

【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30年7月19日(2018.7.19)

【公表番号】特表2017-519000(P2017-519000A)

【公表日】平成29年7月13日(2017.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2017-026

【出願番号】特願2016-572403(P2016-572403)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/185	(2006.01)
C 0 7 C	309/15	(2006.01)
C 0 7 D	263/57	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/423	(2006.01)
A 6 1 K	47/40	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/185	
C 0 7 C	309/15	C S P
C 0 7 D	263/57	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	47/40	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/12	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月7日(2018.6.7)

【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

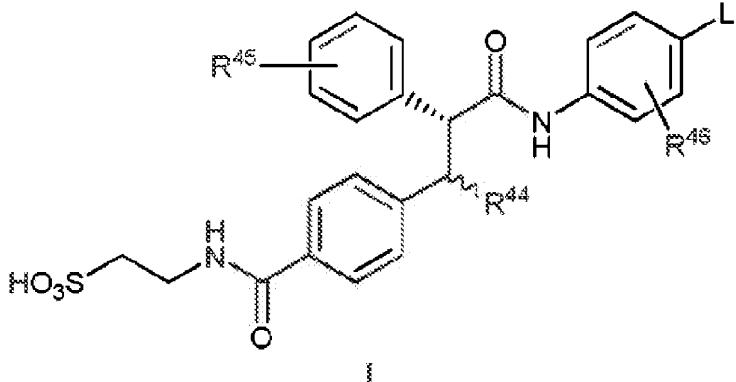
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体と、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとを含む、薬学的組成物：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項2】

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵がC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項4】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項5】

R⁴⁴がHまたはCH₃である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項6】

R^{45} が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

R^{45} がアルケニル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim 8}$ -シクロアルケニル、 $C_{4\sim 8}$ -ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは CF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C$ -より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH-$ 、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

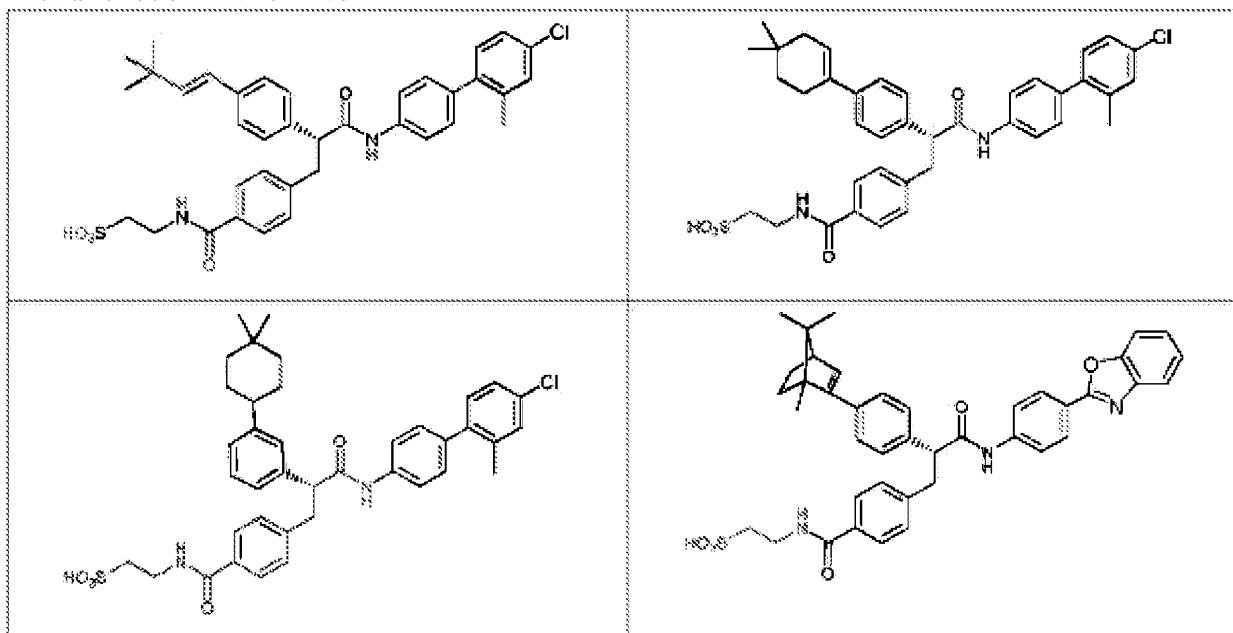
R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、請求項1記載の薬学的組成物。

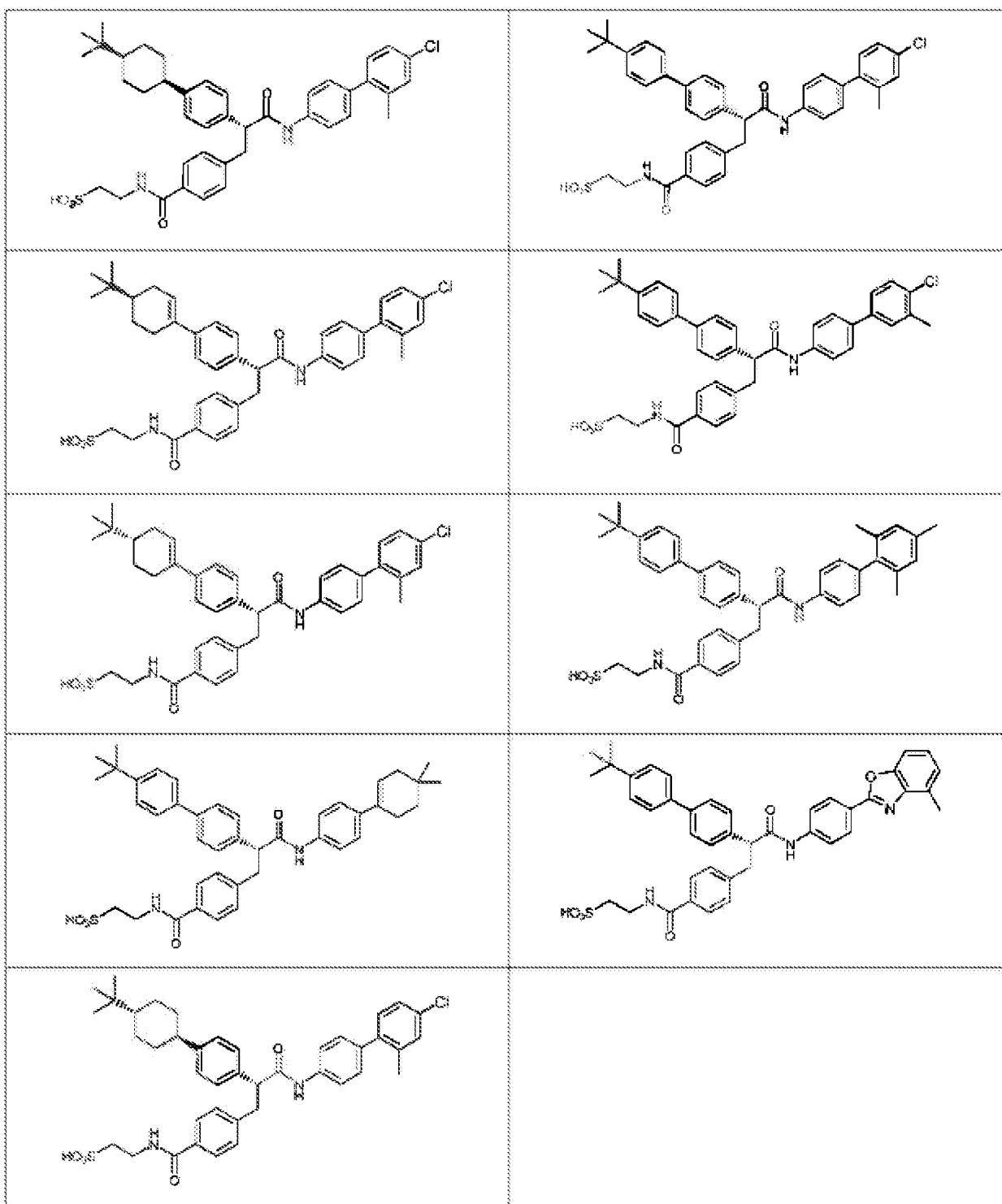
【請求項 12】

R^{46} がHまたは CH_3 である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記化合物が以下の群：

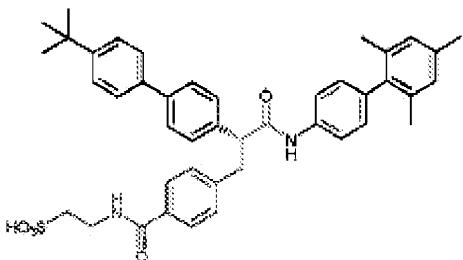




より選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項1-4】

前記化合物が以下：



である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が約1mg～約10,000mgの量である、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

前記化合物が約1mg～約1000mgの量である、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記化合物が約2mg～約480mgの量である、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記化合物が約10mg～約120mgの量である、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

前記化合物が約20mg～約60mgの量である、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記化合物が約40mgの量である、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

修飾 -シクロデキストリンをさらに含む、請求項1～20のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

