

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4546824号
(P4546824)

(45) 発行日 平成22年9月22日(2010.9.22)

(24) 登録日 平成22年7月9日(2010.7.9)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/495 (2006.01) A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 9/22 (2006.01) A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12 (2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32

請求項の数 13 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-506805 (P2004-506805)	(73) 特許権者	504003226
(86) (22) 出願日	平成15年5月21日(2003.5.21)		ギリアード・パロ・アルト・インコーポレ イテッド
(65) 公表番号	特表2005-532331 (P2005-532331A)		G i l e a d P a l o A l t o , I n c .
(43) 公表日	平成17年10月27日(2005.10.27)		アメリカ合衆国94404カリフォルニア 州フォスター・シティ、レイクサイド・ド ライブ333番
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/016277		
(87) 国際公開番号	W02003/099281	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開日	平成15年12月4日(2003.12.4)		弁理士 田村 恭生
審査請求日	平成18年5月17日(2006.5.17)	(74) 代理人	100126778
(31) 優先権主張番号	60/382, 781		弁理士 品川 永敏
(32) 優先日	平成14年5月21日(2002.5.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/459, 332		
(32) 優先日	平成15年3月31日(2003.3.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病を処置する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の糖尿病を処置するための医薬の製造のための、N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

【請求項 2】

糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病の哺乳動物における H b A 1 c の血漿レベルを下げるための医薬の製造のための、N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

【請求項 3】

糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病の哺乳動物におけるトリグリセリドの血漿レベルを下げるための医薬の製造のための、N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

【請求項 4】

糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病の哺乳動物におけるグルコースの血漿レベルを下げるための医薬の製造のための、N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

【請求項 5】

糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病の哺乳動物における全コレステロールの血漿レベルを下げるための医薬の製造のための、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

【請求項 6】

糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病の哺乳動物における糖尿病性網膜症の発生を遅らせるための医薬の製造のための、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

10

【請求項 7】

糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病の哺乳動物におけるHDLコレステロールの血漿レベルを上げるための医薬の製造のための、N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと名付けられるラノラジンの使用。

【請求項 8】

医薬は速放性の製剤の形態である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載する使用。

【請求項 9】

医薬は徐放性の製剤の形態である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載する使用。

【請求項 10】

20

医薬は速放性および徐放性の側面を有する製剤の形態である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載する使用。

【請求項 11】

徐放性の製剤が24時間にわたって550 ~ 7500 ngの塩基/mLのラノラジンの血漿レベルを提供する、請求項 9 または 10 のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

徐放性の製剤が、

成分	重量範囲 (%)
ラノラジン	75
微結晶セルロース (充填剤)	10.6
メタクリル酸コポリマー	10.0
水酸化ナトリウム	0.4
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0

30

を含む、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

徐放性の製剤が、

成分	ラノラジン製剤中の重量 (mg)
ラノラジン	500
微結晶セルロース (充填剤)	70.7
メタクリル酸コポリマー	66.7
水酸化ナトリウム	2.7
ヒドロキシプロピルセルロース	13.3
ステアリン酸マグネシウム	13.3

40

を含む、請求項 12 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

発明の属する分野

糖尿病、前糖尿病または非糖尿病哺乳動物における、糖尿病を処置し、HbA1cの血漿レベル、全コレステロール血漿レベル、および/またはトリグリセリド血漿レベルを下げ、一方、HDLコレステロールを増加させ、糖尿病性網膜症の発生を遅らせ、望ましくない副作用を最小化させる方法を提供する。

背景技術

【0002】

糖尿病は高血糖、脂質、炭水化物、タンパク質の代謝を変化させ、血管の病気からの危険を増加させることを特徴とする病気である。糖尿病は年齢および肥満の増加の両方に関連するので公衆の増加している健康問題である。

【0003】

2つの主要な型の糖尿病がある：1) I型、インスリン依存性糖尿病(IDDM)としても知られている、及び2) II型、インスリン独立性またはインスリン非依存性糖尿病としても知られている(NIDDM)。両方の型の糖尿病は不十分な量の循環インスリンおよびインスリンに対する末梢組織の応答の減少による：

【0004】

I型糖尿病は、身体の細胞を開き、グルコースを細胞にいれ燃料を供給するホルモンであるインスリンの製造の身体の失敗から生じる。I型糖尿病の合併症には、心臓病および卒中；網膜症（眼の病気）、腎臓の病気（ネフロパシー）；ニューロパシー（神経損傷）そしてまた良好な皮膚、足および口の健康の維持を含む。

【0005】

II型糖尿病は十分なインスリンを作る身体能力のなさ、および身体によって天然に作られるインスリンを使用する細胞の能力のなさから生ずる。身体がインスリンを最適に使用できない状態をインスリン耐性と呼ぶ。II型糖尿病はしばしば高血圧を伴い、これは心臓病の原因となる。II型糖尿病を有する患者においては、ストレス、感染、薬物（コルチコステロイド等の）が、ひどく上昇した血糖レベルに導く。II型糖尿病を有する患者における、脱水を伴うひどい血糖レベル上昇は血液のオスモル濃度の状態（過度の浸透性）に導きうる。この状態は昏睡に導きうる。

【0006】

インスリンは筋肉および脂肪組織によるグルコースの取込みおよび代謝を刺激することによって血液中のグルコースの濃度を下げる。インスリンは肝臓においてグリコゲンとして、脂肪組織においてトリグリセリドとしてグルコースを貯蔵することを刺激する。インスリンはエネルギーのため筋肉においてグルコースの利用をも促進する。従って血液中の不十分なインスリンレベルまたはインスリンに対する感受性の減少は、血液中の過剰に高いグルコースおよびトリグリセリドを生ずる。

【0007】

未処置の糖尿病の初期の症状は、血糖レベルの上昇、尿中のグルコースの損失に関連する。大量の尿中のグルコースは尿産出増加を起こし、脱水に導く。脱水はのどの渇きと水の消費の増加を起こす。グルコースエネルギーを利用する能力のないことは、食欲の増加にもかかわらず、結局体重の損失にいたる。ある未治療の糖尿病患者は疲労、吐き気、嘔吐をも訴える。糖尿病を有する患者は膀胱、皮膚、腔領域の感染を発生させる傾向がある。血液グルコースレベルの変動は眼がかすむ視力に至りうる。極端に上昇したグルコースレベルは睡眠および昏睡（糖尿病性昏睡）に至りうる。

【0008】

正常および糖尿病の間のグルコースレベルを有する人々は損なわれたグルコース耐性(IGT)を有する。この状態は前糖尿病またはインスリン耐性症候群ともよばれる。IGTを有する人達は糖尿病を有さないが、正常より高いが糖尿病と診断されるほどには高くない血液グルコースレベルを有する。かれらの身体はだんだんインスリンとなるが、組織はそれに応答しないので、彼らの身体は糖を適当に用いることができない。最近の研究はIGTそのものが心臓病の進展の危険因子であることを示した。前糖尿病を有する人達は正常な血液

10

20

30

40

50

グルコースを有する人達の比べ心臓血管の病気について1.5倍のリスクを有すると見積もられた。糖尿病を有する人達は心臓血管の病気の、2~4倍のリスクの増加を有する。

【0009】

グルコースおよびトリグリセリドの高血液レベルは毛細血管の基底膜の厚化を起し、それが脈管の管腔の進行性狭化を招く。血管病理学は網膜症のような状態を生じ、それは盲、冠動脈心臓病、毛管間系球体硬化症、ニューロパシー、および潰瘍および四肢の壊疽をもたらす。

【0010】

グルコースの過剰な血漿レベルの毒性効果は細胞および組織のグリコシル化を含む。グリコシル化された生成物は組織に蓄積され、架橋されたタンパク質をついには形成する。その架橋されたタンパク質はアドバンスドグリコシル化最終生成物と呼ばれる。非酵素的グリコシル化は管のマトリックスの拡張および糖尿病の血管の合併症の直接の原因であることが可能である。例えば、コラーゲングリコシル化は過剰の架橋をもたらす、アテローム性動脈硬化性血管となる。また、マクロファージによるグリコシル化タンパク質の取り込みはこれらの細胞によるプロ炎症性サイトカインの分泌を刺激する。それぞれ間葉および内皮細胞において分解および増殖カスケードを活性化または誘導する。

【0011】

ヘモグロビンのグリコシル化は血糖状態の統合した指標を決定する便利な方法を提供する。グリコシル化タンパク質のレベルは期間にわたるグルコースのレベルを反映し、ヘモグロビンA1(HbA1c)試験と呼ばれる試験の基礎である。

【0012】

HbA1cは、以前の120日

の間の血液グルコースレベルの加重平均を反映する；以前の30日における血液グルコースはHbA1c試験において最終結果にたいし約50%寄与する。A1c(HbA1c、グリコヘモグロビン、または糖分と反応したヘモグロビンとも呼ばれる)に対する試験は、最後の2,3月にわたって糖尿病がいかによく調節されたかを示す。A1cが6%に近づくほど糖尿病はよりよく調節される。A1c血液グルコースの各30mg/dl増加について、A1cの1%増加があり、合併症の危険が増加する。

【0013】

高血糖の毒性効果についての他の説明はソルビトール形成を含む。細胞内グルコースは酵素アルドースリダクターゼによりその対応するアルコール、ソルビトールに還元される。ソルビトールの製造速度は周囲のグルコース濃度により決定される。従って、水晶体、網膜、動脈壁、末梢神経のシュワン細胞は高いソルビトール濃度を有する。

【0014】

高血糖症は神経組織の機能をも損なう。何故なら、グルコースはミオイノシトールと競合し、細胞濃度を減少させ、結果として神経機能の改変および神経障害をもたらす。

【0015】

トリグリセリドレベルの増加は、インスリン欠乏の結果でもある。高トリグリセリドレベルは血管の病気とも関連する。

【0016】

従って、血液グルコースおよびトリグリセリドレベルを調節することは望ましい治療目的である。多数の経口抗高血糖剤が知られている。膵臓によるインスリン放出を増加させる薬剤は、スルホニル尿素(クロールプロパミド(ORINASET(登録商標)を含む)、トルブタミド(Tolinase(登録商標))、グリブリド(Micronase(登録商標))、グリピジド(グルコトロール)、およびグリメピライド(Amary(登録商標))、中のメグリチニド(レパルグリニド(Prandin(登録商標))およびナテグリニド(Starlix(登録商標)))を含む。肝臓により製造されるグルコースの量を減少させる薬剤は、ピグアニド(メトホルミン(Glucophage(登録商標)))を含む。細胞のインスリンに対する感受性を増加させる薬剤にはサゾリジンジオン(トログリタゾン(Resulin登録商標))、ピオグリタゾン(Actos(登録商標))およびロシグリタゾン(Avandia(登録商標))を含む。腸から

10

20

30

40

50

の炭水化物の吸収を減少させる薬剤は、 - グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース（Precose（登録商標））およびミグリトール（Glyset（登録商標）を含む）を含む。Actos および Avandiaは糖尿病のコレステロールパターンを変化させることができる。HDL（または善玉コレステロール）はこれらの薬剤で増加する。プレコースは腸で作用する。その効果はスルホニル尿素等の他の部位で作用する糖尿病薬に対し補助的である。高血圧または糖尿病を有する人々において、ACE阻害剤を用いて高血圧を調節し、心不全を処置し、腎臓損傷を阻止することができる。ACE阻害剤、またはACE阻害剤とヒドロクロロサジド等のジウレックとの組み合わせ製品は市販されている。しかしながらこれらの処置のいずれも理想的ではない。

【0017】

10

血圧調節は心血管の病気（例えば心筋梗塞および卒中）を約33%-50%減らす事ができ、微小血管の病気（目、腎臓、および神経の病気）を約33%減らすことができる。病気コントロールセンター（The Center for disease Control）は、収縮期圧の水銀（mmHg）が10ミリメートル減少するごとに糖尿病に関連する合併症は12%減少する事を見出した。コレステロールおよび脂質（例えば、HDL、LDLおよびトリグリセリド）の調節の改良は心血管の合併症を20%-50%減少させることができる。

【0018】

全コレステロールは200mg/dl以下であるべきである。高密度コレステロール（HDL、または善玉コレステロール）の目標レベルは、男性については45mg/dl以上、女性については55mg/dl以上であり、一方低密度リポタンパク質（LDL、または悪玉コレステロール）は100mg/ml以下を保つべきである。女性および男性についてトリグリセリドレベルの目標は150mg/dl以下である。

20

【0019】

糖尿病を有する患者の約50%は、糖尿病の10年後にある割合の糖尿病性網膜症を発生し、15年後には80%の糖尿病患者は網膜症を有する。

【0020】

糖尿病および消化および腎臓病の国立研究所（NIDDK）により行われた研究（DCCCT研究）において、血圧レベルをできるだけ正常に近く保つ事は、糖尿病により起る目、腎臓、神経の病気の開始と進行を遅らせることが示された。

【0021】

30

糖尿病防止プログラム（DPP）において2型糖尿病の臨床試験が研究された。DPP研究は、3年の研究にわたってダイエット、および運動が、IGTを有する人々が糖尿病を発生させる機会を迅速に減少させることを見出した。メトフォルミン（glucophage（登録商標））の投与もリスクを減少させるがそれほど劇的ではない。

【0022】

DCCCT研究はHbA1cと平均血液グルコースとの相関を示した。DPP研究はBbA1cが有害な結果のリスクと強く関係している事を示した。

【0023】

American Heart Association's prevent Conference VI:糖尿病および心血管病、からの一連の報告において、糖尿病を有する人たちの約2/3は結局心臓または血管病で死ぬことが報告された。糖尿病に関連する心血管病のリスクの増加は、肥満、高コレステロール、高血圧などの個々の危険因子を調節することにより少なくすることができることを示した。

40

【0024】

糖尿病を患っている人が心血管の病気、網膜症、腎障害、神経障害などの合併症の危険を減少させることは重要である。糖尿病患者が全コレステロールおよびトリグリセリドレベルを下げ心血管の合併症を減少させることは重要である。これらの合併症リスクの可能性を減少させる事はIGT（前糖尿病）を患っている人にも重要である。

【0025】

もしBbA1cおよび血液グルコースレベルがコントロールできるなら、心血管病、網

50

膜症、腎障害および神経障害等の合併症のリスクが減少するかそれらの発生が遅らせることができる。

【 0 0 2 6 】

米国特許第4567264号（その明細書は本明細書の一部を構成する）は部分的脂肪酸酸化の阻害剤であることが示された化合物を開示する。そこに示された1つの化合物、（±）-N-（2，6-ジメチルフェニル）-4-[2-ヒドロキシ-3-（2-メトキシフェノキシ）プロピル]-1-ピペラジンアセタミド（ラノラジンとして知られる）はアンギナのための臨床実験を受けつつある。ラノラジンは鬱血性心不全および不整脈の処置にも有用であることも見出されている。ラノラジンを用いるアンギナ臨床実験の間にラノラジンを用いる糖尿病性アンギナ患者の治療はアンギナを治療するのに有効であるばかりでなく、A1（HbA1c）を減少させ、トリグセリドを長期にわたって全コレステロールレベルを下げ、一方HDLコレステロールレベルを上げることが驚くべき事に発見された。したがってラノラジンは、血液中の毒性の可能性ある代謝物のレベルおよび/または糖尿病に関連する合併症を下げることにより、糖尿病、前糖尿病、非糖尿病状態を処置する方法を提供する。ラノラジンは心血管および糖尿病または前糖尿病の両方を有する患者に必要な薬品の数を減少させることもできる。

10

【 0 0 2 7 】

発明の要旨

【 0 0 2 8 】

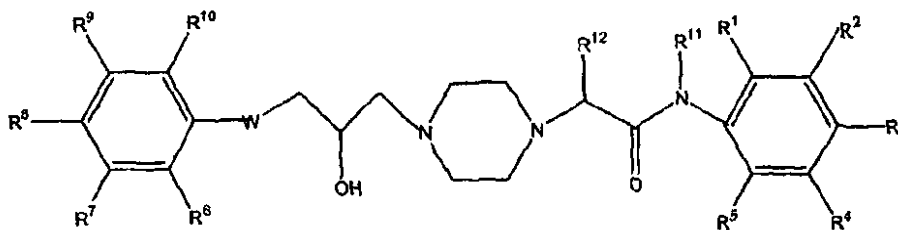
哺乳動物において好ましくない副作用を最少にし、糖尿病の治療に関して効果的な方法を与えることが本発明の目的である。それ故に第1の態様にて該発明はそれを必要としている哺乳動物に対し、部分的な脂肪酸の酸化（ptox）阻害剤の治療上有効な量を投与することを含む哺乳動物における糖尿病を治療する方法に関係するものである。

