

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6377620号  
(P6377620)

(45) 発行日 平成30年8月22日(2018.8.22)

(24) 登録日 平成30年8月3日(2018.8.3)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07F</b>	<b>5/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C07F 5/02 C SP B
<b>A61K</b>	<b>33/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 33/22
<b>A61P</b>	<b>3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 3/10
<b>A61P</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/16
<b>A61P</b>	<b>15/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 15/00

請求項の数 6 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-537790 (P2015-537790)
(86) (22) 出願日	平成25年10月16日(2013.10.16)
(65) 公表番号	特表2015-536324 (P2015-536324A)
(43) 公表日	平成27年12月21日(2015.12.21)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/065227
(87) 国際公開番号	W02014/062794
(87) 国際公開日	平成26年4月24日(2014.4.24)
審査請求日	平成28年10月14日(2016.10.14)
(31) 優先権主張番号	61/714,899
(32) 優先日	平成24年10月17日(2012.10.17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	513004571 ボード オブ スーパーバイザーズ オブ ルイジアナ ステート ユニバーシティ — アンド アグリカルチュラル アンド メカニカル カレッジ アメリカ合衆国 ルイジアナ 70808 — 4124 バトン ルージュ, ビー10 35, パーキンス ロード 6400, ペ ニントン バイオメディカル リサーチ センター
(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

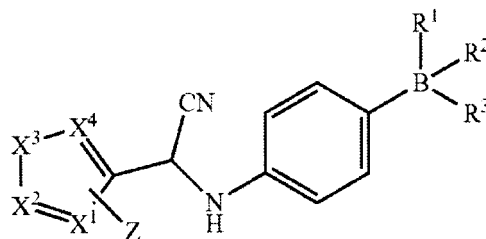
(54) 【発明の名称】 グルコース取り込みを改善するための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式IIの構造:

【化1】



II

(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、独立して、ヒドロキシ、アルコキシおよびハロからなる群より選択され、かつ $R^3$ は、非存在(null)、ヒドロキシ、アルコキシおよびハロからなる群より選択されるか、または

$R^1$ および $R^2$ は、ホウ素原子と一緒にあって、環状ボロン酸エステルを形成し、かつ $R^3$ は非

存在であり、

ここで、ホウ素に対して4つの結合が存在する場合、ホウ素は、負の形式電荷を有し、構造はさらに、カリウムおよびナトリウムからなる群より選択される対カチオンを含み、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ における環原子は、独立して、O、CおよびNからなる群より選択され、ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ の2つ以下は、OまたはNであり；

Zは、非存在、アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびハロゲンからなる群より選択され、それらのいずれかは、任意に置換されてもよく、基Zに結合しない $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ における任意の炭素原子は、水素に結合している)

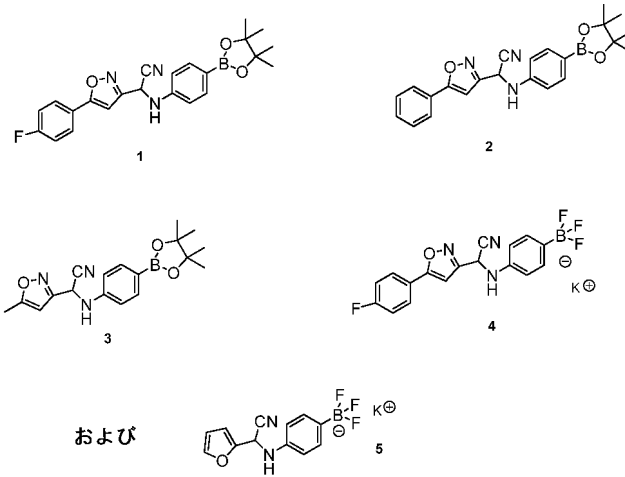
により表される化合物、その薬学的に許容され得る塩、および/またはそれらの溶媒和物。

10

【請求項2】

該構造が、

【化2】



20

からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項3】

請求項1または2記載の化合物および薬学的に許容され得るピヒクルを含む、医薬組成物。

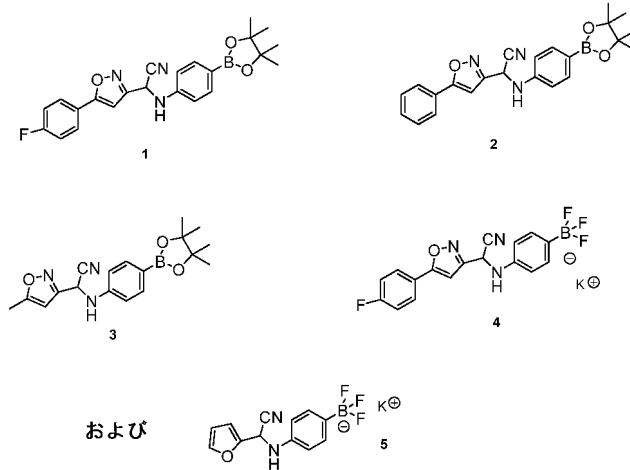
【請求項4】

疾患を治療するための請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

該化合物が、

## 【化3】



10

およびそれらの薬学的に許容され得る塩および/または溶媒和物からなる群より選択される、請求項4記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

該疾患が、高血糖、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、糖尿病前症、1型糖尿病、2型糖尿病、肝臓脂肪症、NAFLD、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、および肝臓機能不全(例えば、脂肪肝および/またはインスリン抵抗性を特徴とする肝臓機能不全)、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項4または5記載の医薬組成物。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願

本願は、2012年10月17日に出願された米国特許出願第61/714,899号の利益を主張し、その全教示は、本明細書において、参照により援用される。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

肥満の流行は変わらないままであるので、ここ数年、感染性肥満(infectobesity)、感染源の肥満は、ますます注目を集めつつある(Rossner S., *Lakartidningen*. 102(24-25): 1896-8 (2005); Astrup A., et al., *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 22(4):375-6 (1998); Powledge TM., *Lancet Infect Dis.*, 4(10):599 (2004))。多くの要因が肥満の原因に寄与しているが、一部の肥満(a subset of obesity)は、感染により引き起こされ得る。過去20年において、10種類の肥満促進病原体(obesity-promoting pathogen)が報告されている(Dhurandhar NV, et al., *Genetics and Hormones*, 20(3): 33-39 (2004))。第1のヒトウイルスである36型アデノウイルス(Ad-36)は、実験的に感染させた動物において肥満を引き起こすことが報告され(Dhurandhar NV, et al., *Int J Obesity*, 24: 989-996 (2000); Dhurandhar NV, et al., *Int J Obesity*, 25:990-996 (2001); Dhurandhar NV, et al., *J Nutrition*, 132:3155-3160 (2002))、ヒトの肥満との関連が示された(Atkinson RL, et al., *International Journal of Obesity*, 29:281-286 (2005))。インビトロ実験により、ラット脂肪前駆細胞(preadipocyte)(3T3-L1)およびヒト脂肪前駆細胞のAd-36感染が、該細胞の増殖および分化を促進することが示された(Vangipuram SD, et al., *Obesity Research*, 12:770-777 (2004))。

40

## 【0003】

Ad-36は、脂肪前駆細胞(前脂肪細胞(pre-fat cell))を刺激して、脂肪細胞(adipocyte)

50

(脂肪細胞(fat cell))へと分化させ、脂肪細胞の数および該細胞の脂質含有量を増加させる(同上)。Ad-36は、メチルイソブチルキサンチン、デキサメタゾンおよびインスリンのカクテル(MDI)などの従来の分化誘導因子の非存在下においても、脂肪前駆細胞の分化を誘導し得る。該ウイルスの同様の効果がヒト脂肪由来幹細胞において観察されている(同上)。Ad-36に感染したラットは、より多くの肥満症を示したが、逆説的に、感染の7か月後により低いインスリン抵抗性を示した(Pasarica M, et al., *Obesity Research*, 12 (supplement):A122 (2004))。さらに、未感染ラット由来の脂肪細胞は、Ad-36に感染させた場合にグルコース取り込みの増加を示し、より高いインスリン感受性を示す(Dhurandhar NV, et al., *Obesity Research*, 11:A38 (2003))。

#### 【 0 0 0 4 】

インスリン感受性の増加に必要な因子としては、より多くの数の脂肪前駆細胞およびその分化、ならびにcAMPおよびインスリンシグナル伝達経路酵素(例えば、ホスホチジル(phosphotidyl)イノシトール-3キナーゼ(PI3KまたはPI3キナーゼ))の活性化が挙げられる。脂肪前駆細胞の分化は順番に、PI3キナーゼおよびcAMPシグナル伝達経路の活性化により調節される(Hansen JB, et al., *J Biol Chem.* 276(5):3175-82 (2001); Reusch JE, et al., *Mol Cell Biol.* 20(3):1008-20 (2000); Chiou GY, et al., *J Cell Biochem.* 94(3):627-34 (2005); Cornelius P, et al., *J Cell Physiol.* 146(2):298-308 (1991); Burgering BM, et al., *Nature* 376(6541):599-602 (1995); Magun R, et al., *Endocrinology* 137(8):3590-3 (1996))。Ad-36は、脂肪前駆細胞の複製、分化した脂肪細胞の数およびPI3キナーゼ経路を高めることが示されている(Pasarica M, et al., *FASEB J* 19(4):A70 (2005))。