前記修飾 -シクロデキストリンが、Captisol(登録商標)である、請求項21に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記修飾 -シクロデキストリンが、約1mg～約100gの量である、請求項21または22記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

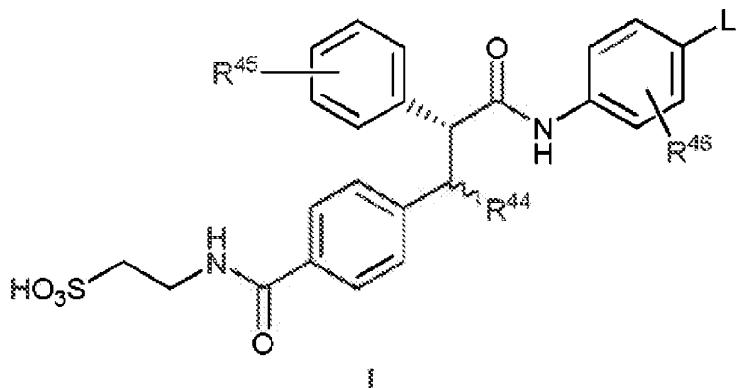
前記修飾 -シクロデキストリンが、約100mg～約50gの量である、請求項21～23のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記修飾 -シクロデキストリンが、約500mg～約7gの量である、請求項21～23のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体と、修飾 -シクロデキストリンと、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを含む、薬学的組成物：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いず

れもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、またはC₄～₈-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴～⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項 27】

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させるための、請求項1～26のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させるための、請求項1～26のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項27または28記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

疾患が糖尿病である、請求項27または28記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

糖尿病が2型糖尿病である、請求項30記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

前記組成物のある量が、対象に、

- (i)毎日、
- (ii)毎週、
- (iii)毎月、
- (iv)1日複数回、
- (v)1日2回、
- (vi)隔日、または
- (vii)約48時間毎に

投与される、請求項1～31のいずれか一項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】0015

【補正方法】変更

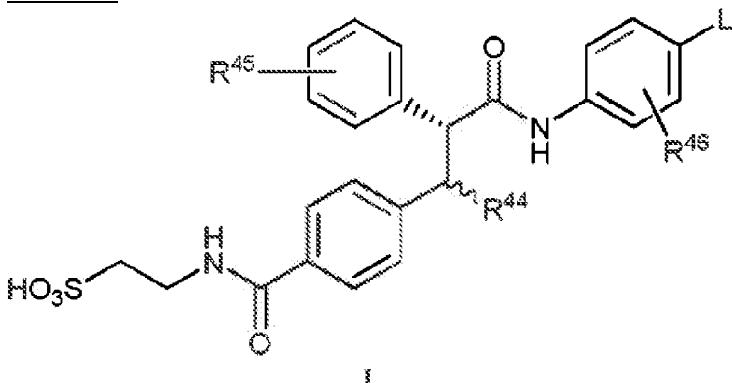
【補正の内容】

【0015】

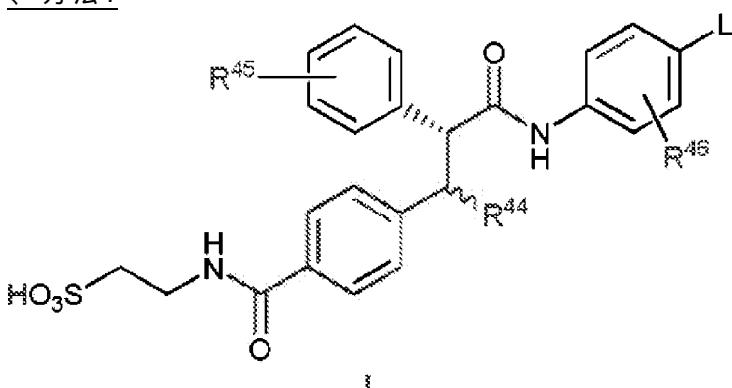
グルカゴン受容体の生物活性を調節する方法であって、該受容体と本明細書において提供される1つもしくは複数の化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物とを接触させる段階を含む方法が、本明細書において提供される。

[本発明1001]

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む

、方法：式中、R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。[本発明1002]

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む、方法：

式中、R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。[本発明1003]R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R^{45} が $C_{1\sim 6}$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim 8}$ -シクロアルケニル、 $C_{4\sim 8}$ -ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_{1\sim 6}$ アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい；

L がフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、またはCNである、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

L がフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1001または1002の方法。

[本発明1005]

L が4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、本発明1001または1002の方法。

[本発明1006]

R^{44} がHまたは CH_3 である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1007]

R^{45} が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、本発明1001または1002の方法。

[本発明1008]

R^{45} がアルケニル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{4\sim 8}$ -シクロアルケニル、 $C_{4\sim 8}$ -ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも $C_{1\sim 6}$ アルキルまたは CF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1001または1002の方法。

[本発明1009]

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C$ - より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、本発明1001または1002の方法。

[本発明1010]

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH-$ 、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、本発明1001または1002の方法。

[本発明1011]

R^{45} が trans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1001または1002の方法。

[本発明1012]

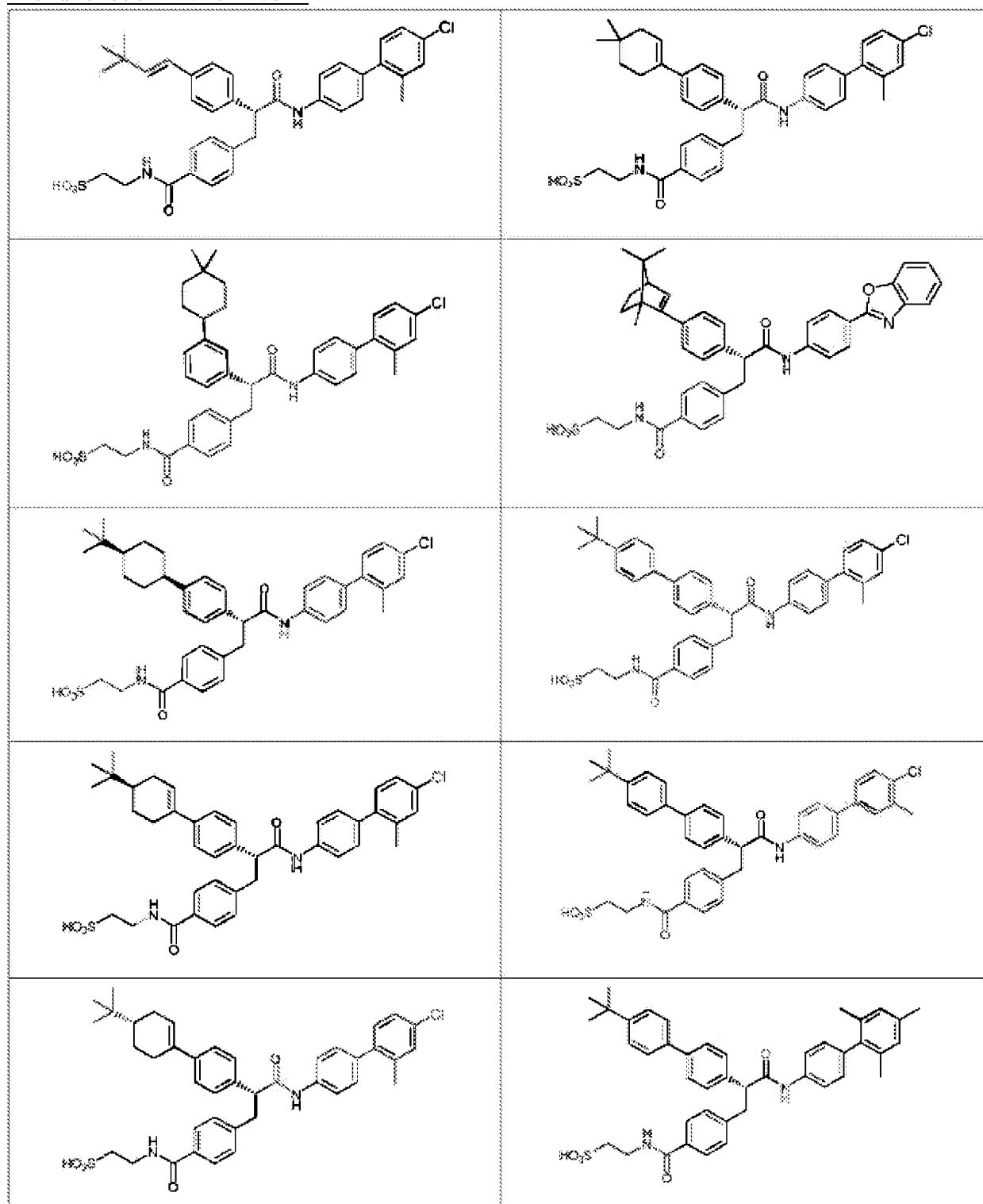
R^{45} が trans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1001または1002の方法。

