuptake of glucose at this site. The SGLT inhibitor phlorizin, and closely related analogs, inhibit this reuptake process in diabetic rodents and dogs, resulting in normalization of plasma glucose levels by promoting glucose excretion without hypoglycemic side effects. Long term (6 month) treatment of Zucker diabetic rats with an SGLT2 inhibitor has been reported to improve insulin response to glycemia, improve insulin sensitivity, and delay the onset of nephropathy and neuropathy in these animals, with no detectable pathology in the kidney and no electrolyte imbalance in plasma. Selective inhibition of SGLT2 in diabetic patients would be expected to normalize plasma glucose by enhancing the excretion of glucose in the urine, thereby improving insulin sensitivity and delaying the development of diabetic complications.

15
20
25

[0003] The treatment of diabetes is an important health concern and despite a wide range of available therapies, the epidemic continues. Type 2 diabetes (T2DM) is a progressive disease caused by insulin resistance and decreased pancreatic β -cell function. Insulin is produced by the pancreatic β -cell and mediates cellular glucose uptake and clearance. Insulin resistance is characterized by the lack of response to

30

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

2/77

the actions of this hormone which results in decreased cellular clearance of glucose from the circulation and overproduction of glucose by the liver.

[0004] The currently available therapies to treat type 2 diabetes augment the action or delivery of insulin to lower blood glucose. However, despite therapy, many patients do not achieve control of their type 2 diabetes. According to the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, only 36% of type 2 diabetics achieve glycemic control defined as a A1C < 7.0% with current therapies. In an effort to treat type 2 diabetes, aggressive therapy with multiple pharmacologic agents may be prescribed. The use of insulin plus oral agents has increased from approximately 3 to 11% from NHANES II to III.

[0005] Thus, treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes (T2DM) remains a major challenge, particularly in patients who require insulin as the disease progresses. Various combinations of insulin with oral anti-diabetic agents (OADs) have been investigated in recent years, and an increasing number of patients have been placed on these regimens. Poulsen, M.K. et al., "The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin in type 2 diabetic patients", *Diabetes Care*, 26(12):3273-3279 (2003); Buse, J., "Combining insulin and oral agents", *Am. J. Med.*, 108(Supp. 6a):23S-32S (2000). Often, these combination therapies become less effective in controlling hyperglycemia over time, particularly as weight gain and worsening insulin resistance impair insulin response pathways.

[0006] Hypoglycemia, weight gain, and subsequent increased insulin resistance are significant factors that limit optimal titration and effectiveness of insulin. (Holman, R.R. et al., "Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes", *N. Engl. J. Med.*, 357(17):1716-1730 (2007)). Weight gain with insulin therapy is predominantly a consequence of the reduction of glucosuria, and is thought to be proportional to the correction of glycemia. (Makimattila, S. et al., "Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus", *Diabetologia*, 42(4):406-412 (1999)). Insulin drives weight gain when used alone or with OADs. (Buse, J., *supra*). In some cases, intensive insulin therapy may worsen lipid overload and complicate progression of the disease through a spiral of caloric surplus, hyperinsulinemia, increased lipogenesis, increased adiposity, increased insulin resistance, beta-cell toxicity, and

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

3/77

hyperglycemia. (Unger, R.H., "Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention", *JAMA*, 299(10):1185-1187 (2008)). Among commonly used OADs, thiazolidinediones (TZDs) and sulfonylureas intrinsically contribute to weight gain as glucosuria dissipates with improved glycemic control. Weight gain is less prominent with metformin, acting through suppression of hepatic glucose output, or with incretin-based DPP-4 inhibitors. Overall, there is a pressing need for novel agents that can be safely added to insulin-dependent therapeutics to help achieve glycemic targets without increasing the risks of weight gain or hypoglycemia.

[0007] A novel approach to treating hyperglycemia involves targeting transporters for glucose reabsorption in the kidney. (Kanai, Y. et al., "The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose", *J. Clin. Invest.*, 93(1):397-404 (1994)). Agents that selectively block the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) located in the proximal tubule of the kidney can inhibit reabsorption of glucose and induce its elimination through urinary excretion. (Brown, G.K., "Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency", *J. Inherit. Metab. Dis.*, 23(3):237-246 (2000)). SGLT2 inhibition has been shown in pre-clinical models to lower blood glucose independently of insulin. (Han, S. et al., "Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats", *Diabetes*, 57(6):1723-1729 (2008); Katsuno, K. et al., "Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320(1):323-330 (2007)).

[0008] Dapagliflozin (which is disclosed in U.S. Patent No. 6,515,117) is an inhibitor of sodium-glucose reabsorption by the kidney, by inhibiting SGLT2, which results in an increased excretion of glucose in the urine. This effect lowers plasma glucose in an insulin-independent manner.

[0009] Dapagliflozin is currently undergoing clinical development for treatment of type 2 diabetes. (Han, S. et al., *supra*; Meng, W. et al., "Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes", *J. Med. Chem.*, 51(5):1145-1149 (2008)). Phase 2a and 2b studies with dapagliflozin have demonstrated efficacy

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

4/77

in reducing hyperglycemia either alone or in combination with metformin in patients with T2DM. (Komoroski, B. et al., "Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 85(5):513-519 (2009); List, J.F. et al.,

- 5 "Dapagliflozin-induced glucosuria is accompanied by weight loss in type 2 diabetic patients", 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, June 6-10, 2008, Presentation No. 0461P).

[0010] It has been found that dapagliflozin does not act through insulin signaling pathways and is effective in controlling blood sugar in patients whose insulin
10 signaling pathways do not work well. This applies to extremes of insulin resistance, in type 2 diabetes as well as in insulin resistance syndromes, caused by, for example, mutations in the insulin receptor.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 [0011] In accordance with the present invention, a method is provided for treating type 2 diabetes in a mammalian subject or patient, including a human subject or patient, who has failed in previous treatment with one or more oral anti-diabetic agents and/or an injectable anti-diabetic agents (which may include insulin), which includes the step of administering to a mammalian subject or patient in need of such
20 treatment a therapeutically effective amount of an SGLT2 inhibitor.

[0012] In certain embodiments, the inventive methods for treating type 2 diabetes in a mammalian subject or patient, including a human subject or patient, who has failed in previous treatment with one or more anti-diabetic agents, includes the step of administering a therapeutically effective amount of dapagliflozin or
25 dapagliflozin propylene glycol hydrate (also referred to as dapagliflozin propylene glycol solvate or dapagliflozin-PGS).

[0013] Still further in accordance with the invention, in any of the described methods, the method includes the step of administering to a mammalian subject or patient a pharmaceutical composition which includes a therapeutically effective
30 amount of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or adjuvant. For example, in any of the methods of the invention, the method includes the step of administering to a

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

5/77

mammalian subject or patient a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of dapagliflozin or dapagliflozin-PGS, such as from about 1 to about 200 mg/day, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or adjuvant.

5 [0014] In any of the inventive methods, the SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS, such as from 0.5 to about 350 mg/day, can be administered in combination with one or more other oral and/or injectable anti-diabetic agents, which can be another SGLT2 inhibitor as described herein and/or can be one or more anti-diabetic agents other than an SGLT2 inhibitor, which may
10 include insulin, and/or another or additional therapeutic agent which can be an anti-obesity agent, an anti-hyperlipidemic agent, an agent for treating atherosclerosis, an anti-hypertensive agent, and/or an antithrombotic or anticoagulant such as a platelet aggregation inhibitor. In one embodiment, the anti-diabetic agent(s) and/or other therapeutic agent(s) are administered in a therapeutically effective amount.

15 [0015] In one embodiment of the inventive methods employing a combination of an SGLT2 inhibitor(s) such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and anti-diabetic agent(s), and/or another additional therapeutic agent which can be an anti-obesity agent, an anti-hyperlipidemic agent, an agent for treating atherosclerosis, an anti-hypertensive agent, and/or an antithrombotic or anticoagulant such as a platelet
20 aggregation inhibitor, the dosage for the other anti-diabetic agent(s) (used in combination with the SGLT2 inhibitor) is from about 20% of the lowest dose normally recommended for treating diabetes up to about 100% of the normally recommended dosage for treating diabetes.

[0016] In another embodiment in the methods of the present invention, the
25 patient is treated with an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and one or more anti-diabetic agents wherein the anti-diabetic agent is selected from a biguanide, such as metformin, a sulfonyl urea, such as glyburide or glipizide, a glucosidase inhibitor, a PPAR γ agonist, a PPAR α/γ dual agonist, an $\alpha P2$ inhibitor, a DPP4 inhibitor, an insulin sensitizer, such as rosiglitazone or pioglitazone, a
30 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, glucokinase activator, a DGAT inhibitor, a CCR2 antagonist, 11- β -HSD (hydroxysteroid dehydrogenase), insulin, a

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

6/77

meglitinide, a PTP1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucos-6-phosphatase inhibitor, or a combination thereof.

[0017] In another embodiment, the invention provides a method of treating type 2 diabetes in a mammal, particularly a human, which includes the step of
5 administering to the mammal an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS in combination with one or more anti-diabetic agents wherein the anti-diabetic agent is selected from metformin, glyburide, glimepiride, glipyrider, glipizide, exenatide, chlorpropamide, gliclazide, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, acarbose, miglitol, pioglitazone, rosiglitazone, insulin, GI-262570, isaglitazone, JTT-
10 501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 or NVP-DPP-728A, or a combination of two or more thereof.

[0018] In another embodiment of the method of the present invention, dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose within the range from about 0.5 to about
15 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as disclosed in the latest *Physicians' Desk Reference* (PDR) and/or metformin at a dose within the range from about 500 to about 2000 mg/day and/or rosiglitazone (AVANDIA®, Glaxo-Wellcome) at a dose within the range from about 0.5 to about 25 mg/day or pioglitazone (ACTOS®, Takeda Pharmaceuticals America,
20 Inc.) at a dose within the range from about 0.5 to about 75 mg/day.

[0019] In another embodiment of the method of the present invention
(a) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR; or
25 (b) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR, and metformin at a dose from about 500 to about 2000 mg/day; or
(c) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about
30 200 mg/day is administered in a combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR, and pioglitazone (ACTOS®, Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) at a dose from about 0.5 to about 75 mg/day, or

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

7/77

rosiglitazone (AVANDIA®, Glaxo-Wellcome) at a dose from about 0.5 to about 25 mg/day; or

- (d) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR, metformin at a dose from about 500 to about 2000 mg/day, and pioglitazone at a dose from about 0.5 to about 75 mg/day or rosiglitazone at a dose from about 0.5 to about 25 mg/day.

[0020] Another embodiment of the invention is the use of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS in the manufacture of a medicament for treating type 2 diabetes in mammals, particularly humans.

[0021] Another embodiment of the invention is the use of a combination of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and one or more anti-diabetic agents and/or one or more anti-obesity agents in the manufacture of a medicament for treating type 2 diabetes. The anti-diabetic agent and/or anti-obesity agent is administered prior to, after, or concurrently with the SGLT2 inhibitor.

[0022] Another embodiment of the invention is the use of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS, in the manufacture of a medicament for the treatment of type 2 diabetes, as defined herein, in which such treatment includes the step of administering to a mammal a combination of an SGLT2 inhibitor with an anti-diabetic agent and/or anti-obesity agent, for concurrent or sequential use, in any order.

[0023] Another embodiment of the invention is the use of a combination of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and one or more anti-diabetic agents in the manufacture of a medicament for treating type 2 diabetes, as defined herein, wherein the anti-diabetic agent is a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a PPAR γ agonist, a PPAR α/γ dual agonist, an $\alpha 2$ inhibitor, a DPP4 inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, a glucokinase activator, a DGAT inhibitor, a CCR2 antagonist, 11- β -HSD, insulin, a meglitinide, a PTP1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucos-6-phosphatase inhibitor, or a combination of two or more thereof. The anti-

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

8/77

diabetic agent is administered prior to, after, or concurrently with the SGLT2 inhibitor.

[0024] Another embodiment of the invention is the use of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS, in the manufacture of a medicament for the treatment of type 2 diabetes, as defined herein, in which such treatment includes the step of administering to a mammalian species a combination with one or more anti-diabetic agents, for concurrent or sequential use, in any order, wherein the anti-diabetic agent is selected from a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a PPAR γ agonist, a PPAR α/γ dual agonist, an $\alpha 2$ inhibitor, a DPP4 inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, a glucokinase activator, a DGAT inhibitor, a CCR2 antagonist, 11- β -HSD, insulin, a meglitinide, a PTP1B inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a glucos-6-phosphatase inhibitor, or a combination of two or more thereof.

[0025] Another embodiment of the invention is the use of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS in combination with another or additional therapeutic agent which is an anti-obesity agent, an anti-hyperlipidemic agent, or agent used to treat arteriosclerosis, which is an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibrin acid derivative, aspirin, a bile acid sequestrant, an ACAT inhibitor, an upregulator of LDL receptor activity, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesteryl transfer protein (CETP) inhibitor, an ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor, a phytoestrogen, a beta-lactam cholesterol absorption inhibitor, an HDL upregulator, a PPAR α -agonist and/or an FXR agonist; an LDL catabolism promoter such as a sodium-proton exchange inhibitor, an LDL-receptor inducer or a steroidal glycoside, an anti-oxidant, or an antihomocysteine agent, isoniazid, an HMG-CoA synthase inhibitor, or a lanosterol demethylase inhibitor, a PPAR δ agonist, or a sterol regulating element binding protein-1 (SREBP-1); or the other therapeutic agent is an anti-hypertensive agent, which is a beta adrenergic blocker, a calcium channel blocker (L-type and/or T-type), a diuretic, a renin inhibitor, an ACE inhibitor, an AT-1 receptor antagonist, an ET receptor antagonist, a dual ET/AII antagonist, a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, a vasopeptidase inhibitor (dual NEP-ACE inhibitor) or a nitrate; or

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

9/77

the other therapeutic agent is a platelet aggregation inhibitor which is clopidogrel or ticlopidine or prasugrel or aspirin.

5 [0026] The additional therapeutic agent is administered prior to, after or concurrently with the SGLT2 inhibitor.

[0027] Another embodiment of the invention is the use of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and another or additional therapeutic agent as defined above in the manufacture of a medicament for the treatment of type 2 diabetes.

10 [0028] The other or additional therapeutic agent is administered prior to, after or concurrently with the SGLT2 inhibitor.

[0029] In one embodiment of the inventive methods employing a combination of an SGLT2 inhibitor and other or additional therapeutic agent(s), the SGLT2 inhibitor is administered in a weight ratio to the other or additional therapeutic agent(s) in an amount within the range from about 200:1 to about 0.1:1. In another embodiment, the SGLT2 inhibitor is administered in a weight ratio to the other or additional therapeutic agent(s) in an amount within the range from about 100:1 to about 0.2:1.

15 [0030] Another embodiment of the invention is the use of a combination of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and one or more anti-diabetic agents in the manufacture of a medicament for treating type 2 diabetes, wherein the anti-diabetic agent is selected from metformin, glyburide, glimepiride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, acarbose, miglitol, pioglitazone, rosiglitazone, insulin, GI-262570, isaglitazone, JTT-501, exenatides, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, 20 nateglinide, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 or NVP-DPP-728A, or a combination of two or more thereof. The anti-diabetic agent is administered prior to, after, or concurrently with the SGLT2 inhibitor.

[0031] Another embodiment of the invention is the use in the methods of the invention of a combination of an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or 25 dapagliflozin-PGS with insulin alone, metformin alone, a thiazolidinedione alone such as pioglitazone or rosiglitazone, or a combination of dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and metformin and insulin, or a combination of dapagliflozin or

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

10/77

dapagliflozin-PGS and insulin and a thiazolidinedione, or a combination of dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and metformin and a thiazolidinedione, or a combination of dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and insulin, metformin and a thiazolidinedione, where the thiazolidinedione is preferably pioglitazone or
5 rosiglitazone.