20

【 0 0 2 9 】

第2の態様にて、該発明は化学式I：

【化1】



式I

30

（式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が夫々独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフォニルもしくはN-場合により置換されたアルキルアミノであり、 R^1 がメチルの場合は R^4 はメチルでないとするものであり；

または R^2 および R^3 は共に $-OCH_2O-$ を形成し；

40

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が夫々独立に水素、低級アシル、アミノカルボニルメチル、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフォニルまたはジ-低級アルキルアミノであり；または

R^6 および R^7 が共に $-CH=CH-CH=CH-$ を形成し；または

R^7 および R^8 が共に $-O-CH_2-O-$ を形成し；

R^{11} および R^{12} が共に水素もしくは低級アルキルであり；並びに

Wが酸素もしくは硫黄である；）

の部分的脂肪酸酸化阻害剤または医薬的に受容し得るそれらの塩もしくはエステル、またはそれらの異性体の治療上有効な量を投与することを含む哺乳動物における糖尿病を治療

50

する方法に関するものである。

【 0 0 3 0 】

化学式 I の化合物は米国特許番号 U . S . 4 , 5 6 7 , 2 6 7 にてより詳細に開示されており、その完全な開示は本明細書の一部を構成する。本発明の好ましい化合物は N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニアセトアミドと称せられるそれらの異性体または医薬的に 1 - ピペラジニアセトアミドと称せられ、ラセミ混合物、またはそれらの異性体、または医薬的に受容し得るそれらの塩としてのラノラジンである。

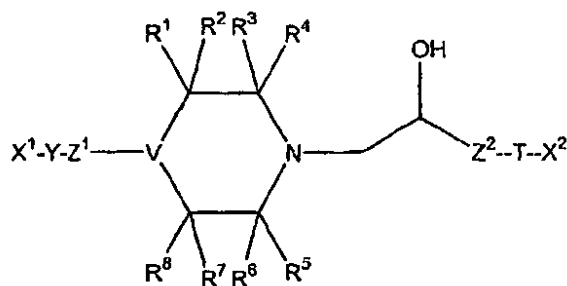
【 0 0 3 1 】

本発明の第 3 の態様は、治療上有効な量ラノラジンの投与を含む哺乳動物における糖尿病を治療する方法である。

【 0 0 3 2 】

6 つの態様中の第 4 は該発明が化学式 I I :

【 化 2 】



式 II

(式中 :

R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , R⁶ , R⁷ および R⁸ が水素 , 低級アルキルもしくは - C (O) R であり、R は - O R⁹ もしくは N R⁹ R¹⁰ であり、ここの R⁹ および R¹⁰ は水素もしくは低級アルキルであり ; または

R¹ および R² , R³ および R⁴ , R⁵ および R⁶ , R⁷ および R⁸ はそれらが結合している炭素と一緒にした場合カルボニルを表わし ; または

R¹ および R⁵ , もしくは R¹ および R⁷ , もしくは R³ および R⁵ , もしくは R³ および R⁷ が一緒になって、架橋基 - (C R¹² R¹³) を形成するが、その中の n は 1 , 2 もしくは 3 であり、R¹² および R¹³ は独立に水素もしくは低級アルキルであり ; カルボニル基の最大数が 2 であって ; - C (O) N R⁹ R¹⁰ , 基の最大数が 1 であって並びに架橋基の最大数が 2 という条件を持ち ;

T が酸素、硫黄もしくは N R¹¹ であり、ここで R¹¹ は水素もしくは低級アルキルであり ;

V が - N < , - C H < もしくは - N - C H < であり ;

X¹ が水素 , 場合により置換された低級アルキル , 場合により置換されたシクロアルキル , 場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロアリールであり ;

X² が場合により置換されたアリールもしくは場合により置換されたヘテロアリールであり

Y が場合により置換されたモノシクロヘテロアリールであり ; 並びに

Z¹ および Z² が 1 - 4 個の炭素原子の独立に場合によって置換されたアルキレンである ;)

の部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量の投与を含む哺乳動物における糖尿病の治療方法に関するものである。

【 0 0 3 3 】

化学式 I I の化合物は米国仮特許出願番号第 6 0 / 3 0 6 , 6 2 1 (今では米国特許出願番号第 1 0 / 1 9 8 , 2 3 7) により詳細に開示されており、そのすべての開示は本明

細書の一部を構成する。

【 0 0 3 4 】

本発明の第 5 の態様は、ラセミ混合物として部分的脂肪酸酸化阻害剤、すなわち 1 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1 , 2 . 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル } - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1 , 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール ; をラセミ混合物またはそれらの異性体として治療上有効な量を投与することを含む糖尿病の治療方法である。

【 0 0 3 5 】

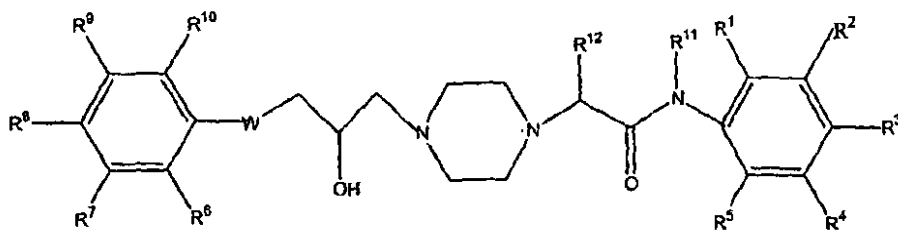
本発明の第 6 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物における H b A 1 c の血漿水準を低下させる方法であり、それを必要とする哺乳動物に対し分部的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な必要量を投与することを含む。

10

【 0 0 3 6 】

本発明の第 7 の態様は、哺乳動物における H b A 1 c の血漿水準を低下させる方法であり、その中の部分的脂肪酸酸化阻害剤が化合物、化学式 I :

【 化 3 】



20

式 I

(式中 :

R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 が独立に水素, 低級アルキル, 低級アルコキシ, シアノ, トリフルオロメチル, ハロ, 低級アルキルチオ, 低級アルキルスルフィニル, 低級アルキルスルフォニルもしくは N - 場合により置換されたアルキルアミドであり、 R^1 がメチルである場合は R^4 はメチルでないとする ;

または R^2 および R^3 が共に - OCH₂O - を形成し ;

30

R^6, R^7, R^8, R^9 および R^{10} が夫々独立に水素, 低級アシル, アミノカルボニルメチル, シアノ, 低級アルキル, 低級アルコキシ, トリフルオロメチル, ハロ, 低級アルキルチオ, 低級アルキルスルフィニル, 低級アルキルスルフォニルもしくはジ - 低級アルキルアミノであり ; または

R^6 および R^7 が共に - CH = CH - CH = CH - を形成し ; および

R^7 および R^8 が共に - O - CH₂O - を形成し ;

R^{11} および R^{12} が夫々独立に水素もしくは低級アルキルであり ; 並びに

W が酸素もしくは硫黄である)

または医薬的に受容し得るそれらの塩もしくはエステル、またはそれらの異性体であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量の投与を含む。

40

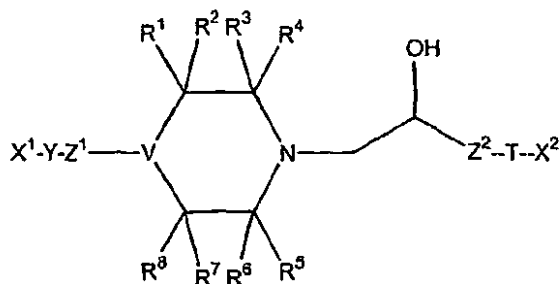
【 0 0 3 7 】

本発明の第 8 の態様は哺乳動物における血漿 H b A 1 c を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤は N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) プロピル] - ピペラジンアセトアミドと称されるラノラジンであり、ラセミ混合物、またはそれらの異性体または医薬的に受容し得るそれらの塩として、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を投与することを含む。

【 0 0 3 8 】

本発明の第 9 の態様は哺乳動物における血漿 H b A 1 c を低下させる方法であり、それには部分的脂肪酸酸化阻害剤が化学式 I I :

【化 4】



式 II

10

(式中 :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ および R^8 が水素, 低級アルキルもしくは $-C(O)R$ であり; その内の R は $-OR^9$ もしくは $-NR^9R^{10}$ であり、さらに R^9 および R^{10} は水素もしくは低級アルキルであり; または

R^1 および R^2, R^3 および R^4, R^5 および R^6, R^7 および R^8 が、それらと結合している炭素と一緒にした場合カルボニルを示すものであり; または

R^1 および R^5 , もしくは R^1 および R^7 , もしくは R^3 および R^5 であり, もしくは R^3 および R^7 が一緒になって架橋基 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ を形成するが、その中の n は 1, 2 もしくは 3 であり、 R^{12} および R^{13} は独立に水素もしくは低級アルキルであり; カルボニル基の最大数が 2 であって;

20

$-C(O)NR^9R^{10}$ の最大数が 1 であって; 並びに架橋基の最大数が 1 という条件を持ち;

T が酸素、硫黄もしくは NR^{11} であり、 R^{11} は水素もしくは低級アルキルであり;

V が $-N<$, $-CH<$ もしくは $-N-CH<$ であり;

X^1 が水素, 場合により置換された低級アルキル, 場合により置換されたシクロアルキル, 場合により置換されたアリール, もしくは置換されたヘテロアリールであり;

X^2 が場合により置換されたアリールもしくは場合により置換されたヘテロアリールであり;

30

Y が場合により置換された単環式のヘテロアリールであり; 並びに

Z^1 および Z^2 が 1 - 4 個の炭素の独立に場合により置換されたアルキレンである) の化合物であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量の投与を含む。

【0039】

本発明の第 10 の態様は哺乳動物における HbA_{1c} の血漿水準を低下する方法であり、その化学式 II の部分的脂肪酸酸化阻害剤は 1 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル } - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1, 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールであり; ラセミ混合物またはそれらの異性体として、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を投与することを含む。

40

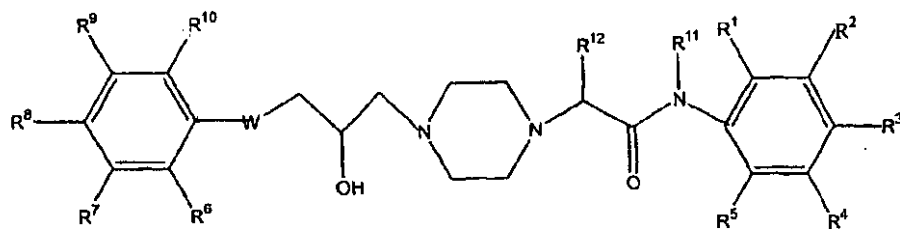
【0040】

本発明の第 11 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物におけるトリグリセリド血漿を低下させる方法であり、それを必要としている哺乳動物に対し部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量の投与を含む。

【0041】

本発明の第 12 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物におけるトリグリセリド血漿水準を低下させる方法であり、その中の部分的脂肪酸酸化阻害剤が化合物化学式 I :

【化 5】



式 I

(式中：

R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 が夫々独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフォニルもしくは N - 場合によって置換されたアルキルアミドであり、 R^1 がメチルの時 R^4 はメチルでないとし；

または R^2 および R^3 が共に $-OCH_2O-$ を形成し；

R^6, R^7, R^8, R^9 および R^{10} が夫々独立に水素、低級アシル、アミノカルボニルメチル、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフォニルもしくは β - 低級アルキルアミノであり；または

R^6 および R^7 が共に $-CH=CH-CH=CH-$ を形成し；または

R^7 および R^8 が共に $-O-CH_2O-$ を形成し；

R^{11} および R^{12} が夫々独立に水素もしくは低級アルキルであり；並びに W が酸素もしくは硫黄である）

または医薬的に受容し得るそれら塩もしくはエステル、またはそれらの異性体であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それらを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

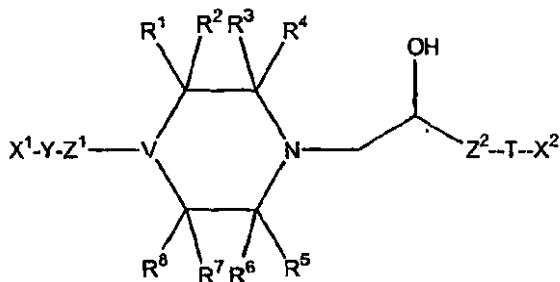
【0042】

本発明の第13の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物におけるトリグリセリド血漿の水準を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤は N - (2, 6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル]-1-ピペラジンアセトアミドと称せられるラノラジンであり、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をラセミ混合物またはそれらの異性体または医薬的に受容し得るそれらの塩として、それらを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0043】

本発明の第14の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物においてトリグリセリド血漿の水準を低下させる方法であり、部分的脂肪酸酸化阻害剤が化学式 II：

【化 6】



式 II

10

20

30

40

50

(式中：

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ および R^8 が水素、低級アルキルもしくは $-C(O)R$ であり；その中の R は $-OR^9$ もしくは $-NR^9R^{10}$ であり、さらに R^9 および R^{10} は水素もしくは低級アルキルであり；または

R^1 および R^2, R^3 および R^4, R^5 および R^6, R^7 および R^8 がそれらが結合している炭素と一緒にカルボニルを表わし；または

R^1 および R^5 もしくは R^1 および R^7 もしくは R^3 および R^5 もしくは R^3 および R^7 が一緒になって架橋基 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ を形成するが、その中の n は1, 2もしくは3であり、 R^{12} および R^{13} は独立に水素もしくは低級アルキルであり；カルボニル基の最大数が2であって； $-C(O)NR^9R^{10}$ の最大数が1であって；架橋基の最大数が1であると言う条件を持ち；

T が酸素、硫黄もしくは NR^{11} であり、その R^{11} は水素もしくは低級アルキルであり；

V が $-N<$ 、 $-CH<$ もしくは $-N-CH<$ であり；

X^1 が水素、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアリール、もしくは場合により置換されたヘテロアリールであり；

X^2 が場合により置換されたアリールもしくは場合により置換されたヘテロアリールであり；

Y が場合により置換された単環式のヘテロアリールであり；並びに

Z^1 および Z^2 が1 - 4個の炭素原子の独立に場合により置換されたアルキレンである）の化合物である部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0044】

本発明の第15の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病、または前糖尿病である哺乳動物においてトリグリセリド血漿の水準を低下させる方法であり、それらの化学式IIの部分的脂肪酸酸化阻害剤は1 - {4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1, 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールであり；その部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をラセミ混合物またはそれらの異性体として、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

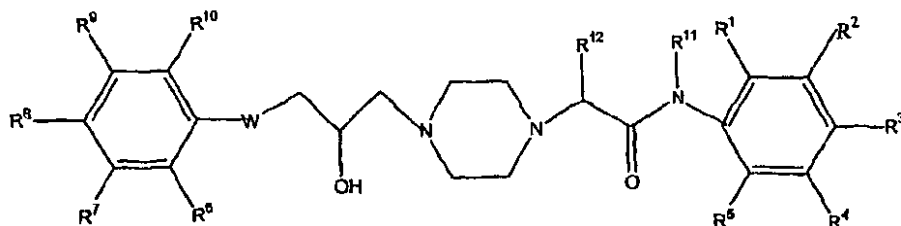
【0045】

本発明の第16の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物におけるグルコース血漿を低下させる方法であり、それを必要としている哺乳動物に対し部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を投与することを含む。

【0046】

本発明の第17の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物におけるグルコース血漿を低下させる方法であり、部分的脂肪酸酸化阻害剤が化合物化学式I：

【化7】



式 I

(式中：

R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 が独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アル

10

20

30

40

50

キルスルフォニルもしくはN - 場合により置換されたアルキルアミドであり、 R^1 がメチルである時 R^4 はメチルでないとし；

または R^2 および R^3 が共に $-OCH_2O-$ を形成し；

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 および R^{10} が夫々独立に水素, 低級アシル, アミノカルボニルメチル, シアノ, 低級アルキル, 低級アルコキシ, トリフルオロメチル, ハロ, 低級アルキルチオ, 低級アルキルスルフィニル, 低級アルキルスルフォニルもしくはジ - 低級アルキルアミノであり；または

R^6 および R^7 が共に $-CH=CH-CH=CH-$ を形成し；または

R^7 および R^8 が共に $-O-CH_2O-$ を形成し；

R^{11} および R^{12} が夫々独立に水素もしくは低級アルキルであり；並びにWが酸素もしくは硫黄である）

または医薬的に受容し得るそれらの塩もしくはエステル、またはそれらの異性体であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をそれらを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