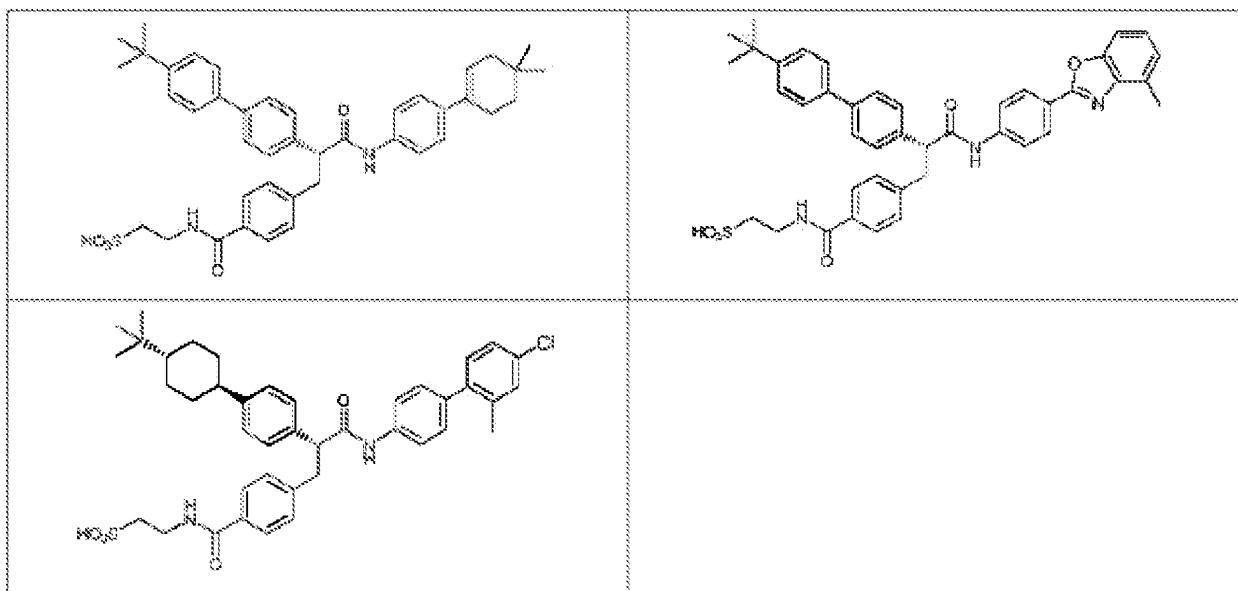
[本発明1013]

R^{46} がHまたは CH_3 である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1014]

前記化合物が以下の群：

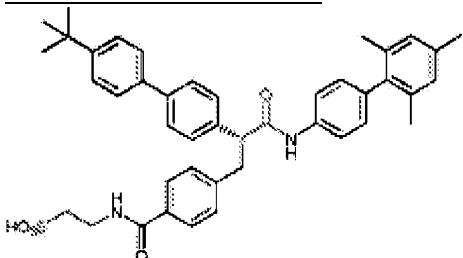




より選択される、本発明1001または1002の方法。

[本発明1015]

前記化合物が以下：



である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1016]

前記化合物が対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記化合物が対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1018]

前記化合物が対象に約2mg～約480mgの量で投与される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記化合物が対象に約10mg～約120mgの量で投与される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1020]

前記化合物が対象に約20mg～約60mgの量で投与される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1021]

前記化合物が対象に約40mgの量で投与される、本発明1001～1015のいずれかの方法。

[本発明1022]

前記量の前記化合物が対象に毎日投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

前記量の前記化合物が対象に毎週投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1024]

前記量の前記化合物が対象に毎月投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記量の前記化合物が対象に1日複数回投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記量の前記化合物が対象に1日2回投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1027]

前記量の前記化合物が対象に隔日投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1028]

前記量の前記化合物が対象に約48時間毎に投与される、本発明1016～1021のいずれかの方法。

[本発明1029]

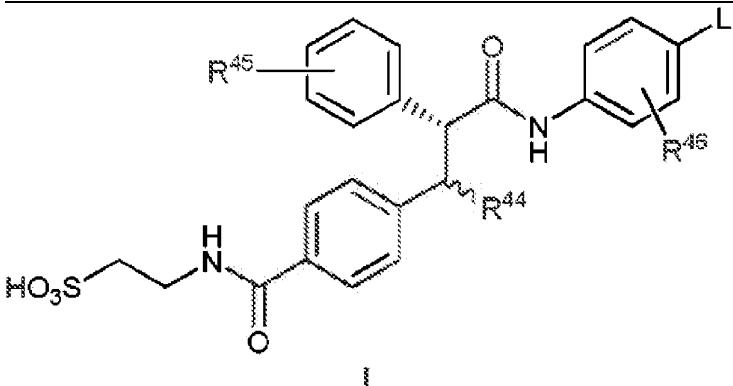
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

疾患が糖尿病である、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1031]

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグ：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

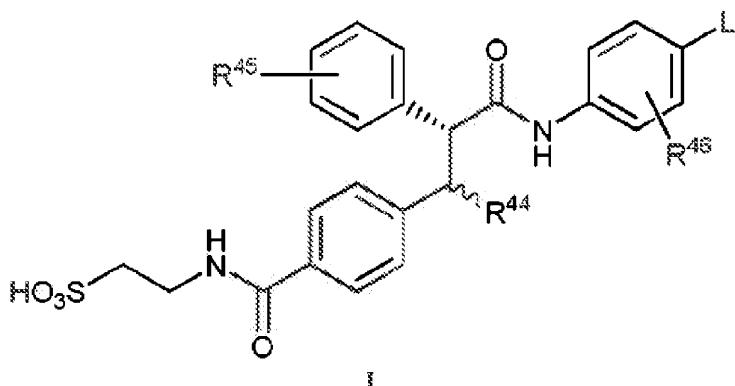
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、またはC₄～₈-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1032]

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグ：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、またはC₄～₈-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1033]

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵がC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1034]

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1035]

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1036]

R⁴⁴がHまたはCH₃である、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1037]

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1038]

R⁴⁵がアルケニル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁～₆アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1031または1032の使用のための化

合物。

[本発明1039]

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C-$ より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1040]

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH-$ 、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1041]

R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1042]

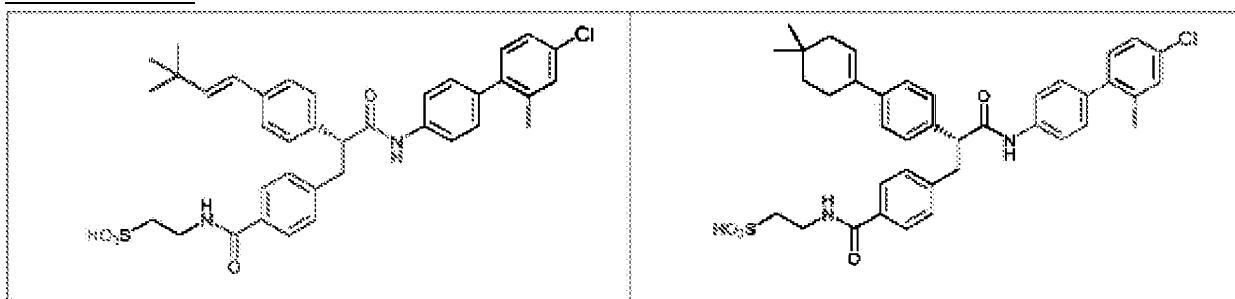
R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1031または1032の使用のための化合物。

