

【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

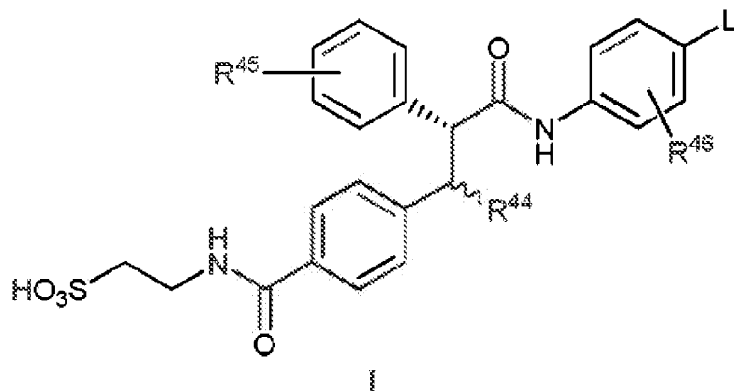
【補正方法】変更

【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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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を表す。

【請求項 2】

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、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、 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、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】

R^{44} 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 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、 $C_4 \sim 8$ -ビスクロアルケニル、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-、ビスクロアルケニル-、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-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、(1*R*,4*S*)-1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1*R*,4*R*)-1,7,7-トリメチルビスクロ[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】

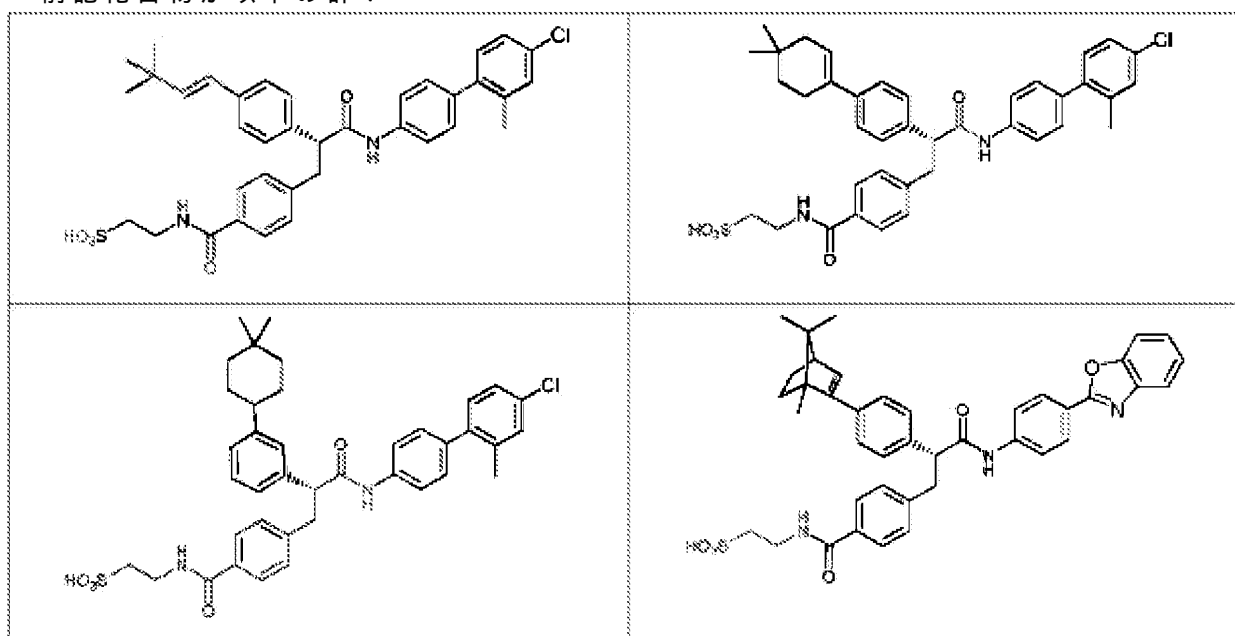
R^{45} が*trans*-*t*-ブチルビニル、*cis*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、*trans*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1*R*,4*R*)-1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項1記載の薬学的組成物。

【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】

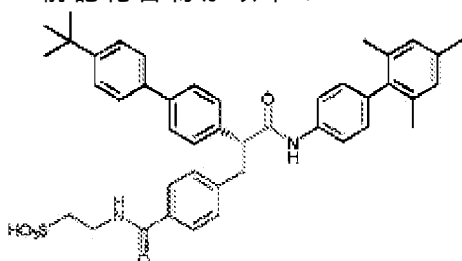
前記化合物が以下の群：



より選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項14】

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 15】

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 16】

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 17】

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 18】

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 19】

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 20】

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 21】

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 22】

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 23】

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 24】

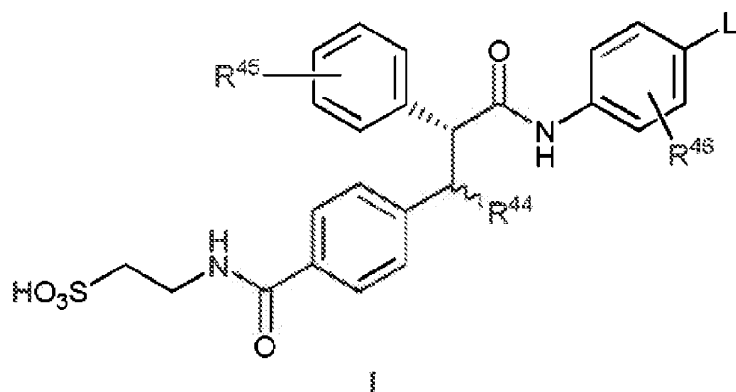
前記修飾 -シクロデキストリンが、約100mg～約50gの量である、請求項21～23のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

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 26】

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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_2CH_3 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、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よく；

R^{46} はH、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】

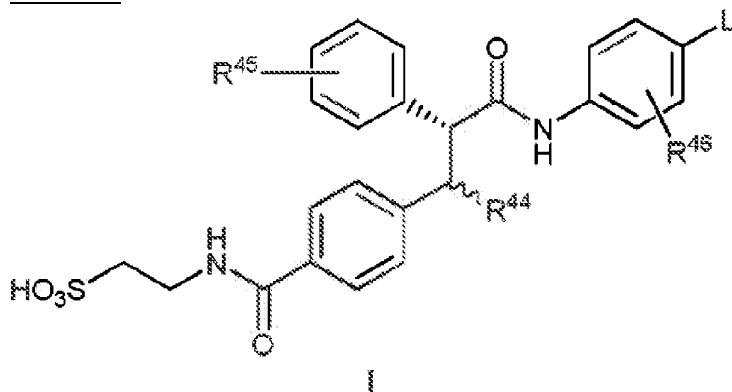
【0015】

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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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；

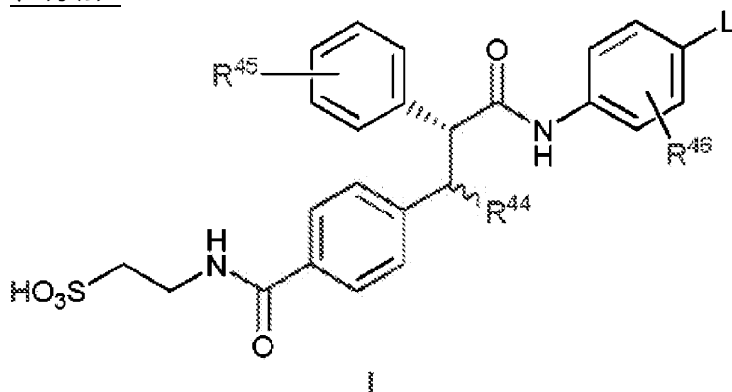
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{4-8} -シクロアルケニル、または C_{4-8} -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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} -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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を表す。