[0032] The SGLT2 inhibitor employed in the methods of the invention may be a C-aryl glucoside (also referred to as a C-glucoside) or an O-arylglucoside (also referred to as an O-glucoside) as will be described in detail hereinafter.

[0033] In one embodiment of the inventive methods employing a combination of
10 an SGLT2 inhibitor such as dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and one or more anti-diabetic agent(s), the SGLT2 inhibitor is administered in a weight ratio to the other anti-diabetic agent(s) in an amount within the range of from about 200:1 to about 0.1:1. In another embodiment, the SGLT2 inhibitor is administered in a weight ratio to the other anti-diabetic agent(s) in an amount within the range of from about 100:1
15 to about 0.2:1.

[0034] The invention provides the use of an SGLT2 inhibitor in the manufacture of a medicament for the treatment of type 2 diabetes. In one embodiment, the invention provides the use of a C-arylglucoside or O-arylglucoside in the manufacture of a medicament and one or more anti-diabetic agents for the treatment of type 2
20 diabetes. For example, the invention provides the use of dapagliflozin or dapagliflozin-PGS in the manufacture of a medicament for the treatment of type 2 diabetes. In any of the described uses, the SGLT2 inhibitor is administered in a therapeutically effective amount.

[0035] The invention provides the combination of an SGLT2 inhibitor and one
25 or more anti-diabetic agent(s) as a medicament for treating type 2 diabetes. In one embodiment, the invention provides the combination of a C-arylglucoside or O-arylglucoside and one or more anti-diabetic agent(s) as a medicament for treating type 2 diabetes. For example, the invention provides the combination of dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and one or more anti-diabetic agent(s) as a medicament for
30 treating type 2 diabetes. In any of the described uses, the SGLT2 inhibitor is administered in a therapeutically effective amount.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

11/77

- [0036] The term “extreme insulin resistance” also referred to as “severe insulin resistance”, as employed herein, refers to inadequate glycemic control despite treatment with ≥ 50 units per day insulin plus an oral insulin sensitizer (a thiazolidinedione such as pioglitazone or rosiglitazone and/or metformin).
- 5 [0037] The term “therapeutically effective amount of an SGLT2 inhibitor” as used herein refers to an amount or dose of SGLT2 inhibitor that lowers plasma glucose levels to medically acceptable levels (as determined by ADA standards) in a mammalian subject or patient.
- [0038] The term “dapagliflozin-PGS” as used herein refers to dapagliflozin
10 propylene glycol solvate or dapagliflozin propylene glycol hydrate, including the (S) form and the (R) form of dapagliflozin propylene glycol.
- [0039] The term “hypoglycemia” as employed herein refers to a blood glucose level of below 60 mg per deciliter (dL).
- [0040] The term “diabetes” as employed herein refers to type 2 (or Type II)
15 diabetes or non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) wherein a patient has inadequate glycemic control ($HbA_{1c} < 7\%$) with diet and exercise and includes hyperglycemia and may include extreme insulin resistance.
- [0041] The term “hyperglycemia” as employed herein refers to a blood glucose level of above 180 mg per deciliter (dL).
- 20 [0042] The term “failed” on previous treatment with one or more oral anti-diabetic agents and/or injectable anti-diabetic agents, refers to patients with type 2 diabetes on such previous treatment who were not able to achieve glycemic control defined as $HbA_{1c} < 7.0\%$.
- [0043] The term “pharmaceutically acceptable carrier” as used herein means a
25 non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically acceptable carriers are sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; powdered
30 tragacanth; malt; gelatin; talc; excipients, such as cocoa butter and suppository waxes; oils, such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; glycols, such as propylene glycol; esters, such as ethyl oleate and

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

12/77

ethyl laurate; agar; buffering agents, such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; alginic acid; pyrogen-free water; isotonic saline; Ringer's solution; ethyl alcohol; and phosphate buffer solutions, as well as other non-toxic compatible lubricants, such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate; coloring agents; 5 releasing agents; coating agents; sweetening; flavoring; and perfuming agents; preservatives; and antioxidants.

[0044] The invention provides pharmaceutical compositions containing an SGLT2 inhibitor preferably dapagliflozin or dapagliflozin-PGS alone or together with one or more anti-diabetic agents such as metformin and a thiazolidinedione, and/or 10 one or more therapeutic agents, such as an anti-obesity agent, as described hereinbefore, formulated together with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or adjuvants for use in the methods of the invention. The pharmaceutical compositions can be formulated for oral administration in solid or liquid form, for parenteral injection or for rectal administration. Examples of suitable 15 aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters, such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in 20 the case of dispersions, and by the use of surfactants.

[0045] These compositions can also contain adjuvants, such as preservative agents, wetting agents, emulsifying agents, and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It can 25 also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

[0046] In carrying out the methods of the invention for treating mammalian 30 subjects or patients, the SGLT2 inhibitor alone or in combination with one or more other anti-diabetic agents and/or one or more other therapeutic agents can be administered to a mammalian subject or patient in need of treatment in an amount

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

13/77

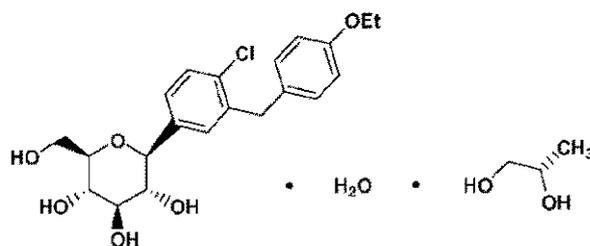
which can be as high as an amount used to treat diabetes (elevated blood glucose levels) but less than an amount which causes hypoglycemia. The daily dose is adjusted depending upon the mammalian subject or patient and the specific SGLT2 inhibitor employed and other anti-diabetic agents employed. The dose can be

5 lowered as successful treatment of type 2 diabetes and possibly extreme insulin resistance are achieved. In one embodiment, the SGLT2 inhibitor is administered to a mammalian subject or patient in an amount to successfully treat diabetes (elevated blood glucose levels) and less than an amount which causes hypoglycemia. For example, in one embodiment, the SGLT2 inhibitor is orally administered in an

10 amount of from about 1 mg to about 1000 mg per day. In another embodiment, the SGLT2 inhibitor is orally administered in an amount of from about 0.5 mg to about 350 mg/day. In other embodiments, the SGLT2 inhibitor is orally administered in an amount of from about 1 to about 200 mg/day or about 2.5 mg to about 75 mg/day. In another embodiment, the SGLT2 inhibitor is orally administered in an amount of

15 from about 5 mg to about 50 mg/day. All of the described dosages can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1 to 4 times per day, for example.

[0047] In one embodiment, the methods of the invention include the step of administering the SGLT2 inhibitor dapagliflozin propylene glycol hydrate (referred to as dapagliflozin-PGS or dapa-PGS), as disclosed in U.S. Application Serial No. 20 11/765,481, published as US 2008/0004336 A1, which is herein incorporated by reference in its entirety for any purpose. The dapa-PGS can be in the (S) form or the (R) form. The (S) form of dapa-PGS is shown below as Compound I:



dapagliflozin-PGS

Compound I.

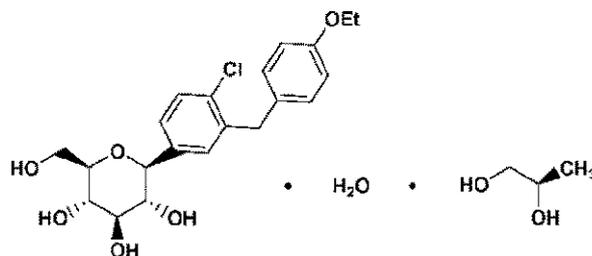
25

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

14/77

[0048] The (R) form of dapa-PGS is shown below as Compound IA:



Compound IA.

5 [0049] The crystalline structure of dapa-PGS is characterized by one or more of the following:

a) unit cell parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions:

a = 11.2688(8) Å

10 b = 4.8093(3) Å

c = 46.723(3) Å

α = 90 degrees

β = 90 degrees

γ = 90 degrees

15 Space group = P2₁2₁2₁

Molecules/asymmetric unit = 1

wherein measurement of said crystalline structure is at room temperature and which is characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 4 of U.S. provisional application Serial No. 60/817,118 and in U.S. non-provisional application Serial No. 11/765,481 (US 2008/0004336 A1):

b) a powder x-ray diffraction pattern comprising 2 θ values (CuK α λ = 1.5418 Å) selected from the group consisting of 3.8 \pm 0.1, 7.6 \pm 0.1, 8.1 \pm 0.1, 8.7 \pm 0.1, 15.2 \pm 0.1, 15.74 \pm 0.1, 17.1 \pm 0.1, 18.9 \pm 0.1 and 20.1 \pm 0.1, at room temperature;

25 c) a solid state ¹³C NMR spectrum having substantially similar peak positions at 16.2, 17.6, 39.3, 60.9, 63.3, 69.8, 76.9, 78.7, 79.4, 113.8, 123.6, 129.3, 130.5, 132.0, 135.7, 139.1 and 158.0 ppm, as determined on a 400MHz spectrometer relative to TMS at zero;

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

15/77

- d) a differential scanning calorimetry thermogram having an endotherm in the range of about 50 °C to 78 °C or as shown in Figure 7 of U.S. provisional application Serial No. 60/817,118 and in U.S. non-provisional application Serial No. 11/765,481 (US 2008/0004336 A1);
- 5 e) thermal gravimetric analysis curve with about 18.7% weight loss from about room temperature up to about 240 °C or as shown in Figure 5 of U.S. provisional application Serial No. 60/817,118 and in U.S. non-provisional application Serial No. 11/765,481 (US 2008/0004336 A1); or
- 10 f) having a proton NMR having substantially similar peak positions as listed in Table 1A of U.S. provisional application Serial No. 60/817,118 and in U.S. non-provisional application Serial No. 11/765,481 (US 2008/0004336 A1).

[0050] SGLT2 inhibitors suitable for use in accordance with the present invention also include C-arylglucosides and O-arylglucosides.

15

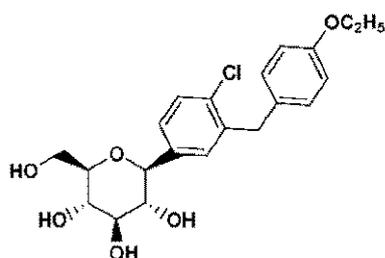
[0051] Examples of C-arylglucoside (also referred to as C-glycosides) SGLT2 inhibitors useful in the methods of the invention, include, but are not limited to, the following:

- 20 1) C-arylglucosides as described in U.S. Patent No. 6,515,117 and PCT/US03/15591, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties for any purpose. In one embodiment, the C-arylglucoside is dapagliflozin or (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol, shown below as Compound II:

WO 2010/138535

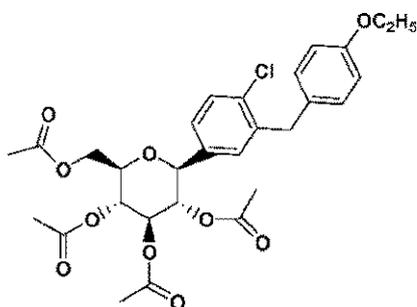
PCT/US2010/036120

16/77



dapagliflozin
Compound II.

In another embodiment, the C-arylglucoside is the tetraacetate analog of
 5 dapagliflozin or (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-chloro-3-(4-
 ethoxybenzyl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate, also disclosed in U.S.
 Patent No. 6,515,117 and PCT/US03/15591, and shown below as Compound IIIA:



Compound IIIA.

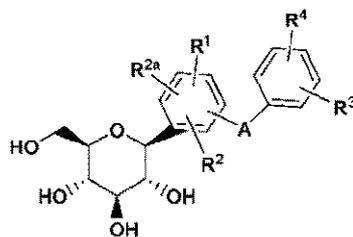
10

2) The C-arylglucosides, or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in U.S. Patent No. 6,414,126 and PCT/US00/27187, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties for any purpose, including compounds of Formula III:

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

1777



Formula III

wherein

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , alkyl, CF_3 , $OCHF_2$,
 5 OCF_3 , SR^{5i} or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which
 they are attached can form an annelated 5-, 6- or 7-membered carbocycle or
 heterocyclic which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO,
 and/or SO_2 ;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr , OCH_2Ar , alkyl,
 10 cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$,
 $CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^6R^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar$,
 Ar , $-SR^{5c}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar$, or a 5-, 6- or 7-membered heterocycle which
 can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , or R^3
 15 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated 5-, 6-
 or 7-membered carbocycle or heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the
 ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} and R^{5i} are independently alkyl;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} and R^{6d} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or
 cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form
 20 an annelated 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms
 in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ; and

A is O, S, NH, or $(CH_2)_n$ where n is 0-3, and a pharmaceutically acceptable
 salt thereof, all stereoisomers thereof, and all prodrug esters thereof, provided that
 when A is $(CH_2)_n$ where n is 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a}
 25 is OH or OR^5 , then at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is CF_3 , OCF_3 , or $OCHF_2$ and/or at
 least one of R^3 and R^4 is CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $CH(OR^{5h})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , -

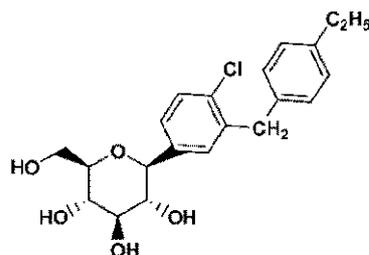
WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

18/77

CN, $-\text{CO}_2\text{R}^{5b}$, $-\text{NHCOR}^{5c}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$, $-\text{NHSO}_2\text{Aryl}$, Aryl, $-\text{SR}^{5e}$, $-\text{SOR}^{5f}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{5g}$ or $-\text{SO}_2\text{Aryl}$.

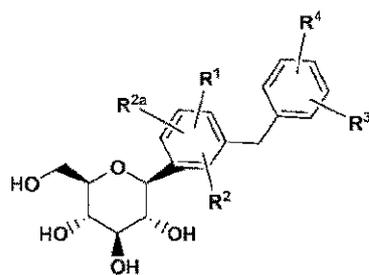
In another embodiment, the compound is (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-chloro-3-(4-ethylbenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol disclosed in U.S. patent application Serial No. 11/233,617 and US 2006/0063722 A1 and shown below as Compound IIIA:



(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-chloro-3-(4-ethylbenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol
Compound IIIA.

10

3) C-aryl glucosides that are crystalline complexes of a D- or L-amino acid as described in PCT/US02/11066, US 2003/0064935, and U.S. Patent No. 6,774,112, the disclosures of which are incorporated herein by reference for any purpose in their entireties. The C-aryl glucosides comprise crystalline D- or L-amino acid complexes of Formula IV:



Formula IV

wherein

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

19/77

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , alkyl, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SR^{5a}$ or halogen;

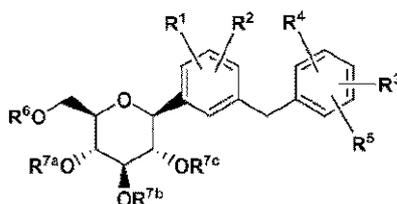
R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5b} , alkyl, cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CONR^6R^{6a}$, $-CO_2R^{5c}$, $-CO_2H$, $-COR^{6b}$, $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5d})R^{6d}$, $-CN$, $-NHCOR^{5e}$, $-NHSO_2R^{5f}$, $-NHSO_2Ar^{yl}$, $-SR^{5g}$, $-SOR^{5h}$, $-SO_2R^{5f}$, or a 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered carbocycle or heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO,
10 SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} and R^{5i} are independently alkyl;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} and R^{6d} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms
15 in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , which are disclosed as being useful for treating obesity.