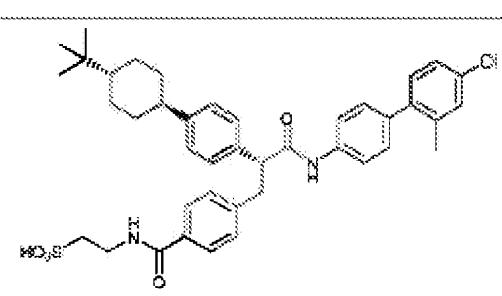
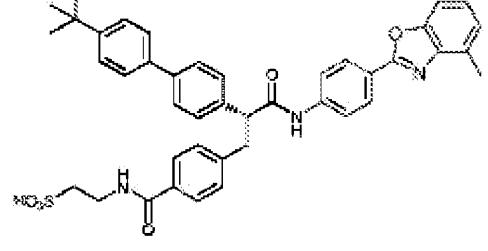
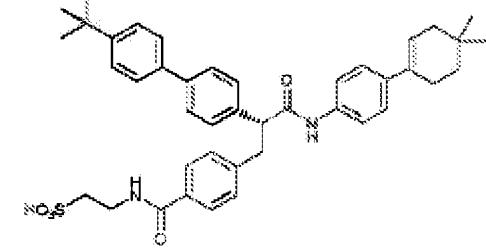
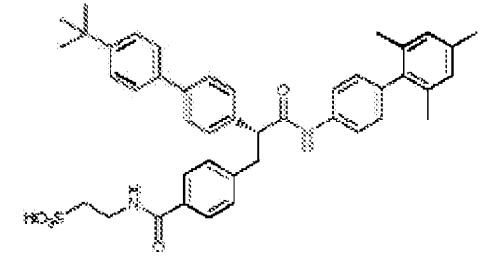
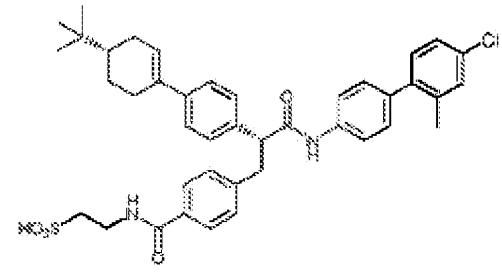
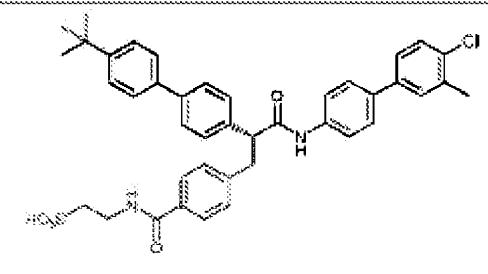
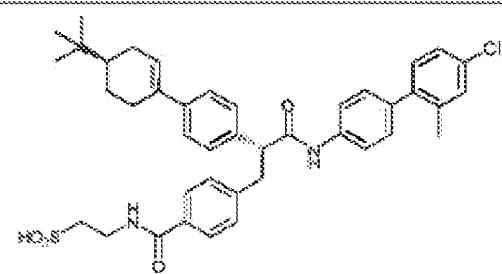
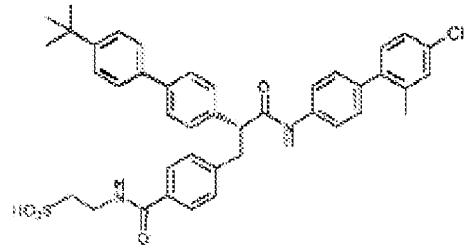
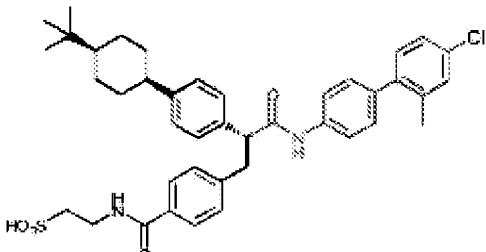
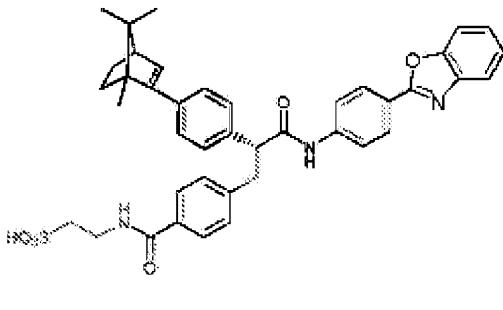
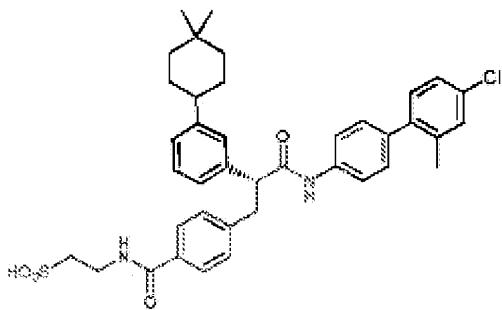
[本発明1043]

R^{46} がHまたは CH_3 である、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1044]

以下の群：

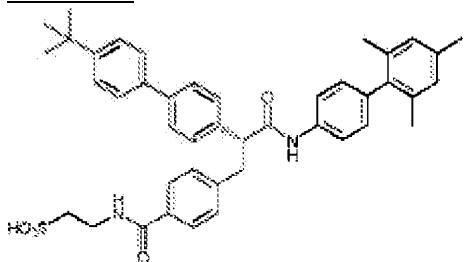




より選択される、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1045]

以下：



である、本発明1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1046]

対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、本発明1031～1045のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1047]

対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、本発明1031～1045のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1048]

対象に約2mg～約480mgの量で投与される、本発明1031～1045のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1049]

対象に約10mg～約120mgの量で投与される、本発明1031～1045のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1050]

対象に約20mg～約60mgの量で投与される、本発明1031～1045のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1051]

対象に約40mgの量で投与される、本発明1031～1045のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1052]

前記量の前記化合物が対象に毎日投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1053]

前記量の前記化合物が対象に毎週投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1054]

前記量の前記化合物が対象に毎月投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1055]

前記量の前記化合物が対象に1日複数回投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1056]

前記量の前記化合物が対象に1日2回投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1057]

前記量の前記化合物が対象に隔日投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1058]

前記量の前記化合物が対象に約48時間毎に投与される、本発明1046～1051のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1059]

疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、

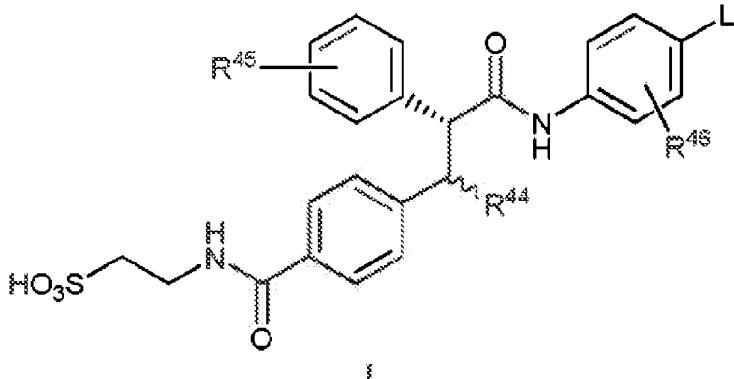
アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1031～1058のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1060]

疾患が糖尿病である、本発明1031～1058のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1061]

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体と、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとを含む、薬学的組成物：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

[本発明1062]

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵がC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1063]

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1064]

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1065]

R⁴⁴がHまたはCH₃である、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1066]

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1067]

R⁴⁵がアルケニル、C₃~₆-シクロアルキル、C₄~₈-シクロアルケニル、C₄~₈-ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁~₆アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1068]

R⁴⁵がCH₃および(CH₃)₃C-より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1069]

R⁴⁵が(CH₃)₃CCH=CH-、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1070]

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1071]

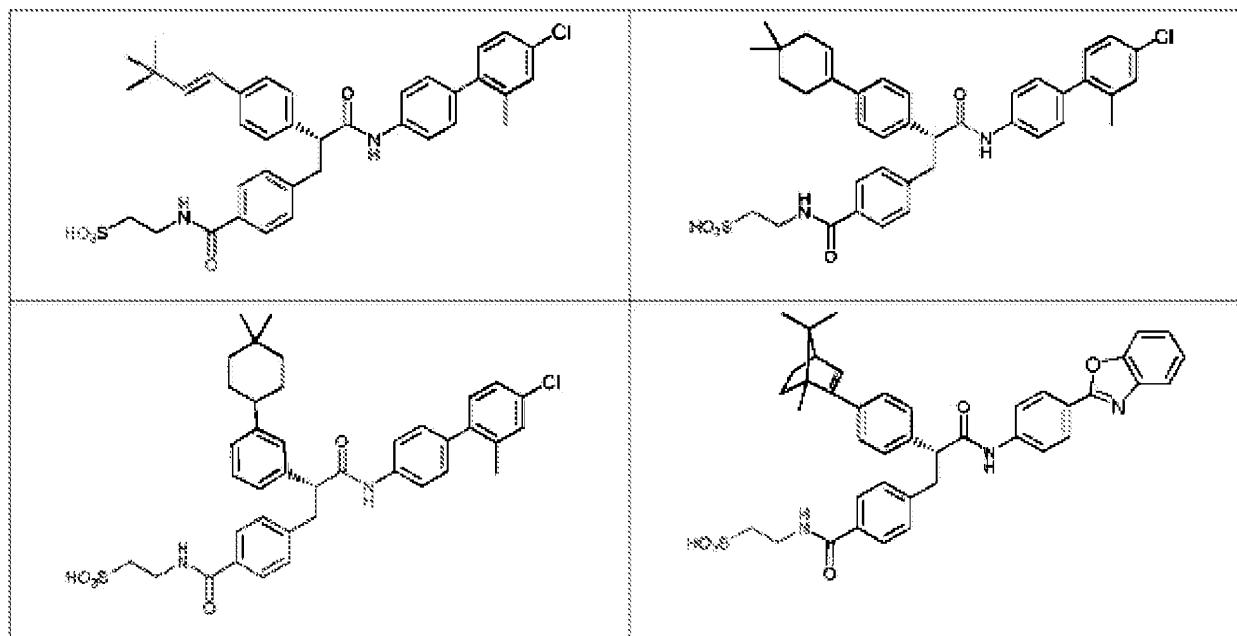
R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1061の薬学的組成物。