[本発明1003]

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_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_{3-6} -シクロアルキル、 C_{4-8} -シクロアルケニル、 C_{4-8} -ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも C_{1-6} -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-、ビスシクロアルケニル-、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-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[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]

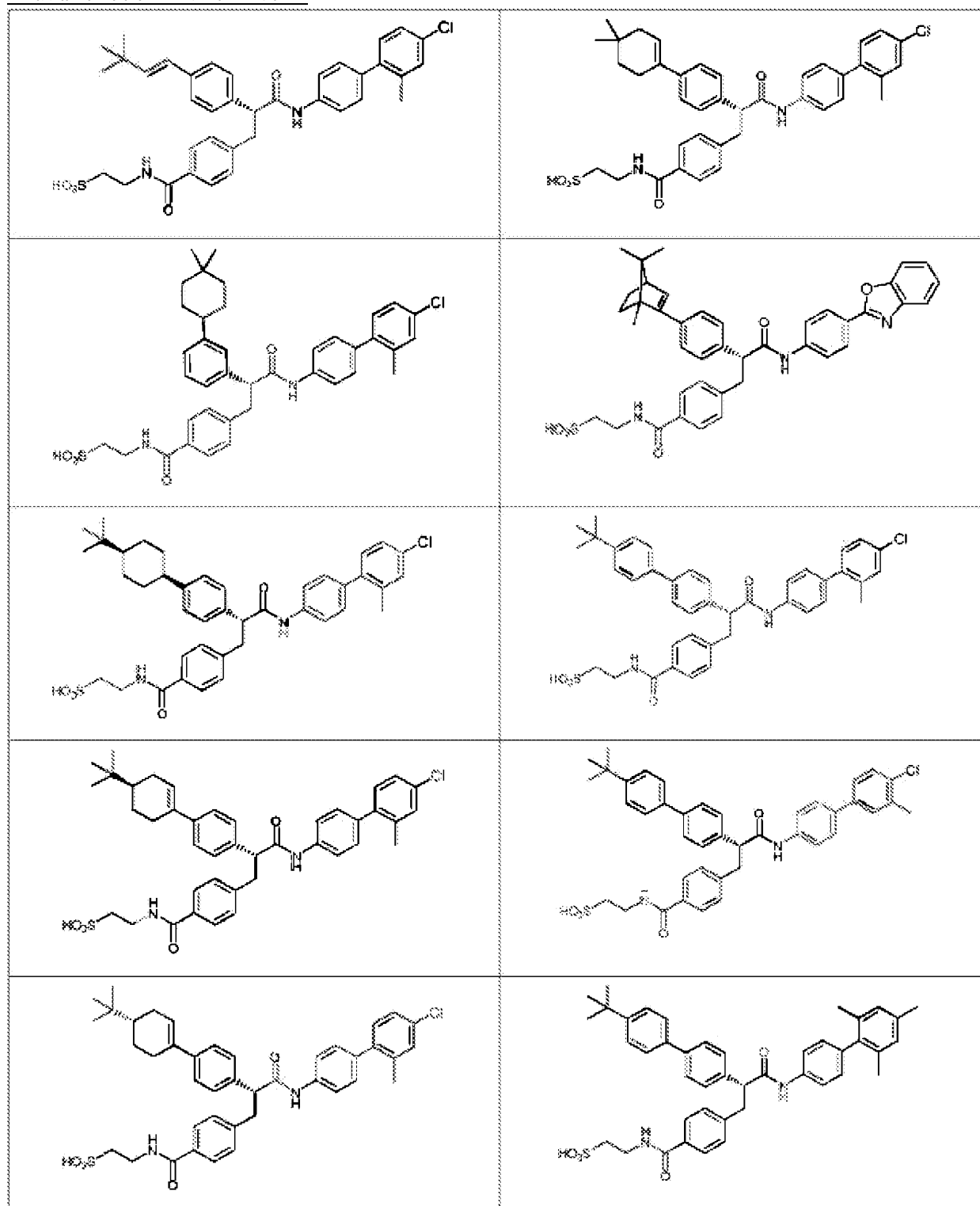
R^{45} がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1001または1002の方法。

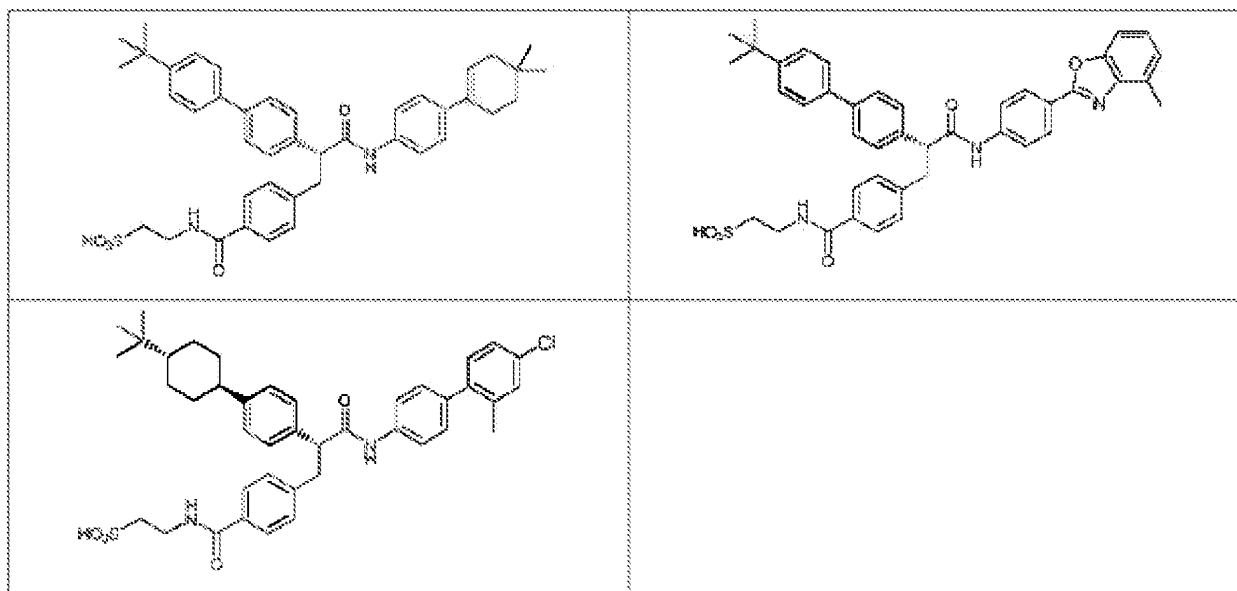
[本発明1013]

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：

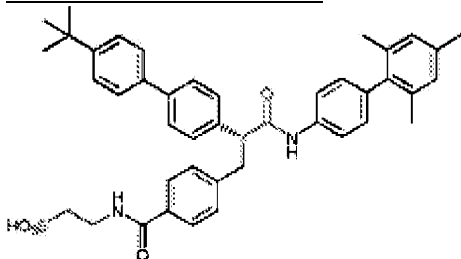




より選択される、本発明1001または1002の方法。

[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]