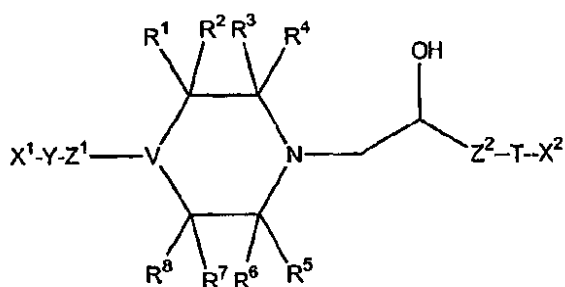
【0047】

本発明の第18の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物においてグルコース血漿を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤はN - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと称されるラノラジンであり、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をラセミ混合物またはそれらの異性体、または医薬的に受容し得るそれらの塩として、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0048】

本発明の第19の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物においてグルコース血漿の水準を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が化学式II：

【化8】



式II

(式中：

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 および R^8 が水素, 低級アルキルもしくは $-C(O)R$ であり；そのRは $-OR^9$ もしくは $-NR^9R^{10}$ であり、さらに R^9 および R^{10} は水素もしくは低級アルキルであり；または

R^1 および R^2 , R^3 および R^4 , R^5 および R^6 , R^7 および R^8 がそれらが結合している炭素と一緒にカルボニルを表わし；または

R^1 および R^5 もしくは R^1 および R^7 もしくは R^3 および R^5 もしくは R^3 および R^7 が一緒になって架橋基 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ を形成するが、そのnは1, 2もしくは3であり、並びに R^{12} および R^{13} は独立に水素もしくは低級アルキルであり；カルボニル基の最大数が2であって； $-C(O)NR^9R^{10}$ の最大数が1であって；並びに架橋基の最大数が1であるという条件を持ち；

Tが酸素、硫黄もしくは NR^{11} であり、その R^{11} は水素もしくは低級アルキルであり；

Vが $-N<$, $-CH<$ もしくは $-N-CH<$ であり；

X^1 が水素, 場合により置換された低級アルキル, 場合により置換されたシクロアルキ

ル、場合により置換されたアリール、もしくは場合により置換されたヘテロアリールであり；

X²が場合により置換されたアリールもしくは場合により置換されたヘテロアリールであり；

Yが場合により置換された単環式のヘテロアリールであり；並びに

Z¹およびZ²が1 - 4個の炭素原子の場合により置換されたアルキレンである）の化合物であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0049】

本発明の第20の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物においてグルコース血漿を低下させる方法であり、その化学式I Iの部分的脂肪酸酸化阻害剤が1 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1, 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールであり；ラセミ混合体またはそれらの異性体として、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をそれを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

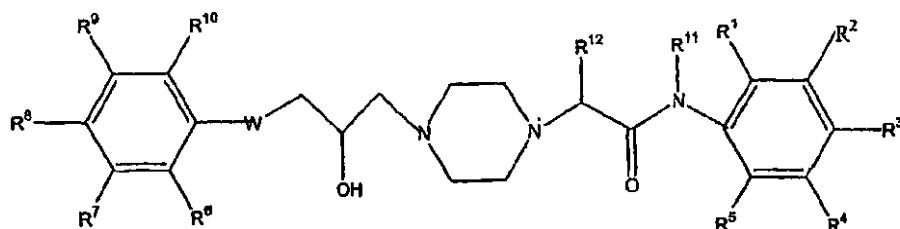
【0050】

本発明の第21の態様は、その該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物における総コレステロール血漿の水準を低下させる方法であり、それを必要としている哺乳動物に対し部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を投与することを含む。

【0051】

本発明の第22の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において総コレステロール血漿を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が化合物化学式I：

【化9】



式 I

(式中：

R¹, R², R³, R⁴およびR⁵が夫々独立に水素, 低級アルキル, 低級アルコキシ, シアノ, トリフルオロメチル, ハロ, 低級アルキルチオ, 低級アルキルスルフィニル, 低級アルキルスルフォニルもしくはN - 場合により置換されたアルキルアミドであり、R¹がメチルである場合R⁴はメチルでないとし；

またはR²およびR³が共に - OCH₂O - を形成し；

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹およびR¹⁰が夫々独立に水素, 低級アシル, アミノカルボニルメチル, シアノ, 低級アルキル, 低級アルコキシ, トリフルオロメチル, ハロ, 低級アルキルチオ, 低級アルキルスルフィニル, 低級アルキルスルフォニルもしくはジ - 低級アルキルアミノであり；または

R⁶およびR⁷が共に - CH = CH - CH = CH - を形成し；および

R⁷およびR⁸が共に - O - CH₂O - を形成し；

R¹¹およびR¹²が夫々独立に水素もしくは低級アルキルであり；並びに

Wが酸素もしくは硫黄である）

または医薬的に受容し得るそれらの塩もしくはエステル、またはそれらの異性体であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投

与することを含む。

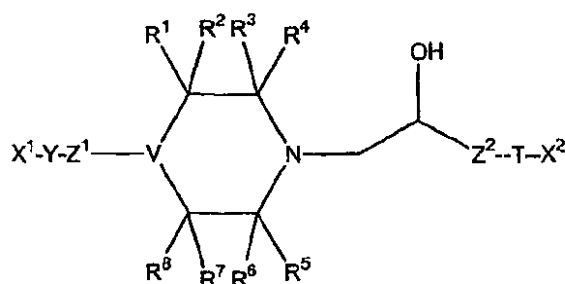
【 0 0 5 2 】

本発明の第 2 3 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において総コレステロール血漿の水準を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニアセトアミドと称されるラノラジンであり、ラセミ混合物またはそれらの異性体、または医薬的に受容し得るそれらの塩として、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 5 3 】

本発明の第 2 4 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物における総コレステロール血漿の水準を低下させる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が化学式 I I :

【 化 1 0 】



式 II

(式中 :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ および R^8 が水素、低級アルキル、もしくは $-C(O)R$ であり；その内の R は $-OR^9$ もしくは $-NR^9R^{10}$ であり、さらに R^9 および R^{10} は水素もしくは低級アルキルであり；または

R^1 および R^2, R^3 および R^4, R^5 および R^6, R^7 および R^8 が、それらが結合している炭素と一緒にカルボニルを表わし；または

R^1 および R^5 、もしくは R^1 および R^7 、もしくは R^3 および R^5 、もしくは R^3 および R^7 が一緒に架橋基 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ を形成するが、その n は 1, 2 もしくは 3 であり、並びに R^{12} および R^{13} が独立に水素もしくは低級のアルキルであり；カルボニル基の最大数が 2 であって； $-C(O)NR^9R^{10}$ の最大数が 1 であって；並びに架橋基の最大数が 1 であるという条件を持ち；

T が酸素、硫黄もしくは NR^{11} であり、その R^{11} は水素もしくは低級アルキルであり；

V が $-N<$ 、 $-CH<$ もしくは $-N-CH<$ であり；

X^1 が水素、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたアリール、もしくは場合により置換されたヘテロアリールであり；

X^2 が場合により置換されたアリールもしくは場合により置換されたヘテロアリールであり；

Y が場合により置換された単環式のヘテロアリールであり；並びに

Z^1 および Z^2 が 1 - 4 個の炭素原子の独立に場合により置換されたアルキレンである) の化合物であるところの部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 5 4 】

本発明の第 2 5 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において総コレステロール血漿を低下させる方法であり、化学式 I I の部分的脂肪酸

化阻害剤が 1 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)) - [1 , 2 , 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1 , 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールであり ; ラセミ混合物 , またはその異性体として、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

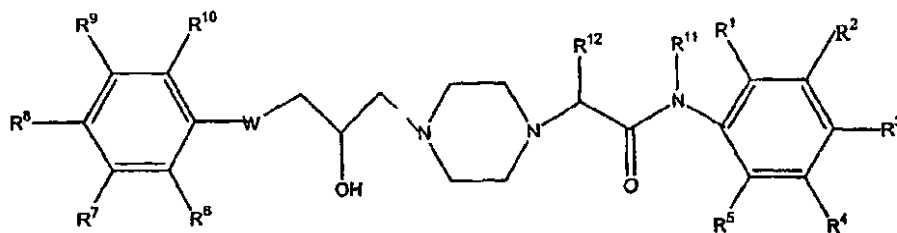
【 0 0 5 5 】

本発明の第 2 6 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において糖尿病性網膜症の発症を遅らせる方法であり、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 5 6 】

本発明の第 2 7 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において糖尿病性網膜症の発症を遅らせる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が化合物化学式 I :

【 化 1 1 】



式 I

(式中 :

R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 が夫々独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフォニル、もしくは N - 場合により置換されたアルキルアミドであり、 R^1 がメチルの場合、 R^4 はメチルでないとして ;

または R^2 および R^3 が共に - OCH₂O - を形成し ;

R^6, R^7, R^8, R^9 および R^{10} が夫々独立に水素、低級アシル、アミノカルボニルメチル基、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフォニル、もしくはジ - 低級アルキルアミノであり ; または

R^6 および R^7 は共に - CH = CH - CH = CH - を形成し ; または

R^7 および R^8 が共に - O - CH₂O - を形成し ;

R^{11} および R^{12} が夫々独立に水素もしくは低級アルキルであり ; 並びに

W が酸素もしくは硫黄である)

である部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 5 7 】

本発明の第 2 8 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において糖尿病性網膜症の発症を遅らせるための方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと称されるラノラジンであり、ラセミ混合体、もしくはそれらの異性体、もしくは医薬的に受容し得るそれらの塩として部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 5 8 】

本発明の第 2 9 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において糖尿病性網膜症の発症を遅らせるための方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害

10

20

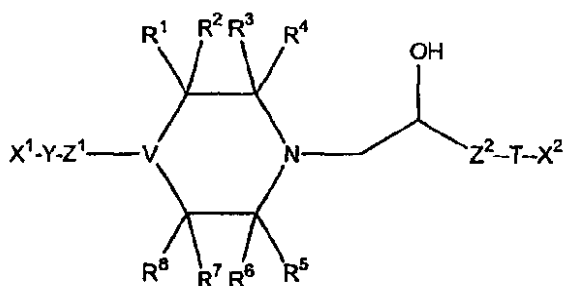
30

40

50

剤が化学式 I I :

【化 1 2】



10

式 II

(式中 :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ および R^8 が水素, 低級アルキル, もしくは $-C(O)R$ であり; その中の R は $-OR^9$ もしくは $-NR^9R^{10}$ であり、さらに R^9 および R^{10} は水素もしくは低級アルキルであり; または

R^1 および R^2, R^3 および R^4, R^5 および R^6, R^7 および R^8 が、それらが結合している炭素と一緒にカルボニルを表わし; および

R^1 および R^5 , もしくは R^1 および R^7 , もしくは R^3 および R^5 , もしくは R^3 および R^7 が一緒になって架橋基 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ を形成するがその n は 1, 2 または 3 であり、並びに R^{12} および R^{13} は独立に水素もしくは低級アルキルであり; カルボニル基の最大数は 2 であって; $-C(O)NR^9R^{10}$ の最大数は 1 であって; 並びに架橋基の最大数は 1 であると言う条件を持ち;

20

T が酸素、硫黄もしくは NR^{11} であり、その R^{11} は水素もしくは低級アルキルであり;

V が $-N<$, $-CH<$, もしくは $-N-CH<$ であり;

X^1 が水素, 場合によって置換された低級アルキル, 場合によって置換されたシクロアルキル, 場合によって置換されたアリール, もしくは場合によって置換されたヘテロアリールであり;

X^2 が場合によって置換されたアリールもしくは場合によって置換されたヘテロアリールであり;

30

Y が場合によって置換された単環式のヘテロアリールであり; 並びに

Z^1 および Z^2 が独立に 1 - 4 個の炭素原子の場合によって置換されたアルキレンである)

の化合物であり、部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0059】

本発明の第 30 の態様は、該哺乳動物が糖尿病, 非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において糖尿病性網膜症の発症を遅らせるための方法であり、その化学式 I I の部分的脂肪酸酸化阻害剤が 1 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル } - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1, 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールであり; ラセミ混合体, またはそれらの異性体として部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む。

40

【0060】

本発明の第 31 の態様は、該哺乳動物が糖尿病, 非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において HDL コレステロール血漿の水準を上げる方法であり、それらを必要としている哺乳動物に対し部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上必要な量を投与することを含む。

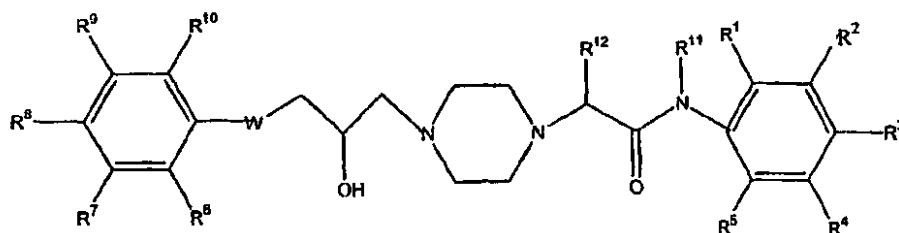
【0061】

本発明の第 32 の態様は、該哺乳動物が糖尿病, 非糖尿病または前糖尿病である哺乳動

50

物におけるHDLコレステロール血漿を上げる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が化合物化学式I：

【化13】



式I

10

(式中：

R^1, R^2, R^3, R^4 および R^5 が夫々独立に水素，低級アルキル，低級アルコキシ，シアノ，トリフルオロメチル，ハロ，低級アルキルチオ，低級アルキルスルフィニル，低級アルキルスルフォニル、もしくはN - 場合により置換されたアルキルアミドであり、 R^1 がメチルである場合 R^4 はメチルでないとして；

または R^2 および R^3 が共に $-OCH_2O-$ を形成し；

R^6, R^7, R^8, R^9 および R^{10} が夫々独立に水素，低級アシル，アミノカルボニルメチル，シアノ，低級アルキル，低級アルコキシ，トリフルオロメチル，ハロ，低級アルキルチオ，低級アルキルスルフィニル，低級アルキルスルフォニル、もしくはジ - 低級アルキルアミノであり；または

20

R^6 および R^7 が共に $-CH=CH-CH=CH-$ を形成し；および

R^7 および R^8 が共に $-O-CH_2O-$ を形成し；

R^{11} および R^{12} が夫々独立に水素もしくは低級アルキルであり；並びにWが酸素もしくは硫黄である)

または医薬的に受容し得るそれらの塩もしくはエステル、またはそれらの異性体である部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0062】

30

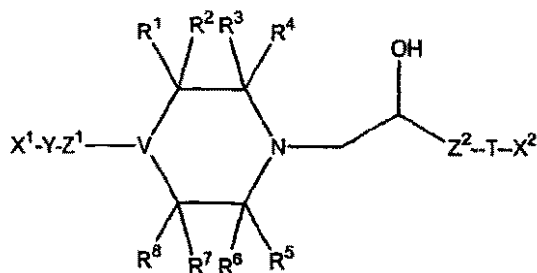
本発明の第33の態様は、該哺乳動物が糖尿病，非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物においてHDLコレステロール血漿の水準を上げる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤がN - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 4 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ)プロピル] - 1 - ピペラジンアセトアミドと称されるラノラジンであり、ラセミ混合物，またはそれらの異性，医薬的に受容し得るそれらの塩として部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物へ投与することを含む。

【0063】

本発明の第34の態様は、該哺乳動物が糖尿病，非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物においてHDLコレステロール血漿の水準を上げる方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤が化学式II：

40

【化 1 4】



式 II

(式中 :

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ および R^8 が水素, 低級アルキルもしくは $-C(O)R$ であり; その中の R は $-OR^9$ もしくは $-NR^9R^{10}$ であり、さらに R^9 および R^{10} は水素もしくは低級アルキルであり; または

R^1 および R^2, R^3 および R^4, R^5 および R^6, R^7 および R^8 が、それらに結合している炭素と一緒にカルボニルを表わし; または

R^1 および R^5 , もしくは R^1 および R^7 , もしくは R^3 および R^5 , もしくは R^3 および R^7 が一緒になって架橋基 $-(CR^{12}R^{13})_n-$ を形成し、その n は 1, 2 もしくは 3 であり、並びに R^{12} および R^{13} は独立に水素もしくは低級アルキルであり; カルボニル基の最大数は 2 であって; $-C(O)NR^9R^{10}$ の最大数は 1 であって; 並びに架橋基の最大数は 1 であると言う条件を持ち;

T が酸素、硫黄もしくは NR^{11} であり、その R^{11} は水素もしくは低級アルキルであり;

V が $-N<$, $-CH<$, もしくは $-N-CH<$ であり;

X^1 が水素, 場合により置換された低級アルキル, 場合により置換されたシクロアルキル, 場合により置換されたアリール, もしくは場合により置換されたヘテロアリールであり;

