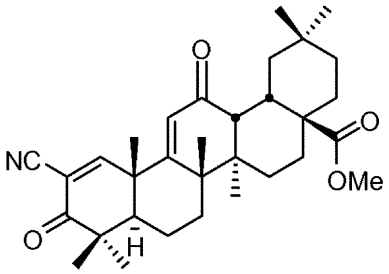
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成26年5月22日(2014.5.22)

【公表番号】特表2013-523888(P2013-523888A)
【公表日】平成25年6月17日(2013.6.17)
【年通号数】公開・登録公報2013-031
【出願番号】特願2013-505061(P2013-505061)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/04　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/56　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/20　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/48　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/32　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　 3/04
Ａ６１Ｋ　31/56
Ａ６１Ｋ　 9/20
Ａ６１Ｋ　 9/48
Ａ６１Ｋ　47/32

【手続補正書】
【提出日】平成26年4月2日(2014.4.2)
【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】
体重を減少させる必要があるヒト患者の体重を減少させるのに用いる薬学的組成物であって、下記式の化合物：

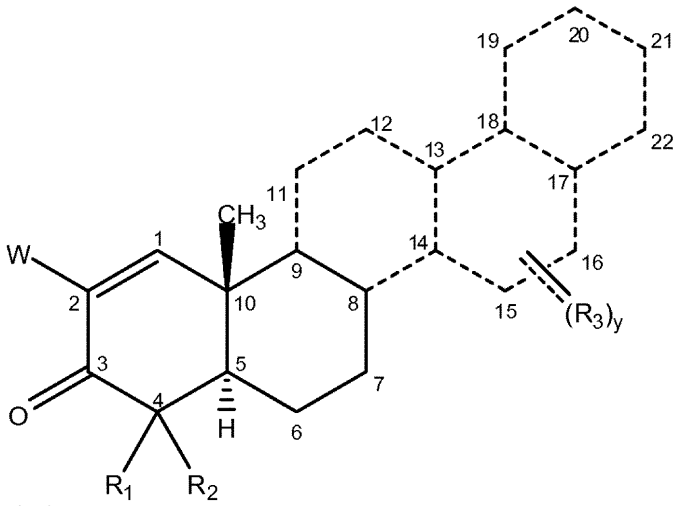


を含む、薬学的組成物。
【請求項２】
（ａ）患者が慢性腎疾患（ＣＫＤ）を有さないか；
（ｂ）患者が腎疾患に罹患していないか；または
（ｃ）患者が糖尿病性腎症（ＤＮ）を有さない、
請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項３】
（ａ）患者が糖尿病を有さないか；

（ｂ）患者がインスリン抵抗性を有さないか；または
（ｃ）患者が耐糖能障害を有さない、
請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項４】
患者が心血管疾患を有さない、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項５】
患者が脂肪肝疾患を有さない、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項６】
患者が、メタボリックシンドロームに関連する少なくとも1つのバイオマーカーのレベル上昇を有さない、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項７】
患者ががんを有さない、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項８】
（ａ）患者が自己免疫疾患に罹患していないか；
（ｂ）患者が呼吸器疾患に罹患していないか；
（ｃ）患者が神経変性疾患に罹患していないか；
（ｄ）患者が肝疾患に罹患していないか；または
（ｅ）患者が感染症に罹患していない；
請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項９】
患者が肥満である、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
該化合物の少なくとも一部分が、実質的に図１Ｃに示す通り約１３．５°２θでのハロピークを有するＸ線回折パターン（ＣｕＫα）、および約１２０℃～約１３５℃のT_gを有する非晶形として存在する、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
化合物が一日量５ｍｇ～５０ｍｇで投与されるように用いられる、請求項１～１０のいずれか一項記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
一日量が約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、または約４０ｍｇである、請求項１１記載の薬学的組成物。
【請求項１３】
組成物が、化合物および賦形剤を含む固体分散体として製剤化される、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
賦形剤が、メタクリル酸－アクリル酸エチル共重合体である、請求項１３記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
メタクリル酸－アクリル酸エチル共重合体のモノマー比が１：１である、請求項１４記載の薬学的組成物。
【請求項１６】
患者が過剰な体脂肪を有するか、または過体重である、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項１７】
患者が、２５ｋｇ／m^2～３０ｋｇ／m^2、３０ｋｇ／m^2～３５ｋｇ／m^2、３５ｋｇ／m^2～４０ｋｇ／m^2、または４０ｋｇ／m^2～８０ｋｇ／m^2の肥満度指数（ＢＭＩ）を有する、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項１８】
患者が、クラスＩ、クラスＩＩ、またはクラスＩＩＩの肥満を示す、請求項１記載の薬学的組成物。
【請求項１９】