In one embodiment, the crystalline amino acid complexes include the L-proline, L-phenylalanine, and D-phenylalanine complexes where R^{2a} , R^2 , and R^4 are
20 hydrogen, R^1 is 4-Cl, and R^3 is 4- C_2H_5 or 4- OC_2H_5 .

4) The glucopyranosyl-substituted benzene derivatives of Formula V or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in US 2005/0209166, the disclosure of which is incorporated by reference in its entirety for any purpose,



25

Formula V

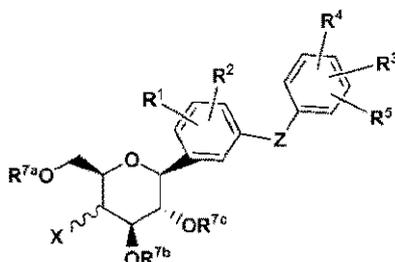
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} and R^{7c} are as defined in US 2005/0209166.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

2077

5) D-pyranosyl-substituted phenyl compounds of Formula VI or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in US 2006/0074031, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,

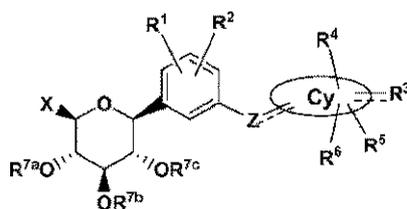


5

Formula VI

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , X and Z are as defined in US 2006/0074031.

6) D-xylopyranosyl-substituted compounds of Formula VII or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in US 2006/0035841, the disclosure of which is incorporated herein by reference for any purpose,



Formula VII

wherein \equiv denotes a single or double bond, and Cy, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , X and Z are as defined in US 2006/0035841.

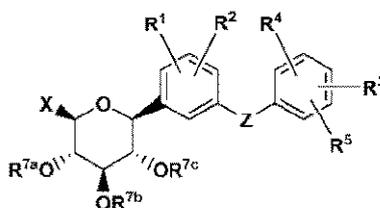
15

7) D-xylopyranosyl-substituted phenyl compounds of Formula VIII or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in US 2006/0009400, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

21/77

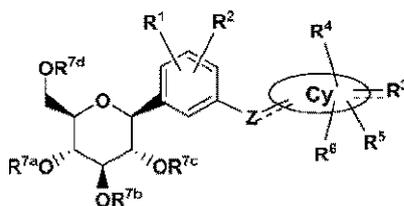


Formula VIII

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , X and Z are as disclosed in US 2006/0009400.

5

8) D-glucopyranosyl-phenyl-substituted compounds of Formula IX or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in US 2006/0025349, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,



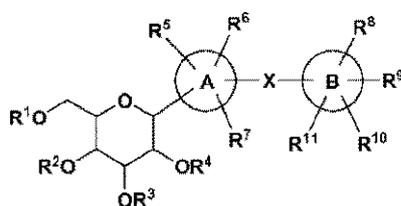
Formula IX

10

wherein \equiv denotes a single or double bond, and Cy, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} and Z are as defined in US 2006/0025349.

9) C-glycoside derivatives of Formula X or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in US 2006/0122126, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,

15



Formula X

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X, A and B are as defined in US

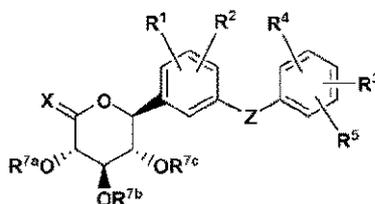
20 2006/0122126.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

22/77

10) D-xylopyranosyl-substituted phenyl compounds of Formula XI or pharmaceutically acceptable salts thereof as described in US 2006/0019948, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,



5

Formula XI

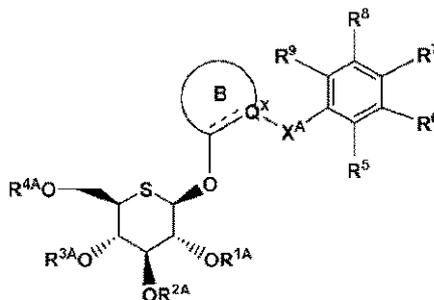
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , X and Z are as defined in US 2006/0019948.

[0052] Examples of O-glucoside SGLT2 inhibitors useful in the methods of the invention include, but are not limited to, the following:

10

1) 5-Thio- β -D-glucopyranoside compounds of Formula XII or pharmaceutically acceptable salts or hydrates thereof, as described in US 2006/0194809, the disclosure of which is incorporated by reference in its entirety for any purpose,

15



Formula XII

wherein R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , Q^x , X^A and B are as defined in US 2006/0194809.

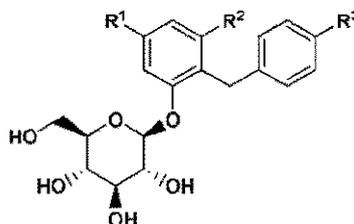
20

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

23/77

2) Glucopyranoxybenzene derivatives of Formula XIII as described in WO 03/01180, the disclosure of which is incorporated by reference in its entirety, for any purpose,



5

Formula XIII

wherein

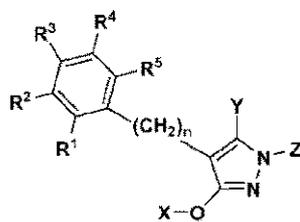
R^1 represents hydrogen, hydroxyl, optionally substituted amino, cyano, carbamoyl, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, or optionally substituted cyclic amino;

10 R^2 represents hydrogen or lower alkyl; and

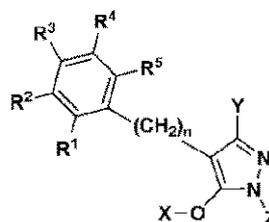
R^3 represents optionally substituted aryl, optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted aliphatic heterocyclic group, or an optionally substituted aromatic heterocyclic group, a pharmacologically acceptable salt of the derivative, or a prodrug of either.

15

3) Pyrazole derivatives of Formula XIV or XV or pharmaceutically acceptable salts thereof, as described in U.S. Patent No. 6,908,905, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,



Formula XIV



Formula XV

or

20 wherein

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

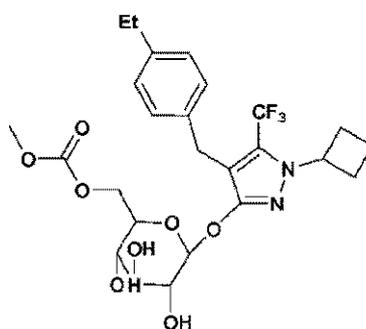
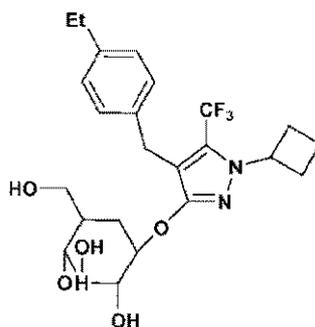
24/77

X represents β -D-glucopyranosyl group, wherein one or more hydroxyl groups can be acylated;

Y represents a lower alkyl group or a perfluoro lower alkyl group;

Z represents a cyclic alkyl group which can have a substituent(s), a cyclic unsaturated alkyl group which can have a substituent(s), a lower alkyl group having a cyclic alkyl group which can have a substituent(s), or a lower alkyl group having a cyclic unsaturated alkyl group which can have a substituent(s);

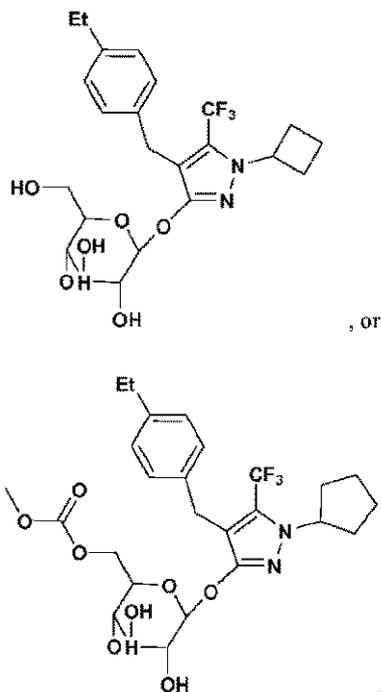
R^1 to R^5 can be the same or different and each represent a hydrogen atom, a lower alkyl group, a perfluoro lower alkyl group, a lower alkyloxy group, a perfluoro lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a perfluoro lower alkylthio group, a lower alkylamino group, a halogen group, a lower alkanoyl group, an alkenyl group, a cyclic alkenyl group, an alkynyl group, a phenyl group which can have a substituent(s), or a lower alkoxy carbonyl group; and n is an integer of 0 to 3 including



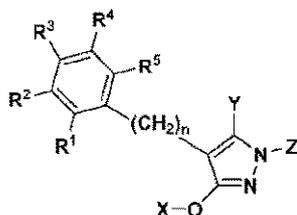
WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

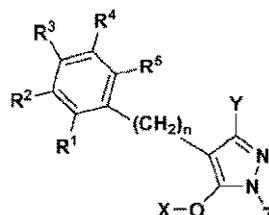
25/77



- 4) Pyrazole compounds of Formula XVI or XVII or pharmaceutically
 5 acceptable salts thereof, as described in U.S. Patent No. 6,815,428, the disclosure of
 which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose.



Formula XVI



Formula XVII

or

wherein

- X represents a β -D-glucopyranosyl group, of which one or more hydroxyl
 10 groups can be acylated or a β -D-glucuronyl group, of which one or more hydroxyl
 groups can be acylated and a carboxyl group can be esterified;

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

26/77

Y represents a lower alkyl group or a perfluoro lower alkyl group;

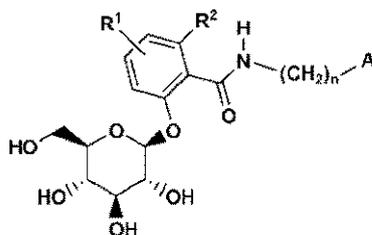
Z represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a perfluoro lower alkyl group, an aralkyl group or a phenyl group;

R¹, R², R⁴ and R⁵ can be the same or different and each represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a perfluoro group, a lower alkoxy group, a fluoro lower alkoxy group, a lower alkylthio group, a perfluoro lower alkylthio group, a lower alkyl amino group, a halogen group, a lower alkanoyl group, a lower alkenyl group or a lower alkynyl group; and n represents an integer from 0 to 3,

wherein at least one of R¹, R², R⁴ and R⁵ represents a lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, lower alkylthio group having 1 to 6 carbon atoms, halogen atom, lower alkoxy group lower alkenyl group or lower alkynyl group; and R³ represents a lower alkyl group having a 1 to 6 carbon atoms, a lower alkylthio group having 1 to 6 carbon atoms, a halogen atom, a lower alkoxy group, a lower alkenyl group, or a lower alkynyl group.

15

5) O-glucosylated benzamide compounds of Formula XVIII or pharmaceutically acceptable salts thereof as described in U.S. Patent No. 6,555,519, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,



20

Formula XVIII

wherein

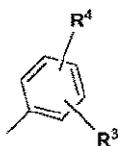
n is 0, 1 or 2;

A is

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

2777



or heteroaryl which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which can be selected from N, O, S, SO, and/or SO₂ bearing substituents R³ and R⁴;

R¹ is selected from hydrogen, OR⁵, lower alkyl, aryl, arylalkyl, NHCOR⁵,

5 NR^{6a}, or halogen;

R² is selected from hydrogen, OH, OR^{5a}, or lower alkyl;

R³ and R⁴ are the same or different and are independently selected from hydrogen, OH, OR^{5b}, OAr₁, OCH₂Ar₁, lower alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, CF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -OCF₃, halogen, -CN, -CO₂R^{5c}, -CO₂H, -CONR^{6b}, R^{6c}, -NR^{6d}R^{6e}, -

10 SO₂NH₂, -NICOR^{5d}, -NISO₂R^{5e}, -NISO₂Ar₁, -SR^{5f}, -SOR^{5g}, -SO₂R^{5h}, -SO₂Ar₁, -

OCH₂CO₂R⁵ⁱ, -OCH₂CO₂H, -OCH₂CONR^{6f}R^{6g}, -OCH₂CH₂NR^{6h}R⁶ⁱ, or a 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂, or R³ and R⁴ together with the carbons to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered carbocycle or heterocycle which can

15 contain 1 to 4 heteroatom in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO₂;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, R^{5h}, and R⁵ⁱ are independently lower alkyl;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, and R⁶ⁱ are the same or different and

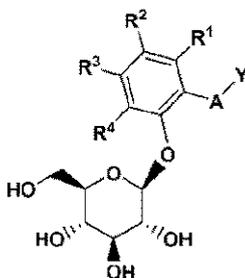
are independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl or cycloalkyl.

20 6) O-arylglucoside compounds of Formula XIX or pharmaceutically acceptable salts thereof as described in U.S. Patent No. 6,683,056, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose,

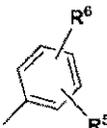
WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

28/77



Formula XIX

wherein when Y is  or heteroaryl;

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are the same or different and are independently selected
 5 from hydrogen, OH, OR^7 , lower alkyl, or halogen, or two of R^1 , R^2 , R^3 , and R^4
 together with the carbons to which they are attached can form an annelated 5-, 6- or
 7-membered carbocycle or heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the
 ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

R^5 and R^6 are the same or different and are independently selected from
 10 hydrogen, OH, OR^{7a} , -OAryl, $-OCH_2$ Aryl, lower alkyl, cycloalkyl, Aryl, arylalkyl,
 CF_3 , arylalkenyl, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{7b}$, $-CO_2H$, COR^{8f} ,
 $CHOHR^{8g}$, $CH(OR^{7b})R^{8h}$, $-CONR^{8a}$, $-NHCOR^{7c}$, $-NHCO_2R^{7d}$, $-NHCO_2$ Aryl, $-SR^{7e}$,
 $-SOR^{7f}$, $-SO_2R^{7g}$, $-SO_2$ Aryl, $-OCH_2CO_2R^{7i}$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CONR^{8b}R^{8c}$,
 $-OCH_2CH_2NR^{8d}R^{8e}$, or a 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4
 15 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , or R^5 and R^6 together with
 the carbons to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered
 carbocycle or heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are
 N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{7h} , and R^{7i} are independently lower alkyl;
 20 R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{8e} , R^{8f} , R^{8g} , and R^{8h} are the same or different and are
 independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, or together
 with the nitrogen to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered
 heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO,
 and/or SO_2 ;

WO 2010/138535

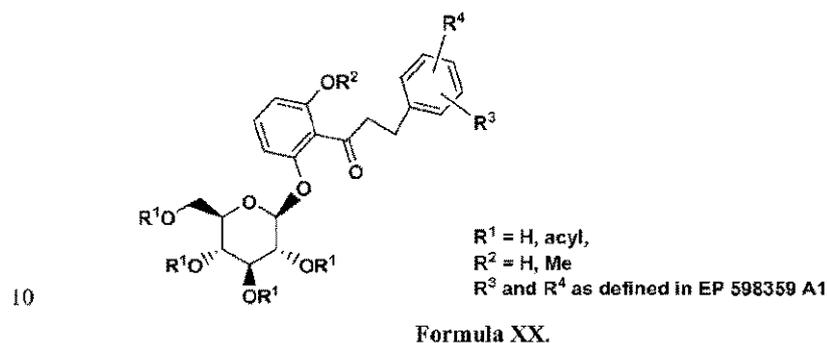
PCT/US2010/036120

29/77

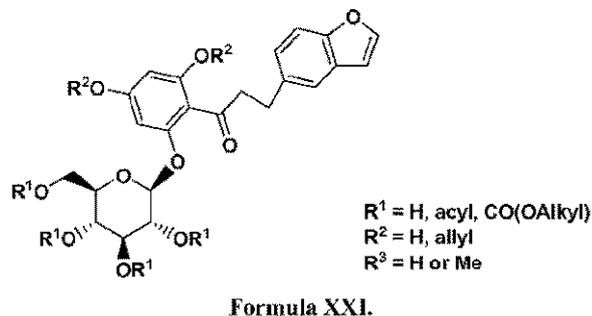
A is $O(CH_2)_m$, S, $NH(CH_2)_m$, or $(CH_2)_n$ where n is 0-3 and m is 0-2.