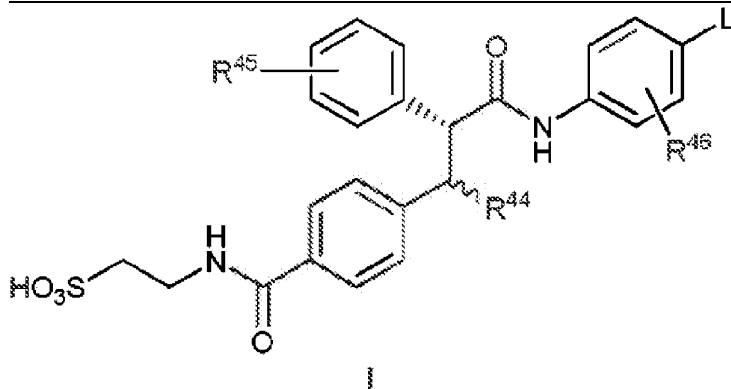
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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；

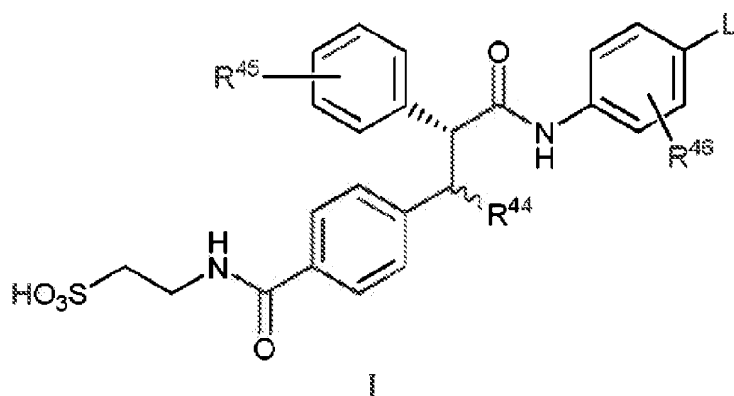
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{4-8} -シクロアルケニル、または C_{4-8} -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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]

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、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、 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]

R^{44} 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1037]

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1031または1032の使用のための化合物。

[本発明1038]

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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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1031または1032の使用のための化合物。

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-、ビスシクロアルケニル-、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-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[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]

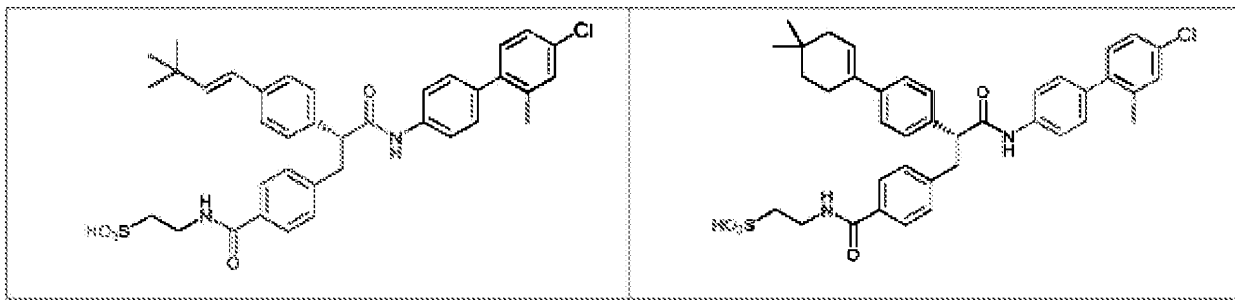
R^{45} がtrans-*t*-ブチルビニル、cis-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、trans-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-*t*-ブチルフェニルである、本発明1031または1032の使用のための化合物。

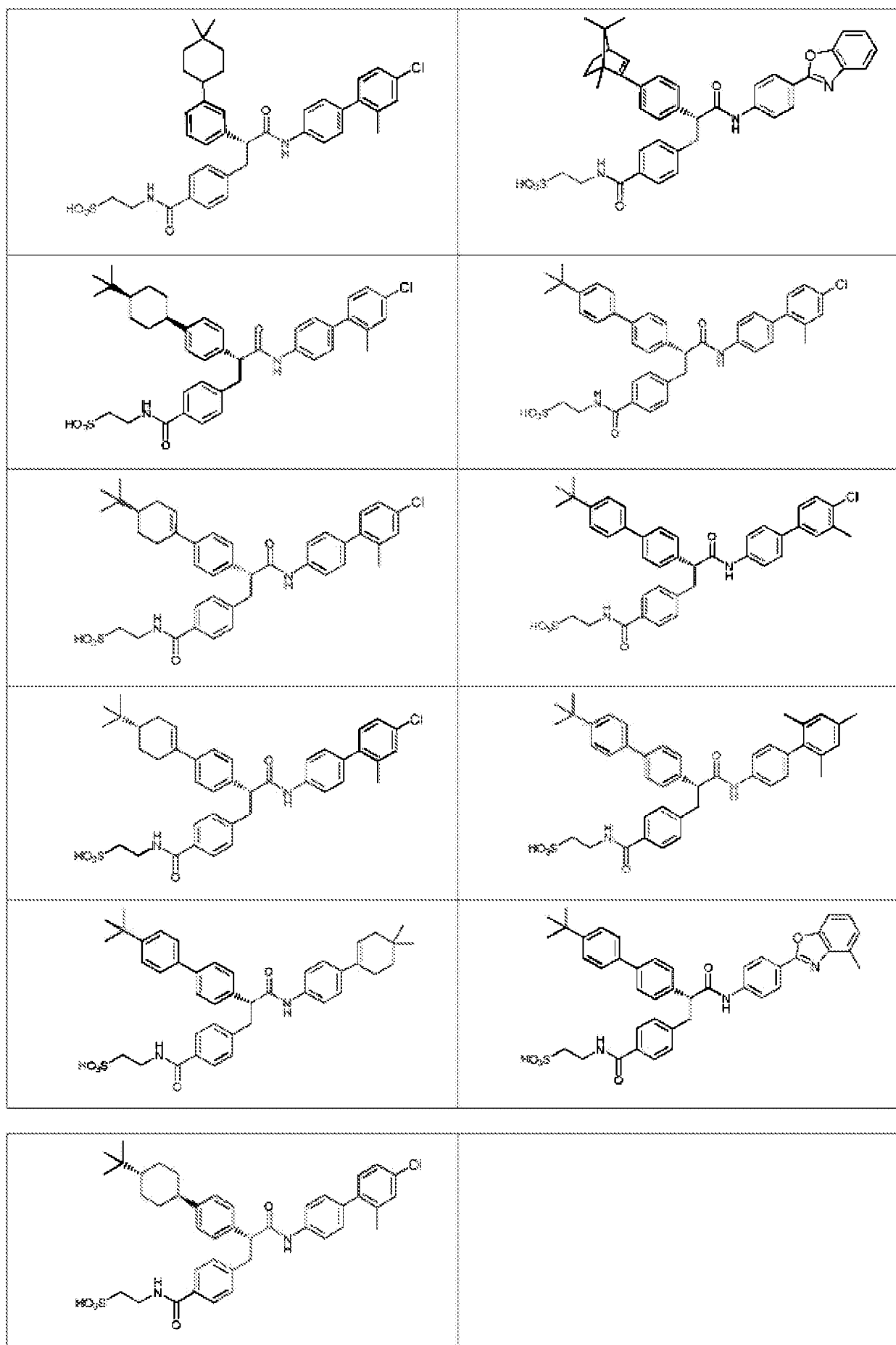
[本発明1043]

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]

[本 発 明 1046]

[本 発 明 1047]

[本 発 明 1048]

[本 発 明 1049]

[本 発 明 1050]

[本 発 明 1051]

[本 発 明 1052]

[本 発 明 1053]

[本 発 明 1054]

[本 発 明 1055]

[本 発 明 1056]

[本 発 明 1057]

[本 発 明 1058]