患者の体重が１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％または６５％減少する、請求項１記載の薬学的組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４５】
[本発明1001]
それを必要とする対象において体重を減少させる方法であって、対象の体重を減少させるために十分な量で抗酸化炎症モジュレーター(AIM)を対象に投与する段階を含む、方法。
[本発明1002]
対象が過剰な体脂肪を有する、本発明1001の方法。
[本発明1003]
対象が過体重である、本発明1001の方法。
[本発明1004]
対象の肥満度指数(BMI)が25kg/m^2～30kg/m^{2}である、本発明1001の方法。
[本発明1005]
対象が肥満であるかまたは肥満の1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001の方法。
[本発明1006]
肥満がクラスIである、本発明1005の方法。
[本発明1007]
対象のBMIが30kg/m^2～35kg/m^{2}である、本発明1001の方法。
[本発明1008]
肥満がクラスIIである、本発明1005の方法。
[本発明1009]
対象のBMIが35kg/m^2～40kg/m^{2}である、本発明1001の方法。
[本発明1010]
肥満がクラスIIIである、本発明1005の方法。
[本発明1011]
対象のBMIが40kg/m^2～80kg/m^{2}である、本発明1001の方法。
[本発明1012]
対象がヒト対象である、本発明1001～1011のいずれかの方法。
[本発明1013]
対象においてNrf2を選択的に誘導しもする、本発明1001～1013のいずれかの方法。
[本発明1014]
対象においてNF-κBの活性化を阻害しもする、本発明1001～1013のいずれかの方法。
[本発明1015]
前記AIMが下記式の化合物、または下記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である、本発明1001～1013のいずれかの方法:



式中、

Wは電子吸引性基であり;

R_1およびR_2はそれぞれ独立して

水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leq 8)}$、置換アルキル$_{(C\leq 8)}$、アルケニル$_{(C\leq 8)}$、置換アルケニル$_{(C\leq 8)}$、アルコキシ$_{(C\leq 8)}$または置換アルコキシ$_{(C\leq 8)}$であるか; あるいは、

R_1およびR_2は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;

各R_3は独立して

ヒドロキシ、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、イミノ、シアノ、アジド、メルカプトまたはチオ;

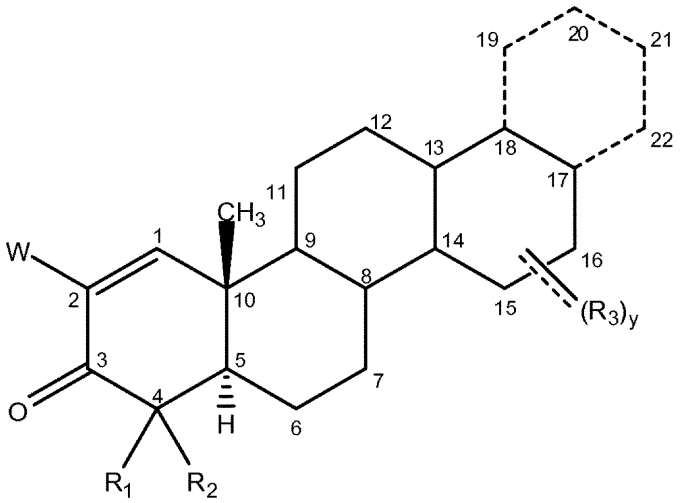
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルキリデン$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、アルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アシルイミノ$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであるか; あるいは、

$(R_3)_y$中の任意の2個のR_3は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;かつ

yは0～8である。

[本発明1016]

前記AIMが下記式の化合物、または下記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である、本発明1015の方法:



式中、

Wは電子吸引性基であり;