[0053] Other O-aryl glucosides SGLT2 inhibitors which can be used in the present invention are described in the following references, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for any purpose:

1) EP 598359 A1 (JP 035988 and US 5,731,292), the disclosures of which are incorporated herein by reference for any purpose, discloses compounds of Formula XX, as shown:



2) EP 0850948 A1 (US 6,048,842), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose, discloses compounds of Formula XXI, as shown:

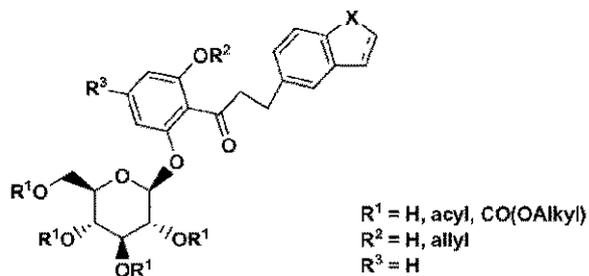


WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

30/77

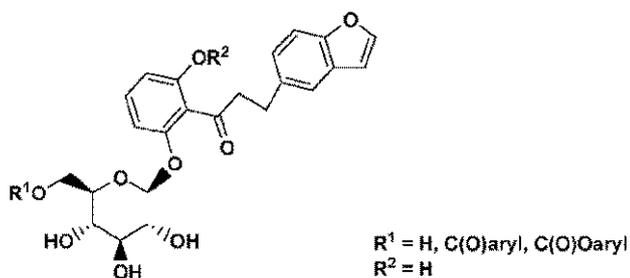
3) JP 09188625 A, the disclosure of which is herein incorporated by reference for any purpose in its entirety, discloses compounds of Formula XXII as shown, where R^3 is H, --- represents a single or double bond, and $X = S$ or CH_2 :



5

Formula XXII.

4) JP 09124685 A, the disclosure of which is herein incorporated by reference in its entirety for any purpose, includes derivatives of Formula XXIII as shown, where aryl group of $C(O)$ -aryl or $C(O)O$ -aryl is a substituted benzoic or pyridyl carboxylic acid or a urethane generated from the corresponding phenol:



Formula XXIII.

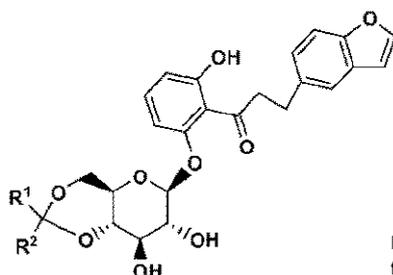
5) JP 09124684, the disclosure of which is herein incorporated by reference for any purpose in its entirety, discloses derivatives of Formula XXIV, as shown:

15

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

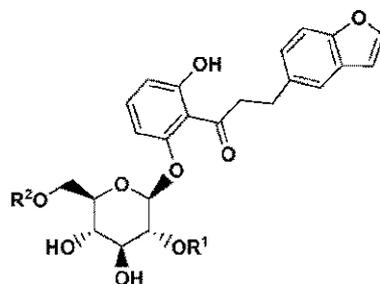
31/77



$R^1, R^2 = H, \text{ alkyl, alkoxy, aryl or together oxo}$

Formula XXIV.

- 6) EP 773226 A1 (US 5,767,094), the disclosure of which is herein incorporated by reference in its entirety for any purpose, discloses derivatives of Formula XXV, as shown.



$R^1 = \text{alkanoyl if } R^2 = H$
 $R^2 = \text{alkoxycarbonyl if } R^1 = H$

Formula XXV.

- 7) JP 08027006 A, the disclosure of which is herein incorporated by reference in its entirety for any purpose, discloses derivatives of Formula XXV as shown where various combinations of the glucose hydroxyl are acylated, similar to those disclosed in EP 598359 A1.
- 8) EP 684254 A1, the disclosure of which is herein incorporated by reference in its entirety for any purpose, discloses compounds of Formula XXII (shown above) similar to those described in JP 09188625 A.

[0054] Other disclosures and publications which disclose SGLT2 inhibitors that can be employed in the methods of the invention are as follows:

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

32/77

- 9) Tsujihara, K. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 44:1174-1180 (1996);
10) Hongu, M. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 46:22-33 (1998);
11) Hongu, M. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 46:1545-1555 (1998); and
12) Oku, A. et al., *Diabetes*, 48:1794-1800 (1999).
5 13) JP 10245391 (Dainippon) discloses 500 structures as hypoglycemic agents for treatment of diabetes. These are O-glucosides of hydroxylated coumarins.

[0055] In addition to the above SGLT2 inhibitors, other SGLT2 inhibitors that can be employed in the methods of the invention include those disclosed in US
10 2005/0233982 (Boehringer Ingelheim Corp.), US 2005/0119192 (Kissei Pharmaceutical Co.), WO 2006/035796 (Kissei Pharmaceutical Co.), JP 2006/117651 (Taisho Pharmaceutical Co.), JP 2004/4359630 (Yamanouchi Pharmaceutical Co.), WO 2006/080421 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaishi), US 2005/0233988 (Tanabe Seiyaku Co.), WO 2005/012321 (Tanabe Seiyaku Co.), U.S. Patent No. 7,015,201
15 (Ajinomoto Co.), WO 2006/058597 (Merck Patent GmbH), WO 2006/011469 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), US 2003/0195235 (Johnson & Johnson), and WO 2006/037537 (Boehringer Ingelheim), the disclosures of which are herein incorporated by reference in their entireties for any purpose.

[0056] Where desired, the SGLT2 inhibitor may be used in combination with
20 one or more other anti-diabetic agents, and/or other therapeutic agents such as anti-obesity agents, anti-hyperlipidemic agents, anti-atherosclerotic agents, anti-hypertensive agents, and/or platelet aggregation inhibitors, that can be administered orally in the same dosage form, in a separate oral dosage form or by injection.

[0057] The other anti-diabetic agent that can be optionally employed in
25 combination with the SGLT2 inhibitor according to the methods of this invention can be one or more antihyperglycemic agents including insulin secretagogues or insulin sensitizers, or other anti-diabetic agents preferably having a mechanism of action different from SGLT2 inhibition, but may be an SGLT2 inhibitor as well. The other anti-diabetic agents can include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors,
30 PPAR γ agonists such as thiazolidinediones, α P2 inhibitors, PPAR α/γ dual agonists, dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors, and/or meglitinides, as well as insulin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, glucokinase activators, DGAT

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

33/77

inhibitors, CCR2 antagonists, 11- β -HSD, PTP1B inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors and/or glucose-6-phosphatase inhibitors.

5 [0058] These other anti-diabetic agents can be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof, preferably metformin HCl.

[0059] Where the other anti-diabetic agent is a biguanide, the SGLT2 inhibitor is employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.1:1 to about 5:1.

10 [0060] The other anti-diabetic agent also can be preferably a sulfonyl urea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (as disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the β -cells, with glyburide and glipizide being preferred. These other anti-diabetic agents can be administered in the same or in separate oral dosage forms.

15 [0061] The SGLT2 inhibitor is preferably employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

20 [0062] The oral anti-diabetic agent also can be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), and can be administered in the same or separate oral dosage forms.

[0063] The SGLT2 inhibitor is preferably employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.5:1 to about 50:1.

25 [0064] The SGLT2 inhibitor also can be employed in combination with a PPAR γ agonist such as a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's REZULIN®, disclosed in U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazone (SKB), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555
30 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer), isaglitazone (MIT/J&J), JTT-

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

34/77

501 (JPNT/P&C), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi), preferably pioglitazone and rosiglitazone.

[0065] The SGLT2 inhibitor preferably is employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

[0066] In said embodiments, the sulfonyl urea and thiazolidinedione are administered in amounts of less than about 150 mg oral anti-diabetic agent and can be incorporated in a single tablet with the SGLT2 inhibitor.

[0067] The SGLT2 inhibitor also can be employed in combination with an antihyperglycemic agent such as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the disclosure of which is incorporated herein by reference), as well as AC2993 (Amylen) and LY-315902 (Lilly). These anti-diabetic agents can be administered via injection, intranasally, or by transdermal or buccal devices.

[0068] Where present, metformin, the sulfonyl ureas, such as glyburide, glimepiride, glipizide, glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or miglitol or insulin (injectable, pulmonary, buccal, or oral) can be employed in formulations as described above and in amounts and dosing as indicated in the *Physicians' Desk Reference (PDR)* or *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA).

[0069] Where present, metformin or salt thereof is preferably employed in amounts within the range from about 500 to about 2000 mg per day, and can be administered in single or divided doses one to four times daily. Metformin or a salt thereof can be employed in combination with a thiazolidinedione such as pioglitazone or rosiglitazone, together with the SGLT2 inhibitor.

[0070] Where present, the thiazolidinedione anti-diabetic agent, such as rosiglitazone or pioglitazone, is preferably employed in amounts within the range from about 0.01 to about 150 mg/day, and can be administered in single or divided doses one to four times per day.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

35/77

[0071] Where present insulin may be employed in formulations, amounts and dosing as indicated by the *Physicians' Desk Reference (PDR)* or *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[0072] Where present GLP-1 peptides preferably can be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224, each of which are incorporated herein by reference in their respective entireties.

[0073] The other anti-diabetic agent also can be a PPAR α/γ dual agonist such as AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) as well as those disclosed by Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes*, 47:1841-1847 (1998), and in U.S. Patent No. 6,414,002, the disclosure of each of which is incorporated herein by reference in their respective entireties, employing dosages as set out therein, which compounds designated as preferred are preferred for use herein.

[0074] The other anti-diabetic agent may be a glucokinase activator as disclosed in WO 2008/005964 and/or a DGAT-1 inhibitor as disclosed in US2008/0090876A1.

[0075] The other anti-diabetic agent may be an α_2 inhibitor such as disclosed in U.S. Patent No. 6,548,529 employing dosages as set out therein. Preferred are the compounds designated as preferred in the above application.

[0076] The other anti-diabetic agent may be a DPP4 inhibitor such as disclosed in U.S. Patent No. 6,395,767, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine] (Novartis) (preferred) as disclosed by Hughes et al., *Biochemistry*, 38(36):11597-11603 (1999), TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (disclosed by Yamada et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8:1537-1540 (1998); 2-cyanopyrrolidides and 4-cyanopyrrolidides as disclosed by Ashworth et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6(22):1163-1166 and 2745-2748 (1996), with saxagliptin, vildagliptin and sitagliptin being preferred, employing dosages as set out in the above references.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

36/77

[0077] The meglitinide that can be optionally employed in combination with SGLT2 of the invention can be repaglinide, nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei), with repaglinide being preferred.

5 [0078] The SGLT2 inhibitor is preferably employed in a weight ratio to the meglitinide, PPAR γ agonist, PPAR α/γ dual agonist, α P2 inhibitor or DPP4 inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.2:1 to about 10:1.

10 [0079] The anti-obesity agents that can be optionally employed with the SGLT2 inhibitor in the methods of the invention include one or more of the following: beta 3 adrenergic agonist(s), lipase inhibitor(s), serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor(s), thyroid receptor beta drug(s), MCH-1 receptor antagonist(s), agonist(s) of the 5-HT_{2c} receptor, anorectic agent(s), Neuropeptide Y (NPY) antagonist(s), such as an NPY5 antagonist and an NPY2 antagonist, Leptin analog(s), MC4 receptor agonist(s), and/or antagonist(s) of the cannabinoid receptor.

15 [0080] Examples of suitable beta 3 adrenergic agonists that can be optionally administered in combination with the SGLT2 inhibitor include, but are not limited to, AJ9677 (Takeda/Dainippon), SB-418790, L750355 (Merck), CP331648 (Pfizer), and other known beta 3 agonists as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064. In one embodiment, the beta 3 adrenergic
20 agonist is selected from the group consisting of AJ9677, L750355, and CP331648.

[0081] Examples of suitable lipase inhibitors that can be optionally administered in combination with the SGLT2 inhibitor include, but are not limited to, orlistat and ATL-962 (Alizyme). In one embodiment, the lipase inhibitor is orlistat.

25 [0082] Examples of suitable serotonin (and dopamine) reuptake inhibitors that can be optionally administered in combination with the SGLT2 inhibitor include, but are not limited to, sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson), AXOKINE® (Regeneron), dexphenfluramine, and tetrahydrolipostatin. In one embodiment, the serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor is selected from the group consisting of sibutramine and topiramate.

30 [0083] Examples of suitable thyroid receptor beta compounds that can be optionally administered in combination with the SGLT2 inhibitor include, but are not limited to, thyroid receptor ligands as disclosed in WO 97/21993 (U. Cal SF), WO

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

3777

99/00353 (KaroBio) and WO 00/039077 (KaroBio). In one embodiment, the thyroid receptor beta compound is selected from the compounds disclosed in WO 99/00353 and WO 00/039077.

5 [0084] Examples of suitable anorectic agents that can be optionally administered in combination with the SGLT2 inhibitor include, but are not limited to, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine and mazindol. In one embodiment, the anorectic agent is dexamphetamine.

10 [0085] The various anti-obesity agents described above can be employed in the same dosage form with the SGLT2 inhibitor or in different dosage forms, in dosages and regimens as generally known in the art or in the *Physicians' Desk Reference*.

15 [0086] In accordance with the methods of the invention, the SGLT2 inhibitor may be employed in combination with anti-hyperlipidemic (or hypolipidemic) agents, or agents used to treat arteriosclerosis. An example of an hypolipidemic agent or agent used to treat atherosclerosis would be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which
20 may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, pitavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104) or itavastatin), disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca rosuvastatin
25 (visastatin (ZD-4522)) disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,753,675, pyrazole analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and derivatives thereof as
30 disclosed in U.S. Patent No. 4,647,576, Scarle's SC-45355 (a 3-substituted pentanedioic acid derivative) dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone as disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-hydroxy-propane-

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

38/77

- phosphonic acid derivatives as disclosed in French Patent No. 2,596,393, 2,3-disubstituted pyrrole, furan and thiophene derivatives as disclosed in European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs of mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No. 4,686,237, octahydronaphthalenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinoxin (lovastatin) as disclosed in European Patent Application No. 0142146A2, and quinoline and pyridine derivatives disclosed in U.S. Patent Nos. 5,506,219 and 5,691,322, rosuvastatin calcium and related compounds. In addition, phosphinic acid compounds useful in inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are disclosed in GB 2205837.
- 10 **[0087]** The squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include, but are not limited to, α -phosphono-sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those disclosed by Biller et al., *J. Med. Chem.*, 31:1869-1871 (1998) including isoprenoid (phosphinyl-methyl)phosphonates as well as other known squalene synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 4,871,721 and 4,924,024 and
- 15 in Biller, S.A. et al., *Current Pharmaceutical Design*, 2:1-40 (1996).
- [0088]** In addition, other squalene synthetase inhibitors suitable for use herein include the terpenoid pyrophosphates disclosed by Ortiz de Montellano, P. et al., *J. Med. Chem.*, 20:243-249 (1977), the farnesyl diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-PP) analogs as disclosed by Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.*,
- 20 98:1291-1293 (1976), phosphinylphosphonates reported by McClard, R.W. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 109:5544 (1987) and cyclopropanes reported by Capson, T.L., Ph.D. dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.
- [0089]** Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not
- 25 limited to, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clonofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (SECHOLEX[®], Policexide) and cholestagel (Sankyo/Geltex), as well as
- 30 LIPOSTABIL[®] (Rhonc-Poulenc), EISA I[®] E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

39/77

814 (azulene derivative), mclnamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid (niacin), acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, 5 quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

[0090] The other hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor (which also has anti-atherosclerosis activity) such as disclosed in *Drugs of the Future*, 24:9-15 10 (1999) (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", 15 *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: "ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals", *Inflammation: Mediators and Pathways*, CRC Press, Inc., 20 publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. 25 Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenyleclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995), or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), as well as F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 and YIC-C8-434.