[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、

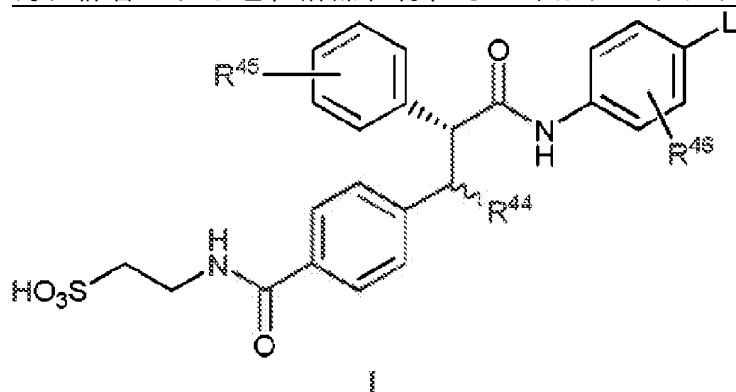
アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1031～1058のいずれかの使用のための化合物。

[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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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} -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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を表す。

[本発明1062]

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、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、 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-ビスシクロアルケニル、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-、ビスシクロアルケニル-、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-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[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]

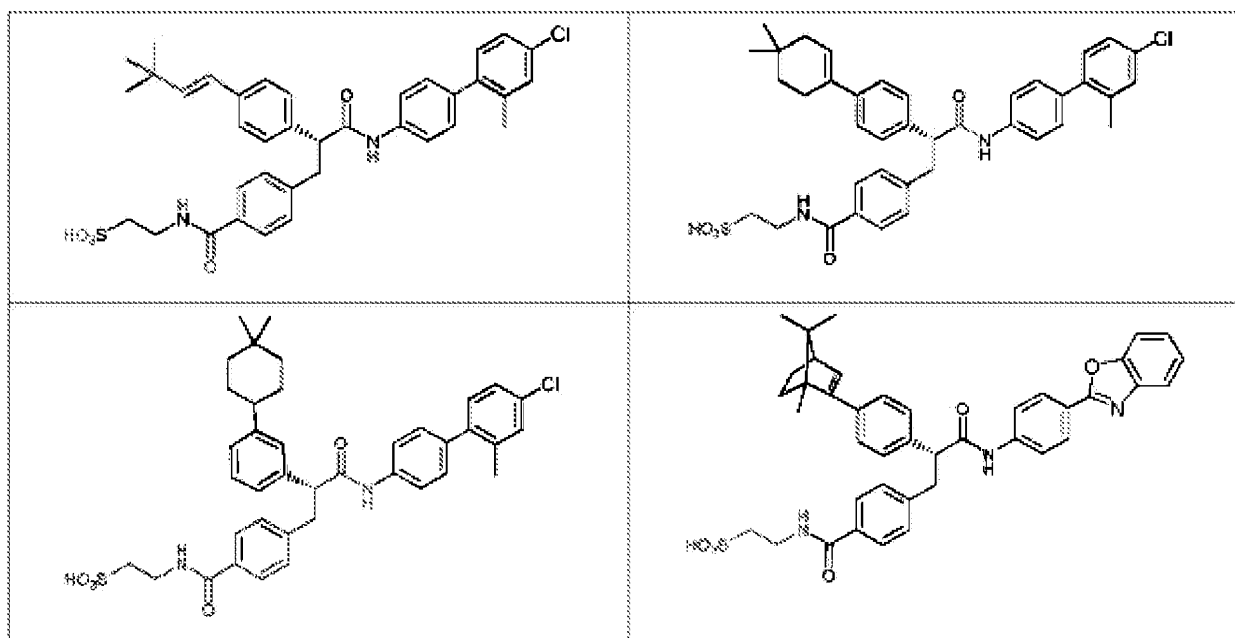
R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1061の薬学的組成物。

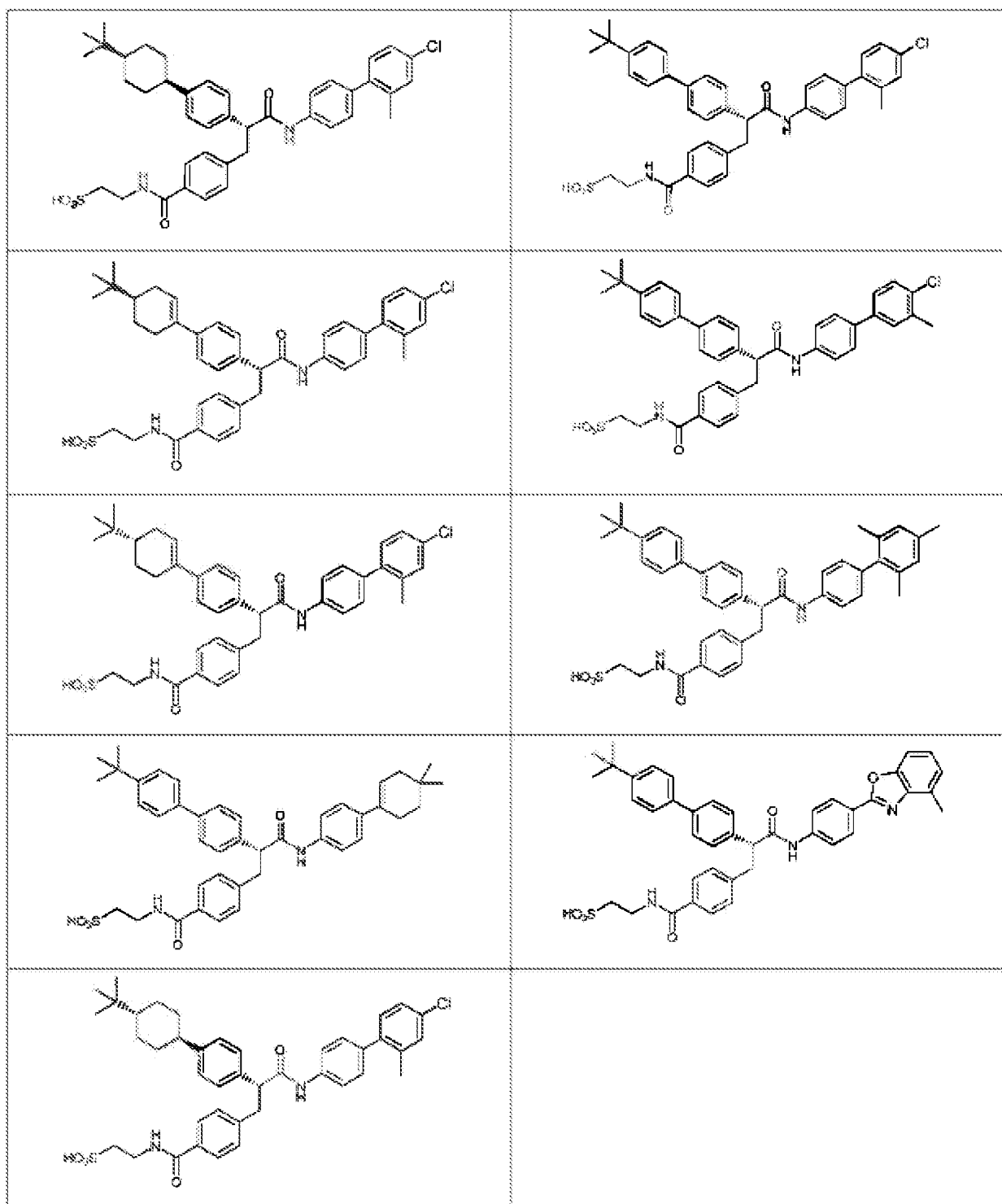
[本発明1072]