Y が場合により置換された単環式のヘテロアリールであり; 並びに

Z^1 および Z^2 が独立に 1 - 4 個の炭素原子の場合により置換されたアルキレンである) の化合物である部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0064】

本発明の第 35 の態様は、該哺乳動物が糖尿病、非糖尿病または前糖尿病である哺乳動物において HDL コレステロール血漿を上げる方法であり、その化学式 I I の部分的脂肪酸酸化阻害剤が 1 - { 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)] - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イルメチル } - ピペラジン - 1 - イル } - 3 - (2 - メチルベンゾチアゾール - 1, 5 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オールであり; ラセミ混合物, またはそれらの異性体として部分的脂肪酸酸化阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0065】

本発明の第 36 の態様は哺乳動物における糖尿病を治療する方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤を急速に放出する製剤として投与する部分的脂肪酸酸化 (pfox) 阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0066】

本発明の第 37 の態様は哺乳動物における糖尿病を治療する方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤を持続的な放出の製剤として投与する部分的脂肪酸酸化 (pfox) 阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【0067】

本発明の第 38 の態様は哺乳動物における糖尿病を治療する方法であり、その部分的脂

10

20

30

40

50

脂肪酸酸化阻害剤を急速放出および持続的放出のいずれをも有する製剤の形にて投与する部分的脂肪酸酸化（pfox）阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 6 8 】

本発明の第 3 9 の態様は哺乳動物における糖尿病を治療する方法であり、その部分的脂肪酸酸化阻害剤がラノラジンである部分的脂肪酸酸化（pfox）阻害剤の治療上有効な量を、それを必要としている哺乳動物に投与することを含む。

【 0 0 6 9 】

本発明の第 4 0 の態様は哺乳動物における糖尿病を治療する方法であり、それを必要としている哺乳動物に対し部分的脂肪酸酸化（pfox）阻害剤の治療上有効な量を投与することを含み、その場合持続的な放出の製造では 2 4 時間の期間に亘って 5 5 0 から 7 5 0 0 n g b a s e / m l のラノラジンの血漿水準を与える。

【 0 0 7 0 】

本発明の第 4 1 の態様は哺乳動物における糖尿病を治療する方法であり、それを必要とする哺乳動物に対し部分的脂肪酸酸化（pfox）阻害剤の治療上有効な量を投与することを含み、その持続的放出の製剤は 2 4 時間の期間に亘って 5 5 0 から 7 5 0 0 n g b a s e / m l のラノラジンの血漿水準を与え、その持続的放出の製剤は、

成分	重量 範囲（％）	好ましい ラノラジン製剤（mg）
ラノラジン	7 5	5 0 0
微結晶性セルロース（充填剤）	1 0 . 6	7 0 . 7
メタクリ酸共重合体	1 0 . 0	6 6 . 7
水酸化ナトリウム	0 . 4	2 . 7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 0	1 3 . 3
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0	1 3 . 3

を含む。

【 0 0 7 1 】

本発明の第 4 2 の態様は、用量が哺乳動物に対し約 2 5 0 m g b i d から約 2 0 0 0 m g b i d である化学式 I の化合物を投与することを含む哺乳動物における糖尿病を治療する方法である。

【 0 0 7 2 】

本発明の第 4 3 の態様は約 2 5 0 m g b i d から約 2 0 0 0 m g b i d のラノラジンを投与することを含む哺乳動物における糖尿病を治療する方法である。

【 0 0 7 3 】

本発明の第 4 4 の態様は糖尿病の負の影響を減じる方法であり、ラノラジンの投与を含む。

【 0 0 7 4 】

本発明の第 4 5 の態様は糖尿病の発症を遅らせる方法であり、ラノラジンの投与を含む。

本発明の第 4 6 の態様はインシュリン治療の開始を遅らせる方法であり、ラノラジンの投与を含む。

本発明の第 4 7 の態様は低血糖症に導くことなく患者における H b A 1 c の水準を減少させる方法でありラノラジンの投与を含む。

発明の具体的な態様

【 0 0 7 5 】

該発明は部分的脂肪酸酸化阻害剤で、好ましくは化学式 I または化学式 I I の化合物で糖尿病を治療する方法を与えるものである。

【 0 0 7 6 】

糖尿病は、本明細書で定義した如く、網膜症；脂質，炭水化物および蛋白質の変質した代謝作用；並びに脈管からの合併症のリスクが増加で特徴づけられる疾病の状態である。

【 0 0 7 7 】

血糖のコントロールは血液グルコースの水準の調節である。

【 0 0 7 8 】

ヘモグロビンはそのアミノ末端バリン残基上でグリコシル化されヘモグロビンのグリコシルバリン (HbA1c) を形成する。高血糖症の有毒な結果はそのような酵素の活動を含まないグリコシル化生成物の蓄積の結果であるかもしれない。グルコースとヘモグロビンの共有反応はまた血糖状態の集積指数を決定するための便利な方法を提供する。例えば、修飾されたヘモグロビンの半減期は赤血球の半減期 (約 120 日) と等しい。グリコシル化した蛋白質の量はグルコースの濃度と蛋白質をグルコースにさらした時間に比例するゆえに血行中の HbA1c の濃度は試料採取前の拡張期間 (4 から 12 週間) にわたる血糖状態を反映する。従って 5 % から 10 % の HbA1c の増加は平均的な血液グルコース濃度を引き伸ばして倍にしたものを提示する。

10

【 0 0 7 9 】

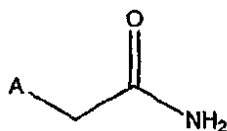
化学式 I に関して以下の単語および熟語は、一般的にそれらが用いられている関係が他のものを指す範囲を除き、以下に説明する意味を有するものとする。

【 0 0 8 0 】

「アミノカルボニルメチル」は、A が結合点を表わす次の構造：

20

【 化 1 5 】



を有する基を言う。

【 0 0 8 1 】

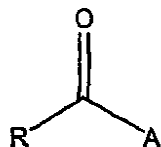
「ハロ」および「ハロゲン」はフッ素，塩素，臭素またはヨウ素を言う。

【 0 0 8 2 】

「低級アシル」は、R が本明細書で定義した低級アルキルであり、A が結合点を示し、並びにアセチル，プロパノイル，n - ブタノイルおよび類似のものを含む次の構造：

30

【 化 1 6 】



を有する基を言う。

【 0 0 8 3 】

「低級アルキル」は、メチル，エチル，n - プロピルおよび n - ブチルのような 1 - 4 個の炭素の直鎖で飽和した炭化水素鎖を言う。

40

【 0 0 8 4 】

「低級アルコキシ」は、R が本明細書に定義されたような低級アルキルである基 - O R を言う。

【 0 0 8 5 】

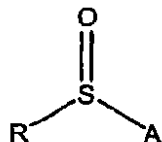
「低級アルキルチオ」は、R が本明細書で定義されたような低級アルキルである基 - S R を言う。

【 0 0 8 6 】

「低級アルキルスルフィニル」は、R が本明細書で定義されたような低級アルキルであり、並びに A が結合点を表わす化学式：

50

【化 17】



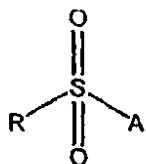
の基を言う。

【0087】

「低級アルキルスルフォニル」は、R が本明細書に定義されたような低級アルキルであり、並びに A が結合点を表わす化学式：

10

【化 18】



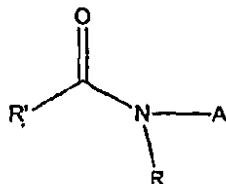
の基を言う。

【0088】

「N - 場合により置換されたアルキルアミド」は、R が独立に水素または低級アルキルであり、R¹ が本明細書で定義されたような低級アルキルであり、A はその結合点を示す次の構造：

20

【化 19】



を有する基を言う。

30

【0089】

化学式 I I の化合物に関し、次の単語および熟語は、一般的にそれらが用いられている関係が他のものを指す範囲を除き、以下に説明する意味を有するものとする。

【0090】

用語「アルキル」は 1 から 20 個の炭素原子を有する一価の分岐または分岐していない飽和した炭化水素鎖を言う。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、t - ブチル、n - ヘキシル、n - デシル、テトラデシルおよび類似のような基によって例示される。

【0091】

用語「置換されたアルキル」は次のアルキル基を言う。

40

1) 先に定義したようなアルキル基であり、1 - 5 個の置換基、好ましくは 1 - 3 個の置換基を有し、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- SO - アルキル、- SO - アリール、- SO - ヘテロアリール、- SO₂ - アルキル、SO₂ - アリールおよび - SO₂ - ヘテロアリールからなる基より選ばれる。他に定義によって制限さ

50

れないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル、カルボニル、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ から選択される 1 - 3 個の置換基で置換されるが、ここでの R はアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであり、n は 0, 1 もしくは 2 である；または

2) 先に定義したようなアルキル基であり、酸素、硫黄および $-\text{NR}_a-$ から独立に選択される 1 - 5 個の原子または基によりさまたげられているものであり、ここでの R_a は水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルである。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ から選択される 1 - 3 個の置換基で置換され得るが、ここで R はアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであり、n は 0 もしくは 2 である；または

3) 先に定義したようなアルキル基であり、先に定義したような 1 - 5 個の置換基を 2 つ有し、また先に定義したような 1 - 5 個の原子もしくは基によりさまたげられているものである。

【0092】

用語「低級アルキル」は 1 - 6 個の炭素原子を有する一価の分岐または分岐していない飽和炭化水素を言う。この用語はメチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、iso - ブチル、t - ブチル、n - ヘキシルおよび類似のような基によって例示される。

【0093】

用語「置換された低級アルキル」は、置換されたアルキルに対して定義されたように 1 - 5 個の置換基、好ましくは 1 - 3 個の置換基を有する先に定義したような低級アルキルを、または置換したアルキルに対して定義したような 1 - 5 個の原子によってさまたげられている先に定義したような低級アルキル基を、または先に定義したような 1 - 5 個の置換基の両方を有し、また先に定義したように 1 - 5 個の原子によりさまたげられている先に定義したような低級アルキル基を言う。

【0094】

用語「アルキレン」は、1 - 20 個の炭素原子、好ましくは 1 - 10 個の炭素原子、より好ましくは 1 - 6 個の炭素原子を有する分岐または分岐のない飽和炭化水素鎖の二価ラジカルを言う。この用語はメチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン異性体 (例えば $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) および類似のような基により例示される。

【0095】

用語「低級アルキレン」は、好ましくは 1 - 6 個の炭素原子を有する分岐または分岐していない飽和の炭化水素鎖の二価ラジカルを言う。

【0096】

用語「置換されたアルキレン」は次のアルキレン基を言う。

(1) 先に定義されたようなアルキレン基であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジゾ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる基より選択される 1 - 5 個の置換基を有する。他に定義によって制限されないならば

、すべての置換基は場合によりさらにアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-\text{S}(\text{O}_n)\text{R}$ から選択される 1 - 3 個の置換基によって置換することが可能であり、ここでの R はアルキル、アリアルもしくはヘテロアリアルであり、n は 0, 1 もしくは 2 である；または

(2) 先に定義されたようなアルキレン基であり、酸素、硫黄および NR_a から独立に選択される 1 - 5 個の原子もしくは基によりさまたげられているアルキレン基であり、ここでの R_a は水素、場合により置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリル、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキサミドおよびスルフォニルから選択される基より選ばれる；または

(3) 先に定義されたようなアルキレン基であり、先に定義されたような 1 - 5 個の置換基を 2 個有し、また先に定義されたような 1 - 20 個の原子によってさまたげられている。置換されたアルキレンの例はクロロメチレン ($-\text{CH}(\text{Cl})-$)、アミノエチレン ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$)、メチルアミノエチレン ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2 - カルボキシプロピレン異性体 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、エトキシエチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、エチルメチルアミノエチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1 - エトキシ - 2 - (2 - エトキシ - エトキシ) エタン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) および類似のものである。

【0097】

用語「アラルキル」は、アリアルおよびアルキレンが本明細書に定義されているアルキレン基に共有的に結合しているアリアル基を言う。「場合により置換されたアラルキル」は、場合により置換されたアルキレン基に共有的に結合した場合により置換されたアリアル基を言う。そのようなアラルキル基はベンジル、フェニルエチル、3 - (4 - メトキシフェニル) プロピルおよび類似のもので例示される。

【0098】

用語「アルコキシ」は基 $\text{R}-\text{O}-$ を言い、ここでの R は場合により置換されたアルキルもしくは場合により置換されたシクロアルキルであるか、または R は $-\text{Y}-\text{Z}$ なる基であり、その Y は場合により置換されたアルキレンであり、並びに Z は場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニルであって；または場合により置換されたシクロアルケニルであり、ここでのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは本明細書で定義されたようなものである。好ましいアルコキシ基は場合により置換されたアルキル $-\text{O}-$ であり、例としてメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、iso - プロポキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、n - ペントキシ、n - ヘキソキシ、1, 2 - ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシおよび類似のものを含む。

【0099】

用語「アルキルチオ」は、R がアルコキシに対して定義したようなものである基 $\text{R}-\text{S}-$ を言う。

【0100】

用語「アルケニル」は、好ましくは 2 - 20 個の炭素原子を、より好ましくは 2 - 10 個の炭素原子を有してさらに一層好ましくは 2 - 6 個の炭素原子を有して、並びに 1 - 6 個の、好ましくは 1 個の二重結合 (ビニル) を有する分岐また分岐のない不飽和炭化水素基の一価ラジカルを言う。好ましいアルケニル基はエチニルもしくはビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1 - プロピレンもしくはアリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、イソプロピレン ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、ビシクロ [2.2.1] ヘプテンおよび類似のものを含む。アルケニルが窒素に結合している場合、二重結合は窒素に対しアルファであることは出来ない。

【0101】

用語「低級アルケニル」は 2 - 6 個の炭素原子を有する先に定義したようなアルケニル

10

20

30

40

50

を言う。

【0102】

用語「置換されたアルケニル」は、1 - 5 個の置換基を、好ましくは1 - 3 個の置換基を有する先に定義をしたようなアルケニル基であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる基より選択される。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび-S(O)_nRから選択される1 - 3 個の置換基により置換されるが、ここでのRはアルキル、アリールまたはヘテロアリールでありnは0、1もしくは2である。

10

【0103】

用語「アルキニル」は、好ましくは2から20個の炭素原子を、より好ましくは2から10個の炭素原子を、より一層好ましくは2から6個の炭素原子を有し、少なくとも1個の好ましくは1 - 6 個のアセチレン(三重結合)不飽和のサイトを有する不飽和炭化水素の一価ラジカルを言う。好ましいアルキニル基はエチニル(-C≡CH)、プロパギル(またはprop-1-yn-3-yl、-CH₂C≡CH)および類似のものを含む。アルキニルが窒素に結合している場合には、三重結合は窒素に対しアルファになることは出来ない。

20

【0104】

用語「置換されたアルキニル」は、1から5個の置換基、好ましくは1から3個の置換基を有し、先に定義されたようなアルキニル基を言い、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオール、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる基より選択される。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび-S(O)_nRから選ばれた1 - 3 個の置換基により置換されることが出来るが、ここでのRはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは0、1または2である。

30

40

【0105】

用語「アミノカルボニル」は、各Rが独立に水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、または両R基が結合して複素環式の基(例えばモノフォリノ)を形成する基-C(O)NRRを言う。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび-S(O)_nRから選択される1 - 3 個の置換基により置換されることが出来るが、ここでのRはアルキル、アリールまたはヘテロアリールでありnは0、1または2である。

50

【 0 1 0 6 】

用語「アシルアミノ」は各 R が独立に水素，アルキル，アリール，ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである基 - N R C (O) R を言う。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノおよび - S (O) n R から選択される 1 - 3 個の置換基によって置換されることが出来るが、ここでの R はアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり n は 0，1 または 2 である。

【 0 1 0 7 】

用語「アシルオキシ」は基 - O (O) C - アルキル， - O (O) C - シクロアルキル， - O (O) C - アリール， - O (O) C - ヘテロアリール，および - O (O) C - ヘテロシクリルを言う。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらにアルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノおよび - S (O) n R から選択される 1 - 3 個の置換基により置換されることが出来るが、ここでの R はアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり、および n は 0，1 または 2 である。

【 0 1 0 8 】

用語「アリール」は、単環（例えばフェノール）もしくは多環（例えばビフェニル），または多縮合環（例えばナフチルもしくはアンスリル）を有する 6 から 20 個の炭素原子からなる芳香族炭素環式基を言う。好ましいアリールはフェニル，ナフチルおよび類似のものを含む。