#### 【 0 0 0 5 】

肝臓は、脂肪代謝において目立った役割を有し、通常、「正常レベル」までのみであるが脂質(脂肪)を蓄積する。肝細胞中の過剰な脂質の蓄積は、代謝的に有害であり、酸化の低下またはリポ蛋白の分泌の低下などの種々の肝機能障害により生じ得る、肝臓脂肪症を引き起こす。肝臓の多くの機能のうちのもう1つは、グルコースを血液循環(circulation)中に放出することである。健常個体においては、肝臓細胞は、血糖レベルを調節するためにグルコースを規則的に放出する。対照的に、糖尿病を有する個体においては、肝臓細胞は、グルコースを制御できずに放出し、血糖レベルが上昇する。そのため、肝臓細胞(肝細胞)からのグルコースの放出を低減することは、糖尿病の制御に非常に有効であり得る。

#### 【 0 0 0 6 】

肝臓中の過剰な脂質蓄積は、インスリンが、血糖を低下させる有効性の減少を有する状態であるインスリン抵抗性に寄与し、そのため不十分な血糖制御(glycemic control)に寄与し得る。脂肪組織(fat tissue)(脂肪組織(adipose tissue))により分泌されるタンパク質であるアディポネクチンは、多くの様式でインスリン感受性を改善させる。アディポネクチンは、肝臓中でアディポネクチン受容体AdipoR1およびAdipoR2を介して作用し、AMPK経路およびPPAR 経路を活性化させ(Heiker, J.T. et al. *Biol. Chem.* 391:1005-1018 (2010))、全身および肝臓のインスリン抵抗性を低下させ、肝臓炎症および線維症を低減させる(Heiker et al.)。アディポネクチン「ロックアウト」マウスモデルまたは過剰発現マウスモデルにより示されるように、アディポネクチンは、肝臓脂質含有量の強力な決定因子である(Nawrocki, A.R. et al. *J. Biol. Chem.* 281:2654-2660 (2006); Kim, J Y et al. *J. Clin. Invest.* 117:2621-2637 (2007))。アディポネクチンは、AMPK媒介性肝臓脂質酸化のアップレギュレートにより肝臓脂肪症を低下させると考えられる(Xu, A. et al. *J. Clin. Invest.* 112:91-100 (2003))。

#### 【 0 0 0 7 】

非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)は、米国において、成人の20%までが患い(affect)、肝臓における脂肪の過剰な蓄積(肝臓脂肪症)を含む。非アルコール性脂肪肝疾患は、しばしば肥満およびインスリン抵抗性に関連する(Fabbrini, E. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106:15430-15435 (2009); Deivanayagam, S. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 88:25

10

20

30

40

50

7-262 (2008))。NAFLDの罹患率は、2型糖尿病または肥満を有する成人において約70~80%であり(Targher, G. et al. *Diabetes Care* 30:1212-1218 (2007); Bellentani, S. et al. *Dig. Dis.*; 28:155-161 (2010); Parekh, S. et al. *Gastroenterology* 132:2191-2207 (2007))、全ての子供で3~10%であり、肥満の子供で40~70%までである(Bellentani et al.)。NAFLDは、より多い全死亡率および肝臓関連死亡率に関連する(Adams, L.A. et al. *Gastroenterology*; 129:113-121 (2005); Ekstedt, M. et al. *Hepatology* 44:865-873 (2006))。脂肪症に加えて、炎症および線維症が発症し得、NAFLDは、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝臓不全および肝細胞癌に進行し得る。脂肪症は潜在的に可逆的であるが、一旦NASHまで進行すると、確立された治療はなく、少数の利用可能な薬物療法に限られた成功を示す(Gupta A.K. et al. *J Diabetes Complications* 2009; Sanyal A .J. et al. *N Engl J Med* (2010) 362:1675-1685)。そのため、適切な時期の肝臓脂肪症の予防および/または治療が重要である。しかしながら、NAFLDについてさえ、薬物治療は最低限の成功しか有しておらず(Duvnjak M., et al. *J Physiol Pharmacol* (2009) 60 Suppl 7:57-66)、食事の脂肪摂取および肥満を低減することが、治療の中心である(Mishra P. et al. *Curr Drug Discov Technol* (2007) 4:133-140)。明確な健康の利益にかかわらず、食事または肥満の持続的な改善を達成するための生活習慣の変更のコンプライアンスは、一般の人にとって困難であることが明らかになっている。

#### 【 0 0 0 8 】

過剰な肥満症または高脂肪(HF)食はNAFLDの危険因子であるが、アデノウイルス36(Ad36)は、HF食を続けて内臓脂肪(visceral adiposity)または皮下脂肪(subcutaneous adiposity)が低下することがないにも関わらず、マウスにおいて肝臓脂肪症を低減させる。Ad36は、HF食誘導性肝臓脂肪症を低減するために、脂肪組織の代謝の質を質的に作り変えると思われる。Ad36による脂肪組織の代謝の質のこの変化は、脂肪酸の取り込みの増加および脂肪酸の放出の低下ならびにアディポネクチン分泌の増加を含む(Rogers, P.M. et al. *Diabetes* (2008) 57:2321-2331; Pasarica M. et al. *Stem Cells* 2008 26:969-978)。チアゾリジンジオン(TZD)類の薬物も、脂肪組織の代謝の質を改善し、アディポネクチンをアップレギュレートし、肝臓脂肪症を改善し得る(Nawrocki, A.R. et al. *J Biol Chem* (2006) 281:2654-2660; Lutchman G. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2006) 4:1048-1052; Shen, Z. et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2010) 298:G364-374)。しかしながら、TZDの重大な副作用が報告されている(Habib, Z.A. et al. *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95:592-600; Ramos-Nino, M.E. et al. *BMC Med* (2007); 5:17; Lipscombe, L.L. et al. *JAMA* (2007) 298; 2634-2643)。

#### 【 0 0 0 9 】

Ad36は、動物において病的状態または意図されない死亡状態を引き起こさない。また、Ad36は、特にHF食の存在下で、TZDの作用を超える明確な利点を有すると思われる。TZDとは異なり、Ad36は、HF食を与えられたマウスにおいて肥満症を増大させない(Fernandes-Santos, C. et al. *Pancreas* (2009) 38:e80-86; Fernandes-Santos, C. et al. *Nutrition* (2009) 25:818-827)。HF食の存在下で、TZDは、血糖コントロールを改善し得るが、同時に、肝臓を含む種々の器官における脂質貯蔵を促進させる(Fernandes-Santos, C. et al. *Pancreas* (2009) 38:e80-86; Todd, M.K et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2007) 292:E485-493; Kuda, O et al. *J Physiol Pharmacol* (2009) 60:135-140)。このことおよび他の副作用は、TZDの臨床的な有用性を制限する。

#### 【 0 0 1 0 】

有益な目的のためにウイルスの特定の性質を利用すること、例えばバクテリオファージウイルスの殺菌性(Hanlon, G.W. *Int J Antimicrob Agents* (2007) 30:118-128)、変異体アデノウイルスの腫瘍崩壊性の能力(Bischoff, J.R. et al. *Science* (1996) 274:373-376)の使用、または癌の治療のための単純疱疹ウイルスおよびいくつかの他のウイルスの単独の使用(Crompton, A.M et al. *Curr Cancer Drug Targets* (2007) 7:133-139)もしくは種々の相乗作用性薬物との併用(Pan, Q. et al. *Mol Cell Biochem* (2007, 304 (1-2):315-323); Libertini, S. et al. *Endocrinology* 2007, 148(11):5186-5194)は、ここ数年

10

20

30

40

50



つR<sup>3</sup>は非存在である。これらの好ましい化合物において、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>を含む5員環は、イソオキサゾリルまたはフラニルであり得、Zは非存在、低級アルキルまたはフェニルであり、ここで低級アルキルおよびフェニルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシまたはそれらの組み合わせで置換されていてもよい。

【0015】

いくつかの局面において、本明細書に開示される態様は、高血糖、インスリン抵抗性、糖尿病前症、1型糖尿病、2型糖尿病、アルツハイマー病、肝臓脂肪症、NAFLD、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝臓機能不全(例えば、脂肪肝および/またはインスリン抵抗性を特徴とする肝臓機能不全)およびそれらの組み合わせからなる群より選択される疾患を治療する方法に関し、該方法は、該治療を必要とする被験体に、任意に薬学的に許容され得るビヒクルと共に、式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩、および/またはそれらの溶媒和物の治療有効量を投与する工程を含む。