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：

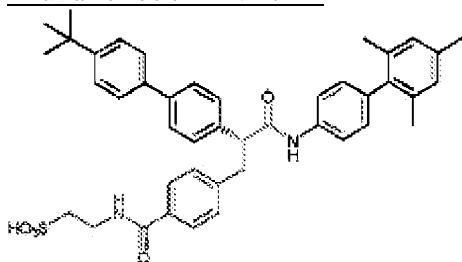




より選択される、本発明1061の薬学的組成物。

[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]

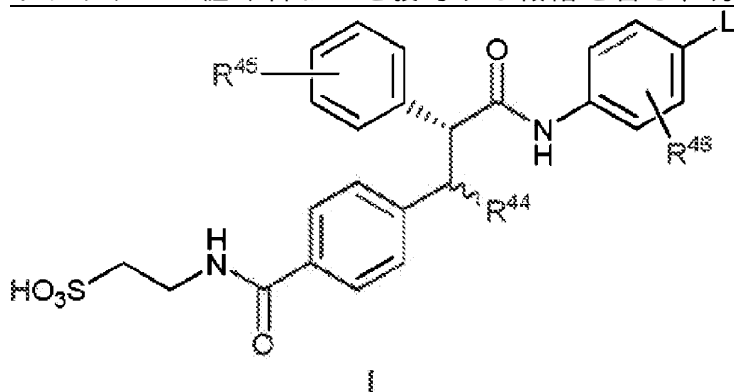
前記化合物が約20mg～約60mgの量である、本発明1061～1074の薬学的組成物。

[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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

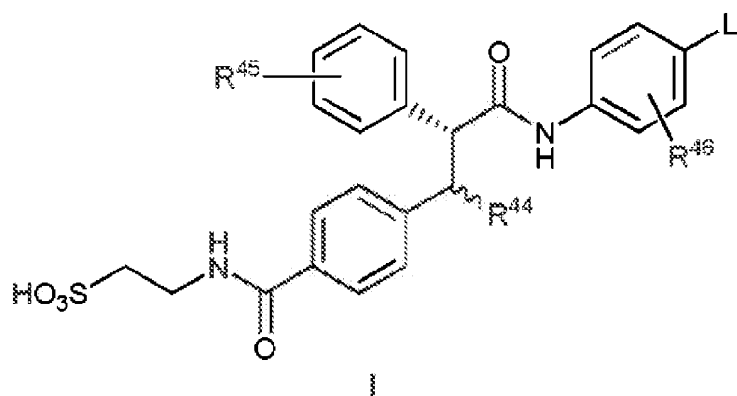
R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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} -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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を表す。

。

[本発明1083]

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、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、 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]

R^{44} がHまたは CH_3 である、本発明1081または1082の方法。

[本発明1087]

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1081または1082の方法。

[本発明1088]

R^{45} がアルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{4-8} -シクロアルケニル、 C_{4-8} -ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも C_{1-6} -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1081または1082の方法。

[本発明1089]

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-、ビスシクロアルケニル-、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-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[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]

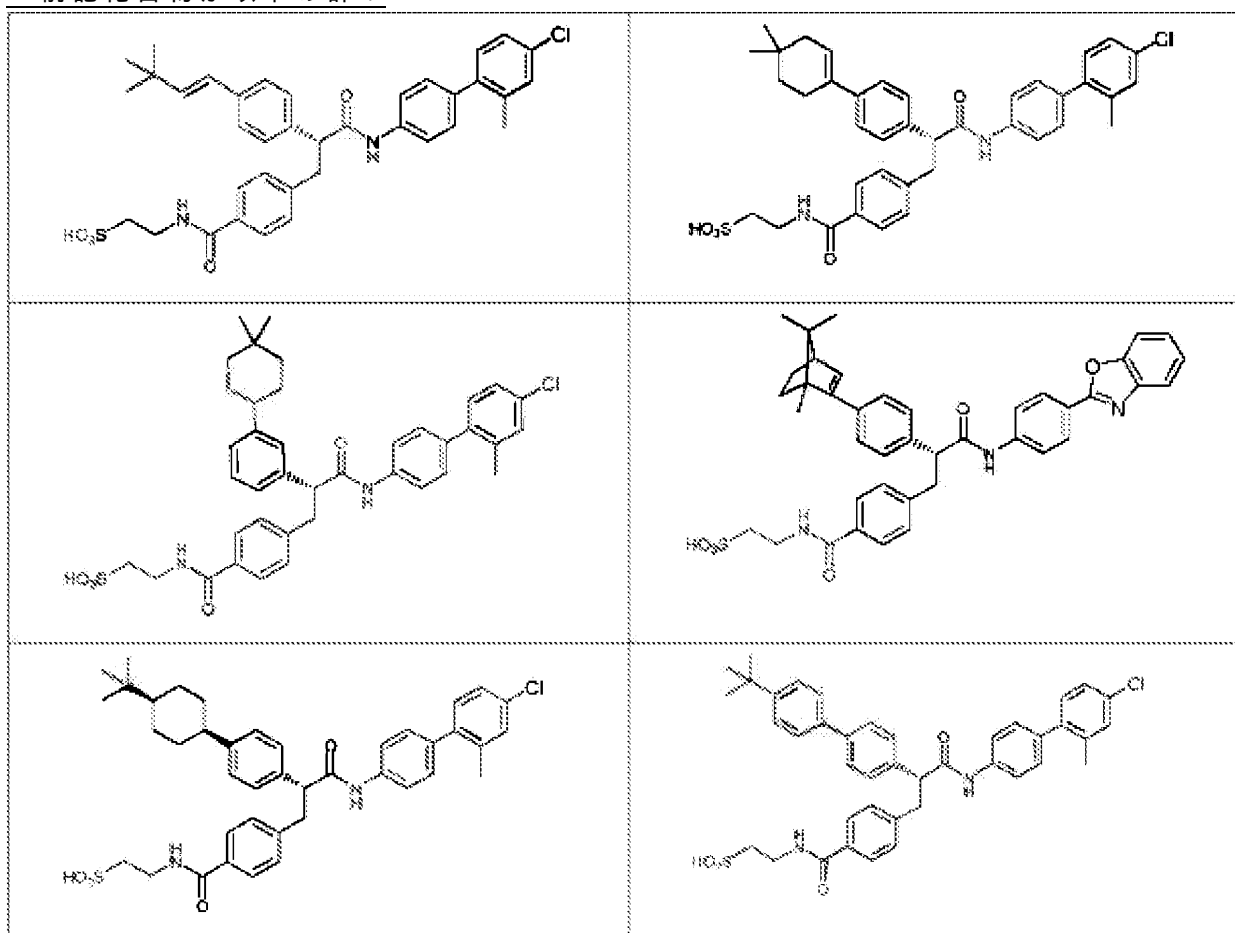
R^{45} が $trans$ - t -ブチルビニル、 cis -4- t -ブチルシクロヘキシル、 $trans$ -4- t -ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4- t -ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4- t -ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4- t -ブチルフェニルである、本発明1081または1082の方法。