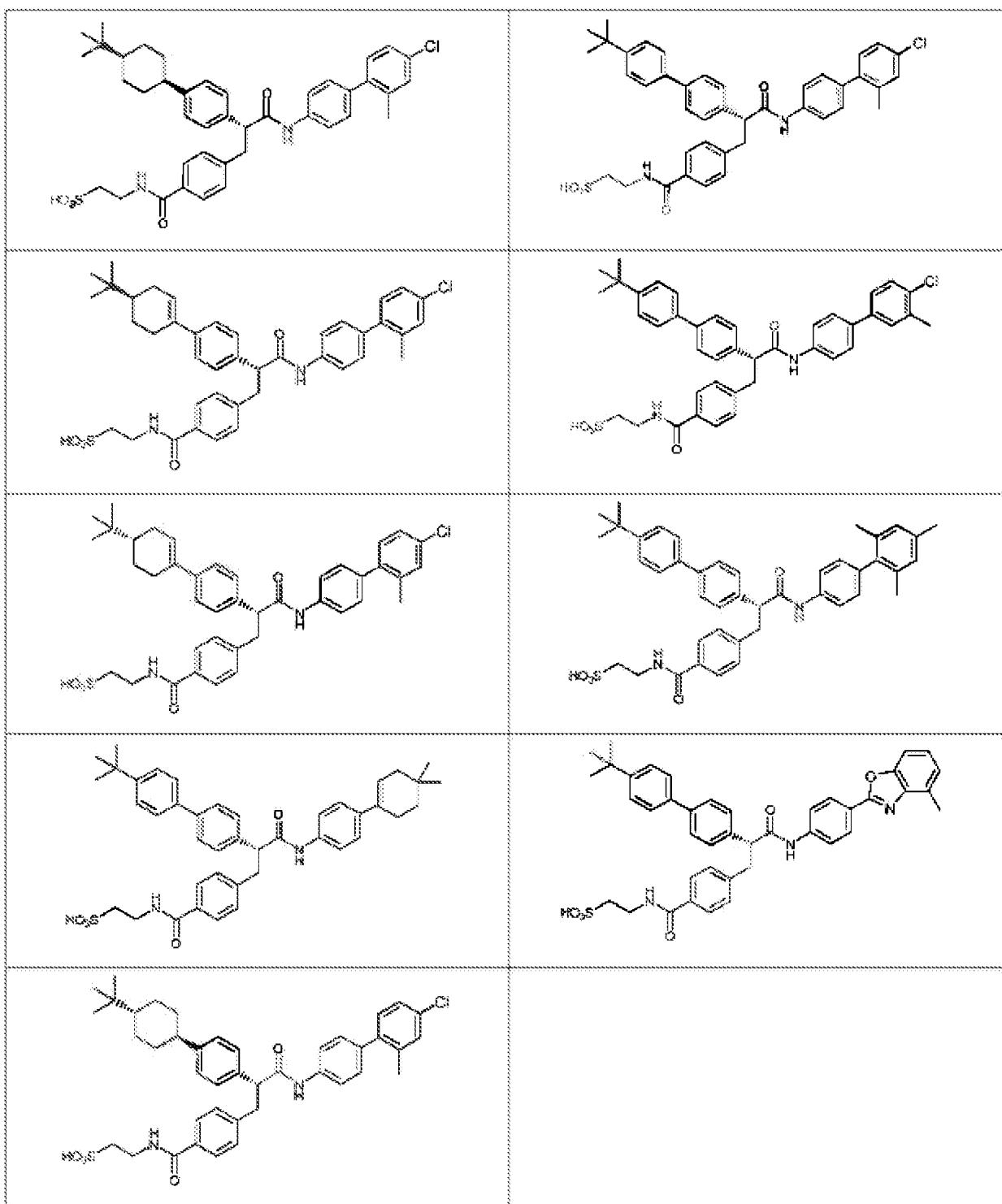
[本発明1072]

R⁴⁶がHまたはCH₃である、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1073]

前記化合物が以下の群：

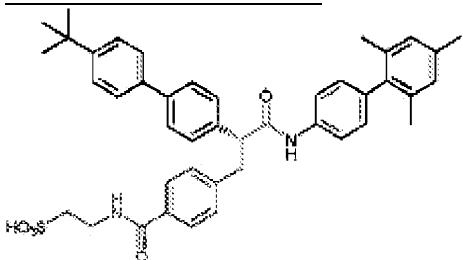




より選択される、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1074]

前記化合物が以下：



である、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1075]

前記化合物が約1mg～約10,000mgの量である、本発明1061～1074のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1076]

前記化合物が約1mg～約1000mgの量である、本発明1061～1074の薬学的組成物。

[本発明1077]

前記化合物が約2mg～約480mgの量である、本発明1061～1074の薬学的組成物。

[本発明1078]

前記化合物が約10mg～約120mgの量である、本発明1061～1074の薬学的組成物。

[本発明1079]

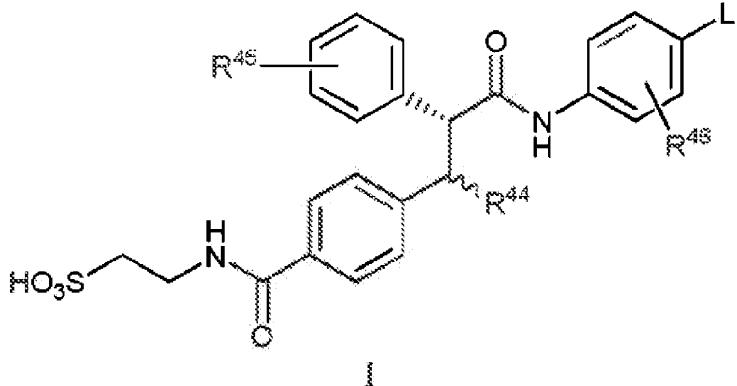
前記化合物が約20mg～約60mgの量である、本発明1061～1074の薬学的組成物。

[本発明1080]

前記化合物が約40mgの量である、本発明1061～1074の薬学的組成物。

[本発明1081]

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、修飾-シクロデキストリンと式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを投与する段階を含む、方法：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₃CH₂であり；

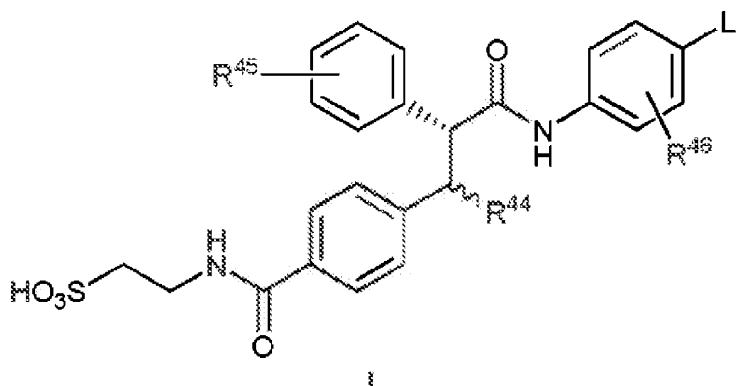
R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

[本発明1082]

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、修飾-シクロデキストリンと式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを投与する段階を含む、方法：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、またはC₄～₈-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

[本発明1083]

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵がC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、本発明1081または1082の方法。

[本発明1084]

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい、本発明1081または1082の方法。

[本発明1085]

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、本発明1081または1082の方法。

[本発明1086]

R⁴⁴がHまたはCH₃である、本発明1081または1082の方法。

[本発明1087]

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、本発明1081または1082の方法。

[本発明1088]

R⁴⁵がアルケニル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁～₆アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてよい、本発明1081または1082の方法。

[本発明1089]

R⁴⁵がCH₃および(CH₃)₃C-より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、本発明1081または1082の方法。

[本発明1090]

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH-$ 、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、本発明1081または1082の方法。

[本発明1091]

R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1081または1082の方法。

[本発明1092]