10

【0016】

いくつかの局面において、本明細書に開示される態様は、高血糖、インスリン抵抗性、糖尿病前症、1型糖尿病、2型糖尿病、アルツハイマー病、肝臓脂肪症、NAFLD、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝臓機能不全(例えば、脂肪肝および/またはインスリン抵抗性を特徴とする肝臓機能不全)およびそれらの組み合わせからなる群より選択される疾患を治療する方法に関し、該方法は、該治療の必要がある被験体に、任意に薬学的に許容され得るビヒクルと共に、式IIの化合物、その薬学的に許容され得る塩、および/またはそれらの溶媒和物の治療有効量を投与する工程を含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、例示的な化合物1~5全てが、3T3-L1細胞における基礎(basal)グルコース取り込みを増加させたことを示すグラフである。

【図2】図2は、例示的な化合物1~5が、基礎グルコース取り込みおよびインスリン刺激性グルコース取り込みを増加させたことを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

本発明の開示は、部分的に、グルコース取り込みを改善させ、好ましくは実質的に肥満症を増加させない(例えば、肥満症の5%未満の増加)化合物、該化合物を含む医薬組成物、および該化合物または医薬組成物を投与することにより本明細書に開示される疾患を治療する方法に関する。

30

【0019】

Ad36は、動物において血糖制御を改善し、肝臓脂肪を低減することが示されている。これらの利益にかかわらず、Ad36感染を使用して、ヒトにおける糖尿病を改善することは実用的でない。Ad36アデノウイルスのE4orf1タンパク質は、Ad36誘導性の細胞のグルコース取り込みの増加に必要かつ十分であることが指摘されている。Ad-36 E4 orf 1タンパク質は、インスリン感受性を増加させ、脂肪前駆細胞分化を促進することが示されている。このタンパク質は、インスリン感受性を増加して、糖尿病を改善するために使用し得る。E4orf1は分泌性タンパク質ではないので、送達システムを介して細胞に送達することが必要である。(W02007/064836およびW02012/006512参照、それらの全体において本明細書中に援用される)。本明細書に開示されるように、E4orf1の所望の活性を模倣し得る化学アナログが開発されており、インスリン感受性を増加させ、糖尿病を改善するために使用し得る。

40

【0020】

本明細書に開示される態様によると、E4orf1は、式IおよびIIの化合物を設計するための鋳型として使用された。使用されたアプローチは、E4orf1タンパク質の作用を模倣する低分子を開発することであった。式IおよびIIの化合物は、E4orf1の細胞性作用、その分子パートナー、およびE4orf1の作用に関連する種々の細胞シグナル伝達経路に基づいて、

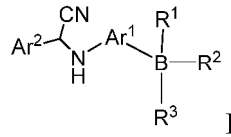
50

E4orf1タンパク質の低分子代用物として設計された。

【0021】

一局面において、該化合物は、一般式I：

【化3】



の化合物、その薬学的に許容され得る塩、および/またはそれらの溶媒和物であり、  
式中、Ar<sup>1</sup>は、6員のアリールおよび6員のヘテロアリール、ここで、それぞれは任意に置換される、からなる群より選択され、Ar<sup>2</sup>は、5員のアリールおよび5員のヘテロアリール、ここで、それぞれは任意に置換される、からなる群より選択され；

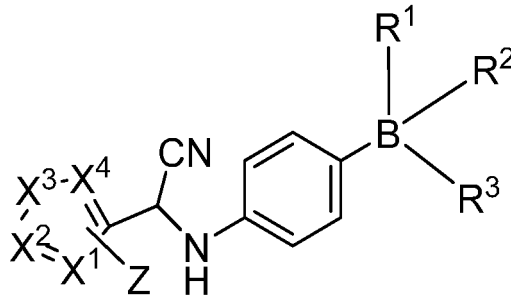
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立してヒドロキシ、アルコキシおよび八口からなる群より選択され、かつR<sup>3</sup>は、非存在、ヒドロキシ、アルコキシおよび八口からなる群より選択されるか、または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、ホウ素原子と一緒にあって、環状ボロン酸エステルを形成し、かつR<sup>3</sup>は非存在である。ホウ素に対して4つの結合が存在する(すなわち、R<sup>3</sup>が非存在ではない)場合、ホウ素は負の形式電荷を有し、該構造はさらに、カリウム、ナトリウム、水銀またはリチウムなどの対カチオンを含む。

【0022】

他の局面において、該化合物は、一般式II：

【化4】



II

の化合物、その薬学的に許容され得る塩、および/またはそれらの溶媒和物であり、  
式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、式Iにおいて規定されるとおりであり；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>での環原子は、独立して、O、CおよびNからなる群より選択され、ただし、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>の2つ以下は、OまたはNであり；

Zは、非存在、アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびハロゲンからなる群より選択され、それらのいずれかは任意に置換されてもよい。基Zに結合しないX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>での任意の炭素原子は、水素に結合することが当業者には理解されよう。

【0023】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、該用語が修飾する数値を形容することを意図し、かかる値を誤差の範囲内の変数として表す。データのチャートまたは表に示される平均値に対して標準偏差などの特定の誤差の範囲が記載されない場合、用語「約」は、有意数字を考慮して、記載された値を包含する範囲およびある数字まで切り上げまたは切り下げすることにより含まれる範囲を同様に意味すると理解されるべきである。

【0024】

本明細書で使用される化学的な用語は、当業者に理解されるようなそれらの通常の意味を有することを意図するが、以下の用語は、案内のために提供される。

【0025】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、単独または組み合わせて、1~20個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖のアルキル基のことをいう。特定の態様において、アルキル基は、1~10個の炭素原子を含み得る。さらなる態様において、アルキル基は、1~6個の炭素原子を含み得る。本明細書に規定されるように、アルキル基は、任意に置換されてもよい。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソ-アミル、ヘキシル、オクチル、ノニル等が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「アルキレン」は、単独または組み合わせて、メチレン(--CH<sub>2</sub>--)などの、2つ以上の位置で結合した直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素由来の飽和脂肪族基のことをいう。他に特定されなければ、用語「アルキル」は、「アルキレン」基を含み得る。

10

## 【0026】

本明細書で使用される場合、用語「アリアル」は、単独または組み合わせて、1、2または3個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、ここでかかる多環式環系は、互いに縮合する。用語「アリアル」は、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントリルなどの芳香族基を含む。

## 【0027】

本明細書で使用される場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、単独または組み合わせて、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のことをいう。

## 【0028】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリアル」は、単独または組み合わせて、3~7員の不飽和単環複素環または縮合した単環式、二環式もしくは三環式の環系のことをいい、ここで縮合環の少なくとも1つは、芳香族であり、O、SおよびNからなる群より選択される少なくとも1つの原子を含む。特定の態様において、ヘテロアリアルは、5~7個の炭素原子を含み得る。該用語はまた、縮合多環式基を含み、ここで、複素環式環はアリアル環と縮合するか、ヘテロアリアル環は他のヘテロアリアル環と縮合するか、ヘテロアリアル環はヘテロシクロアルキル環と縮合するか、またはヘテロアリアル環はシクロアルキル環と縮合する。ヘテロアリアル基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル等が挙げられる。例示的な三環式複素環式基としては、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。特定の態様において、ヘテロアリアル基は、合計2個のヘテロ原子を有するものに限定され得、ヘテロ原子はOおよびNから選択される。

20

30

40

## 【0029】

本明細書で使用される場合、用語「低級」は、単独または組み合わせて、具体的に規定されない場合は、1~6個の炭素原子を含むものを意味する。

## 【0030】

本明細書における任意の定義は、任意の他の定義と組み合わせて、複合的な構造基を説明するように使用され得る。慣習により、任意のかかる定義のトレーリング元素(trailing element)は、親部分に結合するものである。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に結合するアルキル基を表し、用語アルコキシアルキルは、アルキル基を介して親分子に結合するアルコキシ基を表す。

## 【0031】

50

基が「非存在(null)」であると定義される場合は、該基が存在しないことを意味する。

【0032】

用語「任意に置換される」は、先行する基が置換または非置換であり得ることを意味する。置換される場合は、「任意に置換される」基の置換基としては、限定されることなく、以下の基：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級パーハロアルキル、低級パーハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリーロキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級パーハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、 $N_3$ 、SH、 $SCH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $CO_2H$ 、ピリジニル、チオフェン、フラニル、低級カルバメート、ハロフェニル、ヒドロキシフェニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルおよび低級ウレア、または単独もしくは組み合わせて特定の指定された基の組から独立して選択される1つ以上の置換基が挙げられ得る。2つの置換基が一緒に結合して、0~3個のヘテロ原子で構成される縮合した5-、6-または7員の炭素環式または複素環式環を形成し得、例えばメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成する。任意に置換された基は、非置換であり得るか(例えば、 $--CH_2CH_3$ )、完全に置換され得るか(例えば、 $--CF_2CF_3$ )、一置換であり得るか(例えば、 $--CH_2CH_2F$ )、または完全に置換されるものと一置換のものとの中間のいずれかのレベルで置換され得る(例えば、 $--CH_2CF_3$ )。置換基に関しての形容なしで置換基が記載される場合、置換された形態と非置換の形態の両方が包含される。置換基が「置換される」と形容される場合、置換された形態が具体的に意図される。さらに、必要に応じて、特定の部分に対する任意の置換基の異なる組が定義され得、これらの場合、定義されるように、任意の置換基は、しばしば、句「任意に置換される」の直後にくる。