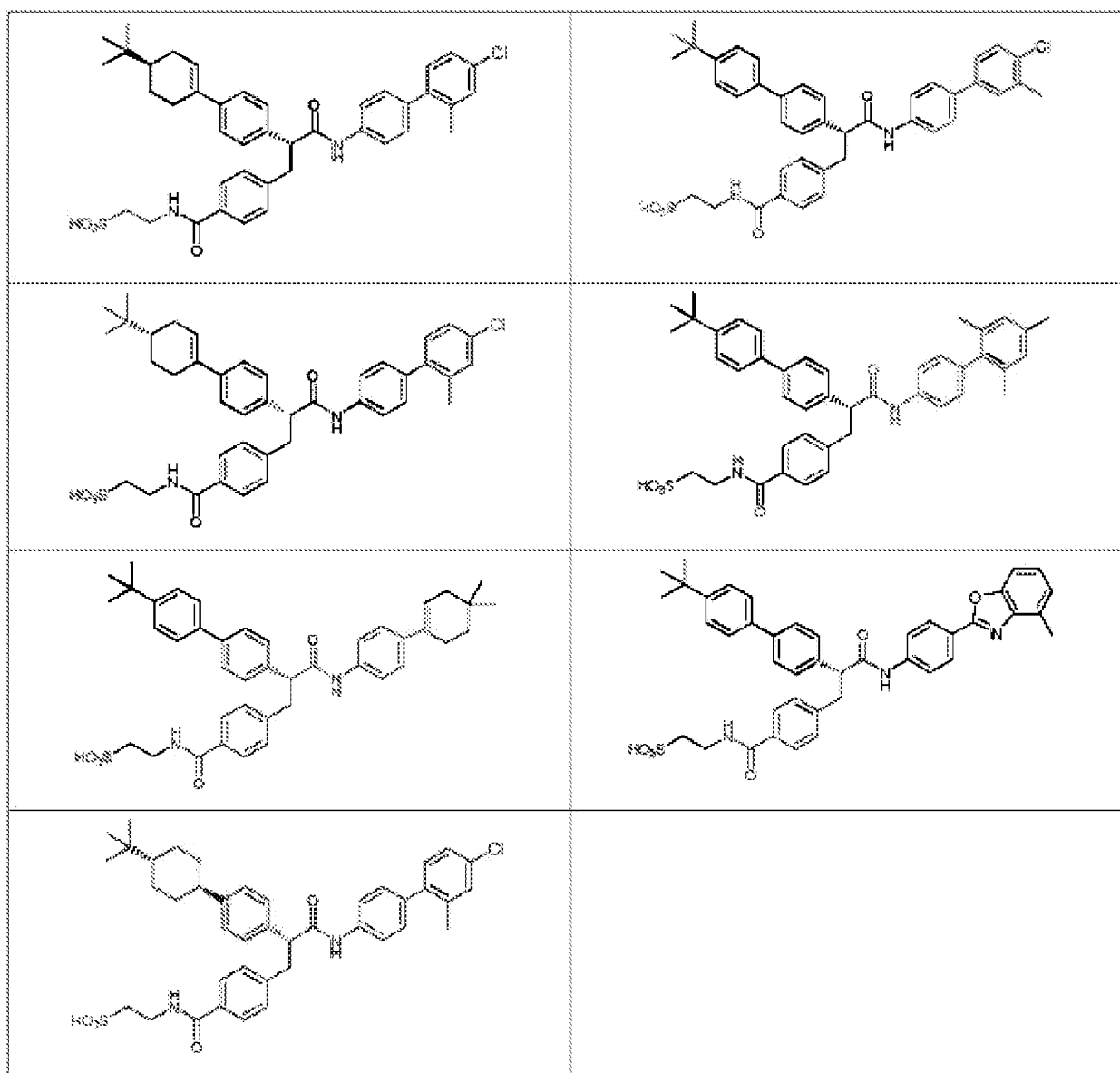
[本発明1093]

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：

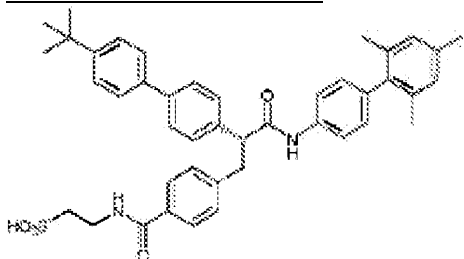




より選択される、本発明1081または1082の方法。

[本発明1095]

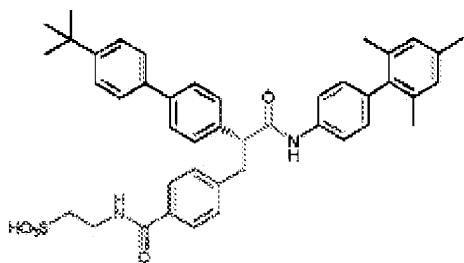
前記化合物が以下：



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：



のナトリウム塩である、本発明1081または1082の方法。

[本発明1097]

修飾 - シクロデキストリンがCaptisol(登録商標)である、本発明1081～1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

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1081～1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

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1081～1097のいずれかの方法。

[本発明1100]

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1081～1097のいずれかの方法。

[本発明1101]

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1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1102]

前記化合物が対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、本発明1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1103]

前記化合物が対象に約2mg～約480mgの量で投与される、本発明1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1104]

前記化合物が対象に約10mg～約120mgの量で投与される、本発明1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1105]

前記化合物が対象に約20mg～約60mgの量で投与される、本発明1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1106]

前記化合物が対象に約40mgの量で投与される、本発明1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1107]

前記化合物が対象に40mgの量で投与される、本発明1081～1100のいずれかの方法。

[本発明1108]

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

[本発明1109]

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

[本発明1110]

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

[本発明1111]

前記組み合わせが対象に1日複数回投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1112]

前記組み合わせが対象に1日2回投与される、本発明1081～1107のいずれかの方法。

[本発明1113]

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と一緒に投与される、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]

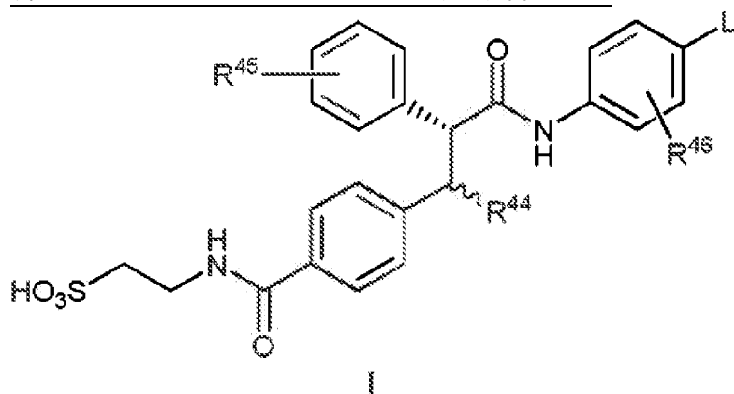
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1081～1118のいずれかの方法。

[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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} 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} -ビスシクロアルケニル、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、 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；

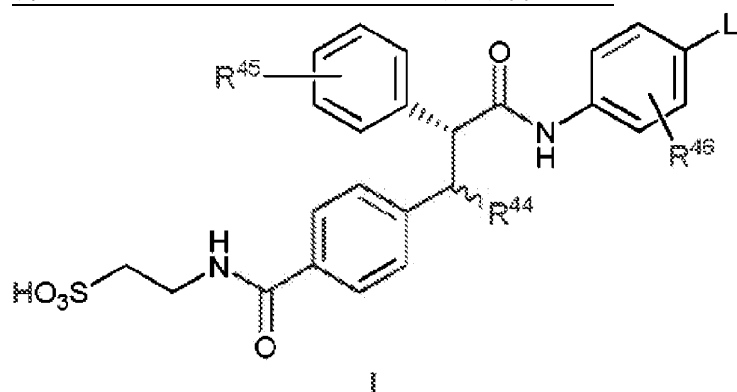
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{4-8} -シクロアルケニル、または C_{4-8} -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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]

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、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、 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]

R^{44} がHまたは CH_3 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]