[0091] The hypolipidemic agent may be an upregulator of LDL receptor activity 30 such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly). The hypolipidemic agent may be a cholesterol absorption inhibitor preferably Schering-

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

40/77

Plough's SCH48461 (ezetimibe) as well as those disclosed in *Atherosclerosis*, 115:45-63 (1995) and *J. Med. Chem.*, 41:973 (1998).

[0092] The other lipid agent or lipid-modulating agent may be a cholesteryl transfer protein inhibitor (CETP) such as Pfizer's CP-529,414 as well as those
5 disclosed in WO/0038722 and in EP 818448 (Bayer) and EP 992496, and Pharmacia's SC-744 and SC-795, as well as CETi-1 and JTT-705.

[0093] The hypolipidemic agent may be an ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999). The ATP citrate lyase inhibitor which may be employed in the combination of the invention
10 may include, for example, those disclosed in U.S. Patent No. 5,447,954.

[0094] The other lipid agent also includes a phytoestrogen compound such as disclosed in WO 00/30665 including isolated soy bean protein, soy protein concentrate or soy flour as well as an isoflavone such as genistein, daidzein, glycitein or equol, or phytosterols, phytostanol or tocotrienol as disclosed in WO 2000/015201;
15 a beta-lactam cholesterol absorption inhibitor such as disclosed in EP 675714; an HDL upregulator such as an LXR agonist, a PPAR α -agonist and/or an FXR agonist; an LDL catabolism promoter such as disclosed in EP 1022272; a sodium-proton exchange inhibitor such as disclosed in DE 19622222; an LDL-receptor inducer or a steroidal glycoside such as disclosed in U.S. Patent No. 5,698,527 and GB 2304106;
20 an anti-oxidant such as beta-carotene, ascorbic acid, α -tocopherol or retinol as disclosed in WO 94/15592 as well as Vitamin C and an antihomocysteine agent such as folic acid, a folate, Vitamin B6, Vitamin B12 and Vitamin E; isoniazid as disclosed in WO 97/35576; a cholesterol absorption inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, or a lanosterol demethylase inhibitor as disclosed in WO 97/48701; a PPAR δ agonist
25 for treating dyslipidemia; or a sterol regulating element binding protein-1 (SREBP-1) as disclosed in WO 2000/050574, for example, a sphingolipid, such as ceramide, or neutral sphingomyelinase (N-SMase) or fragment thereof. Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, and ezetimibe as well as niacin and/or cholestagen.

[0095] The SGLT2 inhibitor may be employed in combination with one or more
30 anti-hypertensive agents in the methods of the present invention. Examples of suitable anti-hypertensive agents for use in combination with the compounds of the

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

41/77

present invention include beta adrenergic blockers, calcium channel blockers (L-type and/or T-type; e.g., diltiazem, verapamil, nifedipine, amlodipine and mybefradil), diuretics (e.g., chlorothiazide, hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid, triacryfen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamterene, amiloride, spironolactone), renin inhibitors, ACE inhibitors (e.g., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, cecranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e.g., losartan, irbesartan, valsartan), ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrsentan and compounds disclosed in U.S. Patent Nos. 5,612,359 and 6,043,265), Dual ET/All antagonist (e.g., compounds disclosed in WO 00/01389), neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopepsidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates.

[0096] The SGLT2 inhibitor may also be used in combination with one or more antithrombotic or anticoagulant drugs in the methods of the present invention such as thrombin inhibitors, platelet aggregation inhibitors such as clopidogrel, ticlopidine, prasugrel (Eli Lilly), PAI-1 inhibitors such as XR-330 and T-686, inhibitors of α -2-antiplasmin such as anti- α -2-antiplasmin antibody and thromboxane receptor antagonists (such as ifetroban), prostacyclin mimetics, phosphodiesterase (PDE) inhibitors, such as dipyridamole or cilostazol, aspirin, ifetroban, picotamide, ketanserin and the like.

[0097] The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference.

[0098] The above other anti-diabetic agents and other therapeutic agents, when employed in combination with the SGLT2 inhibitor in the method of the invention can be used, for example, in those amounts indicated in the *Physicians' Desk Reference* (PDR) or *Remington's Pharmaceutical Sciences* as in the patents or applications set out above or patents or applications which disclose these agents or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

[0099] In carrying out the methods of the invention, a pharmaceutical composition is employed where the pharmaceutical composition comprises an SGLT2 inhibitor, with or without one or more anti-diabetic agents and/or one or more

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

42/77

therapeutic agents, and a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration. The compounds can be administered to mammalian species including
5 humans, monkeys, dogs, and the like by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations, or they can be administered intranasally or in transdermal patches. The dose for adults may be from 0.5 to 350 mg per day, preferably between 1 and 200 mg per day, more preferably 2.5 to 100 mg per day,
10 which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

[00100] In carrying out the method of the invention, a pharmaceutical composition is employed comprising an SGLT2 inhibitor and one or more anti-diabetic agents and/or one or more other therapeutic agents (as described above), in
15 association with a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles, diluents, and pharmaceutical additives as appropriate for the mode of desired administration. The pharmaceutical compositions can be administered to mammalian species, including humans, monkeys, dogs, and other mammals by a variety of routes
20 including, for example, orally, in the form of tablets, capsules, granules, powders, and the like, parenterally, in the form of injectable preparations, intranasally, rectally, and transdermally, in the form of patches, for example.

[00101] The amount of drug required for therapeutic effect varies with the agent chosen, the nature and severity of the condition, and the mammal undergoing
25 treatment, and is ultimately at the discretion of the physician. Furthermore, the optimal quantity and spacing of individual dosages of a drug is determined by the nature and extent of the weight loss desired, the form, route, and site of administration, the particular mammal or patient being treated. The dose administered is adjusted according to the age, weight, and condition of the mammal
30 or patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen, and the desired result. Such dosages and forms of administration is determined using conventional techniques. It is also appreciated that the optimal course of treatment,

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

43/77

that is, the number of doses given, can be ascertained by those skilled in the art using conventional course of treatment determination tests.

5 [00102] The above dosage forms can also include the necessary physiologically acceptable carrier material, excipient, lubricant, buffer, antibacterial, bulking agent (such as mannitol), and the like.

10 [00103] The various formulations or compositions employed in the methods of the invention can optionally include one or more fillers or excipients in an amount within the range of from about 0% to about 90% by weight and preferably from about 1% to about 80% by weight. Examples of suitable excipients include, but are not limited to, lactose, sugar, corn starch, modified corn starch, mannitol, sorbitol, inorganic salts, such as calcium carbonate, and cellulose derivatives, such as wood cellulose and microcrystalline cellulose.

15 [00104] One or more binders can be present in addition to or in lieu of the fillers in an amount within the range of from about 0% to about 35%. In one embodiment, the binders are present in an amount of from about 0.5% to about 30% by weight of the composition. Examples of suitable binders include polyvinylpyrrolidone (molecular weight ranging from about 5000 to about 80,000 and preferably about 40,000), lactose, starches, such as corn starch, modified corn starch, sugars, gum acacia and the like, as well as a wax binder in finely powdered form (less than 500 microns), such as carnauba wax, paraffin, spermaceti, polyethylenes and microcrystalline wax.

20 [00105] Where the composition is in the form of a tablet, it can include one or more tableting lubricants in an amount within the range of from about 0.2% to about 8% by weight of composition. In one embodiment, the lubricant(s) is in an amount within the range of from about 0.5% to about 2% by weight of the composition. Examples of suitable lubricants include, but are not limited to, magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnauba wax, and the like. Other ingredients can optionally be present, including, for example, preservatives, stabilizers, colorants, anti-adherents and silica flow conditioners or glidants, such as
30 Syloid brand silicon dioxide.

[00106] Tablets employed in the methods of the invention can also optionally include a coating layer which can comprise from about 0% to about 15% by weight of

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

44/77

the tablet composition. The coating layer can comprise any conventional coating formulations that can include, for example, one or more film-formers or binders and/or one or more plasticizers. Examples of suitable film-formers or binders include, but are not limited to, hydrophilic polymers, such as

- 5 hydroxypropylmethylcellulose, hydrophobic polymers, such as methacrylic acid esters, neutral polymers, ethyl cellulose, cellulose acetate, polyvinyl alcohol-maleic anhydride copolymers, β -pinene polymers, glyceryl esters of wood resins and the like. Examples of suitable plasticizers include, but are not limited to, triethyl citrate, diethyl phthalate, propylene glycol, glycerin, butyl phthalate, castor oil and the like.
- 10 Both core tablets as well as coating formulations can contain aluminum lakes to provide color.

[00107] The film formers are applied from a solvent system containing one or more solvents including water, alcohols such as methyl alcohol, ethyl alcohol and isopropyl alcohol, ketones such as acetone and ethylmethyl ketone, chlorinated

15 hydrocarbons such as methylene chloride, dichloroethane, and 1,1,1-trichloroethane.

[00108] Where a color is employed, the color can be applied together with the film former, plasticizer, and solvent compositions.

- [00109] Examples of formulations or compositions containing an SGLT2 inhibitor for use in the methods of the invention and a process for preparing such formulations
- 20 are set out in U.S. application Serial No. 60/896,286 filed March 22, 2007, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for any purpose.

[00110] Examples of certain specific embodiments of tablet and capsule formulations employed in the methods of the invention are set out below.

25

TABLE I

Tablet and Capsule Formulations

Material	Possible Range % by weight of tablet or capsule fill	More Specific Range % by weight of tablet or capsule fill
Dapagliflozin or dapagliflozin- PGS	0.1 to 70%	0.1 to 30%

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

45/77

Material	Possible Range % by weight of tablet or capsule fill	More Specific Range % by weight of tablet or capsule fill
Bulking Agent/binder	1 to 95%	10 to 85%
Anhydrous Lactose	0 to 95%	20 to 75%
Microcrystalline cellulose	0 to 95%	20 to 75%
Pregelatinized starch	0 to 95%	10 to 75%
Disintegrant	0 to 20%	0.25 to 10%
Croscarmellose sodium	0 to 20%	2 to 10%
Crospovidone	0 to 12%	4 to 10%
Sodium Starch glycolate	0 to 20%	2 to 10%
Lubricant	0.1 to 5%	0.2 to 2%
Magnesium Stearate	0.1 to 5%	0.2 to 2%
Anti adherent/glidant Talc, silicon dioxide	0 to 10%	1 to 10% more preferably 1 to 4%

Outer Protective Coating Layer	% by weight of tablet or capsule fill	% by weight of tablet or capsule fill
Coating polymer, and optional plasticizer(s), glidant(s), anti- tacking agent(s), and colorant(s)	0.5 to 50%	1 to 5%

TABLE II

Granulation Composition (% w/w) for Tablets and Capsules

Ingredient	Range % by weight	More Specific Range % by weight	More Specific Formulation % w/w
Dapagliflozin or Dapagliflozin-PGS	0.1-40	5-15	9.84
Microcrystalline Cellulose	q.s.	q.s.	63.91

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

46/77

Ingredient	Range % by weight	More Specific Range % by weight	More Specific Formulation % w/w
Lactose Anhydrous	0-50	10-30	20
Crospovidone XL-10	1-15	3-10	4
Silicon Dioxide	0-6	0.5-4	1.5
Magnesium Stearate	0.0-4.0	0.5-2.0	0.75

q.s. refers to the quantity sufficient to make the granulation composition 100% w/w.

- [00111] A film coating for capsules or tablets of Table II comprises, for example, polyvinyl alcohol (PVA), titanium dioxide, polyethylene glycol 3350, talc, and colorant.
- [00112] Tablets or capsules of various strengths (0.1 - 50mg) can be prepared using different weights of the stock granulations described herein.
- [00113] The pharmaceutical formulation for use in the method of the invention in the form of a tablet can be obtained by a process comprising the steps of:
- 10 a) mixing the inactive ingredients with the SGLT2 inhibitor (for example, dapagliflozin-PGS);
 - b) formulating granules;
 - c) drying and/or screening the granules;
 - d) blending the granules; and
 - 15 e) tableting the blend obtained in (d) into tablets.

[00114] In one embodiment, step a) of the process employs impact blending or milling and/or sizing equipment. In one embodiment, the granules in step b) of the process are formulated by dry granulation, wet granulation, or direct compression. In one embodiment, the granules are formulated by dry granulation. In one embodiment, the granules in step d) of the process are blended with a tableting aid or a lubricant and filler.

[00115] The pharmaceutical formulation in the form of a capsule can be obtained by a process comprising the steps of:

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

4777

- a) mixing the inactive ingredients with the medicament using a combination of blending and milling processes;
- b) formulating granules;
- c) drying and/or screening the granules; and
- 5 d) loading the granules into capsules.

[00116] In one embodiment, step a) of the process employs impact milling or blending and/or sizing equipment. In one embodiment, the granules in step b) of the process are formulated by dry granulation, wet granulation, or direct compression. In one embodiment, the granules are formulated by dry granulation.

[00117] The activity of dapagliflozin can be determined using, for example, using the assay system described below or any appropriate assay system known in the art. The mRNA sequence for human SGLT2 (GENBANK® No. M95549) is cloned by reverse-transcription and amplification from human kidney mRNA, using standard molecular biology techniques. The cDNA sequence is stably transfected into CHO cells, and clones are assayed for SGLT2 activity essentially as described in Ryan et al., "HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney", *Kidney International*, 45:48-57 (1994). Evaluation of inhibition of SGLT2 activity in a clonally selected cell line is performed essentially as described in Ryan et al. (1994), with the following modifications. Cells are grown in 96-well plates for 2-4 days to 75,000 or 30,000 cells per well in F-12 nutrient mixture (Ham's F-12), 10% fetal bovine serum, 300 ug/ml GENETICIN® and penicillin-streptomycin. At confluence, the cells are washed twice with 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM N-methyl-D-glucamine, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄.

25 Cells are then incubated with 10 μM [¹⁴C]AMG, and 10 μM inhibitor (final DMSO =0.5%) in 10 mM Hepes/Tris, pH 7.4, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄ at 37 °C for 1.5 hours. Uptake assays are quenched with ice cold 1X PBS containing 0.5 mM phlorizin, and cells are then lysed with 0.1% NaOH. After addition of MicroScint scintillation fluid, the cells are allowed to shake for 1 hour,

30 and then [¹⁴C]AMG (glucose analog α-methyl-D-glucopyranoside) is quantitated on a TOPCOUNT® scintillation counter. Controls are performed with and without NaCl. For determination of EC₅₀ values, 10 inhibitor concentrations (dapagliflozin) are used

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

48/77

over 2 log intervals in the appropriate response range, and triplicate plates are averaged across plates.

[00118] While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims. It will also be clear that the invention may be practiced otherwise than as particularly described in the foregoing description and examples. Numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings and, therefore, are within the scope of the appended claims.

[00119] The following examples are provided to describe the invention in further detail. These examples, which set forth the best mode presently contemplated for carrying out the invention, are intended to illustrate and not to limit the invention.

15

EXAMPLES

[00120] The following working Examples are illustrative of the present invention. All temperatures are expressed in degrees Centigrade unless otherwise indicated.