【 0 1 0 9 】

他にアリール置換基に対する定義により制限されないならば、そのようなアリール基は、場合により 1 から 5 個の置換基、好ましくは 1 から 3 個の置換基で置換することが出来て、アルキル，アルケニル，アルキニル，アルコキシ，シクロアルキル，シクロアルケニル，アシル，アシルアミノ，アシルオキシ，アミノ，アミノカルボニル，アルコキシカルボニルアミノ，アジド，シアノ，ハロゲン，ヒドロキシ，ケト，チオカルボニル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アリールチオ，ヘテロアリールチオ，ヘテロシクリルチオ，チオール，アルキルチオ，アリール，アリールオキシ，ヘテロアリール，アミノスルフォニル，アミノカルボニルアミノ，ヘテロアリールオキシ，ヘテロシクリル，ヘテロシクロオキシ，ヒドロキシアミノ，アルコキシアミノ，ニトロ， - S O - アルキル， - S O - アリール， - S O - ヘテロアリール， - S O₂ - アルキル，S O₂ - アリールおよび - S O₂ - ヘテロアリールからなる基から選択される。他に定義により制限されないならば、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノおよび - S (O) n R から選択される 1 - 3 置換基により置換することが可能であり、ここでの R はアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり、n は 0，1 または 2 である。

【 0 1 1 0 】

用語「アリールオキシ」は、該アリール基が先に定義したものであり、また先に定義したような場合により置換したアリール基を含む基アリール - O - を言う。用語「アリールチオ」は R がアリールに対して定義されたようなものである基 R - S - を言う。

【 0 1 1 1 】

用語「アミノ」は基 - N H₂ を言う。

【 0 1 1 2 】

用語「置換されたアミノ」は基 - N R R を言い、その各 R は、水素，アルキル，シクロアルキル，カルボキシアルキル（例えばベンジルオキシカルボニル），アリール，ヘテロアリールおよびヘテロシクロからなる基より独立に選択されるが、両 R 基は水素または基 - Y - Z でないということを条件とし、ここでの Y は場合により置換されたアルキレンであり、Z はアルケニル，シクロアルケニルまたはアルキニルである。他に定義により制限

10

20

30

40

50

されないならばすべての置換基は場合によりさらに、アルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノ，および $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ から選択される 1 - 3 個の置換基により置換することが可能であり、ここでの R はアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり、n は 0，1 または 2 である。

【0113】

用語「カルボキシアルキル」は基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル， $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルキルを言い、ここのアルキルおよびシクロアルキルは本明細書で定義されたようなものであり、場合によりさらにアルキル，アルケニル，アルキニル，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノまたは $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ により置換されることが可能であり、ここでの R はアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり、n は 0，1 または 2 である。

10

【0114】

用語「シクロアルキル」は、単環式環または多縮合環を有する 3 - 20 個の炭素原子の環式アルキル基を言う。そのようなシクロアルキル基は、例としてシクロプロピル，シクロブチル，シクロペンチル，シクロオクチルおよび類似のもののような単環構造を、またはアダマンタニルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプタンのような多環構造を、または例えばインダンおよび類似のアリール基が縮合している環式アルキル基を含む。

【0115】

用語「置換されたシクロアルキル」は 1 から 5 個の置換基および好ましくは 1 から 3 個の置換基を有するシクロアルキル基を言い、アルキル，アルケニル，アルキニル，アルコキシ，シクロアルキル，シクロアルケニル，アシル，アシルアミノ，アシルオキシ，アミノ，アミノカルボニル，アルコキシカルボニルアミノ，アジド，シアノ，ハロゲン，ヒドロキシ，ケト，チオカルボニル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アリールチオ，ヘテロアリールチオ，ヘテロシクリルチオ，チオール，アルキルチオ，アリール，アリールオキシ，ヘテロアリール，アミノスルフォニル，アミノカルボニルアミノ，ヘテロアリールオキシ，ヘテロシクリル，ヘテロシクロオキシ，ヒドロキシアミノ，アルコキシアミノ，ニトロ， $-\text{SO}-$ アルキル， $-\text{SO}-$ アリール， $-\text{SO}-$ ヘテロアリール， $-\text{SO}_2-$ アルキル， $-\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる基より選ばれる。他に定義により制限がなければ、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アミノカルボニル，ヒドロキシ，アルコキシ，ハロゲン， CF_3 ，アミノ，置換されたアミノ，シアノおよび $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ により置換されることが可能であり、ここでの R はアルキル，アリールまたはヘテロアリールであり、n は 0，1 または 2 である。

20

30

【0116】

用語「ハロゲン」または「ハロ」はフッ素，臭素，塩素，およびヨウ素を言う。

【0117】

用語「アシル」は基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ を示し、その R は水素，場合により置換されたアルキル，場合により置換されたシクロアルキル，場合により置換されたヘテロシクリル，場合により置換されたアリール，および場合により置換されたヘテロアリールである。

40

【0118】

用語「ヘテロアリール」は、1 から 15 個の炭素原子並びに少なくとも 1 つの環の中に酸素，窒素および硫黄から選択された 1 - 4 個のヘテロ原子を含む芳香族基（すなわち不飽和の）を言う。

【0119】

もし他にヘテロアリール置換基に対する定義がなければ、そのようなヘテロアリール基は場合により 1 から 5 個の置換基で、好ましくは 1 - 3 個の置換基で置換することが可能であり、アシル，アシルアミノ，アシルオキシ，アミノ，アミノカルボニル，アルコキシカルボニルアミノ，アジド，シアノ，ハロゲン，ヒドロキシ，ケト，チオカルボニル，カルボキシ，カルボキシアルキル，アリールチオ，ヘテロアリールチオ，ヘテロシクリルチ

50

オ, チオール, アルキルチオ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリールオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオキシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリール, -SO-ヘテロアリール, -SO₂-アルキル, SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールから選択される。他に定義により制限がなければ、すべての置換基は場合によりさらに1-3個の置換基により置換することが可能で、アルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよび-S(O)nRから選択されるが、ここでのRはアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり、nは0, 1 また2である。そのようなヘテロアリール基は単環(例えばピリジル, フリル, オキサジアゾリル, オキサゾリル, イソキサゾリル, ピラゾリル)または多縮合環(例えば単環または多縮合環のような二環のヘテロアリール基)を有することが出来る。そのようなシクロアルキル基は、例としてシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロオクチルおよび類似のもののような単環の構造を、またはアダマンタニルおよびビスシクロ[2.2.1]ヘプタンのような多環の構造を、または例えばインダンおよびその他のアリール基が縮合している環式アリール基を含む。

【0120】

用語「置換されたシクロアルキル」は1から5個の置換基、好ましくは1から3個の置換基を持つシクロアルキル基を言い、アルキル, アルケニル, アルキニル, アルコキシ, シクロアルキル, シクロアルケニル, アシル, アシルアミノ, アシルオキシ, アミノ, アミノカルボニル, アルコキシカルボニルアミノ, アジド, シアノ, ハロゲン, ヒドロキシ, ケト, チオカルボニル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アリールチオ, ヘテロアリールチオ, ヘテロシクリルチオ, チオール, アルキルチオ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリールオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオキシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリール, -SO-ヘテロアリール, -SO₂-アルキル, SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールから選択される。他に定義がなければすべての置換基は場合によりさらに、アルキル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよび-S(O)nRにより置換することが可能であり、ここでのRはアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり、nは0, 1 または2である。

【0121】

用語「ハロゲン」または「ハロ」はフッ素, 臭素, 塩素およびヨウ素を言う。

【0122】

用語「アシル」は、Rが水素, 場合により置換したアルキル, 場合により置換したシクロアルキル, 場合により置換したヘテロシクリル, 場合により置換したアリールおよび場合により置換したヘテロアリールである基-C(O)Rを示す。

【0123】

用語「ヘテロアリール」は、1から15個の炭素原子並びに少なくとも一つの環内に酸素, 窒素, および硫黄から選択される1から4個のヘテロ原子を含む芳香族基(すなわち不飽和の)を言う。

【0124】

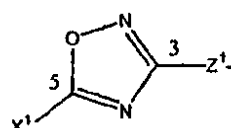
ヘテロアリール置換基に対する定義が他にないならば、そのようなヘテロアリール基は場合により1から5個の置換基、好ましくは1から3個の置換基で置換することが可能であり、アルキル, アルケニル, アルキニル, アルコキシ, シクロアルキル, シクロアルケニル, アシル, アシルアミノ, アシルオキシ, アミノ, アミノカルボニル, アルコキシカルボニルアミノ, アジド, シアノ, ハロゲン, ヒドロキシ, ケト, チオカルボニル, カルボキシ, カルボキシアルキル, アリールチオ, ヘテロアリールチオ, ヘテロシクリルチオ, チオール, アルキルチオ, アリール, アリールオキシ, ヘテロアリール, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリールオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオ

キシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリアル, -SO-ヘテロアリアル, -SO₂-アルキル, SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルから選択される。定義により他に制限がないならば、すべての置換基は場合によりさらに、1-3個の置換基によって置換することが可能であり、アルキル, カルボキシ, カルボキシアアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノおよび-S(O)_nRから選択され、ここでのRはアルキル, アリアルまたはヘテロアリアルであり、nは0, 1または2である。そのようなヘテロアリアル基は単環(例えばピリジル, フリル, オキサジアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, ピラゾリル)または多縮合環(例えばインドリジニル, ベンゾチアゾリル, ベンゾオキサゾリル, ベンゾチエニルおよび類似のもののような二環のヘテロアリアル基)を有することが出来る。窒素複素環式およびヘテロアリアルの例は、これらに限定されるものではないが、ピロール, イミダゾール, ピラゾール, ピリジン, ピラジン, ピリミジン, プリダジン, インドリジン, イソインドール, インドール, インダゾール, プリン, キノリジン, イソキノリン, キノリン, フタラジン, ナフチルピリジン, キノキサリン, キナゾリン, シンノリン, プテリジン, カルバゾール, カルボリン, フェナンスリジン, アクリジン, フェナンスロリン, イソチアゾール, フェナジン, イソキサゾール, フェノキサジン, フェノチアジン, イミダゾリジン, イミダゾリンおよびヘテロアリアル化合物を含むN-アルコキシ-窒素と同様なものを含む。

【0125】

用語「ヘテロアリアルエン」または「ヘテロアリアルエニル」は先に定義したようなヘテロアリアル基の二価ラジカルを言う。この用語は、3, 5-[1, 2, 4]オキサジアゾレニル, 2, 4-[1, 3]オキサゾレニル, 2, 5-[1, 3]オキサゾレニル, 3, 5-イソキサゾリレニル, 3, 4-ピラゾレニル, 3, 5-ピラゾレニルおよび類似のものにより例示される。例えば化学式Iの化合物に関連する3, 5-[1, 2, 4]オキサジアゾレニルは:

【化20】



として表わされる。

【0126】

ヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン置換基に対する定義により他に制限がなければ、そのようなヘテロアリーレン基は場合により1から5個の置換基、好ましくは1から3個の置換基で置換されることが可能であり、アルキル, アルケニル, アルキニル, アルコキシ, シクロアルキル, シクロアルケニル, アシル, アシルアミノ, アシルオキシ, アミノ, アミノカルボニル, アルコキシカルボニルアミノ, アジド, シアノ, ハロゲン, ヒドロキシ, ケト, チオカルボニル, カルボキシ, カルボキシアアルキル, アリアルチオ, ヘテロアリアルチオ, ヘテロシクリルチオ, チオール, アルキルチオ, アリアル, アリアルオキシ, ヘテロアリアル, アミノスルフォニル, アミノカルボニルアミノ, ヘテロアリアルオキシ, ヘテロシクリル, ヘテロシクロオキシ, ヒドロキシアミノ, アルコキシアミノ, ニトロ, -SO-アルキル, -SO-アリアル, -SO-ヘテロアリアル, -SO₂-アルキル, SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルからなる基より選択される。定義により他に制限がなければ、すべての置換基は場合によりさらに1-3個の置換基により置換することが可能で、アルキル, カルボキシ, カルボキシアアルキル, アミノカルボニル, ヒドロキシ, アルコキシ, ハロゲン, CF₃, アミノ, 置換されたアミノ, シアノ, および-S(O)_nR, から選択され、ここでのRはアルキル, アリアルまたはヘテロアリアルであり、nは0, 1または2である。

【0127】

用語「ヘテロアリアルオキシ」は基ヘテロアリアル-O-を言う。

【 0 1 2 8 】

用語「ヘテロシクリル」は単環または多縮合環を有する一価の飽和または部分的に不飽和の環を言い、環内に 1 から 40 個の炭素原子並びに窒素、硫黄、燐および/または酸素から選択される 1 から 10 個のヘテロ原子、好ましくは 1 から 4 個のヘテロ原子を有する。

【 0 1 2 9 】

複素環式の置換基に対する定義により他に制限されないならば、そのような複素環式基は場合により 1 から 5 個、好ましくは 1 から 3 個の置換基で置換することが可能であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルフォニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される。定義により他に制限がなければ、すべての置換基は場合によりさらに、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換されたアミノ、シアノおよび $-S(O)_nR$ から選択される 1 - 3 個の置換基で置換されるが、ここでの R はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は 0, 1 または 2 である。複素環式基は単環または多縮合環を有することが出来る。好ましい複素環はテトラヒドロフラン、モルフォリノ、ピペリジニルおよび類似のものを含む。

【 0 1 3 0 】

用語「チオール」は基 $-SH$ を言う。

【 0 1 3 1 】

用語「置換されたアルキルチオ」は基 $-S-$ 置換されたアルキルを言う。

【 0 1 3 2 】

用語「ヘテロアリールチオ」は、ヘテロアリール基が、先に定義されたような場合により置換されたヘテロアリール基を含み、先に定義されたようなものである基 $-S-$ ヘテロアリールを言う。

【 0 1 3 3 】

用語「スルフォキシド」は、R がアルキル、アリールまたはヘテロアリールである基 $-S(O)R$ を言う。「置換されたスルフォキシド」は、本明細書に定義されたような R が置換されたアルキル、置換されたアリール、または置換されたヘテロアリールである基 $-S(O)R$ を言う。

【 0 1 3 4 】

用語「スルフォン」は、R がアルキル、アリールまたはヘテロアリールである基 $-S(O)_2R$ を言う。「置換されたスルフォン」は、本明細書で定義されたような R が置換されたアルキル、置換されたアリール、または置換されたヘテロアリールである基 $-S(O)_2R$ を言う。

【 0 1 3 5 】

用語「ケト」は基 $-C(O)-$ を言う。用語「チオカルボニル」は基 $-C(S)-$ を言う。用語「カルボキシ」は基 $-C(O)-OH$ を言う。

【 0 1 3 6 】

「場合によって」は、続いて記述される事柄もしくは環境が起るかもしれないし、また起らないかもしれないことを、並びにその記述が該事柄もしくは環境が起る場合または起らない場合を含むことを意味する。

【 0 1 3 7 】

用語「化学式 I の化合物」は、記載されたような、本発明の化合物および医薬的に受容

10

20

30

40

50

し得る塩、医薬的に受容し得るエステル、並びにそのような化合物のプロドラッグを包含するものである。

【0138】

「異性体」は、同じ原子質量および原子番号を持つが一つもしくはそれ以上の物理的または化学的性質が異なる化合物を言う。

【0139】

「場合によって」は、続いて記述される事柄もしくは環境が起るかもしれないし、また起らないかもしれないことを、並びにその記述が該事柄もしくは環境が起る場合または起らない場合を含むことを意味する。

【0140】

用語「治療上有効な量」は、以下に定義するように、そのような治療を必要としている哺乳動物に対して投与する時、治療を遂げるに十分な化学式 I の化合物の量を言う。治療上有効な量は、治療される患者および病気の状態、患者の体重および年令、病状の激しさ、投与の方法およびその他によって変わり、それは当業者によって容易に決定することが出来る。

【0141】

用語「治療」または「治療すること」は哺乳動物における病気の如何なる治療をも意味し：

- (i) 病気を予防すること、すなわち病気の臨床的症状を発展させないこと；
- (ii) 病気を抑制すること、すなわち臨床的症状の発展を阻止すること；および / または
- (iii) 病気を緩和させること、すなわち臨床的症状の退行を引き起こすことを含む。