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1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1128]

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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1129]

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1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1130]

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-、ビスシクロアルケニル-、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]

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、(1*R*,4*S*)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1*R*,4*R*)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[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]

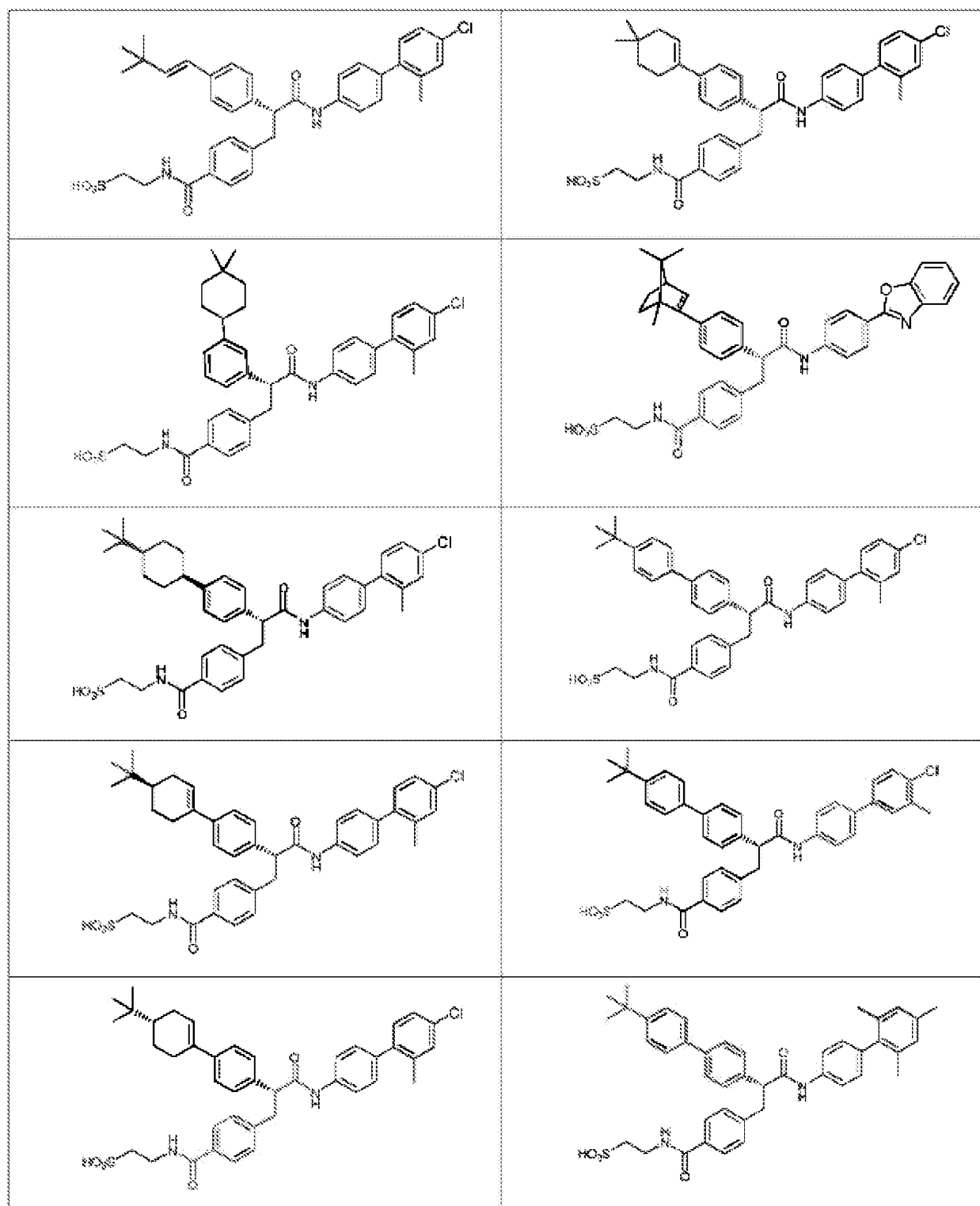
R^{45} が*trans*-*t*-ブチルビニル、*cis*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、*trans*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1*R*,4*R*)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-*t*-ブチルフェニルである、本発明1121または1122の使用のための化合物。

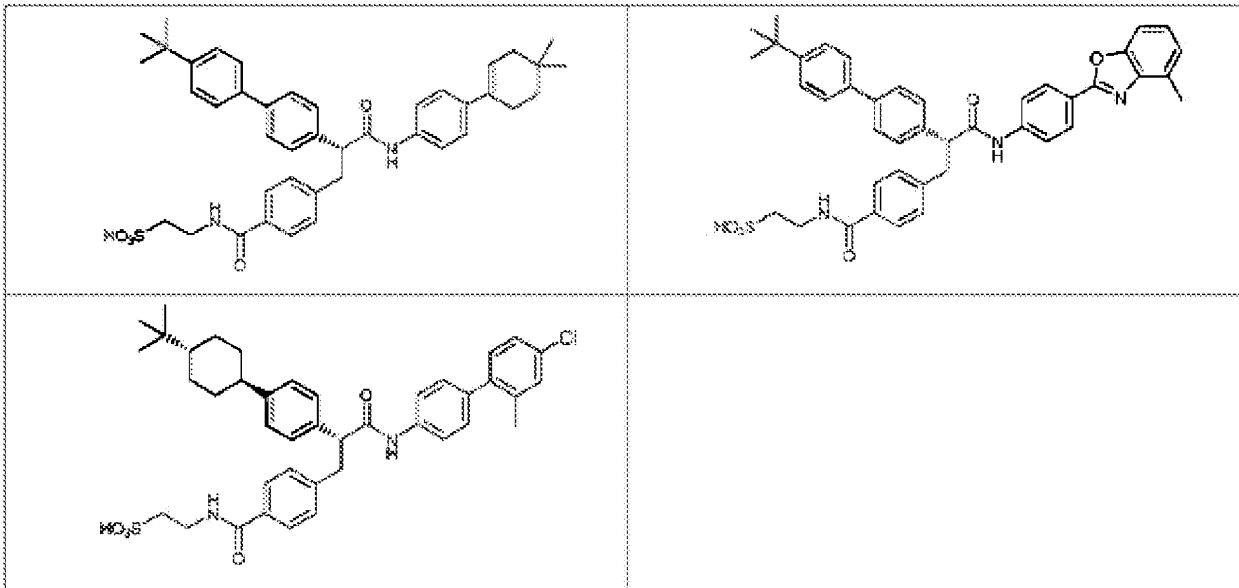
[本発明1133]

R^{46} がHまたは CH_3 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：

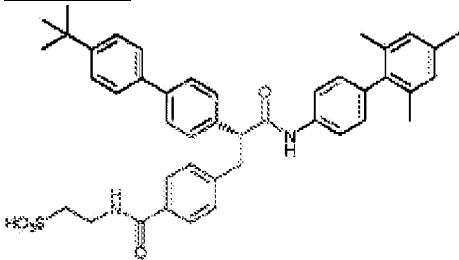




より選択される、本発明1121または1122の使用のための化合物。

[本発明1135]

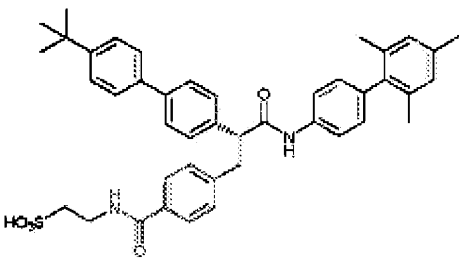
以下：



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と一緒に投与される、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。