[00121] Capsules containing the SGLT2 inhibitor dapagliflozin or dapagliflozin-PGS were prepared in strengths of 2.5 mg (Example 1), 10 mg (Example 2) and 100 mg (Example 3) (as the non-solvated form) as two-piece, gray opaque size #0 (2.5 mg and 10 mg) and size #00 (for 100 mg) capsule shell.

EXAMPLE 1

Preparation of Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Capsule, 2.5 mg

[00122] A 25.0 mg of stock granulation was prepared containing 10% dapagliflozin or dapagliflozin-PGS filled in gray, opaque, size #0 capsule shell.

A. Stock Granulation Composition

Ingredient	Amount (% w/w)
Dapagliflozin (or equivalent amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate)	10.0

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

49/77

Ingredient	Amount (% w/w)
Pregelatinized Starch	15.0
Microcrystalline Cellulose	68.75
Sodium Starch Glycolate	3.0
Silicon Dioxide	2.0
Magnesium Stearate	1.25

[00123] The amount of dapagliflozin is theoretically equivalent to 81.29% of dapagliflozin propylene glycol hydrate, either of which can be used. The actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate will depend on the purity. The microcrystalline cellulose is the compensating excipient whose amount can vary depending on the actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate used. The preferred amount of magnesium stearate is 1.25% (w/w). A useful range is 1.25-1.50% (w/w).

[00124] The stock granulation of Part A and the Example 1 capsules were prepared according to the following procedures.

B. Example 1 Stock Granulation Procedure

1. Screen dapagliflozin or dapagliflozin-PGS.
2. Screen silicon dioxide.
3. Mix silicon dioxide with dapagliflozin or dapagliflozin-PGS in a suitable blender.
4. Screen pregelatinized starch and microcrystalline cellulose, if necessary.
5. Add ingredients from Step 4 to a suitable blender.
6. Add mixture from Step 3 to the blend from Step 5, and mix.
7. Screen sodium starch glycolate.
8. Add ingredient from Step 7 to the blend from Step 6, and mix.
9. Screen the blend from Step 8, and mix.
10. Screen portion of magnesium stearate.
11. Add ingredient from Step 10 to the blend from Step 9, and mix.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

50/77

12. Densify the blend from Step 11.
13. Reduce the densified blend Step 12.
14. Screen the remaining portion of magnesium stearate.
15. Add ingredient from Step 14 to the granulation from Step 13, and mix.

5

C. Example 1 Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Capsule, 2.5 mg

1. Fill empty capsule shells with sufficient Example 1 Part A stock granulation for capsules (10.0%) w/w (as the non-solvated form), to provide 2.5 mg capsules.

10

2. De-dust the capsules.

EXAMPLE 2

Preparation of Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Capsule, 10 mg

15 A. Stock Granulation Composition

[00125] Stock granulation composition was prepared as described in Example 1A.

B. Example 2 Stock Granulation Procedure

[00126] Stock granulation procedure was performed as described in Example 1B.

20

C. Example 2 Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Capsule, 10 mg

1. Fill empty capsule shells with Example 1 Part A stock granulation for capsules (10.0 % w/w as the non-solvated form), to provide 10 mg capsules.

2. De-dust the capsules.

25

3. Weight sort the capsules.

EXAMPLE 3

Preparation of Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Capsule, 100 mg

[00127] Composition: 438.6 mg of dapagliflozin (Example 3 Part A) Stock

30 Granulation for Capsules (22.8% w/w), filled in Gray, Opaque, Size #0 Capsule Shell was prepared.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

51/77

A. Stock Granulation Composition

Ingredient	Amount (% w/w)
Dapagliflozin (or equivalent amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate)	22.8
Pregelatinized Starch	15.0
Microcrystalline Cellulose	55.95
Sodium Starch Glycolate	3.0
Silicon Dioxide	2.0
Magnesium Stearate	1.25

[00128] The amount of dapagliflozin is theoretically equivalent to 81.29% of dapagliflozin PG hydrate, either of which can be used. The actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate will depend on the purity. The microcrystalline cellulose is the compensating excipient whose amount can vary depending on the actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate used. The preferred amount of magnesium stearate is 1.25% (w/w). A useful range is 1.25-1.50% (w/w).

10 [00129] The stock granulation of Part 3A and the Example 3 capsules were prepared according to the following procedures.

B. Stock Granulation Procedure

1. Screen silicon dioxide.
- 15 2. Mix silicon dioxide with dapagliflozin or dapagliflozin-PGS in a suitable blender.
3. Screen the blend from Step 2, and mix again.
4. Screen pregelatinized starch and microcrystalline cellulose, if necessary.
- 20 5. Add ingredients from Step 4 to the blend from Step 3, and mix.
6. Screen sodium starch glycolate.
7. Add ingredient from Step 6 to the blend from Step 5, and mix.
8. Screen a portion of magnesium stearate.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

52/77

9. Add ingredient from Step 8 to the blend from Step 7, and mix.
 10. Densify the blend from Step 9.
 11. Reduce the densified blend from Step 10.
 12. Screen the remaining portion of magnesium stearate.
 5 13. Add ingredient from Step 12 to the granulation from Step 11, and mix.

C. Example 3 Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Capsule, 100 mg

1. Fill empty capsule shells with Example 3 stock granulation for capsules (22.8 % w/w as the non-solvated form).
 10 2. De-dust the capsules.
 3. Weight sort the capsules.

[00130] The formed capsules of Example 1 (2.5 mg), Example 2 (10 mg), and Example 3 (100 mg) are used in treating type 2 diabetes.

15

EXAMPLE 4

Preparation of Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 2.5 mg

- [00131] Tablets containing the SGLT2 inhibitor of structure Ia (dapagliflozin (S)-propylene glycol hydrate) were prepared in strengths of 2.5 mg (Example 4), 10 mg
 20 (Example 5) and 50 mg (Example 6) as described below.

Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 2.5 mg

A. Tablet Composition

Ingredient	Amount
Dapagliflozin propylene glycol hydrate (or equivalent amount of dapagliflozin)	3.08 mg
Microcrystalline Cellulose	67.11 mg
Anhydrous Lactose	25.00 mg
Crospovidone	8.75 mg
Croscarmellose Sodium	3.75 mg
Talc	12.50 mg

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

53/77

Ingredient	Amount
Silicon Dioxide	2.88 mg
Magnesium Stearate	1.94 mg

[00132] The amount of dapagliflozin is theoretically equivalent to 81.29% of dapagliflozin propylene glycol hydrate, either of which can be used. The actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate will depend on the purity. The microcrystalline cellulose is the compensating excipient whose amount can vary depending on the actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate used. The target amount of magnesium stearate is 1.94 mg. An acceptable range is about 1.55 to about 2.33 mg.

[00133] The stock granulation of Part 4A and the Example 4 tablets were prepared according to the following procedures.

B. Stock Granulation Procedure

1. Deaggregate dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate separately using a suitable screen.
2. Mix dapagliflozin propylene glycol hydrate with a portion of microcrystalline cellulose in a suitable mixer; pass through a mill; and transfer it into a suitable blender.
3. "Dry Rinse" the mixer used for mixing Step 2 with a portion of microcrystalline cellulose.
4. Add the blend from Step 3 to the blend from Step 2.
5. Mix the mixture from Step 4 with remaining microcrystalline cellulose, portion of crospovidone, portion of croscarmellose sodium, portion of silicon dioxide and Anhydrous Lactose.
6. Add talc and intragranular magnesium stearate to the mixture from Step 5 and mix.
7. Compact the powder blend from Step 6.
8. Reduce compact from Step 7 to form granules.
9. Mix the granules from Step 8 with remaining amounts of crospovidone, croscarmellose sodium and silicon dioxide.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

54/77

10. Mix the granules from Step 9 with remaining amount of magnesium stearate.

C. Example 4 Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 2.5 mg

- 5
1. Setup the tableting equipment.
 2. Compress the Example 4 stock granulation into tablets.

EXAMPLE 5

Preparation of Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 10 mg

10

Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 10 mg

A. Tablet Composition

Ingredient	Amount
Dapagliflozin propylene glycol hydrate (or equivalent amount of dapagliflozin)	12.30 mg
Microcrystalline Cellulose	57.89 mg
Anhydrous Lactose	25.00 mg
Crospovidone	8.75 mg
Croscarmellose Sodium	3.75 mg
Talc	12.50 mg
Silicon Dioxide	2.88 mg
Magnesium Stearate	1.94 mg

- 15 [00134] The amount of dapagliflozin is theoretically equivalent to 81.29% of dapagliflozin propylene glycol hydrate, either of which can be used. The actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate will depend on the purity. The microcrystalline cellulose is the compensating excipient whose amount can vary depending on the actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate used. The target amount of magnesium stearate is 1.94 mg. An
- 20 acceptable range is about 1.55 to about 2.33 mg.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

55/77

[00135] The stock granulation of Part 5A and the Example 5 tablets were prepared according to the following procedures.

B. Stock Granulation Procedure

- 5 1. Deaggregate dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate separately using a suitable screen.
2. Mix microcrystalline cellulose, dapagliflozin propylene glycol hydrate, portion of crospovidone, portion of croscarmellose sodium, portion of silicon dioxide and anhydrous lactose in a suitable blender.
- 10 3. Add talc and intragranular magnesium stearate to the mixture from Step 2 and mix in a suitable blender.
4. Compact the powder blend from Step 3.
5. Reduce compact from Step 4 to form granules.
6. Mix the granules from Step 5 with remaining amounts of
- 15 crospovidone, croscarmellose sodium and silicon dioxide.
7. Mix the granules from Step 6 with remaining amount of magnesium stearate.

C. Example 5 Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 10 mg

- 20 1. Setup the tableting equipment.
2. Compress the Example 5 stock granulation into tablets.

EXAMPLE 6

Preparation of Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 50 mg

25

Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 50 mg

A. Tablet Composition

Ingredient	Amount
Dapagliflozin propylene glycol hydrate (or equivalent amount of dapagliflozin)	61.66 mg
Microcrystalline Cellulose	114.09 mg

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

56/77

Ingredient	Amount
Anhydrous Lactose	62.60 mg
Crospovidone	21.91 mg
Croscarmellose Sodium	9.39 mg
Talc	31.30 mg
Silicon Dioxide	7.20 mg
Magnesium Stearate	4.85 mg

[00136] The amount of dapagliflozin is theoretically equivalent to 81.29% of dapagliflozin propylene glycol hydrate, either of which can be used. The actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate will depend on the purity. The microcrystalline cellulose is the compensating excipient whose amount can vary depending on the actual amount of dapagliflozin propylene glycol hydrate and magnesium stearate used. The target amount of magnesium stearate is 4.85 mg. An acceptable range is about 3.76 to about 5.95 mg.

[00137] The stock granulation of Part 6A and the Example 6 tablets were prepared according to the following procedures.

B. Stock Granulation Procedure

1. Mix dapagliflozin propylene glycol hydrate, microcrystalline cellulose, anhydrous lactose, crospovidone, croscarmellose sodium, talc and silicon dioxide in a suitable blender.
2. Pass the mixture from Step 1 through a suitable mill.
3. Determine the yield from Step 1 and calculate the amount of magnesium stearate required.
4. Mix the mixture from Step 2 in a suitable blender.
5. Mix the mixture from Step 4 with magnesium stearate.
6. Dry granulate the powder blend from Step 5.
7. Size the granulation from Step 6.
8. Determine the yield based on Step 7.

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

5777

9. Mix the granules from Step 8 with remaining amount of croscarmellose sodium and silicon dioxide.

10. Mix the granules from Step 9 with remaining amount of magnesium stearate.

5

C. Example 6 Product: Dapagliflozin / Dapagliflozin-PGS Tablet, 50 mg

1. Setup the tableting equipment.

2. Compress the Example 6 stock granulation into tablets.

10 [00138] The so-formed tablets of Example 4 (2.5 mg), Example 5 (10 mg) and Example 6 (50 mg) are used to treat type 2 diabetes.

EXAMPLE 7

Treatment of Type 2 Diabetes with Dapagliflozin

15 [00139] As type 2 diabetes (T2DM) progression occurs, many diabetic patients require combinations of insulin with oral antidiabetic agents (OADs). Unfortunately, effectiveness of these treatments is often limited by progressive weight gain, insulin resistance and hypoglycemia. Dapagliflozin selectively inhibits glucose reabsorption in the proximal tubule of the kidney, and thus can be employed as an insulin-
20 independent therapy.

[00140] A pilot study was designed to determine if dapagliflozin is effective in lowering blood glucose in patients with T2DM who have not responded well to insulin combined with oral therapies that act through insulin-dependent mechanisms. For this proof of concept trial, dapagliflozin was administered for 12 weeks to
25 patients with insulin resistance who were poorly controlled with exogenous insulin plus metformin and/or a TZD. Patients were assessed for changes in glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting plasma glucose (FPG), postprandial glucose (PPG), and total body weight, and monitored for safety and hypoglycemic episodes.

30

Methods

Study Design

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

58/77

- [00141] This was a randomized, single- and double-blind, three-arm parallel group, placebo-controlled trial to determine if dapagliflozin effectively lowers hyperglycemia in highly insulin-resistant T2DM patients poorly controlled with insulin plus metformin and/or thiazolidinediones. The trial consisted of a
- 5 qualification period of 10 to 21 days, a treatment phase of 12 weeks, and a follow-up phase of 4 weeks. During qualification and until day 1, patients maintained their stable dose of open-label OADs, as well as their stable dose of prescribed insulin.
- [00142] The treatment phase utilized an adaptive trial design with two cohorts: Cohort 1, the insulin dose-setting group; and Cohort 2, the main experimental group.
- 10 The purpose of Cohort 1 was to determine the ideal starting dose of insulin least likely to cause hypoglycemia when dapagliflozin would be added. In Cohort 1, four patients were assigned to 20 mg single-blind dapagliflozin on day 1 after having their insulin dose decreased by 50%, the greatest decrement possible in this adaptive design. These patients underwent 48-hour continuous blood glucose monitoring
- 15 (CGM) during the first week of treatment. Pursuant to the protocol, if at least one patient recorded a CGM value ≤ 100 mg/dL, confirmed by self-monitoring of blood glucose (SMBG), the total daily insulin dose for patients in Cohort 2 would be set at 50% of their usual dose that is, at an average of 52 to 54 units of insulin daily, and lesser dose reductions of insulin would not be tested. At least one patient in Cohort 1
- 20 met this condition with the 50% insulin reduction, resulting in a 50% insulin reduction being set for Cohort 2. Patients in Cohort 2 were randomized on day 1 in a 1:1:1 ratio to double-blind placebo, 10 mg dapagliflozin or 20 mg dapagliflozin once daily, in addition to their open-label OAD(s) and 50% of their usual daily insulin, that is an average of 52 to 54 units of insulin daily.
- 25 [00143] Patients were scheduled for visits at weeks 1,2,4,6, 8, 10, and 12 of treatment, and performed SMBG 5 times daily during the 3 to 5 days prior to visits. No dose modifications of blinded study medication or OAD(s) were allowed during the treatment phase. Guidelines were in place throughout the trial for managing hypo- and hyperglycemia. In patients with or at risk of hypoglycemia, insulin could
- 30 be down-titrated if SMBG levels were < 54 mg/dL, mean daily glucose was < 100 mg/dL, or clinical necessity as determined by the investigator. Additional down-titration could be implemented as clinically indicated to manage the risk of

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

59/77

hypoglycemia. Discontinuation would occur if the patient experienced major hypoglycemia, defined as blood glucose values < 54 mg/dL, at least one symptom (confusion/disorientation, abnormal behavior, or unconsciousness) and third party treatment with carbohydrate, glucose or glucagon.