【0142】

用語「部分的脂肪酸酸化阻害剤」はミトコンドリア脂肪酸代謝作用を阻害する薬品または化学的本質を言う。部分的脂肪酸酸化阻害剤は脂肪酸からグルコース / ラクテートへの代謝転換、比較的効果のない脂肪酸の代謝作用から得られるエネルギー量をグルコースおよびラクテートをより効果的な酸化によって生じるエネルギーへ転換させることを引き起す。「脂肪酸酸化阻害剤」はまた脂肪酸の酸化からの ATP 生成物を抑制し、その結果グルコースおよびラクテートの酸化からの ATP 生成物を刺激する化合物を言う。心臓において ATP 生成物の多くは脂肪酸の代謝作用を通して必要とされるグルコースおよびラクテートの代謝作用は ATP の割合を低くする。しかしながら脂肪酸からの ATP の発生はグルコースおよびラクテートの酸化からの ATP の発生よりも酸素消費に関し十分でない。従って脂肪酸酸化阻害剤の使用は消費した酸素分子に対しより多くのエネルギーを作り出すこととなり心臓をより十分に活気づけることとなる。脂肪酸酸化阻害剤はそれ故に酸素の水準が減少するような虚血性の環境を処置するために特に有用である。

【0143】

多くの場合、本発明の化合物はアミノおよび / またはカルボキシル基またはそれと同様な基の存在により酸および / または塩基の塩を形成することが出来る。用語「医薬的に受容し得る塩」は、化学式 I の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的もまたは別の点でも好ましくないものではない塩を言う。医薬的に受容し得る塩基の付加塩は無機および有機の塩基から製造することが出来る。無機の塩基から誘導される塩は、単なる例としてナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩を含む。有機の塩基から誘導される塩は、これらに限定されるものではないが、一級、二級および三級アミンを含み、それらはアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換されたアルキルアミン、ジ（置換されたアルキル）アミン、トリ（置換されたアルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換されたアルケニルアミン、ジ（置換されたアルケニル）アミン、トリ（置換されたアルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換されたシクロアルキルアミン、置換されたシクロアルキ

10

20

30

40

50

ルアミン，三置換されたシクロアルキルアミン，シクロアルケニルアミン，ジ（シクロアルケニル）アミン，トリ（シクロアルケニル）アミン，置換されたシクロアルケニルアミン，二置換されたシクロアルケニルアミン，三置換されたシクロアルケニルアミン，アリールアミン，ジアリールアミン，トリアリールアミン，ヘテロアリールアミン，ジヘテロアリールアミン，トリヘテロアリールアミン，複素環式アミン，二複素環式アミン，三複素環式アミン，混合したジ - およびトリ - アミンであり、それらのアミン上の少くとも 2 個の置換基は異ったものであり、並びにアルキル，置換されたアルキル，アルケニル，置換されたアルケニル，シクロアルキル，置換されたシクロアルキル，シクロアルケニル，置換されたシクロアルケニル，アリール，ヘテロアリール，複素環式および類似のものからなる基から選択される。2 個または 3 個の置換基がアミノの窒素と一緒になり複素環式のまたはヘテロアリールの基を形成するアミンもまた含まれる。

10

【0144】

適切なアミンの具体的な例は、ほんの例として、イソプロピルアミン，トリメチルアミン，ジエチルアミン，トリ（iso - プロピル）アミン，トリ（n - プロピル）アミン，エタノールアミン，2 - ジメチルアミノエタール，トロメタミン，リジン，アルギニン，ヒスチジン，カフェイン，プロカイン，ヒドラバミン，コリン，ペタイン，エチレンジアミン，グルコサミン，N - アルキルグルカミン，セオプロミン，プリン，ピペラジン，ピペリジン，モリフォリン，N - エチルピペリジンおよび類似のものを含む。

【0145】

医薬的に受容し得る酸付加塩は無機および有機の酸から製造される。無機酸から誘導される塩は塩酸，臭酸，硫酸，硝酸，燐酸および類似のものを含む。有機酸から誘導される塩は、酢酸，プロピオン酸，グリコール酸，シアヌル酸，蔞酸，リンゴ酸，マロン酸，琥珀酸，マレイン酸，フマル酸，酒石酸，クエン酸，安息香酸，桂皮酸，マンデル酸，メタンスルホン酸，エタンスルホン酸，p - トルエン - スルホン酸，サリチル酸および類似のものを含む。

20

【0146】

本明細書に用いる、「医薬的に受容し得る担体」は、如何なるおよびすべての溶媒、分散材，被覆材，抗バクテリアおよび抗菌剤，等張性および吸収遅延剤および類似のものを含む。医薬的に活性な物質に対しそのような媒質および薬剤の使用は当業界に周知である。いずれの普通の媒質または薬剤も活性成分と相いれない限りにおいてを除き、治療の組成物の使用が考えられる。補足的な活性成分もまた該組成物中に組み込むことが出来る。

30

医薬組成物および投与

【0147】

本発明のかは医薬組成物の形で通常投与する。従って本発明は活性成分として 1 以上の本発明の化合物、または医薬的に許容し得るその塩またはエステル、および 1 以上の医薬的に許容し得る賦形剤、不活性の固体希釈剤および充填剤を含む担体、無菌の水溶液および様々な有機溶媒、浸透促進剤、可溶化剤およびアジュバンドを含む希釈剤を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物は単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与し得る。そのような組成物は医薬業界でよく知られた方法で製造しうる（例えば、Remington's pharmaceutical Sciences, Mace publishing Co., Philadelphia, PA 17th Eds.(1985)およびModern Pharmaceutic Marcel Dekker, Inc. 3rd Eds.(G.S.Banker & C. T. Rhodes, Eds 参照)

40

【0148】

本発明の化合物は単一または多数投与で、直腸、頬、鼻腔内、および経皮的な経路を含む本明細書の一部を構成する特許または特許出願に記載されたのと同様の用途を有する薬剤にの許容された様式のいずれかにより、動脈内注射、静脈内、腹膜内、腸管外、筋肉内、皮下、経口、局所的により吸入薬としてまたはステント、例えば動脈に挿入した円筒状ポリマ - 等の浸漬したまたは被覆した装置を介して投与し得る。

【0149】

投与のための 1 つの好ましい様式は、非経口、特に注射による。本発明の新規な組成物

50

が注射による投与のために導入し得る様式は、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油を有する水性または油性エマルジョン、そしてまたエリキシル、マニトール、デキストロース、または無菌の水溶液、および同様の医薬的ピークルを含む。生理的食塩水中の水溶液液も注射のために便利に用いるが、本発明においてはそれほど好ましくはない。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等（およびしこれらの適当な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油も用いる。適当な流動性は、例えばレシチン等の被覆の使用により、分散の場合の必要な大きさの維持により、および界面活性剤の使用により維持し得る。微生物の作用の防止は、様々な抗細菌および真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、シメロサルにより行いうる。

10

【0150】

無菌の注入可能な溶液は、本発明の化合物を必要な量、適当な溶媒に、必要に応じ上に列挙した様々な他の成分と共に導入した後、濾過および滅菌することにより製造する。一般に分散液は様々な滅菌した活性成分を、基本的な分散媒体および上に列挙した必要な他の成分を含む無菌のピークルに導入することにより製造する。無菌の注入可能な溶液の製造のための無菌の粉末の場合には、好ましい製造方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、それらはまえもって滅菌した溶液からそれらは活性成分およびいずれかの付加的な成分の粉末を生じる。

【0151】

経口投与は式 I または II の化合物のための他の経路である。投与は、錠剤、カプセル、または腸溶コート錠剤等である。式 I または II の少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物の製造において、活性成分は通常賦形剤により希釈され / またはキャリア内に封入され、その結果製剤はカプセル、サチェット、紙、または他の容器の形であり得る。賦形剤が希釈剤として働く場合には、それは固体、半固体、液体物質（上記のような）であり得、活性成分のピークル、担体または媒体として作用する。従ってその組成物は、錠剤、ピル、トローチ剤、サチェット、カシェ剤、エリキシル、懸濁剤、乳化剤、溶液、シロップ、エーロゾル（固体または液体媒体中で）、例えば 10 重量%までの活性成分を含む軟骨、軟および硬ゼラチンカプセル、無菌の注入可能な溶液および無菌の包装した粉末の形であり得る。

20

【0152】

適当な賦形剤のいくつかの例は、ラクトース、デキシトローース、シュウクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸、ゼラチン、珪酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースを含む。製剤は更にタルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油等の滑剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、メチル - およびプロピルヒドロキシ安息香酸、甘味料、および芳香剤を含みうる。

30

【0153】

本発明の組成物は、当業界で知られた方法を用いて、患者に対する投与後、活性成分の早い、徐放性の、または遅い放出を提供するよう製剤化できる。経口投与のためのコントロールされた放出薬剤運搬システムは浸透システムおよびポリマーでコートされた貯蔵器または薬剤 ポリマーマトリックス製剤を含む。コントロールされた放出システムの例は米国特許第 3 8 4 5 5 7 0 号、4 3 2 6 5 2 5 号、4 9 0 2 5 1 4 号、5 6 1 6 3 4 5 号および W O 0 0 1 3 6 8 7 号において与えられる。本発明の方法に用いる他の製剤は経皮的運搬装置（パッチ）を用いる。そのような経皮的パッチを用いて本発明の化合物のコントロールされた量の連続的および非連続的注入を提供できる。医薬の運搬の経皮的パッチの構築および使用は当業界でよく知られている。例えば米国特許第 5 0 2 3 2 5 2 号、4 9 9 2 4 4 5 号、および 5 0 0 1 1 3 9 号を参照。そのようなパッチは医薬の連続的、搏動的製剤の、または要求ありしだいの運搬のために構築しうる。

40

【0154】

組成物は好ましくは単位用量形で製剤化する。「単位用量形」という用語はヒト患者お

50

よび他の哺乳動物のための単位の投薬として適当な物理的に分離した単位をいい、各単位は、適当な医薬賦形剤とともに、所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性物質を含む（例えば、錠剤、カプセル、アンプル）。式ⅠまたはⅡの化合物は広い用量範囲で有効であり、一般に医薬的に有効量を投与する。好ましくは、経口投与する場合、各投与単位は式ⅠまたはⅡの化合物を10mg - 2g、好ましくは10 - 1500g、より好ましくは10 - 1000mg、より好ましくは10 - 700mg、非経口投与の場合には、好ましくは式ⅠまたはⅡの化合物を10 - 700mg、より好ましくは50 - 200mgを含む。しかしながら、実際に投与される式ⅠまたはⅡの化合物の量は、処置すべき状態、投与経路、投与する実際の化合物およびその比活性、年齢、重量、および個々の患者の応答、患者の症状の重篤さを含む関連する環境を考慮して医者により決定されるであろうことは理解されるであろう。

10

【0155】

錠剤のような固体組成物をつくるためには、主要な活性成分を医薬的賦形剤と混合し、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体の前製剤組成物を形成する。これらの前製剤組成物を均一という場合、それは、活性成分が組成物中いたるところ均等に分散し、組成物が錠剤、カプセル等の等しく有効な単位用量形に容易に再分しうることを意味する。

【0156】

本発明の錠剤またはピルはコートまたはコンパウンドして、長い作用の利益を提供し、または胃の酸性条件から保護してもよい。例えば、錠剤またはピルは内部用量と外部用量成分を含み、後者は前者の上の包みの形である。その2つの成分は、胃で崩壊するのに抵抗し、内部成分を十二指腸に無傷で通過し、または放出をおくらせるのを防ぐのに役立つ、腸溶性の層により分離される。様々な物質がそのような腸溶性の層またはコーティングに用いることができ、そのような物質は多くの高分子酸またはセラック、セチルアルコール、酢酸セルロースのような物質と高分子酸との混合物を含む。

20

【0157】

吸入または吸い込みのための組成物は医薬的に許容し得る水性、または有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液または懸濁液、および粉末を含む。液体または固体組成物は適当な医薬的に許容し得る、上記の賦形剤を含んでもよい。好ましくは組成物は経口または鼻の呼吸経路により、局所および全身効果のため投与する。好ましくは医薬的に許容し得る溶媒における組成物は不活性なガスの使用により霧状にしてもよい。霧状にした溶液は霧状にする装置により吸入してもよく、霧状にする装置はフェースマスク Tent または断続的な陽圧呼吸器に結合してもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は好ましくは経口的または鼻から、製剤を適当な方法で運搬する装置から投与してもよい。

30

【0158】

ラノラジンの静脈注射は無菌のフィルシステムを介して次のように製造する。適当な容器中で必要量のデキストロース水和物を約78%の最終バッチ重量で注射用の水(WFI)に溶解する。連続攪拌しながら、必要量のラノラジン遊離塩基をデキストロース溶液に加える。ラノラジンの溶解を促進するため、溶液pHを0.1Nまたは1N塩酸で3.88 - 3.92を目標に調節する。更に、0.1N HClまたは1N NaOHを用いて3.88 - 3.92を目標に溶液の最終調節を行う。ラノラジンを溶解した後、そのバッチをWFIで最終重量に調節する。製造過程のプロセス仕様が満たされたことを確認後、ラノラジンバルク溶液を2μmの無菌フィルター通して無菌濾過し、その後、無菌のラノラジンバルク溶液を無菌のガラス瓶に無菌的に入れ、無菌の栓で無菌的に栓をする。栓をした瓶を次に清潔なフリップ・トップアルミニウムシールで封をする。

40

【0159】

本発明の化合物を、本開示を考慮して当業者に公知の方法を用いて、拡散により充満させるか、ゲルの形でステントにコートし得る。

【0160】

一態様において、本発明の好ましい組成物を、患者に投与後、活性成分の迅速な、徐放性の、または遅延した放出、特に徐放性の製剤を提供する。本発明の最も好ましい化合物

50

は、(±)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル]-1-ピペラジンアセタミドと呼ばれるラノラジンまたはその異性体、またはその医薬的に有効な塩である。特に断らない限り、明細書および実施例中で用いるラノラジン血漿濃度はラノラジン遊離塩基を言う。

【0161】

好ましい本発明の徐放性の製剤は、化合物、並びに胃中(典型的には約2)および腸(典型的には約5.5)のpH範囲を横切る水性媒体中での溶解速度を調節する、部分的に中和されたpH依存性バインダーを含む圧縮された錠剤の形であることが好ましい。

【0162】

化合物の徐放性の製剤を提供するために1以上のpH依存性バインダーを選び、化合物の溶解プロフィールを調節し、製剤が胃および胃腸管を通過する時、ゆっくりと連続的に薬剤を放出させる。pH依存性バインダーの溶解調節は徐放性製剤において特に重要である。なぜなら一日二度の投与に十分な化合物を含む徐放性製剤は、もし化合物があまりに早く放出されると(用量ダンピング)、やっかいな副作用を起こし得るからである。

【0163】

従って、本発明における使用に適したpH依存性バインダーは、胃(ここではpHは約4.5である)におけるその滞在の間錠剤から薬剤の早い放出を防止し、下部胃腸管(ここではpHは約4.5である)における治療量の化合物の放出を促進するものである。「腸溶性」バインダーおよび被覆剤として医薬界で知られる多くの化合物が望ましいpH溶解の性質を有する。これらは、ビニルポリマーおよびコポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキルセルロース、酢酸セルロース、ヒドロキシアルキルセルロースアセテート、セルロースエーテル、アルキルセルロースアセテート、およびそれらの部分エステル、および低級アルキルアクリル酸、および低級アルキルアクリレート、およびそれらの部分エステルのフタル酸誘導体等のフタル酸誘導体を含む。

【0164】

徐放性製剤を作るため化合物と組み合わせて用いる好ましいpH依存性バインダーはメタクリル酸コポリマーである。メタクリル酸コポリマーはメタクリル酸の、エチルアクリレート若しくはメチルメタクリレート等の中性アクリレートまたはメタ中性アクリレートとのコポリマーである。最も好ましいコポリマーは、メタクリル酸コポリマー、Type C, USP(これは46.0-50.6%のメタクリル酸単位を有するメタクリル酸とエチルアクリレートコポリマーである)である。そのようなコポリマーは、Rohm PharmaからEudrgit(登録商標)L100-55(粉末として)またはL30D-55(水中の30%分散液として)として商業的に利用できる。単独でまたは徐放性製剤投与形で組み合わせて用い得る、他のpH依存性バインダーはヒドロキシプロピルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルピロリドンフタレート等を含む。

【0165】

1以上のpH依存性バインダーを経口投与形における徐放性製剤に用いる。pH依存性バインダーおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、中性のポリ(メタ)アクリレートエステル等の粘度上昇剤自体は、同定したpH依存性バインダーにより提供される溶解調節を与えないことに注意すべきである。pH依存性バインダーは本発明の製剤中に約1-約10重量%の範囲の量、好ましくは約1-約3%の量、最も好ましくは2.0%存在する。