R_1およびR_2はそれぞれ独立して

水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leq 8)}$、置換アルキル$_{(C\leq 8)}$、アルケニル$_{(C\leq 8)}$、置換アルケニル$_{(C\leq 8)}$、アルコキシ$_{(C\leq 8)}$または置換アルコキシ$_{(C\leq 8)}$であるか; あるいは、

R_1およびR_2は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;

各R_3は独立して

ヒドロキシ、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、イミノ、シアノ、アジド、メルカプトまたはチオ;

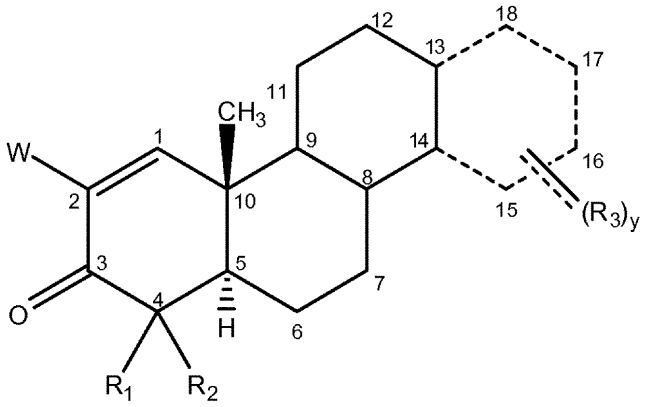
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルキリデン$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、アルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アシルイミノ$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであるか; あるいは、

$(R_3)_y$中の任意の2個のR_3は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;かつ

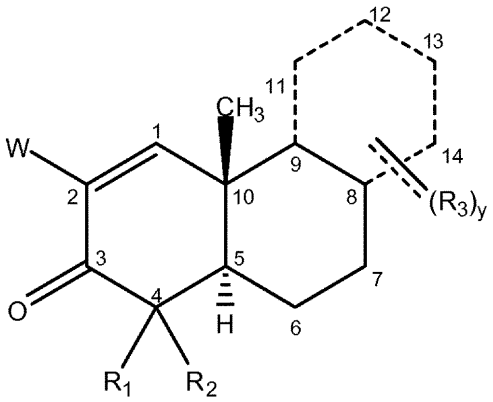
yは0～8である。

[本発明1017]

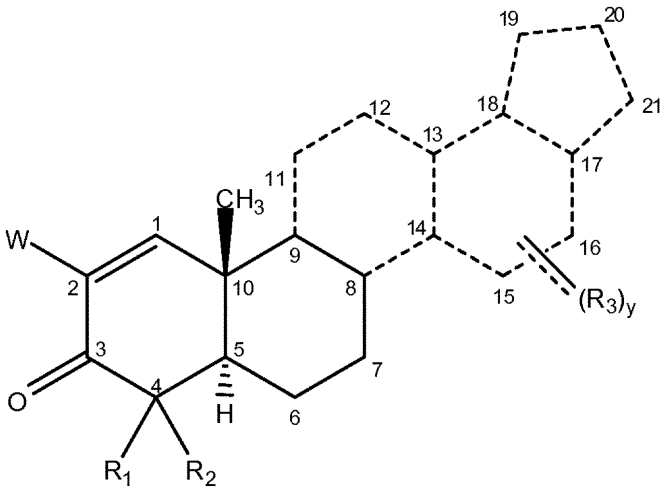
前記AIMが下記式の化合物、または下記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である、本発明1015の方法:



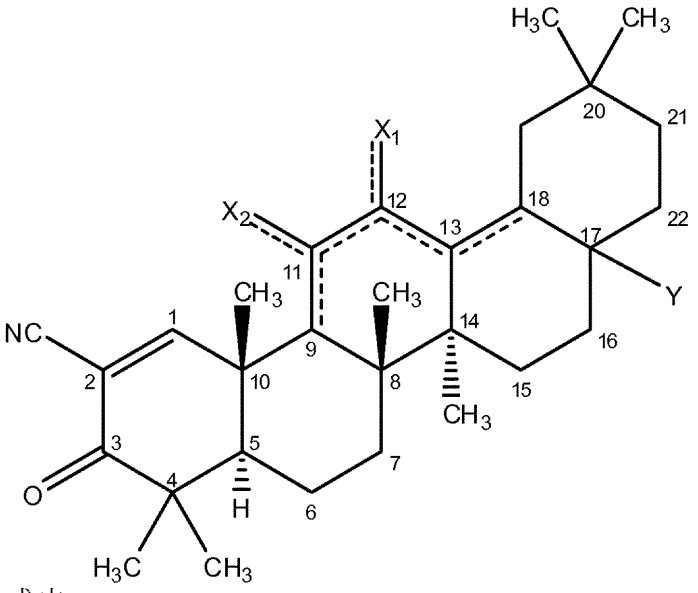
式中、
Wは電子吸引性基であり;
R_1およびR_2はそれぞれ独立して
水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leq 8)}$、置換アルキル$_{(C\leq 8)}$、アルケニル$_{(C\leq 8)}$、置換アルケニル$_{(C\leq 8)}$、アルコキシ$_{(C\leq 8)}$または置換アルコキシ$_{(C\leq 8)}$であるか; あるいは、
R_1およびR_2は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;
各R_3は独立して
ヒドロキシ、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、イミノ、シアノ、アジド、メルカプトまたはチオ;
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルキリデン$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、アルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アシルイミノ$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであるか; あるいは、
$(R_3)_y$中の任意の2個のR_3は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;かつ
yは0～7である。
[本発明1018]
前記AIMが下記式の化合物、または下記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である、本発明1015の方法:



式中、
Wは電子吸引性基であり;
R_1およびR_2はそれぞれ独立して
水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leq 8)}$、置換アルキル$_{(C\leq 8)}$、アルケニル$_{(C\leq 8)}$、置換アルケニル$_{(C\leq 8)}$、アルコキシ$_{(C\leq 8)}$または置換アルコキシ$_{(C\leq 8)}$であるか; あるいは、
R_1およびR_2は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;
各R_3は独立して
ヒドロキシ、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、イミノ、シアノ、アジド、メルカプトまたはチオ;
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルキリデン$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、アルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アシルイミノ$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであるか; あるいは、
$(R_3)_y$中の任意の2個のR_3は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;かつ
yは0～6である。
[本発明1019]
前記AIMが下記式の化合物、または下記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である、本発明1001～1013のいずれかの方法:



式中、
Wは電子吸引性基であり;
R_1およびR_2はそれぞれ独立して
水素、ヒドロキシ、アルキル$_{(C\leq 8)}$、置換アルキル$_{(C\leq 8)}$、アルケニル$_{(C\leq 8)}$、置換アルケニル$_{(C\leq 8)}$、アルコキシ$_{(C\leq 8)}$または置換アルコキシ$_{(C\leq 8)}$であるか; あるいは、
R_1およびR_2は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;
各R_3は独立して
ヒドロキシ、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、イミノ、シアノ、アジド、メルカプトまたはチオ;
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルキリデン$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、アルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アシルイミノ$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであるか; あるいは、
$(R_3)_y$中の任意の2個のR_3は一緒になってアルカンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケンジイル$_{(C\leq 18)}$、アレーンジイル$_{(C\leq 18)}$、アルコキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルオキシジイル$_{(C\leq 18)}$、アルキルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$、アルケニルアミノジイル$_{(C\leq 18)}$またはアルケニルアミノオキシジイル$_{(C\leq 18)}$となり;かつ
yは0～8である。
[本発明1020]
Wがシアノ、フルオロまたは-CF_3である、本発明1015～1019のいずれかの方法。
[本発明1021]
前記AIMが下記式の化合物、または下記式の薬学的に許容される塩もしくは互変異性体である、本発明1015の方法:



式中、
X_1およびX_2は独立して
水素、ヒドロキシ、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、イミノ、シアノ、アジド、メルカプトまたはチオ；あるいは
アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルキリデン$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アミド$_{(C\leq 12)}$、アルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールイミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルイミノ$_{(C\leq 12)}$、アシルイミノ$_{(C\leq 12)}$、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；
Yは水素、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、シアノ、アジド、メルカプト、アルキル$_{(C\leq 12)}$、アルケニル$_{(C\leq 12)}$、アルキニル$_{(C\leq 12)}$、アリール$_{(C\leq 12)}$、アラルキル$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリール$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキル$_{(C\leq 12)}$、アシル$_{(C\leq 12)}$、アルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、アラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールオキシ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルコキシ$_{(C\leq 12)}$、アシルオキシ$_{(C\leq 12)}$、アルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ジアルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルコキシアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルケニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アルキニルアミノ$_{(C\leq 12)}$、アリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、アラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアリールアミノ$_{(C\leq 12)}$、ヘテロアラルキルアミノ$_{(C\leq 12)}$またはアルキルスルホニルアミノ$_{(C\leq 12)}$である。

[本発明1022]
前記AIMがバルドキソロンメチルである、本発明1021の方法。

[本発明1023]
バルドキソロンメチルの少なくとも一部分が、約8.8、12.9、13.4、14.2および17.4°2θでの有意な回折ピークを含むX線回折パターン(CuKα)を有する結晶形として存在する、本発明1022の方法。

[本発明1024]
X線回折パターン(CuKα)が実質的に図1Aまたは図1Bに示す通りである、本発明1023の方法。

[本発明1025]

バルドキソロンメチルの少なくとも一部分が、約13.5°2θでのハローピークを有する実質的に図1Cに示す通りのX線回折パターン(CuKα)、およびT_gを有する非晶形として存在する、本発明1022の方法。

[本発明1026]

T_g値が約120℃～約135℃の範囲である、本発明1025の方法。

[本発明1027]

T_g値が約125℃～約130℃の範囲である、本発明1026の方法。

[本発明1028]

対象の体重を減少させるために十分な量が、AIMの一日量約0.1mg～約30mgである、本発明1001～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

AIMが経口、動脈内または静脈内投与される、本発明1001～1027のいずれかの方法。

[本発明1030]

AIMが硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤または錠剤として製剤化される、本発明1001～1027のいずれかの方法。

[本発明1031]

AIMが、(i)該化合物および(ii)賦形剤を含む固体分散体として製剤化される、本発明1001～1027のいずれかの方法。

[本発明1032]

賦形剤がメタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体(1:1)である、本発明1031の方法。

[本発明1033]

対象の体重が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

対象の体重が、AIMを投与する前に測定済みであり、かつAIMを投与した後に測定される予定である、本発明1033の方法。

[本発明1035]

対象のBMIが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1032のいずれかの方法。

[本発明1036]

対象のBMIが、AIMを投与する前に測定済みであり、かつAIMを投与した後に測定される予定である、本発明1035の方法。

[本発明1037]

対象が腎疾患、心血管疾患、糖尿病、自己免疫疾患、呼吸器疾患、神経変性疾患、肝疾患、感染症、がんにも罹患しているか、あるいは移植を経験済みであるかまたは経験する予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

対象が腎疾患、心血管疾患、糖尿病、自己免疫疾患、呼吸器疾患、神経変性疾患、肝疾患、感染症またはがんに罹患していない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1039]

対象が糖尿病を有する、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1040]

対象が糖尿病を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1041]

対象が糖尿病の1つまたは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1042]

対象が糖尿病の症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1043]

対象が糖尿病を有すると識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1044]