5 [00144] Criteria for management of hyperglycemia were determined by fasting plasma glucose (FPG) measurements. For any FPG level > 240 mg/dL at weeks 4 and 6, > 220 mg/dL at week 8, or > 200 mg/dL at week 10, the patient would be scheduled for a follow-up visit in 3 to 5 days. If FPG was still above the threshold at follow-up, a visit was scheduled in order to increase the insulin dose as clinically
10 indicated. Patients who further lacked glycemic control despite up-titration, or whose modified insulin dose exceeded baseline, were discontinued from blinded treatment and entered into follow-up.

[00145] All patients completing the treatment phase or prematurely discontinued from treatment entered a 4 week safety observation period. Patients continued their
15 open-label OAD(s) and insulin therapy with dose adjustments as needed, but did not receive further investigational therapy. Follow-up visits occurred at weeks 14 and 16.

Patient Population

[00146] Eligible patients were males and females with T2DM, 18 to 75 years old,
20 with a BMI $\leq 45\text{kg/m}^2$, who had inadequate glycemic control (defined as HbA_{1c} $\geq 7.5\%$ and $\leq 10\%$). All patients were on insulin-sensitizer therapy for at least 6 weeks prior to enrollment and insulin-based therapy for at least 12 weeks prior to enrollment. The study protocol defined insulin-sensitizer therapy as metformin (stable dose ≥ 1000 mg) and/or pioglitazone (stable dose ≥ 30 mg) or rosiglitazone (stable
25 dose 4 mg). Insulin-based therapy was defined as subcutaneous insulin for at least 12 weeks prior to enrollment, with 2 minimum insulin daily dose equivalent to 50 units (median 85 to 93 units across all study arms) of U100 insulin per day. The insulin regimen must have been stable for at least 6 weeks. In addition to 10 mg
dapagliflozin or 20 mg dapagliflozin daily or placebo, 74.6% of patients received
30 metformin (≥ 1000 mg daily) plus insulin; 16.9% of patients received metformin (≥ 1000 mg daily) plus pioglitazone (≥ 30 mg daily) or rosiglitazone (4 mg daily) plus

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

60/77

insulin and 8.5% of patients received pioglitazone (≥ 30 mg daily) or rosiglitazone (4 mg daily) plus insulin.

[00147] Patients in Cohort 2 received an average of 52 to 54 units of insulin daily.

[00148] Laboratory criteria included fasting C-peptide ≥ 0.8 ng/mL; serum creatinine < 1.5 mg/dL (male) / < 1.4 mg/dL (female); and urine microalbumin/creatinine ratio < 300 mg/g, or if exceeded on spot check, a 24-hour urine total protein < 3 g/24 hours.

[00149] Major exclusion criteria were history of type 1 diabetes; AST and/or ALT > 2.5 x ULN; creatine kinase ≥ 3 x ULN; symptoms of severely uncontrolled diabetes (including marked polyuria and polydipsia with $> 10\%$ weight loss during the last 3 months before enrollment or other signs and symptoms); history of severe hypoglycemia or hypoglycemia unawareness; and unstable or serious cardiovascular, renal, hepatic, hematological, ontological, endocrine, psychiatric, or rheumatic diseases.

15

Trial Outcomes

[00150] Patients in Cohort 1 were evaluated for safety only. Patients in Cohort 2 were evaluated for safety and efficacy. The primary efficacy measure was change from baseline in HbA_{1c} at week 12, last observation carried forward (LOCF). If no week 12 assessment was available, the last observation prior to week 12 was used. Secondary efficacy measures included changes from baseline at week 12 (LOCF) in FPG and insulin dose, the proportion of patients achieving a decrease in HbA_{1c} $> 0.5\%$ from baseline at week 12 (LOCF), and the proportion of patients achieving HbA_{1c} $< 7\%$ at week 12 (LOCF). Tertiary endpoints included changes from baseline in total body weight and in postprandial glucose (PPG) measured by an oral glucose tolerance test (OGTT).

[00151] Patients in Cohort 2 were evaluated for safety and efficacy. The primary efficacy measure was change from baseline in HbA_{1c} at week 12, last observation carried forward (LOCF). The analysis was done excluding data after up-titration of insulin. If no week 12 assessment was available, the last observation prior to week 12 was used.

30

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

61/77

[00152] Safety outcomes were assessed by treatment-emergent adverse events, vital signs, ECGs and laboratory measurements, including 24-hour urine collections for volume and electrolytes.

5 Statistical Analysis and Sample Size

[00153] For Cohort 2, the sample size target of 22 patients per treatment group was chosen to allow for the calculation of 95% confidence intervals for the primary endpoint with a half-width of 0.42% for each treatment group. This assumed a 1% standard deviation for the primary endpoint in each of the dapagliflozin and placebo arms. With the same assumption, the half-width of a 95% confidence interval for the difference between any two treatment mean changes was estimated to be 0.59%. The primary efficacy data set consisted of all randomized patients who took at least one dose of double-blind study medication during the treatment phase. The analyses of the efficacy variables (except change from baseline in insulin dose) were done excluding data after up-titration of insulin. The analyses for changes from baseline in HbA_{1c}, FPG, insulin dose, and total body weight at week 12 (LOCF) were performed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group as an effect and baseline value as a covariate. Point estimates and 95% confidence intervals were calculated for mean changes within each treatment group and for differences in mean changes between the dapagliflozin and placebo groups.

Main Outcome Measure

[00154] Change from baseline in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) at week 12, last observation carried forward (LOCF).

Results

Patient Population

[00155] A total of 11 patients were screened for Cohort 1, and 163 screened for Cohort 2 at 26 sites in the United States and Canada. Four patients in Cohort 1 were assigned to single-blind dapagliflozin 20 mg. Seventy-one patients in Cohort 2 were randomized to the placebo, 10 mg and 20 mg dapagliflozin groups (23, 24, and 24 patients, respectively).

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

62/77

Summary of Results and Conclusions

[00156] At week 12 (LOCF), dapagliflozin 10 and 20 mg groups demonstrated -0.70% and -0.78% mean differences in change from baseline in HbA_{1c}, compared to placebo. In both dapagliflozin groups, 65.2% achieved a decrease from baseline in HbA_{1c} \geq 0.5% versus 15.8% in the placebo group. Mean changes from baseline in fasting plasma glucose (FPG) at week 12 (LOCF) were 17.8 mg/dL, 2.4 mg/dL, and -9.6 mg/dL (placebo, 10 and 20 mg dapagliflozin groups). Reductions in post-prandial glucose (PPG) with dapagliflozin, measured at 120 minutes by OGTT, also showed dose-dependency. Week 12 (LOCF) mean changes in total body weight were -1.9 kg, -4.5 kg, and -4.3 kg (placebo, 10 and 20 mg dapagliflozin groups).

[00157] Based on the results obtained, in insulin-resistant patients who had their baseline insulin reduced 50%, dapagliflozin decreased HbA_{1c}, PPG and weight more than placebo, and had a dose-dependent effect on FPG.

15

Detailed Discussion of Results

[00158] Table I summarizes efficacy outcomes for Cohort 2. In the 10 mg and 20 mg dapagliflozin treatment groups, there were decreases from baseline in HbA_{1c}, at week 12 (LOCF), resulting in differences in mean changes versus placebo of -0.70% and -0.78% (Table I). Table I shows mean changes in HbA_{1c}, at week 12 (LOCF). At week 12 (LOCF) 65.2% of the patients in both dapagliflozin groups achieved a decrease from baseline in HbA_{1c} of at least 0.5% versus 15.8% in the placebo group (Table I). There was no appreciable change from baseline in total daily insulin dose. Five patients (1 each in the dapagliflozin 20 mg and placebo groups, and 3 in the 10 mg dapagliflozin group) showed a therapeutic response defined as HbA_{1c} < 7% (Table I). Throughout the 12-week double-blind period, 4 patients in the placebo arm required up-titration of insulin, compared to 1 patient in the dapagliflozin 10 mg arm and 3 patients in the dapagliflozin 20 mg arm. In both dapagliflozin arms, 66.7% of patients were exposed to study medication for \geq 84 days prior to insulin up-titration versus 39.1% of patients in the placebo arm.

[00159] Compared to placebo, the effect of dapagliflozin on FPG was dose-dependent (Table I). At week 12 (LOCF), the mean changes from baseline were 17.8

30

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

63/77

mg/dL, 2.4 mg/dL, and -9.6 mg/dL for the placebo, 10 mg and 20 mg dapagliflozin groups, respectively. PPG, measured at 120 minutes by OGTT, also showed dose-response characteristics (Table I). Dapagliflozin was more likely to lower weight than placebo. At week 12 (LOCF), mean change in total body weight was -1.9 kg with placebo, -4.5 kg with 10 mg dapagliflozin, and -4.3 kg with 20 mg dapagliflozin (Table I).

Vital Signs and Laboratory Outcomes

[00160] The placebo group experienced a slight increase in standing blood pressure at week 12, whereas both dapagliflozin groups demonstrated mean improvements in standing systolic and diastolic blood pressure (-7.2 systolic/-1.2 diastolic mm Hg [10 mg dapagliflozin], -6.1 systolic/-3.9 diastolic mm Hg [20 mg dapagliflozin]). In the 20 mg dapagliflozin group, supine blood pressure decreased (mean change of -5.5 systolic/-5.8 diastolic mm Hg)

[00161] Mean changes from baseline in urinary glucose excretion at week 12 were -1.5 g/24h (placebo), 83.5 g/24h (dapagliflozin 10 mg), and 85.2 g/24h (dapagliflozin 20 mg). Mean 24-hour urine output increased from 1869.6 to 2124.6 mL with placebo, 1921.0 to 2285.8 mL with dapagliflozin 10 mg, and 1808.8 to 2253.1 mL with dapagliflozin 20 mg. Compared to baseline, glomerular filtration rates at the end of treatment were normal, with minor changes of -0.58, -0.84, and 1.45 mL/min/1.73m² in the respective placebo and dapagliflozin 10 and 20 mg groups. Generally, there were no remarkable changes from baseline in key laboratory parameters. Median change from baseline in serum uric acid was -0.30 mg/dL in both dapagliflozin groups. Median increases from baseline in serum hematocrit at week 12 were 2.5% and 3.05% in the dapagliflozin 10 and 20 mg groups, respectively.

Safety and Adverse Events

[00162] Adverse events were balanced across all groups, reported in 65.2%, 75.0% and 66.7% of patients in the placebo, 10 mg and 20 mg dapagliflozin arms, respectively. Three patients in the placebo group, seven patients in the dapagliflozin 10 mg group, and six patients in the 20 mg dapagliflozin group reported episodes of

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

64/77

- hypoglycemia. Of these, one patient in the placebo group reported major hypoglycemia. There were no deaths in this study, and two patients experienced a serious adverse event (one in the placebo group and one in the dapagliflozin 20 mg group). One patient in each of the three treatment arms experienced adverse events that led to discontinuation.
- 5 [00163] Six patients experienced genital tract infections during the double-blind period: five in the 20 mg dapagliflozin group, one in the placebo group, and none in the 10 mg dapagliflozin group. One patient in the dapagliflozin 20 mg group reported a urinary tract infection.
- 10 [00164] Events of pollakiuria were reported across all treatment groups: four patients (placebo), two patients (10 mg dapagliflozin), and three patients (20 mg dapagliflozin). One patient in each of the dapagliflozin arms reported polyuria. One case of microalbuminuria in the dapagliflozin 20 mg arm resulted in discontinuation from the study.
- 15 [00165] One event of pre-renal azotemia occurred during treatment with 10 mg dapagliflozin. The patient was being chronically treated with multi antihypertensives, including enalapril, carvedilol and furosemide. Eleven days after starting study medication, the patient was discontinued from the study due to dehydration and pre-renal azotemia. Furosemide and enalapril therapy were held, and the pre-renal
- 20 azotemia resolved with oral rehydration.

Comment

- [00166] Disease progression in T2DM is frequently accompanied by a cycle of deteriorating glycemic control due to declining beta cell function and the progressive
- 25 failure of insulin secretion, increasing weight that exacerbates existing insulin resistance, and the need for additional therapies. Therapies that depend on insulin supplementation or secretion entail the risk of hypoglycemia, weight gain, decreased insulin sensitivity, and eventual loss of effectiveness. Identifying effective treatment modalities is therefore difficult. This frustrating clinical setting is exemplified most
- 30 dramatically by late stage T2DM patients who require high doses of insulin, often with oral agents such as metformin and/or TZDs, in order to maintain glycemic control, albeit at the expense of perpetuating the cycle of inadequate glycemic

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

65/77

control, increasing insulin resistance, and escalating insulin dose requirements.

Ultimately, over 25% of patients end up being treated with insulin-based regimens, often in combination with OADs. (Koro, C.E. et al., "Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report",

5 *Diabetes Care*, 27(1):17-20 (2004)). A novel strategy for controlling glycemia independently of insulin involves limiting glucose reabsorption in the proximal tubules of the kidney where glucose is reabsorbed via SGLT2 receptors.

Dapagliflozin selectively inhibits SGLT2, thereby limiting glucose reabsorption and inducing dose-dependent glucosuria.

10 [00167] Patients recruited for this study had inadequate glycemic control despite aggressive regimens of insulin plus OADs. After reducing the insulin dose by 50% in this highly insulin-resistant population, patients in the placebo arm experienced weight loss but very little change in HbA_{1c}, highlighting the limited additional benefit afforded by increasing insulin dose in this population. Treatment with dapagliflozin,

15 with its insulin-independent mechanism of action, was associated with additional weight loss of -2.5 kg, and with improvements in glycemic control compared to placebo. Although total hypoglycemic events were more frequently reported with dapagliflozin treatment than with placebo, major/minor episodes were balanced across all groups.

20 [00168] The reductions in HbA_{1c} with dapagliflozin, and improvements over placebo in FPG and PPG, were dose-dependent. Dose-dependency also appeared to be a feature of the potential safety signal of genital tract infections, more frequently seen in the 20 mg dose arm. The apparent dose-response relationship seen for these parameters, however, was not evident for the main pharmacodynamic measure, 24-

25 hour urinary glucose, which increased by ~85 grams per day at week 12 in both the 10 mg and the 20 mg dapagliflozin groups. A plausible explanation is that 20 mg dapagliflozin may have caused greater glucosuria than 10 mg earlier in the study, as has been seen in other settings (Komoroski, B. et al., *supra*; List, J.F. et al., *supra*; Komoroski, B. et al., "Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-

30 dependent glucosuria in healthy subjects", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 85(5):520-526 (2009)), but that the resulting greater declines in glycemia in the 20 mg dose group

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

66/77

led to a lower filtered load of glucose at the kidney, such that by week 12 the amount of glucose in the urine had equalized between the dapagliflozin dose groups.

[00169] The subject study establishes the proof of concept that re-establishing glucosuria in a controlled pharmacologic manner can break the upward spiral of
5 insulin dosing in highly insulin-resistant patients, allowing for improved glycemic control and weight loss in the setting of a large insulin dose reduction (50%).