【0033】

本明細書に開示される化合物には不斉中心が存在する。例えば、式IおよびIIにおいて、アミノニトリル中心は、不斉炭素(stereogenic carbon)、すなわち、4個の異なる置換基を有する炭素を含む。これらの中心は、キラル炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて、記号「R」または「S」により指定され得る。本発明は、全ての立体化学異性体形態、例えばジアステレオマー形態、エナンチオマー形態およびエピ異性体形態、ならびにd-異性体およびl-異性体、ならびにそれらの混合物を包含することが理解されるべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の開始物質から合成により調製され得るか、あるいはエナンチオマー体の混合物の調製後にジアステレオマーの混合物への変換などの分離を行い、その後分離もしくは再結晶化、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離、または当該技術分野で公知の任意の他の適切な方法により調製され得る。特定の立体化学の開始化合物は、市販されるか、または当該技術分野で公知の技術により作製および分解され得る。さらに、化合物は、互変異性体として存在し得、全ての互変異性の異性体が、本発明により提供される。さらに、本明細書に開示される化合物は、非溶媒和(unsolvated)形態、ならびに水、エタノール等の薬学的に許容され得る溶媒との溶媒和形態で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「疾患」は、用語「障害」および「状態」(医学的状态)と一般的に同義であることを意図し、交換可能に使用され、それらは全て、例えばヒトもしくは動物である被験体の異常な状態、または正常な機能を害するその一部の1つの異常な状態を反映し、該用語は、典型的に、兆候および症状を特徴づけることにより表され、ヒトまたは動物に生命の存続時間または生活の質の低下を引き起こす。

【0035】

10

20

30

40

50

用語「併用療法」は、治療的状态または本明細書に記載される障害を治療するための、2つ以上の治療剤の投与を意味する。かかる投与は、有効成分の固定比を有する単一カプセル中、またはそれぞれの有効成分について複数の別々のカプセル中などの実質的に同時の様式でのこれらの治療剤の共投与を包含する。また、かかる投与は、連続様式でのそれぞれの型の治療剤の使用も包含する。いずれの場合においても、治療養生法は、本明細書に記載の状態または障害の治療において、薬物組み合わせの有益な効果をもたらす。

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「阻害」(および拡張して「阻害剤」)は、中性の拮抗作用、反作用、競合的阻害および非競合的阻害(例えばアロステリック阻害)を含む、機能的タンパク質(例えば、酵素、キナーゼ、受容体、チャネルなど)阻害の全ての形態を包含する。阻害は、以下に規定される $IC_{50}$ によって表され得る。

10

【0037】

用語「治療的に許容され得る」は、過度な毒性、刺激およびアレルギー性応答なく、患者の組織と接触した使用に適切であり、妥当な利益/リスク比に釣り合い、かつ意図する使用に効果的な化合物(または塩、プロドラッグ、互変異性体、両イオン性形態など)のことをいう。

【0038】

本明細書で使用される場合、被験体の「治療」についての言及は、予防を含むことを意図する。

【0039】

20

用語「被験体」は、ヒトを含む全ての動物を意味する。被験体の例としては、限定されないが、ヒト、ウシ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタおよびウサギが挙げられる。いくつかの態様において、被験体はヒトである。

【0040】

用語「プロドラッグ」は、インビボでより活性になる化合物をいう。本明細書に開示される特定の化合物は、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)に記載されるように、プロドラッグとしても存在し得る。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学的变化を起こして化合物を提供する、構造的に修飾された形態の化合物である。さらに、プロドラッグは、体外(ex vivo)環境において、化学的方法または生化学的方法により、化合物へと変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬と共に経皮パッチレザバー中に置かれた場合、ゆっくりと化合物に変換され得る。プロドラッグは、化合物または親薬物よりも投与が容易であり得る。例えば、プロドラッグは、経口投与により生体利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、医薬組成物中で、親薬物よりも改善された溶解性を有し得る。プロドラッグの加水分解切断または酸化活性化に頼るものなど、種々のプロドラッグ誘導体が当該技術分野において知られている。限定されないが、プロドラッグの例は、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後活性実体であるカルボン酸へと代謝により加水分解される化合物である。さらなる例としては、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

30

40

【0041】

本明細書に開示される化合物は、治療的に許容され得る塩として存在し得る。本発明は、酸付加塩などの塩の形態の、上述の化合物を含む。適切な塩は、有機酸および無機酸の両方で形成されたものを含む。かかる酸付加塩は、通常薬学的に許容され得る。しかしながら、薬学的に許容され得ない塩の塩が、当該化合物の調製および精製に有用であり得る。塩基付加塩も形成され得、薬学的に許容され得る。塩の調製および選択のさらに完全な記載については、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)を参照のこと。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「治療的に許容され得る塩」は、水溶性もしくは油溶

50

性、または本明細書に定義されるように分散性であり、かつ治療的に許容され得る、本明細書に開示される化合物の塩または両イオン性形態を表す。塩は、化合物の最終的な単離および精製の間調製され得るか、または遊離塩基の形態の適切な化合物と適切な酸を反応させることにより別々に調製され得る。例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩(camphorate)、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩(isethionate))、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩(pivalate)、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩(p-トシラート)およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書中に開示される化合物中の塩基性基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸塩；デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル(steryl)の塩化物、臭化物およびヨウ化物；ならびにベンジルおよびフェネチルの臭化物で四級化され得る。治療的に許容され得る付加塩を形成するために使用され得る酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。塩はまた、化合物と、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類イオンとの配位により形成され得る。そのため、本発明は、本明細書に開示される化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩等を企図する。

#### 【0043】

塩基付加塩は、カルボキシ基と、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩などの適切な塩基、またはアンモニウムもしくは有機第1級アミン、第2級アミンもしくは第3級アミンを反応させることにより、化合物の最終的な単離および精製の間調製され得る。治療的に許容され得る塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン(ephenamine)およびN,N-ジベンジルエチレンジアミンなどの非毒性の第4級アミンカチオンが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の例示的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンが挙げられる。

#### 【0044】

本明細書に開示される化合物を生化学物質として投与することは可能であり得るが、医薬製剤(または組成物)として投与することも可能である。したがって、本明細書に開示される化合物またはその1つ以上の薬学的に許容され得る塩、エステル、プロドラッグ、アミドまたは溶媒和物の1つ以上と一緒に、1つ以上のその薬学的に許容され得る担体および任意に1つ以上の他の治療成分を含む医薬製剤が本明細書に提供される。担体(1つまたは複数)は、製剤の他の成分と適合性であり、それを受けるものにとって有害ではない。選択される正確な製剤は、選択される投与経路および他の要因に依存する。例えばRemington's Pharmaceutical Sciencesにおいて適切にかつ当該技術分野で理解されるように、周知技術、担体および賦形剤のいずれかを使用してもよい。本明細書に開示される医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、粒状化、ドラジェ作製、すり潰し、乳化、カプセル

10

20

30

40

50

封入、封入(entrapping)または圧縮加工により、当該技術分野で公知の任意の様式で製造され得る。

【0045】

本明細書に開示される化合物は、種々の形式、例えば経口、局所または注射により投与され得る。

【0046】

該製剤としては、経口、非経口(例えば、皮下、皮内、筋内、静脈内、関節内および骨髓内)、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸および局所(例えば、真皮、口内、舌下、眼(ocular)および眼内)の投与に適切なものが挙げられるが、ほとんどの適切な経路は、例えば受容者の状態および障害に依存し得る。該製剤は、単位剤型中に都合よく存在し得、薬学の分野に周知の方法のいずれかにより調製され得る。典型的に、これらの方法は、本明細書に開示される関連化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、アミド、プロドラッグまたは溶媒和物(「有効成分」)を、1つ以上の副成分(accessory ingredient)を構成する担体と共に生じる工程を含む。一般的に、該製剤は、有効成分と、液体担体もしくは微細化された固体担体または両方を、均一かつ密接に会合させ(bringing into association)、次いで必要があれば該生成物を所望の製剤に形作ることにより調製される。

【0047】

経口投与に適切な本明細書に開示される化合物の製剤は、それぞれ所定量の有効成分を含むカプセル剤、カシエ剤もしくは錠剤などの別個の単位として、散剤もしくは粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁剤として、または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として提供され得る。有効成分はまた、丸剤、舐剤またはペーストとして提供され得る。