対象が糖尿病を有さないと識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1045]
対象中の糖尿病のマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1046]
対象が、糖尿病、心血管疾患、腎疾患、脂肪肝疾患またはメタボリックシンドロームに関連する少なくとも1つのバイオマーカーのレベル上昇を有する、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1047]
対象が、糖尿病、心血管疾患、腎疾患、脂肪肝疾患またはメタボリックシンドロームに関連する少なくとも1つのバイオマーカーのレベル上昇を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1048]
対象が、糖尿病、心血管疾患、腎疾患、脂肪肝疾患またはメタボリックシンドロームに関連する任意のバイオマーカーのレベル上昇を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1049]
バイオマーカーがインスリン抵抗性、レプチン抵抗性、アディポネクチン抵抗性、心血管ストレスまたは腎機能障害のマーカーである、本発明1046または1047の方法。
[本発明1050]
バイオマーカーがインスリン抵抗性のマーカーである、本発明1049の方法。
[本発明1051]
バイオマーカーが空腹時血糖またはヘモグロビンA1cである、本発明1050の方法。
[本発明1052]
バイオマーカーがレプチン抵抗性のマーカーである、本発明1049の方法。
[本発明1053]
バイオマーカーがアディポネクチン抵抗性のマーカーである、本発明1049の方法。
[本発明1054]
バイオマーカーがアディポネクチンである、本発明1053の方法。
[本発明1055]
バイオマーカーが心血管ストレスのマーカーである、本発明1049の方法。
[本発明1056]
バイオマーカーが循環内皮細胞またはC反応性タンパク質である、本発明1055の方法。
[本発明1057]
バイオマーカーが循環内皮細胞である、本発明1055の方法。
[本発明1058]
バイオマーカーがiNOS陽性循環内皮細胞である、本発明1057の方法。
[本発明1059]
バイオマーカーが腎疾患のマーカーである、本発明1049の方法。
[本発明1060]
バイオマーカーが血清クレアチニンである、本発明1059の方法。
[本発明1061]
バイオマーカーがシスタチンCである、本発明1059の方法。
[本発明1062]
バイオマーカーが尿酸である、本発明1059の方法。
[本発明1063]
対象が慢性腎疾患(CKD)を有するかまたはCKDの1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1064]
対象が慢性腎疾患(CKD)を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1065]
対象がCKDの症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1066]
対象がCKDを有すると識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1067]
対象がCKDを有さないと識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1068]
対象中のCKDのマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1069]
CKDが、対象がヒト女性である場合の1.3～3.0mg/DLの血清クレアチニンレベル、または対象がヒト男性である場合の1.5～3.0mg/DLの血清クレアチニンレベルを特徴とする、本発明1063～1067のいずれかの方法。
[本発明1070]
CKDがステージ4である、本発明1063の方法。
[本発明1071]
対象がステージ4慢性腎疾患(CKD)を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1072]
対象が糖尿病性腎症(DN)を有するかまたはDNの1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1073]
対象が糖尿病性腎症(DN)を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1074]
対象がDNの症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1075]
対象がDNを有すると識別済みである、本発明1072の方法。
[本発明1076]
対象がDNを有さないと識別済みである、本発明1072の方法。
[本発明1077]
対象中のDNのマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1078]
投与する段階によって対象の推定糸球体濾過率(eGFR)の改善が生じる、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1079]
投与する段階によって対象中の血清クレアチニンのレベルが減少する、本発明1078の方法。
[本発明1080]
対象の血中の血清クレアチニンのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1079の方法。
[本発明1081]
対象中の血中尿素窒素(BUN)のレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1082]
対象の血中のアディポネクチンのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1083]
対象中のアンジオテンシンIIのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1084]

対象がインスリン抵抗性を有するかまたはインスリン抵抗性の1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1085]
対象がインスリン抵抗性を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1086]
対象がインスリン抵抗性の症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1087]
対象がインスリン抵抗性を有すると識別済みである、本発明1084の方法。
[本発明1088]
対象がインスリン抵抗性を有さないと識別済みである、本発明1085の方法。
[本発明1089]
対象中のインスリン抵抗性のマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1090]
対象中のヘモグロビンA1cのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1084の方法。
[本発明1091]
対象の血糖値が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1084の方法。
[本発明1092]
投与する段階によって対象中のヘモグロビンA1cまたは空腹時血糖のレベルが減少する、本発明1084の方法。
[本発明1093]
対象の空腹時血糖値が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1091の方法。
[本発明1094]
対象のインスリン感受性が高インスリン正常血糖クランプ試験により測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1084の方法。
[本発明1095]
対象中の血糖消失率(GDR)が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1084の方法。
[本発明1096]
対象が耐糖能障害を有するかまたは耐糖能障害の1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1097]
対象が耐糖能障害を有さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1098]
対象が耐糖能障害の症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1099]
対象が耐糖能障害を有すると識別済みである、本発明1096の方法。
[本発明1100]
対象が耐糖能障害を有さないと識別済みである、本発明1097の方法。
[本発明1101]
対象中の耐糖能障害のマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1102]
対象中のヘモグロビンA1cのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1096の方法。
[本発明1103]
対象の血糖値が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1096の方法。
[本発明1104]