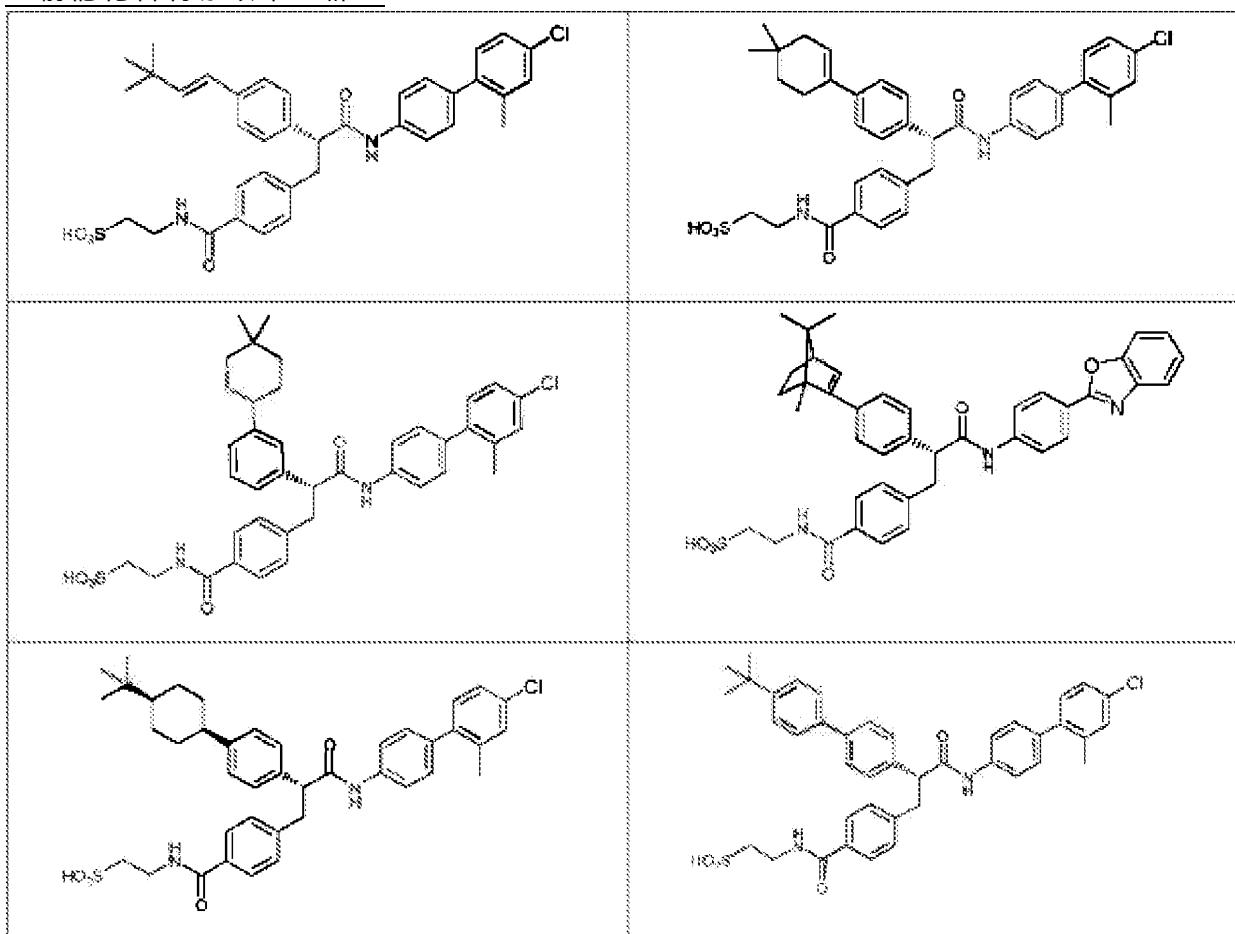
R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1081または1082の方法。

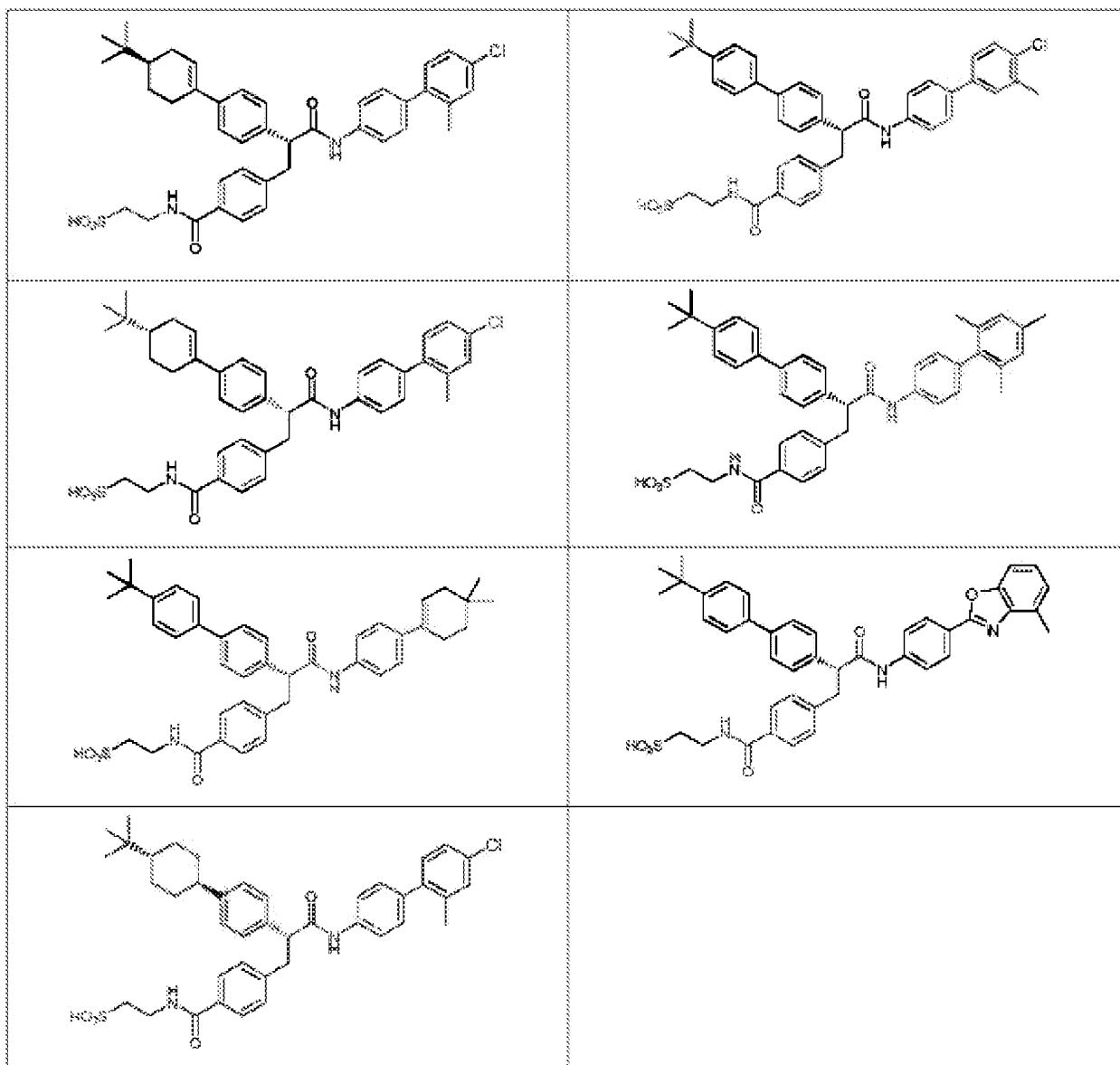
[本発明1093]

R^{46} がHまたは CH_3 である、本発明1081または1082の方法。

[本発明1094]

前記化合物が以下の群：

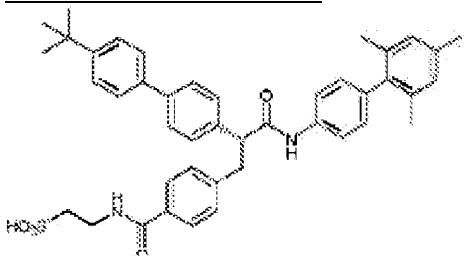




より選択される、本発明1081または1082の方法。

[本発明1095]

前記化合物が以下：



である、本発明1081または1082の方法。

[本発明1096]

前記化合物が以下の化合物：

前記組み合わせが対象に隔日投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1114]

前記組み合わせが対象に約48時間毎に投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法

[本発明1115]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が一緒に投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1116]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が別々に投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1117]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物がほぼ同時に投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1118]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が異なる時点で投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1119]

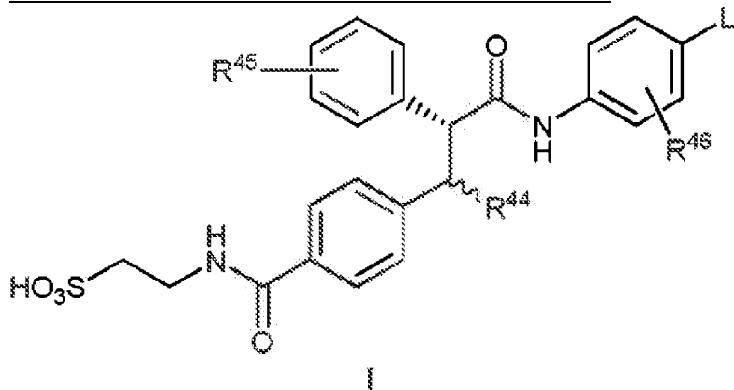
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1081～1118のいずれかの方法。

[本発明1120]

疾患が糖尿病である、本発明1081～1118のいずれかの方法。

[本発明1121]

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグと修飾 - シクロデキストリンとの組み合わせ：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

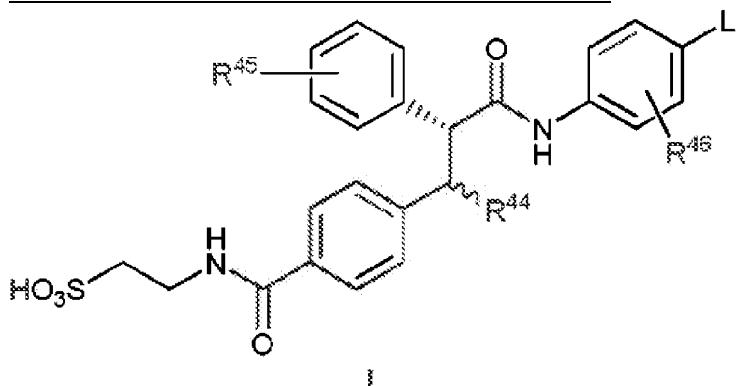
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1122]

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグと修飾-シクロデキストリンとの組み合わせ：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、またはC_{4～8}-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

[本発明1123]

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵がC_{1～6}-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C_{3～6}-シクロアルキル、C_{4～8}-シクロアルケニル、C_{4～8}-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC_{1～6}アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1124]