【0048】

経口的に使用され得る医薬製剤としては、錠剤、カプセル剤(例えば、ゼラチン製のプッシュフィット(push-fit)カプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作製される軟質の密封カプセル剤)等が挙げられる。錠剤は、任意に1つ以上の副成分と共に、圧縮または成形により作製され得る。圧縮された錠剤は、任意に結合剤、不活性希釈剤または滑沢剤、界面活性剤もしくは分散剤と混合された有効成分を、適切な機械中で、例えば散剤または粒剤などの流動形態に圧縮することにより調製され得る。成形された錠剤は、適切な機械中で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉状の化合物の混合物を成形することにより作製され得る。該錠剤は任意に、被覆され得るかまたは切れ目を入れられ(score)得、その中の有効成分の遅延放出または制御放出をもたらすように製剤化され得る。経口投与用の全ての製剤は、かかる投与に適切な投与量であるべきである。プッシュフィットカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意に安定化剤と混合した有効成分を含み得る。軟質カプセル剤中、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁され得る。また、安定化剤が添加されてもよい。糖衣錠のコアには、適切なコーティングが施される。この目的のために、任意に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポール(carbopol)ゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る濃縮糖溶液を使用し得る。異なる組み合わせの活性化合物用量の識別のためまたは特徴付けするために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0049】

カプセル剤および錠剤などの経口医薬組成物における使用のための充填剤または希釈剤の例としては、限定されないが、ラクトース、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、圧縮性の糖、微結晶性セルロース(MCC)、粉状セルロース、トウモロコシデンプン、予めゼラチン化した(pregelatinized)デンプン、デキストレート(dextrate)、デキストラン、デキストリン、デキストロース、マルトデキストリン、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシ

10

20

30

40

50

ウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレンオキサイドなどのポロキサマー、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。使用するラクトースがラクトース一水和物である場合など、充填剤は、複合体化された溶媒分子を有し得る。充填剤PROSOLV(登録商標)(JRS Pharmaから入手可能)の場合など、充填剤は、専売薬品でもあり得る。PROSOLV(登録商標)は専売薬品であり、任意に高密度な98%の微結晶セルロースおよび2%のコロイド状二酸化ケイ素で構成されるケイ素化微結晶セルロースである。微結晶セルロースのケイ素化は、特許された方法でなされ、コロイド状二酸化ケイ素と微結晶セルロースの間に密接な結合を生じる。PROSOLV(登録商標)には粒子径に基づいて異なる等級があり、白色またはほぼ白色で、微細粉末または粒状粉末で、実際には水、アセトン、エタノール、トルエンおよび希釈酸(dilute acid)ならびに水酸化ナトリウムの50g/L溶液に不溶性である。

10

## 【0050】

カプセル剤および錠剤などの経口医薬組成物における使用のための崩壊剤の例としては、限定されないが、ナトリウムデンプングリコレート、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、クロスポビドン(ポリビニルポリピロリドン)、メチルセルロース、微結晶セルロース、粉状セルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、予めゼラチン化されたデンプンおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。

## 【0051】

さらに、混合の際に、賦形剤の均一な配合を確実にするために、滑剤(glidant)および滑沢剤を経口医薬組成物に使用してもよい。滑沢剤の例としては限定されないが、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、水素化植物油、軽鉱物油、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、およびステアリン酸亜鉛が挙げられる。滑剤の例としては限定されないが、二酸化ケイ素( $\text{SiO}_2$ )、タルクトウモロコシデンプン、およびポロキサマーが挙げられる。ポロキサマー(またはLUTROL(登録商標)、BASF Corporationから入手可能)は、A-B-Aブロックコポリマーであり、式中A部は親水性ポリエチレングリコールホモポリマーであり、B部は疎水性ポリプロピレングリコールホモポリマーである。

20

## 【0052】

錠剤結合剤の例としては、限定されないが、アラビアゴム、アルギン酸、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアールガム、水素化植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コポリビドン(copolyvidone)、メチルセルロース、液体グルコース、マルトデキストリン、ポリメタクリレート、ポビドン、予めゼラチン化されたデンプン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、スクロース、トラガカント、およびゼインが挙げられる。

30

## 【0053】

本明細書に開示される化合物は、注射、例えばボーラス注射または連続点滴による非経口投与用に製剤化され得る。注射用製剤は、単位剤型、例えばアンプル、または保存剤を添加した複数投与容器中に提供され得る。該医薬組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中で懸濁剤、溶液または乳剤の形態をとり得、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤(formulatory agent)を含み得る。該医薬組成物は、単位投与容器または複数投与容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアル中に提供され得、使用の直前に滅菌液体担体、例えば食塩水または滅菌発熱原非含有水を添加することのみを必要とする粉末形態または凍結乾燥した(凍結乾燥(lyophilized))状態で保存され得る。即席の注射溶液および懸濁液は、前述の種類の滅菌性の散剤、粒剤および錠剤から調製され得る。

40

## 【0054】

非経口投与用の製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および該製剤を意図する受容者の血液と等張にする溶質を含み得る活性化合物の水性および非水性(油性)の滅菌注射溶液

50

；ならびに懸濁剤および濃化剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。適切な脂質親和性溶媒またはピヒクルは、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。任意に、懸濁液はまた、適切な安定化剤、または高濃縮溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる薬剤を含み得る。

【0055】

上述の医薬組成物に加えて、該化合物はデポ剤としても調製され得る。かかる長期作用製剤は、埋め込み(例えば、皮下または筋内)または筋内注射により投与され得る。したがって、例えば該化合物は、適切な重合性もしくは疎水性の物質(例えば、許容され得る油中の乳剤として)またはイオン交換樹脂により調製され得るか、あるいは控えめに(sparingly)可溶性の誘導体として、例えば控えめに可溶性の塩として調製され得る。

10

【0056】

口内投与または舌下投与のために、医薬組成物は、従来の方法で調製される錠剤、錠剤(lozenges)、トローチ剤またはゲルの形態をとり得る。かかる組成物は、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントなどの香りを付けられた主成分(basis)の中に有効成分を含み得る。

【0057】

本明細書に開示される化合物はまた、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤ベースを含む坐剤または保持浣腸などの直腸組成物中に調製され得る。

20

【0058】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、非全身性投与により、局所投与され得る。これは、化合物が血流には大きくは入らないように、本明細書に開示される化合物を、皮膚または口腔の外側に適用すること、およびかかる化合物を耳、目および鼻に滴下することを含む。対照的に、全身性投与は、経口、静脈内、腹腔内および筋内の投与のことをいう。

【0059】

局所投与に適した医薬組成物としては、皮膚を通過して炎症部位へと貫通するのに適した、ゲル、リニメント剤、ローション、クリーム、軟膏またはペーストなどの液体もしくは半液体の製剤、および目、耳または鼻への投与に適した滴剤が挙げられる。局所投与のための有効成分は、例えば製剤中0.001%~10% w/w(重量あたり)を含み得る。特定の態様において、有効成分は10% w/wだけ含み得る。他の態様において、有効成分は5% w/w未満を含み得る。特定の態様において、有効成分は、2% w/w~5% w/wを含み得る。他の態様において、有効成分は製剤中0.1%~1% w/wを含み得る。

30

【0060】

本発明の局所的な眼用、耳用および鼻腔用の製剤は、有効成分の他に賦形剤を含み得る。かかる製剤に一般的に使用される賦形剤としては、限定されないが、等張化剤、保存剤、キレート剤、緩衝化剤および界面活性剤が挙げられる。他の賦形剤は、可溶化剤、安定化剤、快適さ増加剤、ポリマー、皮膚軟化薬、pH調整剤および/または滑沢剤を含む。本発明の製剤には、水や、0.5~5%の非毒性水溶性ポリマー、アルギネート、ペクチン、トラガカント、カラヤゴム、グアールゴム、キサントラン、カラギーナン、寒天およびアラビアゴムなどの天然生成物、酢酸デンプンおよびヒドロキシプロピルデンプンなどのデンプン誘導体、ならびにポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキサイドなどの他の合成生成物、好ましくは架橋ポリ乳酸、ならびにそれらの生成物の混合物を含む、水と、C1~C7アルカノール、植物油または鉱油などの水混和性溶媒との混合物などの種々の賦形剤のいずれかが使用され得る。典型的には、該賦形剤の濃度は、有効成分の濃度の1~10万倍である。好ましい態様において、該製剤に含まれる賦形剤は、典型的に、該製剤の有効成分構成物に対するそれらの不活性性に基づいて選択される。

40

50

## 【0061】

眼用、耳用および鼻腔用の製剤に対する適切な等張化剤としては、限定されないが、マンニトール、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール等が挙げられる。適切な緩衝化剤としては、限定されないが、リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩等が挙げられる。適切な界面活性剤としては、限定されないが、イオン性界面活性剤および非イオン性界面活性剤(非イオン性界面活性剤が好ましい)、RLM 100、POE 20セチルステアリルエーテル、例えばPROCOL(登録商標)CS20およびポロキサマー、例えばPLURONIC(登録商標)F68が挙げられる。