投与する段階によって対象中のヘモグロビンA1cまたは空腹時血糖のレベルが減少する、本発明1096の方法。

[本発明1105]

対象の空腹時血糖値が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1103の方法。

[本発明1106]

対象のインスリン感受性が高インスリン正常血糖クランプ試験により測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1096の方法。

[本発明1107]

対象中の血糖消失率(GDR)が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1096の方法。

[本発明1108]

対象が心血管疾患(CVD)を有するかまたはCVDの1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1109]

対象が心血管疾患(CVD)を有さないかまたはCVDの症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1110]

対象がCVDの症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1111]

対象がCVDを有すると識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1112]

対象がCVDを有さないと識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1113]

対象中のCVDのマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1114]

対象の血中の循環内皮細胞(CEC)の数が測定済みであるかまたは測定される予定である、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1115]

CECがiNOS陽性循環内皮細胞である、本発明1114の方法。

[本発明1116]

投与する段階によって対象中の循環内皮細胞のレベルも減少する、本発明1108の方法。

[本発明1117]

投与する段階によって対象中のヘモグロビンA1cまたは空腹時血糖のレベルも減少する、本発明1116の方法。

[本発明1118]

対象が脂肪肝疾患(FLD)を有するかまたはFLDの1つもしくは複数の症状を示す、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1119]

対象が脂肪肝疾患(FLD)を有さないかまたはFLDの症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1120]

対象がFLDの症状を示さない、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1121]

対象がFLDを有すると識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。

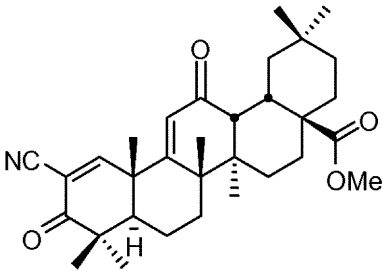
[本発明1122]

対象がFLDを有さないと識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。

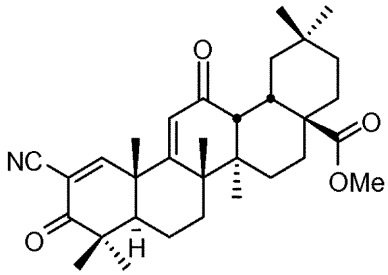
[本発明1123]

対象中のFLDのマーカーのレベルが測定済みであるかまたは測定される予定である、本

発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1124]
対象ががんを有すると識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1125]
対象ががんを有さないと識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1126]
対象ががんおよび糖尿病を有すると識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1127]
対象ががんおよび糖尿病を有さないと識別済みである、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1128]
十分な量が非肥満対象に投与される場合、非肥満対象の体重が有意に減少することがない、本発明1001～1036のいずれかの方法。
[本発明1129]
対象の体重を減少させる方法であって、対象の体重を減少させるために十分な量で下記式の化合物を対象に投与する段階を含み、



対象が(i)過体重または肥満であり;かつ(ii)糖尿病を有さないと識別済みである、方法。
[本発明1130]
対象の体重を減少させる方法であって、対象の体重を減少させるために十分な量で下記式の化合物を対象に投与する段階を含み、



(a)該化合物の少なくとも一部分が、実質的に図1Cに示す通り約13.5°2θでのハローピークを有するX線回折パターン(CuKα)、および約120℃～約135℃のT_gを有する非晶形として存在し、
(b)対象が
(i)過体重または肥満であり;かつ
(ii)糖尿病を有さない
と識別済みである、方法。
[本発明1131]
対象がヒトであり、かつ量が一日量5mg～50mgである、本発明1130の方法。
[本発明1132]
一日量が約10mgである、本発明1131の方法。
[本発明1133]
一日量が約20mgである、本発明1131の方法。

[本発明1134]
一日量が約40mgである、本発明1131の方法。

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、本発明の真意および範囲内の各種の変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになることから、本発明の具体的な態様を示す詳細な説明および具体例が例示のみを目的として示されると理解すべきである。単に特定の化合物が1つの特定の一般式に帰することをもって、それが別の一般式にも属することができないことを意味するわけではないことに留意されたい。