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1125]

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1126]

R⁴⁴がHまたはCH₃である、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1127]

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1128]

R⁴⁵がアルケニル、C₃~₆-シクロアルキル、C₄~₈-シクロアルケニル、C₄~₈-ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁~₆アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1129]

R⁴⁵がCH₃および(CH₃)₃C-より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1130]

R⁴⁵が(CH₃)₃CCH=CH-、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1131]

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1132]

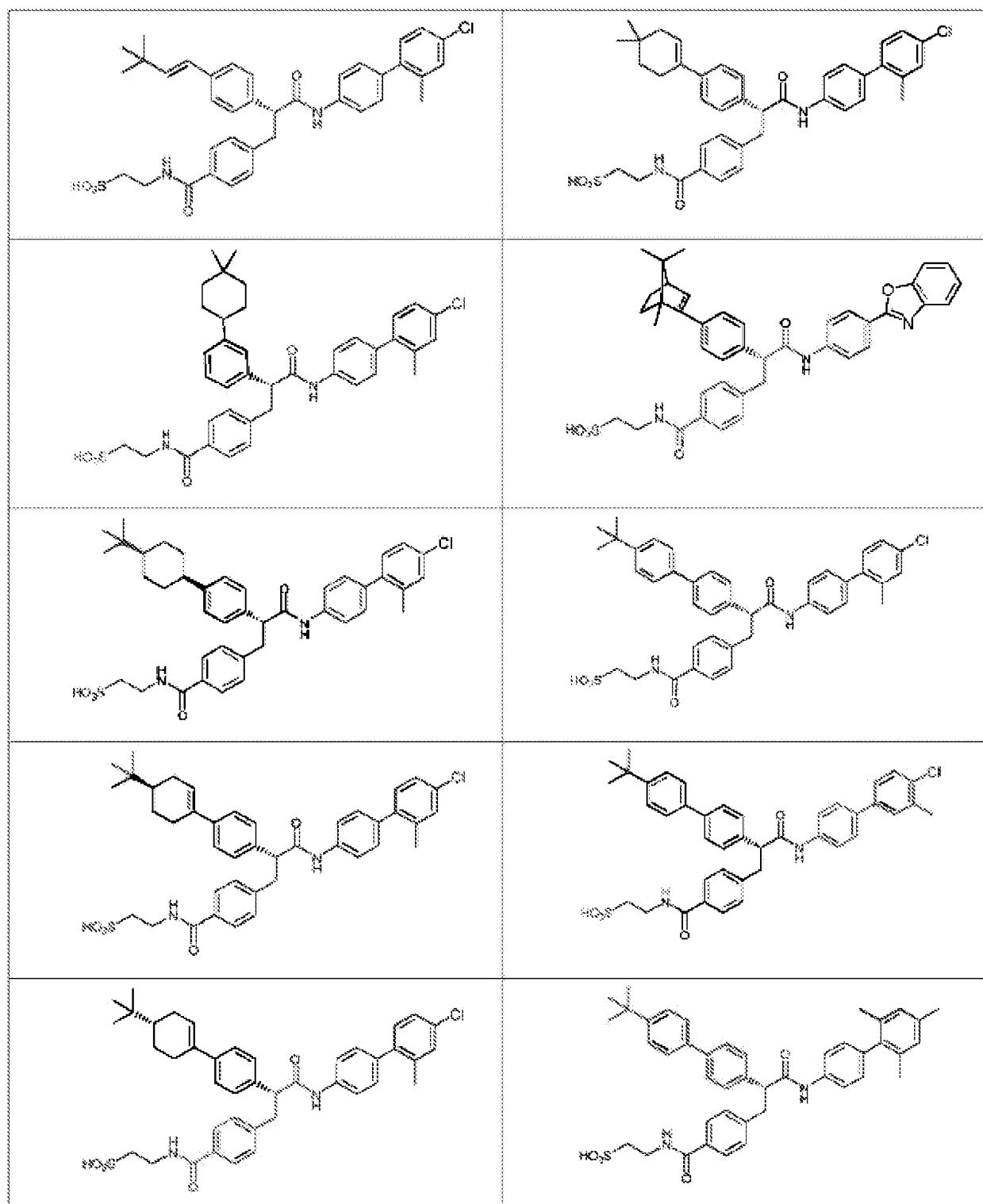
R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1121または1122の使用のための化合物。

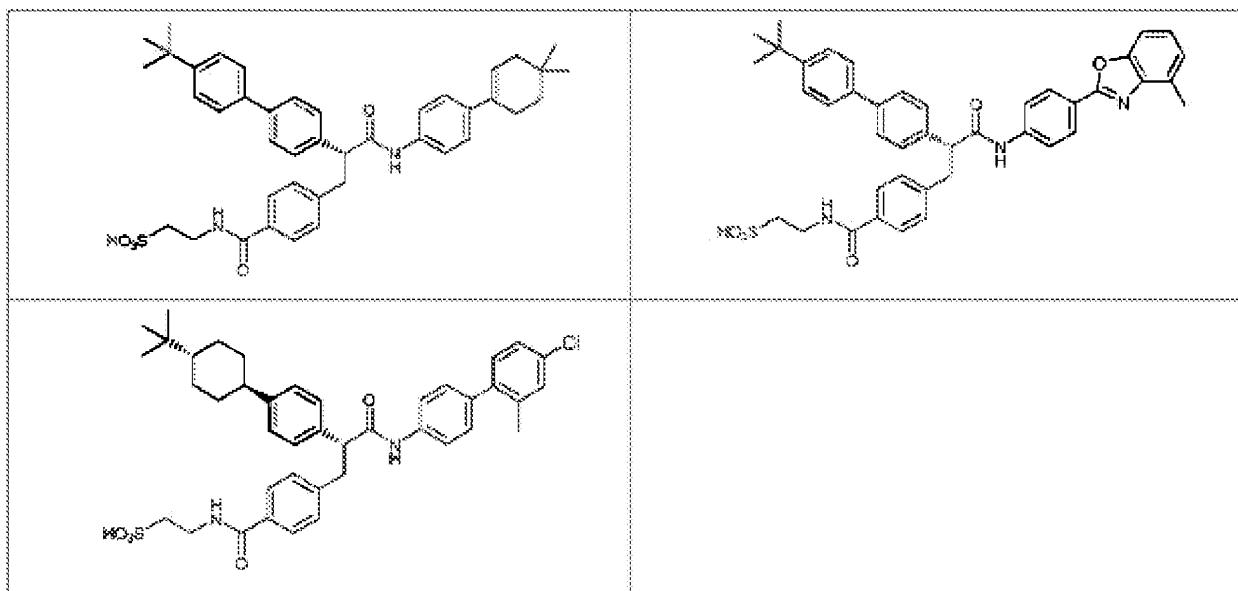
[本発明1133]

R⁴⁶がHまたはCH₃である、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1134]

以下の群：

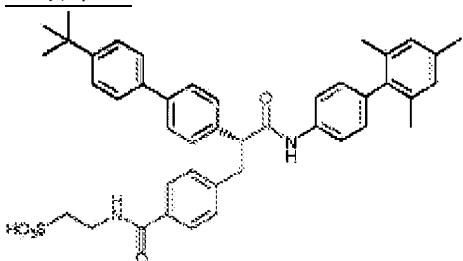




より選択される、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1135]

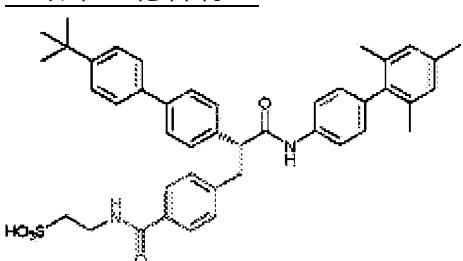
以下：



である、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1136]

以下の化合物：



のナトリウム塩である、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1137]

修飾 - シクロデキストリンがCaptisol(登録商標)である、本発明1121～1136のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1138]

修飾 - シクロデキストリンが対象に約1mg～約100gの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1139]

修飾 - シクロデキストリンが対象に約100mg～約50gの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1140]

修飾 - シクロデキストリンが対象に約500mg～約7gの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1141]

対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1142]

対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1143]

対象に約2mg～約480mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1144]

対象に約10mg～約120mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1145]

対象に約20mg～約60mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1146]

対象に約40mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1147]

対象に40mgの量で投与される、本発明1121～1137のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1148]

前記組み合わせが対象に毎日投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1149]

前記組み合わせが対象に毎週投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1150]

前記組み合わせが対象に毎月投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1151]

前記組み合わせが対象に1日複数回投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1152]

前記組み合わせが対象に1日2回投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1153]

前記組み合わせが対象に隔日投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1154]

前記組み合わせが対象に約48時間毎に投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1155]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が一緒に投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1156]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が別々に投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1157]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物がほぼ同時に投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1158]

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が異なる時点で投与される、本発明1121～1147のいずれかの使用のための化合物。

～1147のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1159]