## 【0062】

本明細書に記載の医薬組成物は、1つ以上の保存剤を含み得る。かかる保存剤の例としては、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、過ホウ酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、アルコール(例えば、クロロブタノール、ベンジルアルコールまたはフェニルエタノール)、グアニジン誘導体(例えば、ポリヘキサメチレンピグアニド)、過ホウ酸ナトリウム、ポリクオタニウム(polyquaternium)-1、アミノアルコール(例えば、AMP-95)、またはソルビン酸が挙げられる。特定の態様において、該製剤は、保存剤を必要としないような自己保存性であり得る。

10

## 【0063】

眼用、耳用、鼻腔用の投与のために、該製剤は、溶液、懸濁液またはゲルであり得る。いくつかの態様において、医薬組成物は、目、鼻または耳への水溶液中での局所適用のために、滴剤の形態である。用語「水性」は、典型的に、水性製剤を表し、ここで該製剤は、>50重量%、より好ましくは>75重量%、特に>90重量%の水である。これらの滴剤は、好ましくは滅菌性であり得る単一投与アンブルから送達され得るので、製剤の静菌構成物は不要となる。代替的に、滴剤は、好ましくは製剤が送達される際に製剤から任意の保存剤を抽出するデバイスを含み得る複数用量ボトルから送達され得、かかるデバイスは、当該技術分野で公知である。

20

## 【0064】

目への局所投与に適用される本発明の組成物は、等張であり得るか、または蒸発および/または疾患により引き起こされる涙の任意の高張性に抵抗するためにわずかに高張であり得る。これは、製剤の浸透圧を、1kgあたりほぼ210~320ミリオスモル(mOsm/kg)のレベルにするために等張化剤を必要とし得る。一般的に、本発明の製剤は、220~320mOsm/kgの範囲の浸透圧、好ましくは235~300mOsm/kgの範囲の浸透圧を有する。眼用製剤は、一般的に滅菌水溶液として調製される。

30

## 【0065】

特定の眼用の態様において、本発明の組成物は、1つ以上の涙代用物を用いて調製される。当該技術分野には種々の涙代用物が公知であり、限定されないが、単量体ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよびエチレングリコール)、多量体ポリオール(例えば、ポリエチレングリコール)、セルロースエステル(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロース)、デキストラン(例えば、デキストラン70)、ビニルポリマー(例えば、ポリビニルアルコール)、およびカルボマー(例えば、カルボマー934P、カルボマー941、カルボマー940およびカルボマー974P)が挙げられる。本発明の特定の製剤は、コンタクトレンズまたは他の眼用製品と一緒に使用され得る。

40

## 【0066】

いくつかの態様において、医薬組成物は、製剤をpH約4.5~pH約8、例えば約7~約8の範囲のpHに維持する緩衝化系を使用して調製される。

## 【0067】

特定の態様において、本発明の医薬組成物は、1日に1回投与される。しかしながら、該組成物はまた、任意の投与頻度、例えば1週間に1回、5日毎に1回、3日毎に1回、2日毎に1回、1日に2回、1日に3回、1日に4回、1日に5回、1日に6回、1日に8回、1時間毎または任意にそれ以上の頻度での投与のためにも調製され得る。かかる投与頻度は、治療養生法に応じた持続時間を変えるためにも維持される。特定の治療養生法の持続時間は、1回の投

50

与から、数か月または数年まで広げられる養生法まで変化し得る。該製剤は、異なる用量で投与され得るが、典型的な用量は、それぞれの投与あたり1~2滴であるか、またはそれと同等の量のゲルまたは他の製剤である。当業者は、特定の指標についての治療養生法の決定に精通している。

**【0068】**

局所投与または経皮投与のためのゲルは、一般的に、揮発性溶媒、不揮発性溶媒および水の混合物を含み得る。特定の態様において、緩衝化溶媒系の揮発性溶媒構成物としては、低級(C1-C6)アルキルアルコール、低級アルキルグリコールおよび低級グリコールポリマーが挙げられる。さらなる態様において、揮発性溶媒はエタノールである。揮発性溶媒構成物は、浸透促進剤として作用すると考えられているが、蒸発する際には皮膚に冷却効果も生じる。緩衝化溶媒系の不揮発性溶媒部分は、低級アルキレングリコールおよび低級グリコールポリマーから選択される。特定の態様においてはプロピレングリコールが使用される。不揮発性溶媒は、揮発性溶媒の蒸発を遅らせ、緩衝化溶媒系の蒸気圧を低減する。この不揮発性溶媒構成物の量は、揮発性溶媒と同様であり、使用される医薬化合物または薬物により決定される。系内の不揮発性溶媒が少なすぎる場合、医薬化合物は、揮発性溶媒の蒸発のために結晶化され得るが、過剰な場合は、溶媒混合物からの薬物の放出が乏しくなるために、バイオアベイラビリティの欠如が生じ得る。緩衝化溶媒系の緩衝構成物は、当該技術分野で一般的に使用される任意の緩衝剤から選択され得、特定の態様では水が使用される。成分の一般的な比は、約20%の不揮発性溶媒、約40%の揮発性溶媒および約40%の水である。局所組成物に添加し得るいくつかの任意の成分がある。これらには、限定されないが、キレート剤およびゲル化剤が挙げられる。適切なゲル化剤としては、限定されないが、半合成セルロース誘導體(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)および合成ポリマー、ガラクトマンナンポリマー(例えば、グアールおよびその誘導體)、ならびに化粧用剤(cosmetic agent)が挙げられ得る。

**【0069】**

ローションとしては、皮膚または目への適用に適したものが挙げられる。眼用ローションは、任意に殺菌剤を含む滅菌水溶液を含み得、滴剤の調製のための方法と同様の方法により調製され得る。皮膚への適用のためのローションまたはリニメント剤は、アルコールまたはアセトンなどの乾燥を促進するためおよび皮膚を冷却するための薬剤、および/またはグリセロールなどの湿潤剤またはヒマシ油もしくはラッカセイ油などの油も含み得る。

**【0070】**

クリーム、軟膏またはペーストは、外用のための、有効成分の半固形製剤である。該製剤は、十分に細かく砕かれた形態または粉状の形態の有効成分を、単独、または水性液もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁剤中で、適切な機械の補助により、脂肪性基剤または非脂肪性基剤と混合することにより作製され得る。該基剤は、プロピレングリコールもしくはマクロゲルなどのアルコールと一緒に、硬質、軟質または液体のパラフィン、グリセロール、蜜蝋、金属石鹸などの炭化水素；粘漿剤；アーモンド油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ヒマシ油またはオリーブ油などの天然起源の油；羊毛脂またはその誘導體またはステアリン酸もしくはオレイン酸などの脂肪酸を含み得る。該製剤は、アニオン性、カチオン性または非イオン性界面活性剤、例えば、ソルビタンエステルまたはそのポリオキシエチレン誘導體などの任意の適切な界面活性剤を取り込み得る。天然のゴム、セルロース誘導體、またはケイ素化シリカ(siliceous silica)などの無機物質等の懸濁剤、およびラノリンなどの他の成分も含まれ得る。

**【0071】**

滴剤は、滅菌性の水溶液または油性溶液または懸濁剤を含み得、有効成分を、殺菌剤および/または殺カビ剤および/または任意の他の適切な保存剤の適切な水溶液中、特定の態様においては界面活性剤を含む水溶液中に溶解することにより調製し得る。次いで、得られた溶液を、ろ過により清澄化し得、適切な容器に移し得、次いで該容器を密封し、オートクレーブまたは98~100 で30分~1時間維持することにより滅菌する。代替的に、該溶

10

20

30

40

50

液をろ過により滅菌し得、無菌技術により容器に移し得る。滴剤に含ませるのに適切な殺菌剤および殺カビ剤の例は、硝酸フェニル水銀または酢酸フェニル水銀(0.002%)、塩化ベンザルコニウム(0.01%)および酢酸クロルヘキシジン(0.01%)である。油性溶液の調製に適切な溶媒としては、グリセロール、希釈アルコールおよびプロピレングリコールが挙げられる。

【0072】

口内(mouth)、例えば口内(buccally)または舌下の局所投与のための製剤としては、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントなどの香りを付けられた主成分の中に有効成分を含む錠剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムなどの主成分中に有効成分を含むトローチ剤が挙げられる。

10

【0073】

吸入による投与のために、化合物は、吹き入れ器、噴霧器の圧力がかけられたパックまたはエアゾールスプレーを送達する他の都合の良い手段から都合よく送達され得る。圧力をかけられたパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体などの適切な高圧ガスを含み得る。圧力をかけられたエアゾールの場合において、投与単位は、決まった量を送達するための弁を設けることにより決定され得る。代替的に、吸引または吹送による投与について、本発明の化合物は、乾燥粉末組成物、例えば化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物の形態をとり得る。該粉末組成物は、単位剤型、例えば粉末が吸引器または吹き入れ器の補助により投与され得るカプセル、カートリッジ、ゼラチンまたはプリスターパック中に提供され得る。