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

6777

TABLE I
Baseline, On-Treatment, and Change from Baseline in Efficacy Parameters for Randomized Patients in Cohort 2 (n = 71)

Parameter	Placebo + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 23) ^a		Dapagliflozin 10 mg + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 24) ^a		Dapagliflozin 20 mg + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 24) ^a	
	No. ^b	Value	No. ^b	Value	No. ^b	Value
Baseline						
HbA _{1c} , mean (SD), %	19	8.3 (0.8)	23	8.4 (0.7)	23	8.5 (0.9)
Fasting plasma glucose, mean (SD), mg/dL	22	166.8 (52.6)	23	155.7 (39.8)	23	157.9 (53.0)
Total daily insulin dose after 50% down-titration on day 1, mean (SD), U	22	54.1 (27.3)	24	52.4 (24.4)	24	54.5 (36.3)
Postprandial glucose, mean (SD), mg/dL ^c	15	312.6 (82.2)	19	320.2 (51.4)	18	314.5 (71.8)
Weight, mean (SD), kg	22	101.3 (16.7)	23	102.8 (9.9)	23	102.1 (15.0)
End of Double-blind (Week 12 LOCF)						
HbA _{1c} , mean (SD), % ^d	19	8.5 (0.8)	23	7.8 (0.7)	23	7.8 (0.6)
Patients with ↓ HbA _{1c} ≥ 0.5%, No. (%), response ^d	19	3 (15.8)	23	15 (65.2)	23	15 (65.2)
Patients with HbA _{1c} < 7.0% No. (%), response ^d	19	1 (5.3)	23	3 (13.0)	23	1 (4.3)
Fasting plasma glucose, mean (SD), mg/dL ^d	22	180.8 (56.9)	23	160.5 (38.7)	23	149.4 (32.0)
End of Double-blind (Week 12 LOCF)						

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

68/77

Parameter	Placebo + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 23) ^e		Dapagliflozin 10 mg + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 24) ^g		Dapagliflozin 20 mg + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 24) ^h	
	No. ^b	Value	No. ^b	Value	No. ^b	Value
Total daily insulin dose, mean (SD), U ^e	22	55.7 (26.5)	24	51.3 (20.1)	24	53.5 (32.1)
Postprandial glucose, mean (SD), mg/dL ^{c,d}	15	331.3 (46.8)	19	286.0 (55.1)	18	272.6 (51.2)
Weight, mean (SD), kg ^d	22	99.4 (16.7)	23	98.2 (9.4)	23	97.8 (14.1)
Change from Baseline and Differences versus Placebo + Insulin + OAD						
HbA _{1c} , mean (95% CI), % ^{d,f}	19	0.09 (-0.19 to 0.37)	23	-0.61 (-0.87 to -0.36)	23	-0.69 (-0.94 to -0.43)
Difference vs placebo + insulin + OAD, mean (95% CI), %				-0.70 (-1.08 to -0.32)		-0.78 (-1.16 to -0.40)
Patients with ↓ HbA _{1c} ≥ 0.5%, difference in proportions vs placebo + insulin + OAD (95% CI), %				49.4 (20.1 to 72.4)		49.4 (20.1 to 72.4)
Fasting plasma glucose, mean (95% CI), mg/dL ^{d,f}	22	17.8 (1.4 to 34.2)	23	2.4 (-13.6 to 18.3)	23	-9.6 (-25.6 to 6.3)
Difference vs placebo + insulin + OAD, mean (95% CI), mg/dL				-15.4 (-38.4 to 7.5)		-27.4 (-50.3 to -4.6)
Change from Baseline and Differences versus Placebo + Insulin + OAD						
Total daily insulin dose, mean (95% CI), U ^{h,i}	22	1.7 (-3.8 to 7.2)	24	-1.4 (-6.6 to 3.9)	24	-0.8 (-6.1 to 4.5)

Parameter	Placebo + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 23) ^e		Dapagliflozin 10 mg + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 24) ^e		Dapagliflozin 20 mg + Insulin ^h + OAD ⁱ (n = 24) ^e	
	No. ^b	Value	No. ^b	Value	No. ^b	Value
Difference vs placebo + insulin + OAD, mean (95% CI), U				-3.1 (-10.7 to 4.6)		-2.5 (-10.2 to 5.1)
Postprandial glucose, mean (95% CI), mg/dL ^{c,d}	15	18.7 (-13.5 to 50.9)	19	-34.3 (-67.5 to -1.1)	18	-41.9 (-74.8 to -8.9)
Weight, mean (95% CI), kg ^{d,f}	22	-1.9 (-2.9 to -0.9)	23	-4.5 (-5.5 to -3.5)	23	-4.3 (-5.3 to -3.3)
Difference vs placebo + insulin + OAD, mean (95% CI), kg				-2.6 (-4.0 to -1.2)		-2.4 (-3.8 to -1.0)

Abbreviations: CI, confidence interval; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; OGTT, oral glucose tolerance test; SD, standard deviation; U, units of U100 insulin

- ^a Number of randomized patients who took at least one dose of the double-blind study medication.
- ^b Number of patients with non-missing baseline and week 12 (last observation carried forward) values.
- ^c Postprandial glucose measured at 120 minutes by oral glucose tolerance test.
- ^d Excludes data after insulin up-titration.
- ^e Includes data after insulin up-titration.
- ^f Adjusted change from baseline based on an ANCOVA model with treatment group as an effect and baseline value as a covariate.
- ^g 95% exact CI for difference in proportions of patients achieving HbA_{1c} therapeutic response.

WO 2010/138535

70/77

PCT/US2010/036120

^h Average daily insulin of 52 to 54 units.

ⁱ OAD = oral antidiabetic medication - 74.6% of patients received \geq 1000 mg metformin daily; 16.9% received \geq 1000 mg metformin daily plus pioglitazone (\geq 30 mg daily) or rosiglitazone (4 mg daily); and 8.5% of patients received pioglitazone (\geq 30 mg daily) or rosiglitazone (4 mg daily).

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

71/77

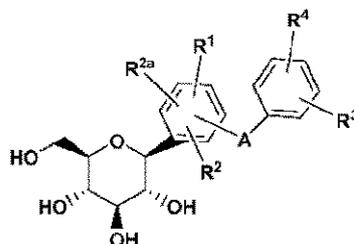
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for treating type 2 diabetes in a mammalian patient who has previously been treated with one or more oral anti-diabetic agents and/or one or more
5 injectable anti-diabetic agents, which previous treatment has failed, which comprises administering to said patient in need of treatment a therapeutically effective amount of an SGLT2 inhibitor.
2. The method as defined in Claim 1 wherein the patient treated has
10 previously been treated with insulin and/or one or more other anti-diabetic agents.
3. The method as defined in Claim 1 wherein the patient has previously been treated with metformin and/or a thiazolidinedione and/or insulin.
- 15 4. The method as defined in Claim 1 wherein the patient is treated with the SGLT2 inhibitor in combination with one or more oral anti-diabetic agents and/or one or more injectable anti-diabetic agents.
5. The method as defined in Claim 1 wherein the SGLT2 inhibitor is
20 administered in an amount within the range from about 0.5 to about 350 mg/day.
6. The method as defined in Claim 4 wherein the patient is treated with an SGLT2 inhibitor in combination with
 - a) insulin; or
 - 25 b) insulin and metformin; or
 - c) insulin and a thiazolidinedione; or
 - d) insulin and metformin and a thiazolidinedione.
7. The method according to Claim 1, wherein the SGLT2 inhibitor has
30 the structure

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

72/77



wherein

R^1 , R^2 and R^{2a} are independently hydrogen, OH, OR^5 , alkyl, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , SR^{5i} or halogen, or two of R^1 , R^2 and R^{2a} together with the carbons to which they are attached can form an annelated 5-, 6- or 7-membered carbocyclic or heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, OH, OR^{5a} , OAr , OCH_2Ar , alkyl, cycloalkyl, CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, halogen, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $-CO_2H$, COR^{6b} , $-CH(OH)R^{6c}$, $-CH(OR^{5h})R^{6d}$, $-CONR^{6a}$, $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar$, Ar , $-SR^{5e}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$, $-SO_2Ar$, or a 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 , or R^3 and R^4 together with the carbons to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered carbocyclic or heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{5h} and R^{5i} are independently alkyl;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , and R^{6d} are independently hydrogen, alkyl, aryl, alkylaryl or cycloalkyl, or R^6 and R^{6a} together with the nitrogen to which they are attached form an annelated 5-, 6- or 7-membered heterocycle which can contain 1 to 4 heteroatoms in the ring which are N, O, S, SO, and/or SO_2 ;

A is O, S, NH, or $(CH_2)_n$ where n is 0-3, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, or prodrug ester thereof;

with the proviso that where A is $(CH_2)_n$ where n is 0, 1, 2, or 3 or A is O, and at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is OH or OR^5 , then at least one of R^1 , R^2 , and R^{2a} is CF_3 , OCF_3 , or $OCHF_2$ and/or at least one of R^3 and R^4 is CF_3 , $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{5b}$, $CH(OR^{5h})R^{6d}$, $CH(OH)R^{6c}$, COR^{6b} , $-NHCOR^{5c}$, $-NHSO_2R^{5d}$, $-NHSO_2Ar$,

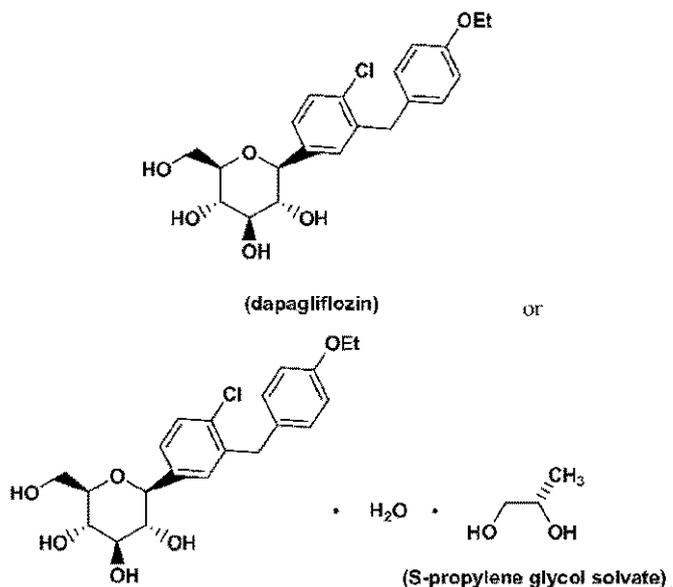
WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

73/77

Aryl, $-SR^{5c}$, $-SOR^{5f}$, $-SO_2R^{5g}$ or $-SO_2Aryl$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, all stereoisomers thereof, or a prodrug ester thereof or a solvate thereof.

8. The method according to Claim 1, wherein the SGLT2 inhibitor has
5 the structure



9. The method as defined in Claim 6 wherein the SGLT2 inhibitor is
- 10 (a) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR; or
- (b) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a
- 15 physician or as described in the PDR, and metformin at a dose from about 500 to about 2000 mg/day; or
- (c) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in a combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR, pioglitazone (Actos, Takeda Pharmaceuticals

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

74/77

America, Inc.) at a dose from about 0.5 to about 75 mg/day, or rosiglitazone (Avandia, Glaxo-Wellcome) at a dose from about 0.5 to about 25 mg/day; or

(d) dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as described in the PDR, metformin at a dose from about 500 to about 2000 mg/day, and pioglitazone at a dose from about 0.5 to about 75 mg/day or rosiglitazone at a dose from about 0.5 to about 25 mg/day.

10 10. The method as defined in Claim 1 wherein the patient is treated with one or more anti-obesity agents.

11. The method as defined in Claim 1 wherein the SGLT2 inhibitor administered is dapagliflozin or dapagliflozin-PGS at a dose from about 0.5 to about 350 mg in combination with another anti-diabetic agent and/or other therapeutic agent, wherein the anti-diabetic agent is an insulin secretagogue or insulin sensitizer, which is a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, an aldose reductase inhibitor, a PPAR γ agonist, a PPAR α agonist, a PPAR δ antagonist or agonist, a PPAR α/γ dual agonist, an 11- β -HSD-1 inhibitor, a dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitor, an SGLT2 inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a meglitinide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a GLP-1 receptor agonist, and/or a PTP-1B inhibitor (protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor) or insulin, a glucokinase activator, a DGAT inhibitor, a CCR2 antagonist or 11- β -HSD; and the other therapeutic agent is an anti-hyperlipidemic agent or an agent used to treat atherosclerosis, an anti-hypertensive agent or a platelet aggregation inhibitor, or is an anti-obesity agent, and wherein the other therapeutic agent is an anti-hyperlipidemia agent, or agent used to treat atherosclerosis, which is an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibric acid derivative, aspirin, a bile acid sequestrant, an ACAT inhibitor, an upregulator of LDL receptor activity, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesteryl transfer protein (CETP) inhibitor, an ilcal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor, a phytoestrogen, a beta-lactam cholesterol absorption inhibitor, an HDL upregulator, a PPAR α -agonist and/or an FXR agonist; an LDL catabolism promoter such, a sodium-proton exchange inhibitor, an LDL-

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

75/77

receptor inducer or a steroidal glycoside, an anti-oxidant, or an antihomocysteine agent, isoniazid, an HMG-CoA synthase inhibitor, or a lanosterol demethylase inhibitor, a PPAR δ agonist, or a sterol regulating element binding protein-I (SREBP-1); or

5 the other therapeutic agent is an anti-hypertensive agent, which is a beta adrenergic blocker, a calcium channel blocker (L-type and/or T-type), a diuretic, a renin inhibitor, an ACE inhibitor, an AT-1 receptor antagonist, an ET receptor antagonist, a dual ET/AII antagonist, a neutral endopeptidase (NEP) inhibitor, a vasopeptidase inhibitor (dual NEP-ACE inhibitor) or a nitrate; or

10 the other therapeutic agent is a platelet aggregation inhibitor which is clopidogrel, ticlopidine, prasugrel or aspirin; or

the other therapeutic agent is an anti-obesity agent which is an SGLT2 inhibitor, a β -3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid beta compound, an anorectic agent, an NPY antagonist, a

15 leptin analog, an MC4 agonist, an MCH-1 receptor antagonist, or agonist of the 5-HT_{2c} receptor or an antagonist of the cannabinoid receptor.

12. The method as defined in Claim 11 wherein the other anti-diabetic agent is metformin, glyburide, insulin, glipizide, pioglitazone, rosiglitazone, saxagliptin, vildagliptin, sitagliptin or exenatide (Byetta); or

20 the other therapeutic agent is atorvastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin calcium, fluvastatin, clopidogrel, aspirin, ticlopidine or prasugrel and the other therapeutic agent is an anti-obesity agent selected from orlistat, sibutramine, an MCHR1 antagonist, phentermine, rimonabant, benzphetamine, diethylpropion, 25 methamphetamine, phendimetrazine, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, topiramate, Axokine, dexamphetamine, phenylpropanolamine and mazindol.

13. The method according to Claim 11 wherein dapagliflozin or dapagliflozin-PGS is employed in combination with:

- 30 a) metformin; or
b) pioglitazone or rosiglitazone; or
c) insulin; or

WO 2010/138535

PCT/US2010/036120

76/77

- d) metformin and insulin; or
- e) pioglitazone or rosiglitazone and metformin; or
- f) pioglitazone or rosiglitazone and insulin; or
- g) metformin, pioglitazone or rosiglitazone and insulin.

5

14. The method as defined in Claim 13 wherein the SGLT2 inhibitor dapagliflozin or dapagliflozin-PDS at a dose within the range from about 0.5 to about 200 mg/day is administered in combination with insulin at a dose as prescribed by a physician or as disclosed in the latest *Physicians' Desk Reference* (PDR), and/or metformin at a dose within the range from about 500 to about 2000 mg/day, and/or rosiglitazone (Avandia, Glaxo-Wellcome) at a dose within the range from about 0.5 to about 25 mg/day or pioglitazone (Actos, Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) at a dose within the range from about 0.5 to about 75 mg/day.

15

15. A pharmaceutical composition which comprises dapagliflozin or dapagliflozin-PGS and metformin and/or pioglitazone or rosiglitazone, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

Abstract : The invention provides methods for treating a patient having type 2 diabetes who has failed on previous regimens of one or more oral and/or injectable anti-diabetic agents, which include the step of administering a therapeutically effective amount of an SGLT2 inhibitor alone or in combination with another anti-diabetic agent and/or other therapeutic agent to such patient. A pharmaceutical composition containing dapagliflozin or dapagliflozin-S-propylene glycol solvate and one or more diabetic agents and/or other therapeutic agents for use in the methods of the invention is also provided.