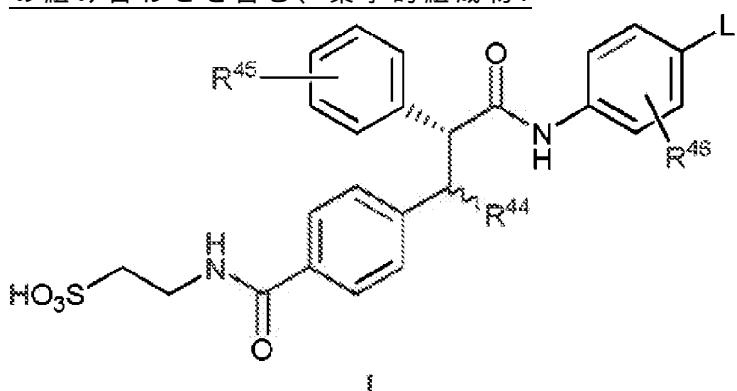
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1121～1158のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1160]

疾患が糖尿病である、本発明1121～1158のいずれかの使用のための化合物。

[本発明1161]

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体と、修飾 -シクロデキストリンと、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを含む、薬学的組成物：



式中、

R⁴⁴はH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵はC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、またはC₄～₈-ビシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

[本発明1162]

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₂CH₃であり；

R⁴⁵がC₁～₆-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～₆-シクロアルキル、C₄～₈-シクロアルケニル、C₄～₈-ビシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～₆アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1163]

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1164]

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1165]

R⁴⁴がHまたはCH₃である、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1166]

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1167]

R⁴⁵がアルケニル、C₃~₆-シクロアルキル、C₄~₈-シクロアルケニル、C₄~₈-ビシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁~₆アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1168]

R⁴⁵がCH₃および(CH₃)₃C-より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1169]

R⁴⁵が(CH₃)₃CCH=CH-、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1170]

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1171]

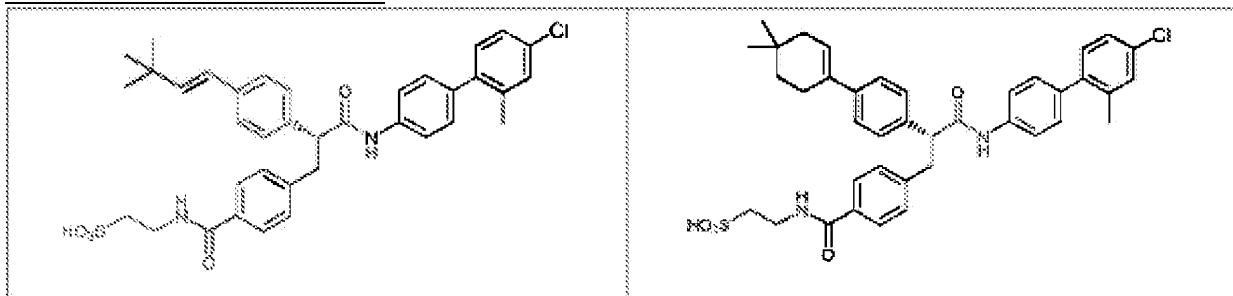
R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1161の薬学的組成物。

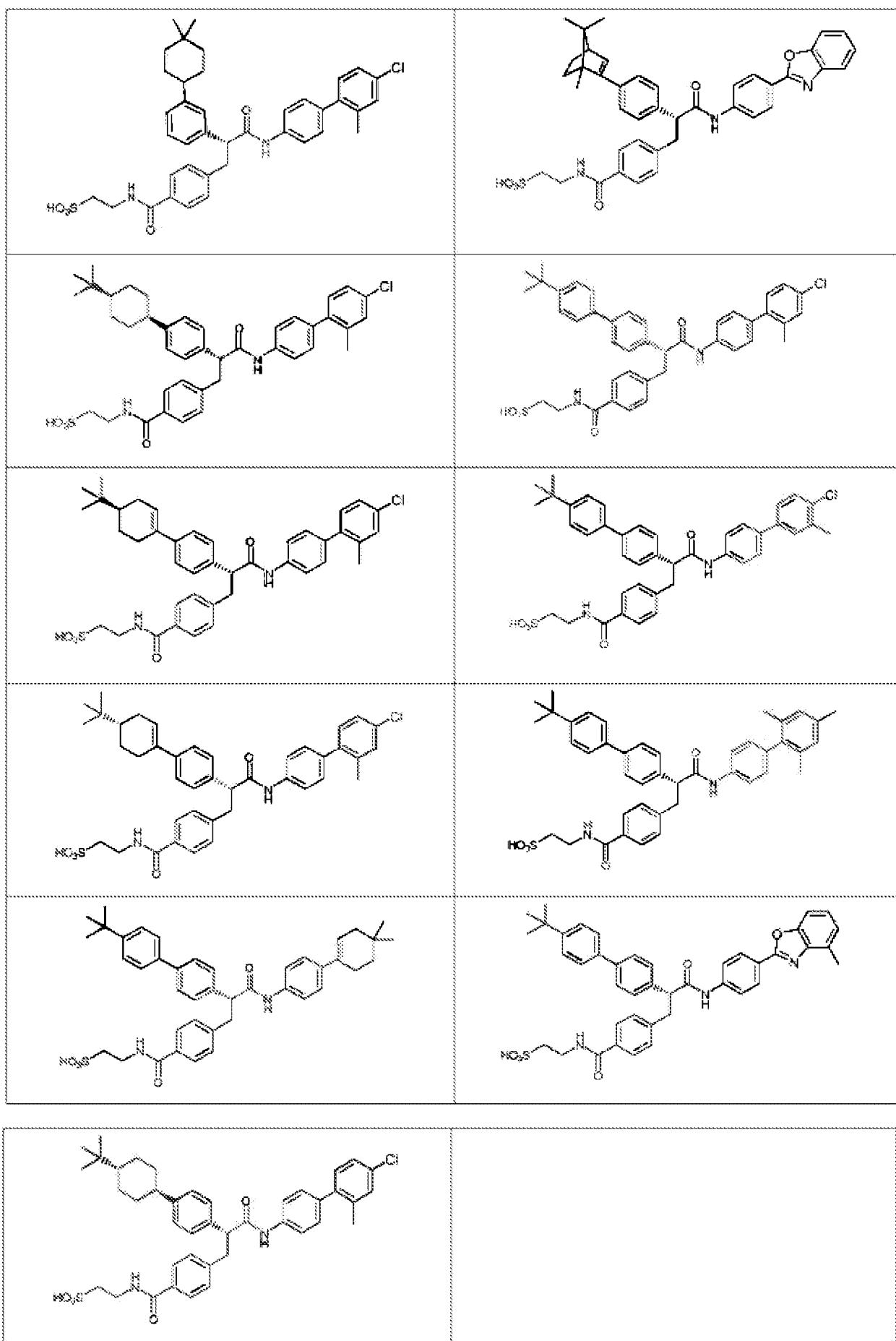
[本発明1172]

R⁴⁶がHまたはCH₃である、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1173]

前記化合物が以下の群：

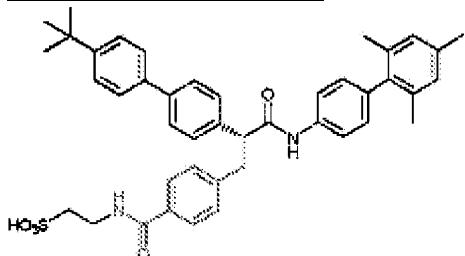




より選択される、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1174]

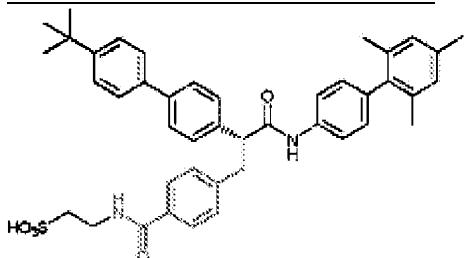
前記化合物が以下：



である、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1175]

前記化合物が以下の化合物：



のナトリウム塩である、本発明1161の薬学的組成物。

〔本発明11761〕

修飾 - シクロデキストリンがCaptisol(登録商標)である、本発明1161～1175のいずれかの薬学的組成物。

〔本発明1177〕

修飾 - シクロデキストリンが約1mg～約100gの量である、本発明1161～1176のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1178]

修飾 - シクロデキストリンが約100mg～約50gの量である、本発明1161～1176のいずれかの薬学的組成物。

〔本巻明1179〕

修飾 - シクロデキストリンが約500mg～約7gの量である、本発明1161～1176のいずれかの薬学的組成物。

〔本発明11801〕

前記化合物が約1mg～約10,000mgの量である、本発明1161～1176のいずれかの薬学的組成物。

〔本発明1181〕

前記化合物が約1mg～約1000mgの量である、本発明1161～1176の薬学的組成物。

〔本發明1182〕

前記化合物が約2mg～約480mgの量である。本発明1161～1176の薬学的組成物

〔本發明1183〕

前記化合物が約10mg～約120mgの量である。本発明1161～1176の薬学的組成物

〔木癸明1184〕

前記化合物が約20mg～約60mgの量である。本発明1161～1176の薬学的組成物

前記化白物
〔木登明1185〕

前記化合物が約10mgの量である。本発明1161～1176の藻学的組成物