【0166】

表一に示すように本発明の好ましい化合物、ラノラジンは約6.5以上のpHを有する水溶液に比較的の不溶性であり、一方約pH6以下では溶解性は劇的に増加する。

【表 1】

溶液の p H	溶解性 (m g / m l)	U S P 溶解性等級
4 . 8 1	1 6 1	自由に溶解性
4 . 8 9	7 3 . 8	溶解性
4 . 9 0	7 6 . 4	溶解性
5 . 0 4	4 9 . 4	溶解性
5 . 3 5	1 6 . 7	ゆるやかな溶解性
5 . 8 2	5 . 4 8	わずかに溶解性
6 . 4 6	1 . 6 3	わずかに溶解性
6 . 7 3	0 . 8 3	非常にわずかに溶解性
7 . 0 8	0 . 3 9	非常にわずかに溶解性
7 . 5 9 (非緩衝水)	0 . 2 4	非常にわずかに溶解性
7 . 7 9	0 . 1 7	非常にわずかに溶解性
1 2 . 6 6	0 . 1 8	非常にわずかに溶解性

10

【 0 1 6 7 】

以上で製剤における p H 依存性バインダー含量の増加は、胃における典型的な p H 4 . 5 以下で製剤からの化合物の徐放性形の放出速度を減少させる。バインダーにより形成される腸溶性コーティングは、溶解性が低く、p H 4 . 5 以上で比放出速度を増加させる。その p H では化合物の溶解性は低い。p H 依存性バインダーの適当な選択は、p H 4 . 5 以上で製剤からの化合物の早い放出速度を可能とするが、低 p H での放出速度に大いに影響する。バインダーの部分的中和は、個々の顆粒の周囲に形成するラテックス様フィルムへのバインダーの変換を促進する。したがって、p H 依存性バインダーのタイプと量および部分的中和組成物の量を選択して、製剤からの化合物の溶解を密接に調節する。

20

【 0 1 6 8 】

本発明の投与形は、徐放性製剤を作るのに十分な p H 依存性バインダーの量を有するべきであり、その製剤からの化合物の放出速度は、低 p H (約 4 . 5 以下) で溶解速度は顕著に遅くなる。メタクリル酸コポリマー、タイプ C , U S P (Eudragit L、登録商標 100-55) の場合、p H 依存性バインダーの適当な量は、5 % - 15 % に間である。p H 依存性バインダーは典型的には約 1 - 約 20 % の、バインダーメタクリル酸の中和されたカルボキシ基を有する。しかしながら、中和度は約 3 - 6 % の範囲であることが望ましい。徐放性製剤は、化合物と p H 依存性バインダーと密接に混合した賦形剤を含んでも良い。医薬的に許容できる賦形剤は、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、中性のポリ (メタ) アクリレートエステル (例えば、Rohm Pharma により Eudragit NE (登録商標) のもとで販売されているメチルメタクレート / エチルアクリレートコポリマー)、デンプン、ゼラチン、蔗糖、カルボキシメチルセルロース等の p H 依存性バインダーまたはフィルム形成剤を含む。他の有用な医薬的に許容できる賦形剤は、ラクトース、マンニトール、乾燥デンプン、微結晶セルロース等の希釈剤、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ソルビタンエステル等の界面活性剤、着色剤および芳香剤を含む。滑剤 (タルクおよびステアリン酸マグネシウム等の) および他の錠剤化助剤も場合により存在する。

30

40

【 0 1 6 9 】

本発明の徐放性製剤は約 50 重量 % - 約 95 重量 % 以上、より好ましくは約 70 重量 % - 約 90 重量 % の間、最も好ましくは約 70 重量 % - 約 80 重量 % の間の活性化合物含量、約 5 重量 % - 約 40 重量 % の間、好ましくは約 5 重量 % - 約 25 重量 % の間、より好ましくは約 5 重量 % - 約 15 重量 % の間の p H 依存性バインダーを有し、投与形の残りは p H 依存性バインダー、充填剤および他の賦形剤を含む。本発明の 1 つの好ましい徐放性製剤を表 2 に示す。

表 2

50

成分 範囲 (%)	重量 範囲 (%)	好ましい	最も好ましい
活性成分	50-95	70-90	75
微結晶セルロース (充填剤)	1-35	5-15	10.6
メタクリル酸コポリマー	1-35	5-12.5	10.0
水酸化ナトリウム	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5-5.0	1-3	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5-5.0	1-3	2.0

【 0 1 7 0 】

本発明の徐放性製剤は次のように調製する。化合物および pH 依存性バインダーおよび場合により用いる賦形剤を密接に混合する (乾燥混合) 。乾燥混合した混合物を、混合した粉末にスプレーする強塩基の水溶液の存在下に次に顆粒にする。顆粒を乾燥し、篩にかけ、場合により滑剤 (タルクまたはステアリン酸マグネシウム等の) と混合し、錠剤に圧縮する。強塩基の好ましい水溶液は、水 (場合により水と 25 % までの低級アルコール等の水と相溶性の溶媒) 中の水酸化ナトリウムまたはカリウム、好ましくは水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物である。

【 0 1 7 1 】

生じた錠剤は同定のため、および飲み込みやすさを改良するため、場合によりフィルム形成剤で被覆してもよい。フィルム形成剤は典型的には錠剤重量の 2 % - 4 % の範囲の量で存在する。適当なフィルム形成剤は当業者に周知であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレートコポリマー (ジメチルアミノエチルメタクリレート / メチル - ブチルメタクリレートコポリマー (Eudragit E (登録商標) Rohm Pharma) 等を含む。これらのフィルム形成剤は場合により着色剤、可塑剤、および他の補助成分を含んでもよい。

【 0 1 7 2 】

圧縮された錠剤は好ましくは 8 K p 圧縮に耐えるに十分な堅さを有する。錠剤の大きさは錠剤中の化合物の量に主に依存するであろう。錠剤は 300 - 1100 mg の化合物遊離塩基を含む。好ましくは、錠剤は 400 - 600 mg 、 650 - 850 mg 、および 900 - 1100 mg の範囲の化合物遊離塩基を含む。

【 0 1 7 3 】

溶解速度に影響を及ぼすために、化合物を含む粉末を湿潤混合する時間を調節する。好ましくは全粉末ミックス時間、即ち粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝されている時間は、1 - 10 分の範囲、好ましくは 2 - 5 分の範囲であろう。顆粒化後、その粒子は造粒機から除かれ、約 60 での乾燥のために流動床乾燥機中に置く。

【 0 1 7 4 】

これらの方法は、徐放性製剤を作り、より医薬的に一般的な二塩酸塩または他の塩もしくはエステルとしてよりも、遊離塩基として投与する場合、その徐放性製剤は投与後、12 時間まで、の間化合物の低いピーク血漿レベルであるが、有効な血漿濃度を与えることを発見した。遊離塩基の使用は少なくとも 1 つの利点を与える。錠剤中の化合物の割合は、遊離塩基の分子量が二塩酸塩のわずか 85 % であるので増加させることができる。この方法で、有効量の遊離塩基の運搬は投与単位の物理的大きさを限定しながら達成される。

利用および試験

【 0 1 7 5 】

本方法は糖尿病の処置に有効である。

活性試験は以下の実施例に記載したように、そして当業者に明らかな方法で行った。

以下の実施例は本発明を説明するのに役立つが、本発明の化合物を、いかに作り、使用するかを提供するために提供される。実施例中、すべての温度は摂氏温度である。

実施例 1 - 9 は式 I または II の化合物を含む代表的な医薬製剤の製造を説明する。

実施例 1

【 0 1 7 6 】

10

20

30

40

50

次の成分を含む硬ゼラチンカプセルを作る。

成分	量 (m g / カプセル)
活性成分	3 0 . 0
デンプン	3 0 5 . 0
ステアリン酸マグネシウム	5 . 0

上の成分を混合し硬ゼラチンカプセルに入れる。

実施例 2

【 0 1 7 7 】

10

次の成分を用いて錠剤を製造する。

成分	(m g / 錠剤)
活性成分	2 5 . 0
セルロース、微結晶	2 0 0 . 0
コロイド状 2 酸化珪素	1 0 . 0
ステアリン酸	5 . 0

成分を混合し圧縮して錠剤を形成する

実施例 3

【 0 1 7 8 】

20

次の成分を含む乾燥吸入製剤を製造する。

成分	重量 %
活性成分	5
ラクトース	9 5

活性成分をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末吸入用器具に加える。

実施例 4

【 0 1 7 9 】

3 0 m g の活性成分を含む錠剤を次のように製造する。

成分	量 (m g / 錠剤)
活性成分	3 0 . 0 m g
デンプン	4 5 . 0 m g
微結晶セルロース	3 5 . 0 m g
ポリビニリピロリドン (滅菌水中の 1 0 % 溶液として)	4 . 0 m g
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 m g
タルク	1 . 0 m g

全体 1 2 0 m g

30

40

活性成分、デンプン、およびセルロースを No . 2 0 メッシュ U S フルイを通し、充分混合する。ポリビニリピロリドンの溶液を、生じた粉末と混合し、それを 1 6 U S フルイに次に通す。そのように作った顆粒を 5 0 - 6 0 で乾燥し、1 6 U S フルイに通す。前もって No . 2 0 メッシュ U S フルイを通したカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを顆粒に加え、それを、乾燥後、錠剤機で圧縮し、1 2 0 m g の錠剤を得る

実施例 5

【 0 1 8 0 】

2 5 m g の活性成分を含む坐剤を次のように作る：

成分	量
----	---

50

活性成分 2 5 m g
 飽和脂肪酸グリセリド 2 0 0 0 m g まで

活性成分を N o . 6 0 メッシュ U S フルイを通し、必要な最小の熱を用いて前もって溶融した飽和脂肪酸グリセリド中に懸濁する。混合物を次に公称 2 . 0 g 用量の坐剤型に注ぎ、冷却させる。

実施例 6

【 0 1 8 1 】

5 . 0 m l の用量あたり 5 0 m g の活性成分を含む懸濁液を次のようにつくる・

成分	量
活性成分	5 0 . 0 m g
キサンタンガム	4 . 0 m g
カルボキシメチルセルロースナトリウム (1 1 %)	
微結晶セルロース (8 9 %)	5 0 . m g
シュウクロース	1 . 7 5 g
安息香酸ナトリウム	1 0 . 0 m g
芳香剤および着色剤	適宜
水	5 . 0 m L まで

10

活性成分、シュウクロース、キサンタンガムを混合し、N o . 1 0 メッシュ U S フルイを通し、予め作っておいた水中の微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの溶液と次に混合する。安息香酸ナトリウムおよび芳香剤および着色剤をいくらかの水で希釈し攪拌しながら加える。十分な水を次に加え必要な容積を作る。

20

実施例 7

【 0 1 8 2 】

皮下製剤を次のように作る

成分	量
活性成分	5 . 0 m g
コーン油	1 . 0 m g

実施例 8

【 0 1 8 3 】

次の組成を有する注射可能な製品を作る。

成分	量
活性成分	2 . 0 m g / m l
マンニトール、U S P	5 0 m g / m l
グルコン酸、U S P	適量 (p H 5 - 6)
水 (蒸留、滅菌)	1 . 0 m l まで適量
窒素ガス、N F	適量

実施例 9

【 0 1 8 4 】

以下の組成を有する局所用製品を作る。

成分	グラム
活性成分	0 . 2 - 1 0
スパン 6 0	2 . 0
トウィーン 6 0	2 . 0
鉱油	5 . 0
ペトラタム	0 . 1 0
メチルパラベン	0 . 1 5
プロピルパラバン	0 . 0 5
B H A (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0 . 0 1

40

50

水

100まで適量

水を除く上の成分のすべてを混合し、攪拌しながら60に加熱する。60の十分な量の水を激しく攪拌しながら加え、成分を乳化し、次に水を100gまで適量加える。

実施例10

【0185】

次の成分を含む徐放性錠剤を作る

成分	重量範囲 (%)	好ましいラノラジン 製剤(mg)
ラノラジン	75	500
微結晶セルロース(充填剤)	10.6	70.7
メタクリル酸コポリマー	10.0	66.7
水酸化ナトリウム	0.4	2.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0	13.3
ステアリン酸マグネシウム	2.0	13.3

10

【0186】

化合物およびpH依存性バインダーおよびいずれかの任意的賦形剤を密接に混合する(乾燥混合)。乾燥混合した混合物を次に、混合された粉末にスプレーする強塩基の水溶液の存在下に顆粒化する。顆粒を乾燥させ、篩にかけ、任意的な滑剤(タルクまたはステアリン酸マグネシウム等の)と混合し、錠剤に圧縮する。強塩基の好ましい水溶液は、水(場合により25%までの、水と相溶性の低級アルコール等の溶媒を含む)中の水酸化ナトリウムまたはカリウム、好ましくは水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物である。

20

【0187】

生じた錠剤を、同定、味のマスキングのための、および飲み込みの容易さを改善するため、場合によりフィルム形成剤で被覆してもよい。フィルム形成剤は典型的には錠剤重量の2%-4%の範囲の量で存在する。適当なフィルム形成剤は当業者に周知であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン性メタクリレートコポリマー(ジメチルアミノエチルメタクリレート/メチル-ブチルメタクリレートコポリマーEudragit E(登録商標)Rohm Pharma等を含む。これらのフィルム形成剤は場合により着色剤、可塑剤、および他の補助成分を含んでもよい

30

【0188】

圧縮された錠剤は好ましくは8Kp圧縮に耐えるに十分な堅さを有する。錠剤の大きさは錠剤中の化合物の量に主に依存するであろう。錠剤は300-1100mgの化合物遊離塩基を含む。好ましくは、錠剤は400-600mg、650-850mg、および900-1100mgの範囲の化合物遊離塩基を含む。

【0189】

溶解速度に影響を及ぼすために、化合物を含む粉末を湿潤混合する時間を調節する。好ましくは全粉末ミックス時間、即ち粉末が水酸化ナトリウム溶液に曝されている時間は、1-10分の範囲、好ましくは2-5分の範囲であろう。顆粒化後、その粒子は造粒機から除かれ、約60での乾燥のために流動床乾燥機中に置く。

40

実施例11

ヘモグロビンA1c試験

【0190】

HbA1cレベルはPhillipovの方法(Phillipov, G, et al., Clin. Chem. (2001), 47(10))の修飾にしたがって試験する(図1参照)

実施例12

【0191】

トリグリセリドレベル

DMSOに溶解し、0.5%のチロースに懸濁した試験化合物をSyrianゴールドハムスターに咽頭チューブにより経口的に投与する。CETP活性を測定するために、血液試料(約

50

250 μ l)を実験開始前に後眼窩に穴あけにより採取する。次に化合物を咽頭チューブにより経口的に投与する。化合物を含まない同じ容量の溶媒を対照動物に投与する。次に動物を絶食させる。次に化合物投与24時間後までの様々な時間に、後眼窩の静脈その穴あけにより採取する。

【0192】

血液試料を4で一晩インキュベートすることにより凝集させる。試料を6000gで10分間遠心分離する。生じた血清中のコレステロールおよびトリグリセリドの濃度を商業的に利用できる酵素試験(cholesterol enzymatic 14336 Merck, Triglycerides 14364 Merck)の改変を用いて測定する。

実施例13

【0193】

化合物の抗糖尿病作用を研究するために、インスリン依存性の糖尿病をSTZ(60mg/kg、対照は生理的食塩水を与える)の静脈内注入による膵臓の化学的破壊により誘導できる。注入容量は0.1mg/100g体重に等量である。注入は若い(190-220g)雄のAprague Dawleyラット(下記参照)の予めカニューレを挿入した頸部静脈に運搬する。同時に、浸透ミニポンプを(下記参照)皮下に移植し(下記参照)、研究中、薬剤を一定速度で運搬する。研究の長さによっては、第2のミニポンプを移植する必要があるかもしれない。

【0194】

糖尿病状態を確認するために、動物の血液を尾から採取し(尾の端を切り取る)、その血液グルコースを測定する。13mMを超えるグルコースレベルを有する動物を糖尿病と考え、4グループにランダムに分ける。2つのグループは毎日インスリンを皮下に受け、部分的グルコース対照(絶食グルコースレベル コントロールしない糖尿病動物の約50%

)に達する。部分的にコントロールした糖尿病グループは試験化合物で処置する。更に、2つの非糖尿病グループを含ませる。1つは試験化合物を与えられ、1つは与えられない。ラットの非糖尿病グループのいずれもインスリンを与えられない。

【0195】

週ベースで、500 μ lの血液試料をイソフランで麻酔した動物中の後眼窩ブリーダーにより、次のもの、血液グルコース、血清非エステル化遊離の脂肪酸、血清トリグリセリド、HbA1c、血清インスリン、全コレステロール、HDLコレステロール、および試験化合物の血清濃度を測定するために採取した。体重も毎週測定する。

【0196】

安定なHbA1cに達すると、研究は終了する。これが達成された場合、無菌の技術に従い、動物を頸動脈でカニューレする。血圧は麻酔をかけた、および起きたラットで測定する。次の日、経口グルコース耐性試験を行う。経口グルコース耐性試験は1g グルコース/kgを胃管栄養法投与することを含む。