[本発明1159]

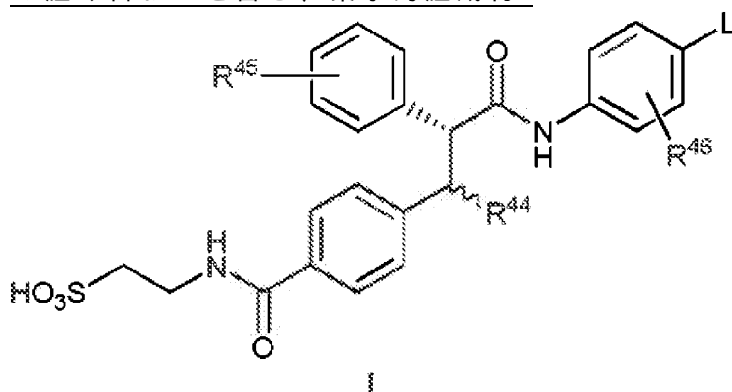
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1121～1158のいずれかの使用のための化合物。

[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、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、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く；

R^{46} はH、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を表す。

[本発明1162]

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 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、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、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、 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く；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、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、 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-ビスシクロアルケニル、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-、ビスシクロアルケニル-、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-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[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]

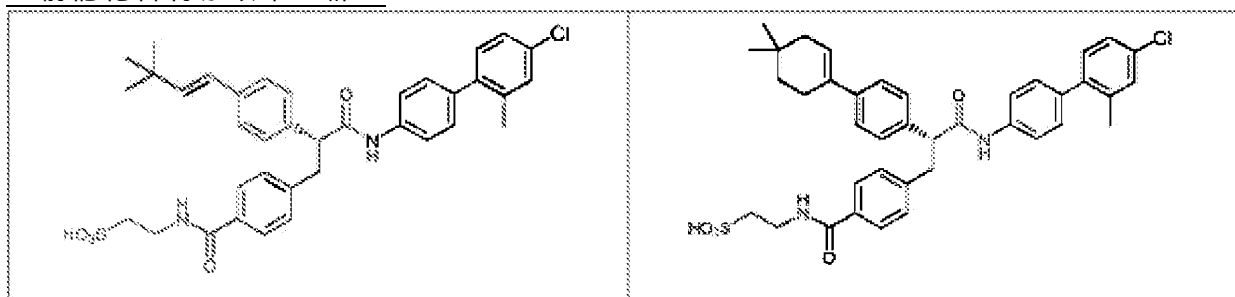
R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、本発明1161の薬学的組成物。

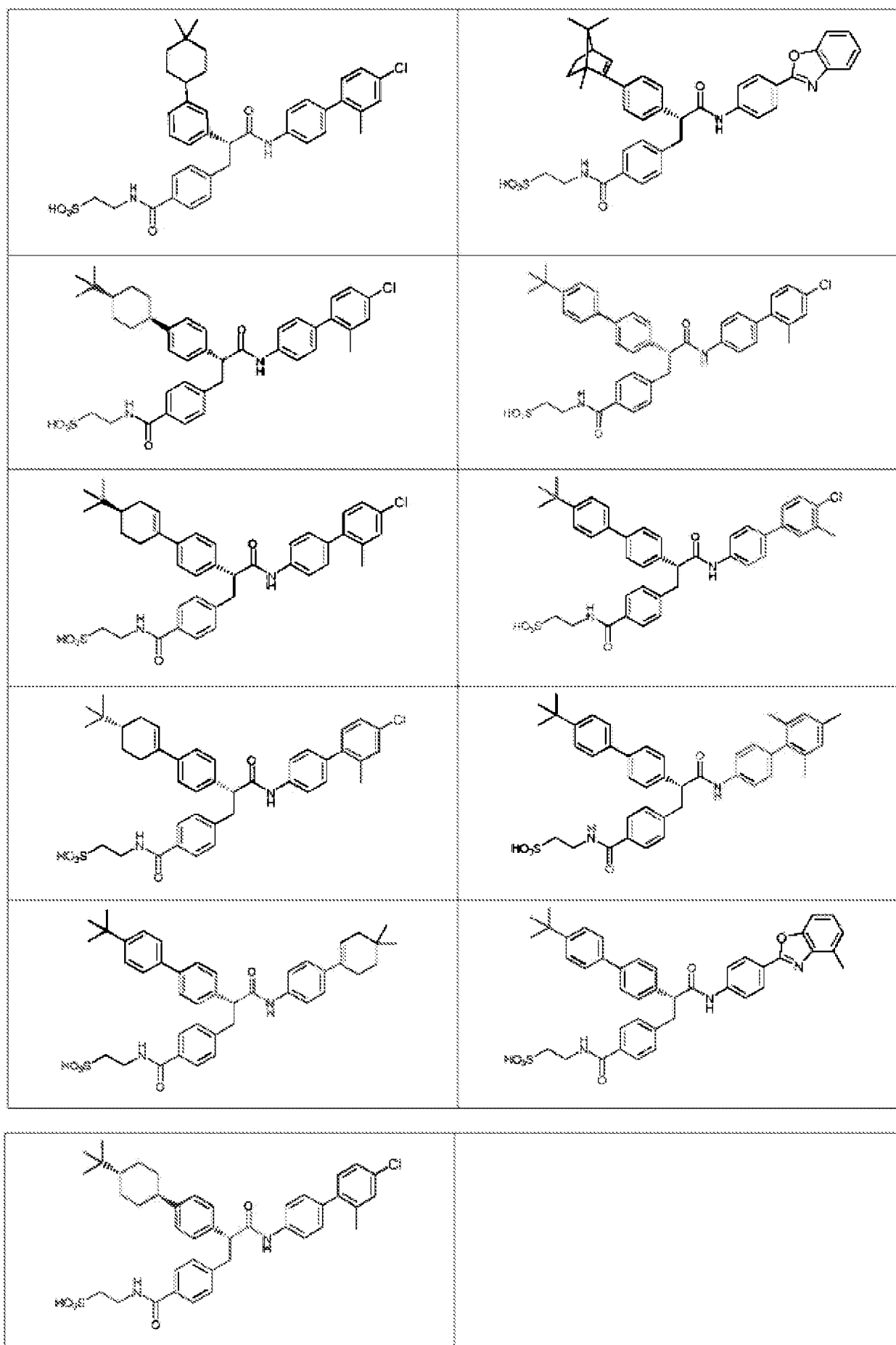
[本発明1172]

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：

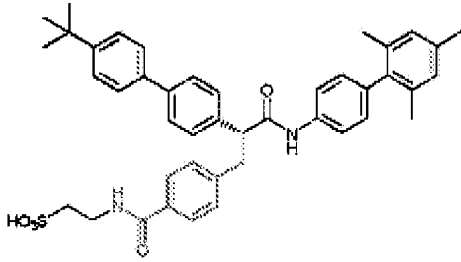




より選択される、本発明1161の薬学的組成物。

[本発明1174]

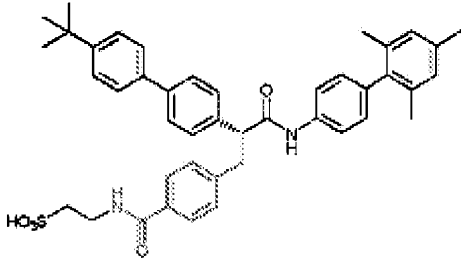
前記化合物が以下：



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1176]

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。

[本発明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1180]

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。

[本発明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。

[本発明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。

[本発明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。

[本発明1185]

前記化合物が約40mgの量である、本発明1161～1176の薬学的組成物。