20

【0074】

好ましい単位投与製剤は、有効成分の有効量またはその適切な画分を含むものである。

【0075】

特に上述された成分に加えて、上述の医薬組成物は、製剤の型に関心のある技術分野において慣用的な他の薬剤を含み得ること、例えば経口投与に適した製剤は、香料剤を含み得ることが理解されるべきである。

【0076】

治療有効量の式Iまたは式IIの化合物を、疾患を治療するために被験体に投与する。治療有効量は、投与の条件下で意図する効果を生じるのに十分な量である。例えば、グルコース取り込み改善する、血糖制御を改善するおよび/または肝臓機能を改善するのに十分な量を投与し得る。適切な用量は、個体の年齢、薬物に対する感受性、薬物に対する耐性、疾患の重症度および全体的な幸福、ならびに他の要因を考慮して、当該技術分野において公知の方法を使用して、当該技術の臨床医により決定され得る。適切な用量は、1治療当たり約0.1~約500.0mg/体重kgであり得る。

30

【0077】

本明細書に開示される化合物は、任意の適切な形態、例えば、経口、非経口(例えば、皮下、皮内、筋内、静脈内、関節内および骨髄内)、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸、局所(例えば、真皮、口内、舌下、眼用および眼内)により投与され得る。投与は、示されるように、全身活性または局所活性を有するものであり得る。

40

【0078】

特定の例において、別の治療剤と合わせて、本明細書に記載される化合物(またはその薬学的に許容され得る塩、エステルまたはプロドラッグ)の少なくとも1つを投与することが適切であり得る。式IまたはIIの化合物を、別の治療剤とともに投与する場合、該化合物(they compound)は、他の治療剤の前、実質的に同時または後に投与され得る。一般的に、該化合物、他の治療剤は、それぞれの治療効果の実質的な重複を提供するように投与される。本明細書に記載される化合物の1つの投与を含む糖尿病の治療において、例示のみにより、治療的利益の増加は、患者に、糖尿病のための別の治療剤を提供することによっても生じ得る。いずれの場合においても、治療される疾患、障害または状態に関係なく、患者が経験する全体の利益は、単純に2つの治療剤の相加的なものであり得るか、また

50

は患者は、相乗的な利益を経験し得る。

【0079】

可能な併用療法の非限定的な例としては、本明細書に開示される特定の化合物と、E4orf1の生物製剤との併用が挙げられる。

【0080】

したがって、別の局面において、特定の態様は、任意に別の治療剤と共に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を被験体に投与する工程を含む、疾患または障害を治療するための方法を提供する。本発明により治療される疾患または障害は、高血糖、インスリン抵抗性、糖尿病前症、1型糖尿病、2型糖尿病、肝臓脂肪症、NAFLD、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、および肝臓機能不全(例えば、脂肪肝および/またはインスリン抵抗性を特徴とする肝臓機能不全)、メタボリックシンドローム、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)であり得る。有利なことに、式IまたはIIの化合物を用いたこれらの疾患の治療は、被験体において肥満症を増加しない。

10

【0081】

いくつかの態様において、本発明は、糖尿病の治療を必要とする被験体に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を投与する工程を含む、糖尿病の治療方法である。有利なことに、該方法は、実質的に、被験体において、実質的に脂肪生成を増加することなく糖尿病を治療するために使用され得る。

【0082】

いくつかの態様において、本発明は、高血糖、PCOSに関連のあるインスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、および/または糖尿病前症の治療方法であり、該方法は、該治療を必要とする被験体に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を投与する工程を含む。有利なことに、該方法は、被験体において、実質的に脂肪生成を増加することなく、高血糖、PCOSに関連のあるインスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病および/または糖尿病前症を治療するために使用され得る。

20

【0083】

いくつかの態様において、本発明は、肝臓機能不全(例えば、脂肪肝および/またはインスリン抵抗性を特徴とする肝臓機能不全)を治療する方法であり、該方法は、該治療を必要とする被験体に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を投与する工程を含む。有利なことに、該方法は、被験体において、実質的に脂肪生成を増加することなく、肝臓機能不全(例えば、脂肪肝および/またはインスリン抵抗性を特徴とする肝臓機能不全)を治療するために使用され得る。

30

【0084】

いくつかの態様において、本発明は、肝臓脂肪症の治療を必要とする被験体に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を投与する工程を含む肝臓脂肪症の治療方法である。有利なことに、該方法は、被験体において、実質的に脂肪生成を増加することなく、肝臓脂肪症を治療するために使用され得る。

【0085】

いくつかの態様において、本発明は、NAFLDの治療を必要とする被験体に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を投与する工程を含むNAFLDの治療方法である。有利なことに、該方法は、被験体において、実質的に脂肪生成を増加することなく、NAFLDを治療するために使用され得る。

40

【0086】

いくつかの態様において、本発明は、NASHの治療を必要とする被験体に、式IまたはIIの化合物の治療有効量を投与する工程を含むNASHの治療方法である。有利なことに、該方法は、被験体において、実質的に脂肪生成を増加することなく、NASHを治療するために使用され得る。

【0087】

本発明の種々の態様の活性に実質的に影響しない変更も、本明細書に提供される発明の定義の範囲内に含まれることが理解される。したがって、以下の実施例は、説明を意図し

50

、本発明を限定することを意図しない。

【実施例】

【0088】

実施例

材料および方法：全ての試薬は、市販の供給源から購入し、他に指示がなければ処理せずに使用した。該製品は、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製した。<sup>1</sup>H NMRおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルは、内部標準としてTMSを使用して、それぞれ300MHzおよび75MHz、25℃で記録した。シグナルの結合についての略語は以下のとおりである：s、一重；d、二重；t、三重；q、4重；m、多重；br、広範。カラムクロマトグラフィーは、MerckのSiO<sub>2</sub> (0.040~0.063mm、230~400メッシュASTM)を使用して行った。全ての試薬は市販の供給源から入手した。質量スペクトルはVarian MS質量分析計で記録した。

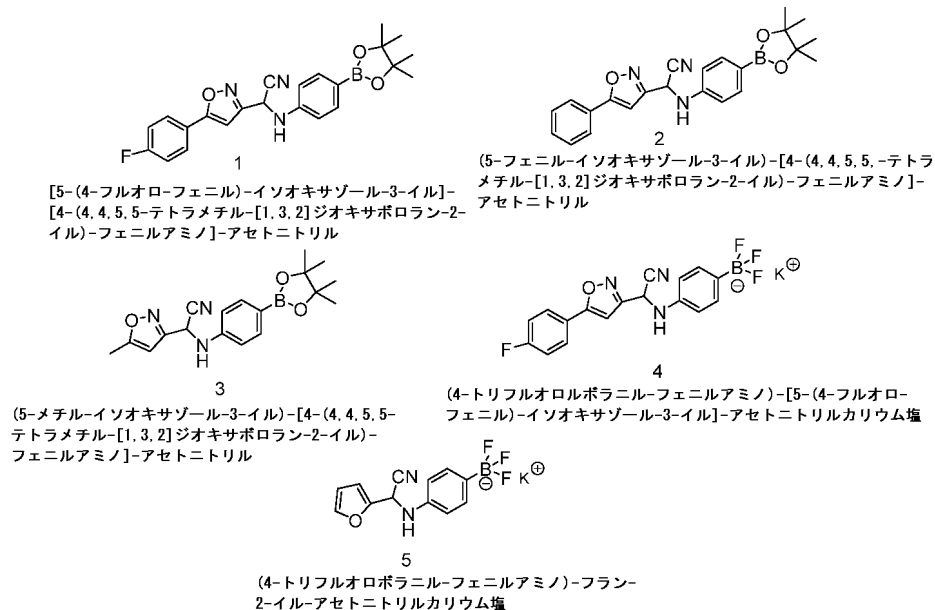
10

【0089】

式IおよびIIの化合物の設計において、タンパク質配列はコンピューター上で決定し、A d36ウイルスのE4orf1タンパク質の活性部位は、ICMソフトウェアを用いてモデル化し(Halgren, T. A. Merck molecular force field .1. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. Journal of Computational Chemistry 1996, 17, 490-519; Totrov, M.; Abagyan, R. Flexible protein-ligand docking by global energy optimization in internal coordinates. Proteins 1997, 215-220)、タンパク質の活性部位を作製した。コンピューター上でタンパク質の活性部位を作成後、化合物の小さなライブラリーをスクリーニングした。コンピューター上でこれらの化合物を同定した後、例示的な分子1~5を、本明細書に開示した変形に基づいて合成した。本明細書中に開示される化合物中の共通のモチーフは、アミノニトリルファーマコフォアであり、全ての化合物はボロン酸/ボロン酸誘導体を含むアミノ基で置換される。本明細書に開示される化合物は水溶性かつ疎水性であり、治療指数(3-5-4.5)に該当するlog P値を有する。アミノニトリル誘導体は、タンパク質合成の前駆体として使用し得る。この方法を使用して、以下の化合物1~5を設計して調製した。