【0197】

動脈血液試料(0.3ml)を、グルコースチャレンジ前および10, 20, 30, および60分後、血圧測定のために以前に用いた頸動脈カテーテルにより採取し、グルコースおよびインスリン試験のため血漿を分離する。

【0198】

STZ糖尿病の誘導および浸透ミニポンプの移植

イソフルオラン麻酔下、ラットの尾を温水、その後エタノールできれいにする。STZまたは生理的食塩水の尾静脈注入を無菌の針および注射器およびフィルターで滅菌した溶液を用いて麻酔下に行う。静脈内注射の後、出血を防止するためにその領域に圧力をかけ、動物を無菌の土台を有する清潔なかごにいれる。STZまたは生理的食塩水注入に加えて、麻酔の最初の時間に、ラットにミニポンプを頸領域で皮下に移植する。研究が4週を越えて進むなら、第2の移植を行う。基本的には、頸の少領域を剃り、ヨード溶液で充分清潔にし、メスを用いる1cm切開を皮膚層で行い、ポンプをサブQスペース中にポート

10

20

30

40

50

ファーストで無菌で挿入する。次に切開を必要に応じ 1 - 2 の外科用の繊維で閉じる。

【 0 1 9 9 】

血圧測定のための頸動脈カテーテルの移植と経口的グルコース耐性試験の実行

無菌の技術と器具を用いる条件に従って、麻酔をしたラットを、頭を外科医の方向にして背中を上にして置き、潤滑軟膏を両眼に置く。中線切開を頸にそって行い、左の頸動脈を曝す。外面化させた頸の背面の部分にある皮下ポケットに鈍い切開を用いてカテーテルのためのトンネルを作る。半分曲がったピンセットを用いて、動脈および動脈の後方の部分の下を通る柔らかいプラスチックのチューブを孤立させ、孤立させた領域への血流を一時的に妨げる。外部頸動脈の前の部分を次に一片の 4 - 0 の絹の縫い糸と結合し、軽い張力を、縫い糸の末端に一对の止血鉗子をつなぎ止めることによって動脈上につくる。次に外部頸動脈をなかば横に切開し、0.033 または 0.040 mm O.D. カテーテルを挿入し、大動脈の方向へ押す (2 - 3 cm 深さの周囲)。カテーテルを適所に結び、胸の筋肉に対して安全にし、カテーテルの除去を防ぎ、外部頸動脈の前の部分を永久に結合し、血液の漏れを観察する。外部的には、カテーテルは首の後ろで結び、一片の縫い糸を結び目の周囲で結び、皮膚の下からの回復のために両端を 2 インチ残す。結んだカテーテルは皮膚の下に引っ込め、ラットにより引っ張り出されるのを防ぐ。血圧測定のために、カテーテルは圧力変換器およびデータ取得システムに結合する。血液グルコース耐性試験のために、カテーテルは血液試料収集のための針および注射器に結合する。

10

実施例 1 4

【 0 2 0 0 】

20

化合物の抗糖尿病作用を研究するためにインスリン依存性糖尿病を STZ (60 mg / kg、対照は生理的食塩水を与える) の静脈内注入による膵臓の化学的破壊により誘導する。注入容量は 0.1 mg / 100 g 体重に等量である。注入は若い (280 - 300 g) 雄の、外科的に頸静脈および外部頸動脈に埋め込んだ 2 つのカテーテルを有する Sprague Dawley ラットの予めカニューレを挿入した頸部静脈に運搬する。糖尿病状態を確認するために、動物の血液を尾から採取し (尾の端を切り取る)、その血液グルコースを測定する。13 mM を超えるグルコースレベルを有する動物を糖尿病と考える。あらかじめ移植したカテーテルにヘパリン化生理的食塩水を毎日どっと流し、開通性を維持する。糖尿病の誘導の一週間後、ラットは本発明の化合物を用いた薬物動力学研究を受ける。動物はそのカテーテルを皮膚の下から取り戻し、開通性について試験する。注入栓を 19 ゲージ IV セットに結合し、0.1% ヘパリン化生理的食塩水および針を満たし、カテーテルに挿入する。試験化合物を頸静脈カテーテルを介し、ボラス注入または間断のない注入により、または経口胃管栄養 (それぞれ、1 ml / kg および 2 ml / kg) により投与する。5 - 6 匹の動物を用いる 10 タイムポイントで、300 μ l の血液を頸動脈中のラインから引き出し、300 μ l の生理的食塩水をどっと流す。10 タイムポイントでの、300 gm の動物からの 300 μ l の血液は、約 10% の全血液体積である。24 時間試料が引き出されたなら、カテーテルを皮膚レベルからほどき、動物をそれらの籠に戻す。それらは、麻酔下のエクサングイネーションにより次に殺され、最後の血流を集める。24 時間試料が無かったなら、動物は最後の血液収集時に麻酔下のエクサングイネーションによりに殺される。

30

40

【 0 2 0 1 】

実施例 1 5

糖尿病を有するアンギナ患者における運動挙動およびヘモグロビン A 1 c

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) 研究は、平行、二重盲検、12 週研究においてラノラジン 750 ビッド、1000 mg ビッド、またはプラセボに対するジルチャゼム、アテノールまたはアムロジピンについて 823 の症候的な慢性のアンギナ患者をランダム化した。改変 Bruce テレッドミル試験は、ベースラインで、およびトラフおよびピーク血漿での 2, 6, および 12 時間後に行った。この研究で用いたラノラジン製剤は実施例 10 で示したそれであった。

【 0 2 0 2 】

50

ラノラジンは、トラフ（図2）およびピーク（図3）で糖尿病患者および非糖尿病患者の両方で運動持続時間を長引かせた。750mg用量のラノラジンは、糖尿病を有するアンギナ患者において29秒だけ、非糖尿病アンギナ患者において22秒だけ、トラフ薬剤濃度で運動持続時間を長引かせた。1000mg用量のラノラジンは、糖尿病を有するアンギナ患者において34秒だけ、非糖尿病アンギナ患者において21秒だけ、トラフ薬剤濃度で運動持続時間を長引かせた。

【0203】

アンギナに対する時間はラノラジン（図4）について増加し、アンギナ頻度は減少した。ラノラジンによる改良はD対ND患者で有意に異ならなかった（糖尿病相互作用による処置 p 値 ≥ 0.26 ）。有害な結果は類似であった：Dの25%、25%および34%は、プラセボ、ラノラジン750および1000mgにおいて少なくとも1つの有害な結果を有し、ND患者において27%、33%および32%であった。

【0204】

ラノラジン750および1000mgビドは、12週においてプラセボに比較してそれぞれ0.48%ポイントおよび0.70%ポイントの平均のHbA1cの絶対的減少をそれぞれ伴った。その減少はインスリンについてこれらの患者においてより大きい（それぞれ、0.8および1.1%ポイント）（図6）。研究における糖尿病患者についてのグルコースおよびトリグリセリドの値を表1に示す。

【表2】

グルコースおよびトリグリセリドの値（すべての糖尿病患者）

	プラセボ	RAN750mgビド	RAN1000mgビド
グルコース (mg/dL)			
ベースライン	177.8±10.8	168±8.0	165.2±7.8
ベースラインから の変化	1.2±7.1	8.0±8.8	1.7±7.2
トリグリセリド (mg/dL)			
ベースライン	233.0±56.8	192.0±14.5	196±17.5
ベースラインから の変化	26.3±21.2	21.2±13.5	-7.3±9.3
すべての値は平均±SEM			

実施例16

【0205】

MARCSIAおよびCARCSIAにおける炭水化物および脂質パラメーター

ラノラジン（RAN）、部分的脂肪酸酸化を阻害する薬剤（pFOX）は、単独で（MARISA、N=191）およびバックグラウンドに抗アンギナ治療、アテノロール、ジチアゼリン、またはアムロジピンを加えた場合（CARISA、N=823）を加えた場合、慢性アンギナを有するトレッドミル運動能力を増加させた。アンギナ頻度およびニトログリセリン消費はラノラジンにより減少した。CARISAおよびMARISAで用いるラノラジン製剤は実施例10で示した。最もしばしば報告される有害な事項（めまい、便秘、および吐き気）は一般に緩やかで、患者の10%以下で起こった。糖尿病におけるラノラジンの使用可能性は、4人noアンギナ患者中1人が糖尿病を有するので興味がある。

【0206】

ラノラジンの効力および耐性はCARISAおよびMARISAの両方で糖尿病患者および非糖尿病患者の両方でどうようである。CARISA（N=131）における糖尿病患者において、ラノラジン750および1000mgビドは12週においてプラセボと比較してそれぞれ0.48および0.70%ポイントのHbA1cにおける平均の絶対的

減少をともなう（各 $p < 0.01$ ）。プラセボに対する減少は、750 および 1000 mg ビッド（ $p < 0.02$ および $p < 0.01$ ）でインスリン（ $N = 31$ ；0.84 および 1.055 ポイント）でこれらの患者においてより大きい。絶食グルコースは、インスリン処置に関係なく C A R I S A において糖尿病患者において影響されなかった。1つの低血糖エピソードがプラセボで報告され、1つがラノラジンで報告された。オープンラベル処置の12 - 24 月後、H b A 1 c は糖尿病患者において1.1 %ポイント、ベースラインから減少した。C A R I S A における糖尿病患者のラノラジン処置の最初の12 週の間、平均全および L D L コレステロールはそれぞれ16 および 11 mg / d l 増加した。しかしながら、H D L コレステロールにおける 5 mg / d l の増加のため、H D L / L D L 比はわずかに変わった。組み合わせた M A R I S A / C A R I S A 糖尿病個体群における3 年以上のオープンラベル処置は全および L D L コレステロールはベースラインから減少し、一方 H D L コレステロールは増加し続けた。

10

【図面の簡単な説明】

【0207】

【図1】H b A 1 c 水準に対するラノラジンの効果。

【0208】

【図2】C A R I S A 第一次終点：トラフにおける作動時間。この図はブラジーボ，750 mg ラノラジン b i d，または1000 mg ラノラジン b i d における糖尿病患者および非糖尿病患者に対するベースライン（in sec）からの変化を示す。

20

【0209】

【図3】C A R I S A：ピークにおける作動時間。この図はブラシーボ，750 mg ラノラジン b i d，または1000 mg ラノラジン b i d における糖尿病患者および非糖尿病患者に対するベースライン（in sec）からの変化を示す。

【0210】

【図4】C A R I S A：狭心症の発症に対する作動時間。この図はブラシーボ，750 mg ラノラジン b i d または1000 mg ラノラジン b i d における糖尿病患者および非糖尿病患者に対するトラフおよびピークのベースライン（in sec）からの変化を示す。

【0211】

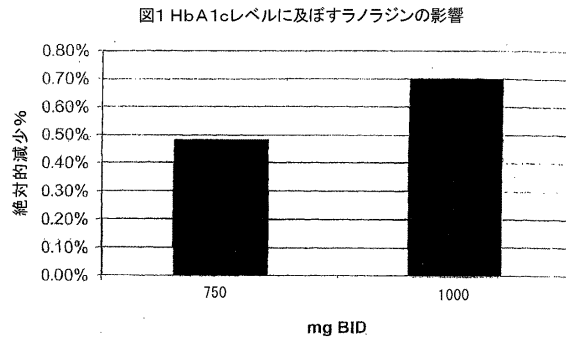
【図5】C A R I S A：H b A 1 c（すべて糖尿病患者）におけるベースラインからの変化。この図はベースラインおよび先の研究値におけるブラシーボ，750 mg ラノラジン b i d または1000 mg ラノラジン b i d における糖尿病に対する H b A 1 c のパーセントを示す。

30

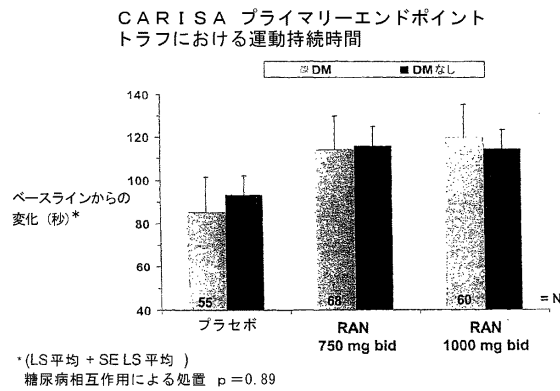
【0212】

【図6】C A R I S A：（インスリン依存対非インスリン依存の糖尿病患者の）糖尿病患者の H b A 1 c におけるベースラインからの変化。この図はベースラインおよび先の研究値におけるブラシーボ 750 mg ラノラジン b i d，または1000 mg ラノラジン b i d でのインスリン依存および非インスリン依存の糖尿病の両方に対する H b A 1 c のパーセントを示す。

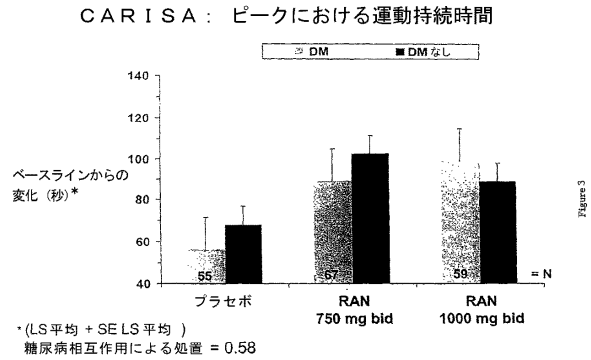
【図 1】



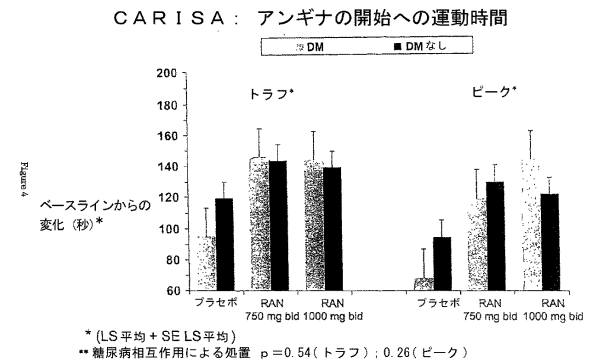
【図 2】



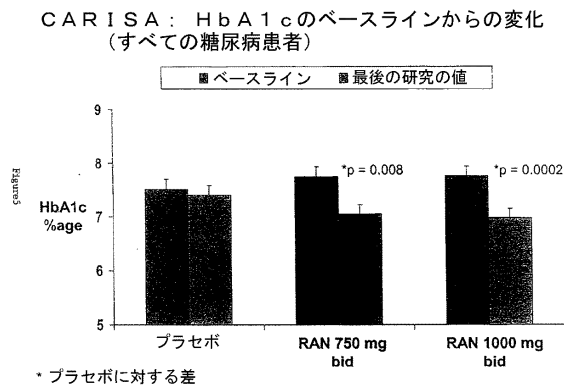
【図 3】



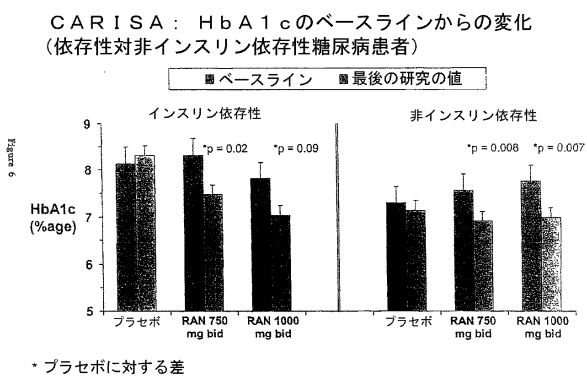
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 D 295/14	(2006.01)	C 0 7 D 295/14	A

(72)発明者 アンドリュー・ウルフ
アメリカ合衆国 9 4 1 2 2 カリフォルニア州サンフランシスコ、ロートン・ストリート 1 1 4 0 番

(72)発明者 マーカス・ジャーリング
アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 カリフォルニア州サンフランシスコ、2 7 ストリート 7 2 3 番

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特開昭 6 3 - 2 5 8 4 7 0 (J P , A)
国際公開第 0 0 / 0 0 9 7 1 0 (W O , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 6 0 3 4 8 (W O , A 1)
特表 2 0 0 4 - 5 3 7 5 5 4 (J P , A)
国際公開第 0 2 / 0 0 7 7 1 6 (W O , A 1)
BARNETT, M. et al, The longitudinal effect of inhibiting fatty acid oxidation in diabetic rats fed a high fat diet, Horm Metab Res, 1 9 9 2 年, Vol.24, No.8, p.360-2

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
A61K 31/495
A61K 9/22
A61K 47/02
CAP/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)