20

【化5】



30

40

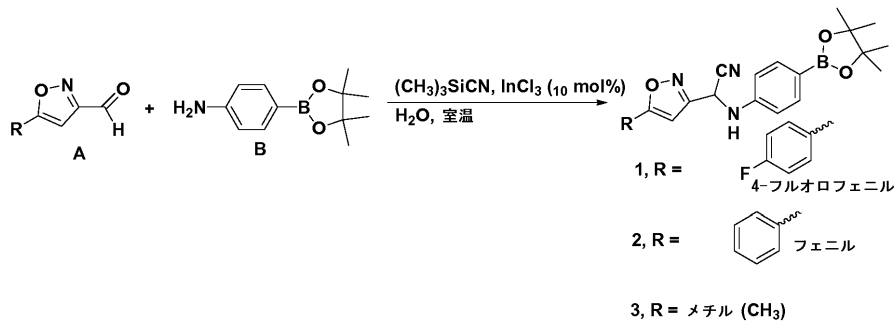
【0090】

化合物は、以下の一般的な手順を使用して、スキーム1に従って合成した。アルデヒドA (0.5mmol、1.0当量)、アミンB(0.5mmol、1.0当量)、TMSCN(トリメチルシリルシアニド)(0.6mmol、1.2当量)および水(2mL)を含む10mLの丸底フラスコに、InCl<sub>3</sub>(塩化インジウム)(0.05mmol、10mol%)を触媒として添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応を完了した後、固形の粗生成物をろ過して、水、ヘキサンで洗浄し、さらに溶媒として酢酸

50

エチルおよびヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。全ての化合物は、プロトンおよび炭素核磁気共鳴分光法(NMR)ならびに高解像質量分光法(HRMS)を使用して特徴付けした。

【化6】



10

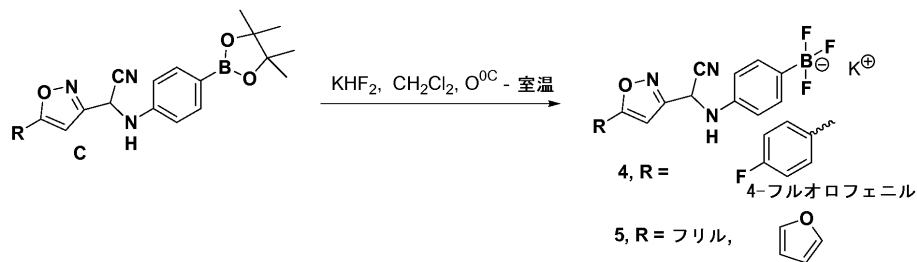
スキーム1

【0091】

以下のスキーム2において、化合物4および5を、ボロン酸エステルの三フッ化ホウ酸塩のカリウム塩として合成し、より水溶性の高い化合物を作製した。化合物C(0.052mmol)をメタノール(MeOH)(1mL)に溶解した。上述の溶媒に4.5M KF<sub>2</sub>H溶液(0.21mmol、47mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、真空下で溶媒を除去した。温アセトンを添加して、真空下で溶媒を除去した。得られた白色固体を酢酸エチル(3X5mL)で洗浄して、純粋な固体生成物4および5を良好な収率で得た。2つの化合物は、プロトンおよび炭素NMRおよびHRMSにより特徴付けした。

20

【化7】



30

スキーム2

【0092】

E4orf1模倣物1~5の試験：以下のスクリーニングについて、化合物1~5をDMSOに溶解した。最初に、3T3-L1脂肪前駆細胞を、異なる濃度(5 μM、10 μM、20 μM、50 μMおよび100 μM)の化合物に曝露して、DMSO対照曝露と比較して、毒性について試験した。以下の表1に示すように、50 μMおよび100 μMの濃度は、曝露2日目に非常に強い毒性および細胞死を示した。他の濃度への曝露は5日目まで続けた。5日目に20 μMで、化合物2が最も毒性が高かった。

40

【表 1】

表1. 種々の用量での化合物の細胞毒性。

5 $\mu$ M	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
DMSO	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
1	0%	0-5%	0-5%	0-5%	$\geq 5\%$
2	0%	0-5%	0-5%	10-20%	10-20%
3	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
4	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
5	0%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
10 $\mu$ M	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
DMSO	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%	0-5%
1	5-10%	5-10%	5-10%	5-10%	5-10%
2	5-10%	$>10\%$	$\geq 10\%$	30-40%	$\geq 40\%$
3	0-5%	$>5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$
4	0-5%	$>5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$
5	0-5%	$>5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$

10

【表 2】

20 $\mu$ M	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
DMSO	0-5%	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$
1	5-10%	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	10-15%	10-15%
2	$>10\%$	20-30%	40-50%	60-70%	70-80%
3	5-10%	15-20%	$>20\%$	20-30%	$\geq 30\%$
4	5-10%	10-15%	$\geq 15\%$	$\geq 15\%$	$\geq 15\%$
5	5-10%	10-15%	10-15%	10-15%	10-15%
50 $\mu$ M	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
DMSO	0-5%	10-15%			
1	30-40%	90-95%			
2	30-40%	95-100%			
3	15-20%	90-95%			
4	30-40%	90-95%			
5	$>15\%$	90-95%			
100 $\mu$ M	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
DMSO	30-40%	30-40%			
1	$>90\%$	95-100%			
2	$>90\%$	95-100%			
3	60-70%	95-100%			
4	$>90\%$	95-100%			
5	$>90\%$	95-100%			

20

30

40

## 【 0 0 9 3 】

次いで、化合物1~5に曝露した3T3-L1細胞によるグルコース取り込みを、5  $\mu$ Mの濃度で決定した。細胞は、化合物1~5に24時間曝露し、DMSOに曝露した細胞を対照群として使用した。2-デオキシグルコース(2-DG)取り込みは、グルコース取り込みを決定する前に細胞を血清飢餓にすることなくアナログ化合物を使用して決定した。図1に示されるように、3T3-L1脂肪前駆細胞におけるグルコース取り込みは、血清飢餓にせず細胞を化合物1~5に24時間曝露して決定した。全ての化合物はDMSO処理対照細胞と比較して、基礎状態以下のグルコース取り込みにおいて、有意な増加( $p < 0.05$ )を示す。これらの観察結果を確認す

50

るために、グルコース取り込みを、基礎条件下、および化合物1~5に24時間曝露した細胞を使用したインスリン刺激条件下で試験した。図2に見られるように、化合物1~5に曝露した細胞において、グルコース取り込みの増加が観察され、3、4および5が最も有意な増加を示した。

【0094】

本願を通じて、括弧内に種々の参考文献を引用した。これらの参考文献の開示は、それらの全体において、本願中に参照により、本発明が属する技術分野の状態をより十分に説明するために、本発明により援用される。

【0095】

本発明は、開示された態様を参照して記載されているが、先に詳述された具体的な実施例および試験は、本発明の例示のためのものであることを、当業者は容易に理解しよう。種々の変更が、本発明の精神を逸脱することなくなされ得ることが理解されるべきである。したがって、本発明は、以下の特許請求の範囲のみによって限定される。

10

【図1】

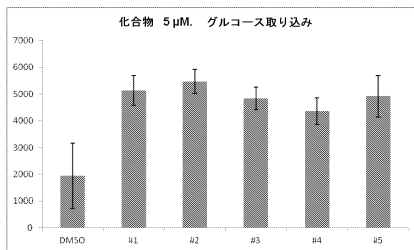


FIGURE 1

【図2】

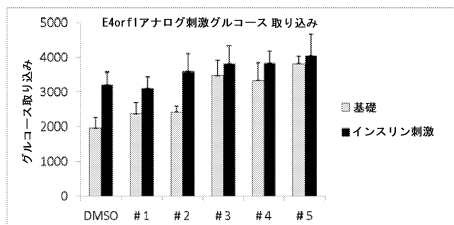


FIGURE 2

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 F 5/04 (2006.01) C 0 7 F 5/04 C

(72)発明者 デュランダー, ニキル ブイ .  
アメリカ合衆国 ルイジアナ 7 0 8 1 0 バトン ルージュ, サウス レイクサイド オークス  
1 1 1 5 2

(72)発明者 ダス, パスカール シー .  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 9 4 ウェスト ナイアック, サマンサ ウェイ 8

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 1 1 2 6 7 0 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 4 - 5 3 5 4 5 2 ( J P , A )  
特表 2 0 1 0 - 5 0 5 9 5 5 ( J P , A )  
Tetrahedron Letters , 2 0 0 9 年 , Vol. 50 , pp. 5670-5672  
PLoS ONE , 2 0 1 1 年 , Volume 6 , Issue 8 , pp. 1-11 , e23394  
化学大辞典 8 , 1 9 8 9 年 , 縮刷版第 3 2 刷 , 第 6 0 4 頁 , ほうさんエステル 硼酸 -  
Kirk-Othmer ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY Second completely revised edition , 1  
9 6 5 年 7 月 5 日 , VOLUME 3 , pp. 652-653, 716-717

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )