(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-505251
(P2012-505251A)
(43)公表日　平成24年3月1日(2012.3.1)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/661	***(2006.01)***	A61K	31/661	4C086
A61P 3/10	***(2006.01)***	A61P	3/10	4C206
A61P 3/08	***(2006.01)***	A61P	3/08	4H050
A61P 3/06	***(2006.01)***	A61P	3/06	
A61P 3/00	***(2006.01)***	A61P	3/00	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 170 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-531232 (P2011-531232)
(86)(22)出願日　平成21年10月9日 (2009.10.9)
(85)翻訳文提出日　平成23年5月26日 (2011.5.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/060265
(87)国際公開番号　WO2010/042886
(87)国際公開日　平成22年4月15日 (2010.4.15)
(31)優先権主張番号　61/104,647
(32)優先日　平成20年10月10日 (2008.10.10)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/208,812
(32)優先日　平成21年2月26日 (2009.2.26)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　509180061
リメリック　バイオファーマ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サンフランシスコ，　ゲートウェイ　ブールバード　６０１，　スイート　７００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】代謝性疾患の処置のためのピロン

(57)【要約】
ピロン類似化合物またはその誘導体を投与することによって、代謝性障害または他の疾患を処置および予防する方法が記載されている。また、ピロン類似化合物またはその誘導体を、１つ以上のさらなる薬剤（例えば、脂質低下剤またはグルコース低下剤）と組み合わせて投与することによって、代謝性障害および他の疾患を処置および予防する方法も記載されている。生理学的な一区画から外側の環境への脂質排出量を増やすように脂質トランスポーターの活性を調節する方法が記載されている。ピロン類似化合物またはその誘導体を投与した後に、代謝性障害が処置できているか、または予防できているかを評価するために、本明細書に開示されている方法を用いてもよい。

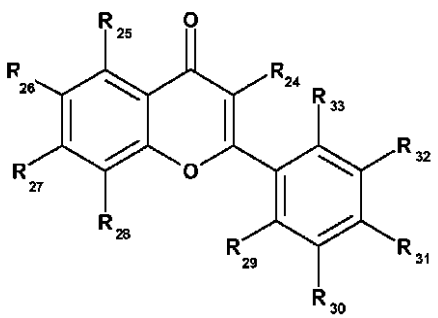
【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞のトランスポーターの活性を調節するピロン類似化合物の有効量を被験体に投与することを含む、細胞を生存させるために、細胞の生理学的状態を維持する方法。
【請求項２】
前記ピロン類似化合物が、インスリン濃度、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、体重、脂肪重量、アディポネクチン濃度、コレステロール濃度、高密度リポタンパク質の濃度、中間密度リポタンパク質の濃度、低密度リポタンパク質の濃度、超低密度リポタンパク質の濃度、プロスタグランジンの濃度、炎症メディエーターの濃度、サイトカインの濃度、泡沫細胞の濃度、アテローム硬化性線条、アテローム硬化性プラーク、血管狭窄、脂質の濃度、リン脂質の濃度、ＨｂＡ１Ｃの濃度、またはこれらの組み合わせを調節する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ピロン類似化合物が、インスリン濃度、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、体重、アディポネクチン濃度、コレステロール濃度、高密度リポタンパク質の濃度、中間密度リポタンパク質の濃度、低密度リポタンパク質の濃度、超低密度リポタンパク質の濃度、プロスタグランジンの濃度、炎症メディエーターの濃度、サイトカインの濃度、泡沫細胞の濃度、アテローム硬化性線条、アテローム硬化性プラーク、血管狭窄、またはこれらの組み合わせを調節する、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ピロン類似化合物が、インスリン濃度、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、コレステロール濃度または脂質の濃度を調節する、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記ピロン類似化合物が、脂肪親和性分子の輸送を調節する、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記脂肪親和性分子が、脂質、ステロール、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質またはトコフェロール分子である、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
膵臓島細胞の生存が維持される、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記膵臓島細胞が、損傷を受けているか、破壊されている、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記細胞が、アポトーシス、壊死、自食作用、またはこれらの組み合わせによって破壊される、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
膵細胞のストレスまたは損傷を処理することによって、前記細胞の生存が維持される、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
有効量のピロン類似化合物を被験体に投与する工程を含み、このピロン類似化合物が、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する、疾患を処置する方法。
【請求項１２】
前記疾患が代謝性疾患である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記疾患が、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症に関連する疾患である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
前記疾患が、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症であり、前記ピロン類似化合物が、高脂質血症、高トリグリセリド血症もしくは高コレステロール血症、および／または、高脂質血症、高トリグリセリド血症もしくは高コレステロール血症に関連する１つ以上の症状を軽減する、請求項１１に記載の方法。

【請求項１５】
前記被験体が、糖尿病、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、微小血管の網膜症、血管狭窄症、炎症および水腎症からなる群から選択される状態を患っている、請求項１１に記載の方法。
【請求項１６】
有効量のピロン類似化合物を被験体に投与する工程を含み、このピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、脂肪親和性分子の輸送を調節する方法。
【請求項１７】
前記脂肪親和性分子が、脂質、ステロール、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質またはトコフェロール分子である、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体の脂質濃度、コレステロール濃度またはトリグリセリド濃度を調節する、請求項１６に記載の方法。
【請求項１９】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体のコレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞において、コレステロールトランスポーターを調節する、請求項１６に記載の方法。
【請求項２０】
前記コレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞が、マクロファージ、筋肉細胞または脂肪細胞である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記コレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞がマクロファージである、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体のコレステロールが蓄積した細胞において、コレステロールの取り込みを阻害する、請求項１９に記載の方法。
【請求項２３】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体のコレステロールが蓄積した細胞からの、コレステロールの排出を増加させる、請求項１６に記載の方法。
【請求項２４】
前記ピロン類似化合物が増加させるコレステロールの排出が、循環アポリポタンパク質Ａ－Ｉの分泌を増加させることを介して行われる、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記ピロン類似化合物が増加させるコレステロールの排出が、ＡＢＣＡ１による、コレステロールが蓄積した細胞から血中のアポリポタンパク質Ａ－Ｉへのコレステロール移動量を増やすことを介して行われる、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記ピロン類似化合物が誘導させるコレステロールの排出が、前記ピロン類似化合物によって、コレステロールが蓄積した細胞膜にＡＢＣＡ１を安定化することを介して行われる、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体の脂質が蓄積した細胞においてトリグリセリドトランスポーターを調節する、請求項１６に記載の方法。
【請求項２８】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体の脂質が蓄積した細胞からの、リン脂質の排出を増加させる、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記ピロン類似化合物が増加させるリン脂質の排出が、ＡＢＣＡ１によって、脂質が蓄積した細胞からリン脂質の移動量を増やすことを介して行われる、請求項２８に記載の方

法。
【請求項３０】
前記被験体の血中低密度リポタンパク質濃度に対する血中高密度リポタンパク質濃度の比率が増加する、請求項１６に記載の方法。
【請求項３１】
前記被験体の血中グルコース濃度が減少する、請求項１６に記載の方法。
【請求項３２】
前記被験体がヒトである、請求項１６に記載の方法。
【請求項３３】
脂質濃度を下げる化合物を前記被験体に投与する工程をさらに含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項３４】
前記脂質濃度を下げる化合物が、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、メビノリン、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、コレスチラミン、コレスチポール、プロブコール、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、クロフィブラート、コレスチポール、フェノフィブラートまたはω－３脂肪酸を含む、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記被験体におけるグルコース濃度を下げる化合物を前記被験体に投与する工程をさらに含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項３６】
前記グルコース濃度を下げる化合物が、グリピザイド、エクセナチド、インクレチン、シタグリプチン、ピオグリタゾン、グリメピリド、ロシグリタゾン、メトホルミン、エクセナチド、ビルダグリプチン、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、レパグリニド、アカルボース、トログリタゾンまたはナテグリニドを含む、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
有効量のピロン類似化合物を被験体に投与する工程を含み、このピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、前記被験体において脂質濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、インスリン濃度またはグルコース濃度を調節する方法。
【請求項３８】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体において脂質濃度を調節する、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてコレステロール濃度を調節する、請求項３７に記載の方法。
【請求項４０】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてトリグリセリド濃度を調節する、請求項３７に記載の方法。
【請求項４１】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてインスリン濃度を調節する、請求項３７に記載の方法。
【請求項４２】
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてグルコース濃度を調節する、請求項３７に記載の方法。
【請求項４３】
（ｉ）コントロールサンプルと比較して、あるサンプルにおける１つ以上の生体分子の濃度に基づいて処置する患者を選択する工程と；
（ｉｉ）有効量のピロン類似化合物を前記患者に投与する工程と；
（ｉｉｉ）前記患者における前記１つ以上の生体分子の濃度をモニタリングする工程と

を含む、膵臓島細胞における細胞保護効果を評価する方法。
【請求項４４】
前記ピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記生体分子が、インスリン、ソマトスタチン、アディポネクチン、グルコース、グルカゴン、トリグリセリド、グレリン、ＶＩＰ、コレステロール、高密度リポタンパク質、中間密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質、プロスタグランジン、炎症メディエーター、サイトカイン、泡沫細胞、またはこれらの組み合わせである、請求項４３に記載の方法。
【請求項４６】
前記インスリン濃度が、安定であり、減少しない、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
有効量の少なくとも１つのピロン類似化合物を被験体に投与することを含み、ストレスまたは損傷の少なくとも１つの影響が、前記被験体の１つ以上の細胞型で向上している、膵細胞のストレスまたは損傷を処理する方法。
【請求項４８】
前記ピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記トランスポーターが、ＡＴＰが介在するトランスポーターである、請求項１、１１、１６、３７、４３および４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５０】
前記ＡＴＰが介在するトランスポーターがＡＢＣトランスポーターである、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記ＡＢＣトランスポーターが、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８である、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＡ１である、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ１である、請求項５１に記載の方法。
【請求項５４】
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ８である、請求項５１３に記載の方法。
【請求項５５】
前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶ）の構造を有する化合物を含み、
【化５１－１】

式 (XXXV)



式中、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およ

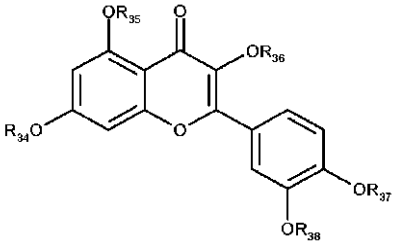
びR$_{33}$は、独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＯＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R$_{24}$、R$_{25}$、R$_{26}$、R$_{27}$、R$_{28}$、R$_{29}$、R$_{30}$、R$_{31}$、R$_{32}$またはR$_{33}$のうち、少なくとも１つが－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである、請求項１、１１、１６、３７、４３および４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５６】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩ）の構造を有する化合物を含み、

【化５１－２】

式(XXXVII)



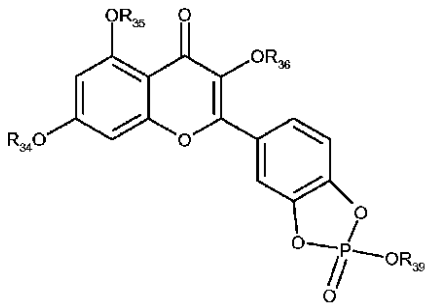
式中、R$_{34}$、R$_{35}$、R$_{36}$、R$_{37}$およびR$_{38}$は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R$_{34}$、R$_{35}$、R$_{36}$、R$_{37}$またはR$_{38}$のうち、少なくとも１つが－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を含み、

【化５１－３】

式(XXXVIII)



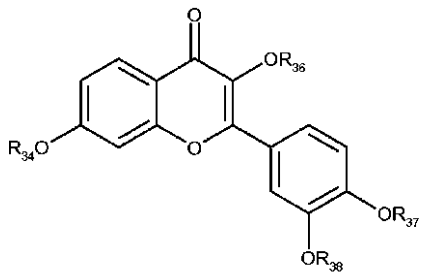
式中、R$_{34}$、R$_{35}$、R$_{36}$およびR$_{39}$は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R$_{39}$は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項５８】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸ）の構造を有する化合物を含み、

【化５２】

式(XXXX)



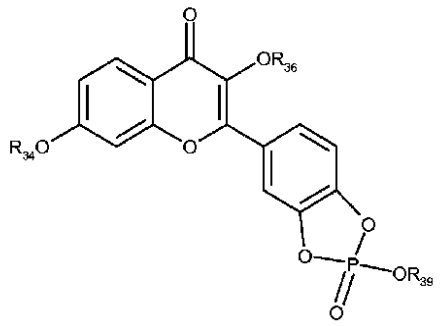
式中、R_{34}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、XおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンであり；R_{34}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが－PO_3WYまたは－PO_3Zである、請求項５５に記載の方法。

【請求項５９】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸＩ）の化合物を含み、

【化５３】

式(XXXXI)



式中、R_{34}、R_{36}およびR_{39}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、XおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンであり；R_{39}は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、請求項５５に記載の方法。

【請求項６０】

前記ピロン類似化合物が、リン酸化ピロン類似化合物である、請求項１、１１、１６、３７、４３および４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６１】

前記リン酸化ピロン類似化合物が、リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体である、請求項６０に記載の方法。

【請求項６２】

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチン、リン酸化イソケルセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキンおよびリン酸化エピカテキンからなる群から選択される、請求項６１に記載の方法。

【請求項６３】
前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である、請求項６１に記載の方法。
【請求項６４】
前記リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体が、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、５，７－ジデオキシケルセチンホスフェート、またはこれらの組み合わせである、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、請求項６４に記載の方法。
【請求項６７】
前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、請求項６４に記載の方法。
【請求項６８】
前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体である、請求項６１に記載の方法。
【請求項６９】
前記リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体が、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェート、またはこれらの組み合わせである、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、請求項６９に記載の方法。
【請求項７２】
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとフィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、請求項６９に記載の方法。
【請求項７３】
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートである、請求項６９に記載の方法。
【請求項７４】
細胞保護活性を有する有効量のピロン類似化合物と、医薬的に許容されるキャリア、賦形剤または希釈剤とを含み、前記ピロン類似化合物が、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する、医薬組成物。
【請求項７５】
前記細胞保護活性が、膵臓島細胞の破壊または損傷に対し有効である、請求項７４に記載の組成物。
【請求項７６】
前記トランスポーターが、ＡＴＰが介在するトランスポーターである、請求項７４に記載の組成物。
【請求項７７】
前記ＡＴＰが介在するトランスポーターが、ＡＢＣトランスポーターである、請求項７６に記載の組成物。
【請求項７８】
前記ＡＢＣトランスポーターが、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、Ａ

ＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８である、請求項７７に記載の組成物。

【請求項７９】

前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＡ１である、請求項７８に記載の組成物。

【請求項８０】

前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ１である、請求項７８に記載の組成物。

【請求項８１】

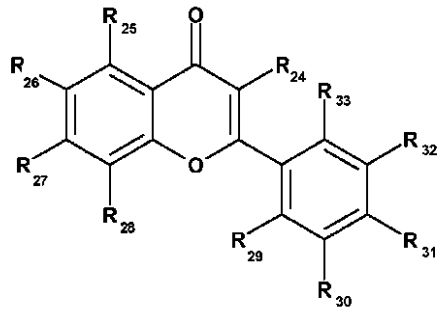
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ８である、請求項７８１に記載の組成物。

【請求項８２】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶ）の構造を有する化合物を含み、

【化５４】

式 (XXXV)



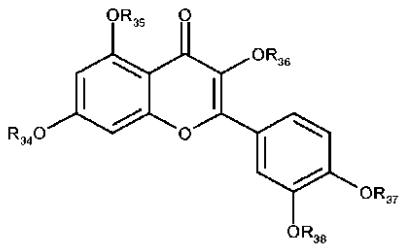
式中、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およびR_{33}は、独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＯＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}またはR_{33}のうち、少なくとも１つが－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである、請求項７４に記載の組成物。

【請求項８３】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩ）の構造を有する化合物を含み、

【化５５】

式 (XXXVII)



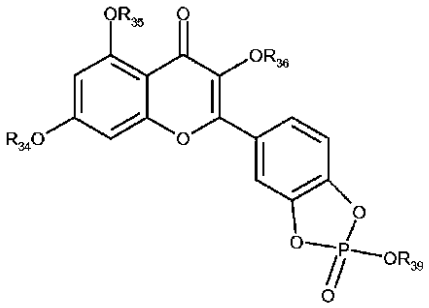
式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである、請求項８２に記載の組成物。

【請求項８４】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を含み、

【化５６】

式(XXXVIII)



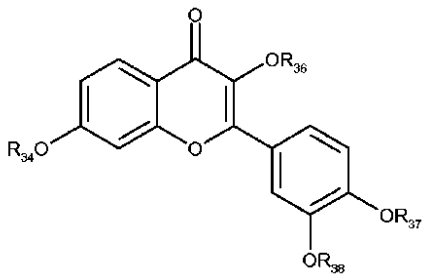
式中、Ｒ３４、Ｒ３５、Ｒ３６およびＲ３９は、独立して、水素、－ＰＯ３ＷＹおよび－ＰＯ３Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ３９は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、請求項８２に記載の組成物。

【請求項８５】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸ）の構造を有する化合物を含み、

【化５７】

式(XXXX)



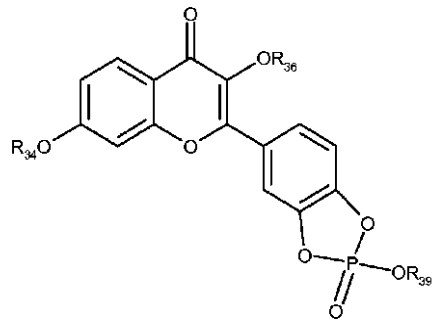
式中、Ｒ３４、Ｒ３６、Ｒ３７およびＲ３８は、独立して、水素、－ＰＯ３ＷＹおよび－ＰＯ３Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ３４、Ｒ３６、Ｒ３７またはＲ３８のうち、少なくとも１つが－ＰＯ３ＷＹまたは－ＰＯ３Ｚである、請求項８２に記載の組成物。

【請求項８６】

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸＩ）の化合物を含み、

【化５８】

式(XXXXI)



式中、R_{34}、R_{36}およびR_{39}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、XおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンであり；R_{39}は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、請求項８２に記載の組成物。

【請求項８７】

前記ピロン類似化合物が、リン酸化ピロン類似化合物である、請求項７４に記載の組成物。

【請求項８８】

前記リン酸化ピロン類似化合物が、リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体である、請求項８７に記載の組成物。

【請求項８９】

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチン、リン酸化イソケルセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキンおよびリン酸化エピカテキンからなる群から選択される、請求項８８に記載の組成物。

【請求項９０】

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である、請求項８８に記載の組成物。

【請求項９１】

前記リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体が、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、５，７－ジデオキシケルセチンホスフェート、またはこれらの組み合わせである、請求項９０に記載の組成物。

【請求項９２】

前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、請求項９１に記載の組成物。

【請求項９３】

前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、請求項９１に記載の組成物。

【請求項９４】

前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、請求項９１に記載の組成物。

【請求項９５】

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体である、請求項８８に記載の組成物。

【請求項９６】

前記リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体が、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェート、またはこれらの組み合わせである、請求項９５に記載の組成物。

【請求項９７】

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、請求項９６に記載の組成物。

【請求項９８】

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、請求項９６に記載の組成物。

【請求項９９】

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとフィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、請求項９６に記載の組成物。
【請求項１００】
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートである、請求項９６に記載の組成物。
【請求項１０１】
請求項７７に記載の組成物と、請求項７７に記載の組成物を用いるための印刷した指示書類とを含む、キット。
【請求項１０２】
１つ以上のさらなる薬剤をさらに含む、請求項１０１に記載のキット。
【請求項１０３】
前記１つ以上のさらなる薬剤が、脂質低下剤またはグルコース低下剤である、請求項１０２に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２００８年１０月１０日出願の米国仮特許出願番号６１／１０４，６４７号および２００９年２月２６日出願の米国仮特許出願番号６１／２０８，８１２号の利益を主張し、これら各々の出願は、本明細書中で参考として援用される。
【背景技術】
【０００２】
真性糖尿病は、先進工業国では最もよくある疾患の１つとなった。米国単独では、約２３６０万人（人口の約８％）が糖尿病であり、さらに、５７００万人が糖尿病予備軍である。このように有病率が高く、社会全体の健康および経済に影響を与えるため、糖尿病は、学術的にも医薬品産業としても大きな関心対象である。
【０００３】
インスリンは、膵臓のランゲルハンス島にあるβ細胞によって産生されるホルモンであり、細胞へのグルコース取り込みを促進する機能がある。１型糖尿病では、大部分のβ細胞が破壊されており、自己免疫による炎症から機能不全に陥り、インスリンを産生しなくなる。自己免疫反応のきっかけは未だ知られていないが、遺伝的感受性が強い個体では、ウイルスや、環境因子が、因子の役割をはたすと考えられている。
【０００４】
２型糖尿病は、インスリン分泌不全とともに、インスリン抵抗性の発生、または末梢組織の感受性が下がることが特徴である。インスリン分泌不全は、膵臓のα細胞およびβ細胞の進行性変性および機能不全、ならびに、細胞の量が顕著に減ることから生じ、典型的には、肥満状態と関係がある。現在、肥満は、世界規模の疾病であり、最も深刻なのは、罹患率および死亡率の増加と関わりがあることである。肥満は、除脂肪体重に対して体脂肪が過剰な状態であり、慢性疾患である。また、肥満は、複数の病気の原因だという問題もある。肥満の有病率は、米国や多くの他の先進国で過去１０年間に大きく上昇している（非特許文献１、非特許文献２）。
【０００５】
肥満は、社会的に恥ずかしいというだけではなく、寿命を縮め、精神発達への悪影響、卒中、高脂質血症、ある種の癌、２型糖尿病、冠動脈性心疾患、高血圧、多くの他の主要な疾患、あらゆる原因による全体的な死亡率を含む多くの医学的問題を伴う（例えば、非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６；非特許文献７を参照）。肥満患者にとって、体重を減らすこと、脂肪量、血圧、糖濃度をうまくコントロールすることが重要である（非特許文献８；および非特許文献９）。
【先行技術文献】
【非特許文献】

【０００６】
【非特許文献１】Ｆｉｅｇａｌら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｂｅｓｉｔｙ　２２：３９－４７（１９９８）
【非特許文献２】Ｍｏｋｄａｄら、ＪＡＭＡ　２８２：１５１９－１５２２（１９９９）
【非特許文献３】Ｎｉｓｈｉｎａら、Ｍｅｔａｂ．４３：５５４－５５８、１９９４
【非特許文献４】ＧｒｕｎｄｙおよびＢａｒｎｅｔｔ、Ｄｉｓ．Ｍｏｎ．３６：６４１－７３１（１９９０）
【非特許文献５】Ｒｉｓｓａｎｅｎら、Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ、３０１：８３５－８３７（１９９０）
【非特許文献６】Ｍｕｓｔら、ＪＡＭＡ　２８２：１５２３－１５２９（１９９９）
【非特許文献７】Ｃａｌｌｅら、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１０９７－１１０５（１９９９）
【非特許文献８】Ｂｌａｃｋｂｕｒｎ、Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．６９：３４７－３４９（１９９９）
【非特許文献９】Ｇａｌｕｓｋａら、ＪＡＭＡ　２８２：１５７６（１９９９）

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本明細書には、細胞のトランスポーターの活性を調節するピロン類似化合物の有効量を被験体に投与することを含む、細胞を生存させるために、細胞の生理学的状態を維持する方法が与えられている。細胞のトランスポーターとしては、限定されないが、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８が挙げられる。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。
【０００８】
一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてインスリン濃度（ｌｅｖｅｌ）を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてグルコース感受性を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において血中グルコース濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、細胞での糖の使用を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において細胞トリグリセリド濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において血中トリグリセリド量を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体の体重を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体の脂肪重量を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてアディポネクチン濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において血中コレステロール濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において細胞コレステロール濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において高密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において中間密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において低密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において超低密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてプロスタグランジンの濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において炎症メディエーターの濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてサイトカインの濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において泡沫細胞の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてアテローム硬化性線条の進行を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてアテローム硬化性プラークの進行を調節する。さらに別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において血管狭窄症の進行を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において脂質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてリン脂質の濃度を調節する。別の

実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてＨｂＡ１Ｃの濃度を調節する。さらに別の実施形態では、ピロン類似化合物は、癌の進行を調節する。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。

【０００９】

一実施形態では、ピロン類似化合物は、脂肪親和性分子の輸送を調節する。脂肪親和性分子としては、限定されないが、脂質、ステロール、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質またはトコフェロール分子が挙げられる。

【００１０】

一実施形態では、膵臓島細胞の生存が維持される。これらの膵臓島細胞は、損傷を受けているか、破壊されている場合がある。これらの膵臓島細胞は、アポトーシス、壊死、自食作用、またはこれらの組み合わせによって破壊される場合がある。

【００１１】

一実施形態では、膵細胞のストレスまたは損傷を処理することによって、細胞の生存が維持される。

【００１２】

本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、疾患を処置する方法が与えられている。ピロン類似化合物は、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する。上述の疾患は、代謝性疾患であってもよい。上述の疾患は、アテローム性動脈硬化症、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症に関連する疾患であってもよい。上述の疾患は、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症であってもよい。ピロン類似化合物は、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症を軽減し、または、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症に関連する１つ以上の症状を軽減することができる。被験体は、アミロイドーシス、糖尿病、髄鞘形成不全、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、悪性腫瘍、微小血管の網膜症、界面活性剤異常、血管狭窄症、炎症、水腎症からなる群から選択される状態を患っていてもよい。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。

【００１３】

本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、代謝性疾患を処置する方法および／または膵臓の機能を促進する（例えば、島細胞の機能を高める、島細胞の生存率を高める、高血糖の予防、栄養によって刺激を受けるインスリン放出およびインスリン合成の間、インスリン不足になることを予防する、糖代謝が変わらないようにする、トリグリセリドが上昇しないようにする、コレステロールが上昇しないようにする、体重が増加しないようにする、グルコース負荷のストレスがかからないようにするなど）方法が与えられており、ここで、ピロン類似化合物は、細胞表面のトランスポーター活性を調節する。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。

【００１４】

本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、脂肪親和性分子の輸送を調節する方法が与えられている。ピロン類似化合物は、細胞内または細胞表面のトランスポーターの活性を調節する。調節される脂肪親和性分子としては、限定されないが、脂質、ステロール、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質またはトコフェロール分子が挙げられる。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。

【００１５】

一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体のリン脂質濃度、脂質濃度、コレステロール濃度、またはトリグリセリド濃度を調節する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体のコレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞において、コレステロールトランスポーターを調節する。一実施形態では、コレステロールが蓄積した細胞ま

たは脂質が蓄積した細胞は、マクロファージ、筋肉細胞、または脂肪細胞である。一実施形態では、コレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞は、マクロファージである。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体のコレステロールが蓄積した細胞において、コレステロールの取り込みを阻害する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体のコレステロールが蓄積した細胞から排出するコレステロールの量を高める。コレステロールの排出は、循環アポリポタンパク質Ａ－Ｉの分泌を増加させることを介して行われてもよい。コレステロールの排出は、ＡＢＣＡ１による、コレステロールが蓄積した細胞から血中のアポリポタンパク質Ａ－Ｉへのコレステロール移動量を増やすことを介して行われてもよい。コレステロールの排出は、ピロン類似化合物によって、コレステロールが蓄積した細胞膜においてＡＢＣＡ１を安定化することを介して行われてもよい。

【００１６】

一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体の脂質が蓄積した細胞または細胞膜においてトリグリセリドトランスポーターを調節する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体の脂質が蓄積した細胞または細胞膜からリン脂質を排出する量を増やす。リン脂質の排出は、ＡＢＣＡ１による、脂質が蓄積した細胞からリン脂質の移動量を増やすことを介して行われてもよい。

【００１７】

一実施形態では、被験体の血中低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）濃度に対する血中高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）濃度の比率は増加する。一実施形態では、被験体のグルコース濃度は減少する。

【００１８】

一実施形態では、被験体はヒトである。

【００１９】

一実施形態では、上述の方法は、脂質濃度を下げる化合物を被験体に投与することをさらに含む。一実施形態では、上述の化合物は、血中脂質濃度を下げる。脂質濃度を下げる化合物（脂質低下剤）は、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、メビノリン、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、コレスチラミン（ｃｈｏｌｅｓｔｙｒｉｎｅ）、コレスチポール、プロブコール、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、クロフィブラート、コレスチポール、フェノフィブラートまたはω－３脂肪酸を含む。

【００２０】

ある実施形態では、上述の方法は、被験体においてグルコース濃度を下げる化合物を被験体に投与することをさらに含む。グルコース濃度を下げる化合物（グルコース低下剤）は、グリピザイド、エクセナチド、インクレチン、シタグリプチン、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔｉｚｏｎｅ）、グリメピリド、ロシグリタゾン、メトホルミン、エクセナチド（ｅｘａｎｔｉｄｅ）、ビルダグリプチン、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、レパグリニド、アカルボース、トログリタゾンまたはナテグリニドを含む。

【００２１】

本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、被験体において脂質濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、インスリン濃度またはグルコース濃度を調節する方法が与えられている。ピロン類似化合物は、細胞のトランスポーターの活性を調節する。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。

【００２２】

一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において脂質濃度を調節する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてコレステロール濃度を調節する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてトリグリセリド濃度を調節する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてインスリン濃度を調節する。一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてグルコース濃度を調節する。

【００２３】
本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、膵臓島細胞を生存させるために、細胞の生理学的状態を維持する方法が与えられている。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。
【００２４】
本明細書には、（ｉ）コントロールサンプルと比較して、あるサンプルにおける１つ以上の生体分子の濃度に基づいて処置する患者を選択することと；（ｉｉ）有効量のピロン類似化合物を上述の患者に投与することと；（ｉｉｉ）上述の患者における上述の１つ以上の生体分子の濃度をモニタリングすることとを含む、膵臓島細胞における細胞保護効果を評価する方法が与えられている。上述の方法で投与されるピロン類似化合物は、細胞を輸送する活性を調節する。生体分子としては、限定されないが、Ｃ反応性ペプチド、インスリン、ソマトスタチン、アディポネクチン、グルコース、グルカゴン、トリグリセリド、グレリン（ｇｒｅｈｌｉｎ）、アミリン、血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）、グルカゴン様ペプチド、コレステロール、高密度リポタンパク質、中間密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質、プロスタグランジン、炎症メディエーター、サイトカイン、泡沫細胞、またはこれらの組み合わせが挙げられる。一実施形態では、インスリン濃度は、安定であり、減少しない。別の実施形態では、グルコース濃度は、安定であり、減少しない。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。
【００２５】
本明細書には、有効量の少なくとも１つのピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、膵細胞のストレスまたは損傷を処理する方法が与えられており、ストレスまたは損傷の少なくとも１つの影響が、被験体の１つ以上の細胞型で向上している。この方法で投与されるピロン類似化合物は、細胞を輸送する活性を調節する。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。
【００２６】
本明細書には、細胞保護活性を有する有効量のピロン類似化合物と、医薬的に許容されるキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む医薬組成物が与えられており、ピロン類似化合物は、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する。一実施形態では、細胞保護活性は、膵臓島細胞の破壊または損傷に対し有効である。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。
【００２７】
本明細書には、細胞保護効果を作り出すのに有効なピロン類似化合物と、ピロン類似化合物を使用するための印刷した指示書類とを含むキットが与えられている。一実施形態では、このキットは、限定されないが、脂質低下剤、グルコース低下剤、またはこれら両方を含む１つ以上のさらなる薬剤をさらに含む。このようなさらなる薬剤を個々の容器に包装してもよく、または１個の容器に組み合わせてもよい。キットは、ある状態を処置するためのラベルをさらに含んでいてもよく、この状態としては、限定されないが、アミロイドーシス、糖尿病、髄鞘形成不全、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、悪性腫瘍、微小血管の網膜症、界面活性剤異常、血管狭窄症、炎症、水腎症が挙げられる。キットは、１つ以上のさらなる薬剤をさらに含んでいてもよい。１つ以上のさらなる薬剤は、脂質低下剤であってもよく、グルコース低下剤であってもよい。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物である。
【００２８】
ある実施形態では、細胞のトランスポーターまたは細胞表面のトランスポーターは、ＡＴＰが介在するトランスポーターである。ある実施形態では、ＡＴＰが介在するトランスポーターは、ＡＴＰ結合カセットのトランスポーター（ＡＢＣトランスポーター）である。ある実施形態では、ＡＢＣトランスポーターは、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７

、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８である。ある実施形態では、ＡＢＣトランスポーターは、ＡＢＣＡ１である。ある実施形態では、ＡＢＣトランスポーターは、ＡＢＣＧ１である。ある実施形態では、ＡＢＣトランスポーターは、ＡＢＣＧ８である。

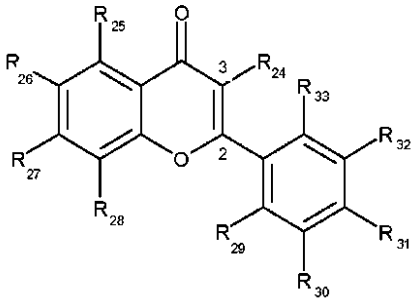
【００２９】

ある実施形態では、ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＶとして以下に示される、塩基性ピロン類似化合物構造のリン酸化合物、およびその医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、類似化合物、異性体、立体異性体または互変異性体を含み、

【００３０】

【化１】

式XXXV



【００３１】

式中、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およびR_{33}は、独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＯＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R_{24}～R_{33}の少なくとも１つが－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである。

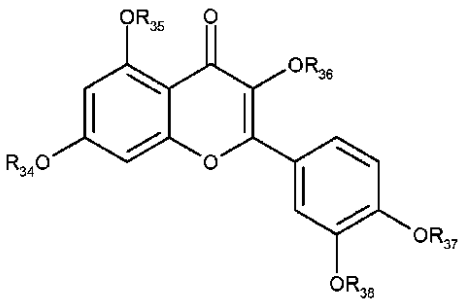
【００３２】

別の実施形態では、ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＶＩＩの構造を有する化合物を含み、

【００３３】

【化２】

式XXXVII



【００３４】

式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹ、－ＰＯ$_3$Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R_{24}～R_{38}の少なくとも１つが－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである。

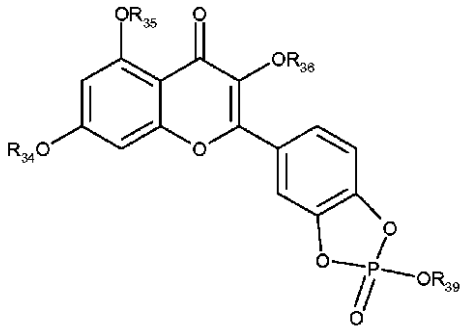
【００３５】

別の実施形態では、ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＶＩＩＩの化合物を含み、

【００３６】

【化３】

式 XXXVIII



【００３７】

式中、Ｒ３４、Ｒ３５、Ｒ３６は、独立して、水素、－ＰＯ３ＷＹ、－ＰＯ３Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ３９は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンの群から選択される。

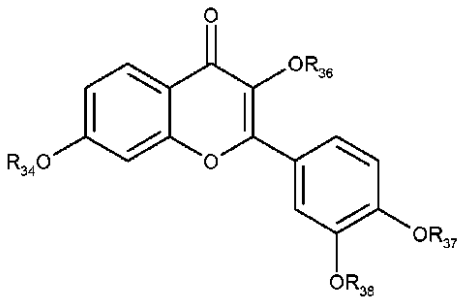
【００３８】

別の実施形態では、ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＸの構造を有する化合物を含み、

【００３９】

【化４】

式 XXXX



【００４０】

式中、Ｒ３４、Ｒ３６、Ｒ３７およびＲ３８は、独立して、水素、－ＰＯ３ＷＹ、－ＰＯ３Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ３４、Ｒ３６、Ｒ３７またはＲ３８のうち、少なくとも１つが－ＰＯ３ＷＹまたは－ＰＯ３Ｚである。

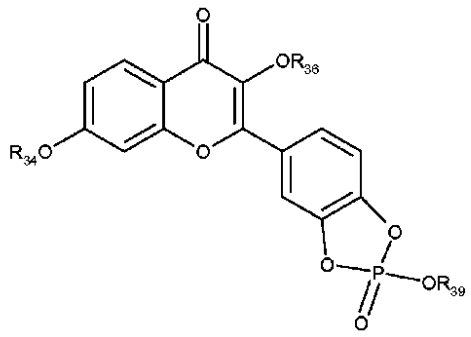
【００４１】

別の実施形態では、ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＸＩの化合物を含み、

【００４２】

【化５】

式XXXXI



【００４３】

式中、Ｒ３４およびＲ３６は、独立して、水素、－ＰＯ３ＷＹ、－ＰＯ３Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ３９は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンの群から選択される。

【００４４】

ある実施形態では、ピロン類似化合物は、フラボノイドまたはフラボノイド誘導体である。フラボノイドまたはフラボノイド誘導体としては、限定されないが、フラボン、クリシン、アピゲニン、ロイフォリン、ジオスミン、ガランギン、フィセチン、モリン、ルチン、ケンペロール、ミリセチン、タキシフォリン、ナリンゲニン、ナリンギン、ヘスペレチン、ヘスペリジン、カルコン、フロレチン、フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、ゲニステイン、バイオチャニンＡ、カテキン、エピカテキンが挙げられる。

【００４５】

ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体である。リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体としては、限定されないが、リン酸化ケルセチン、リン酸化イソケルセチン、リン酸化ケルシチン（ｑｕｅｒｃｉｔｉｎ）、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化５，７－ジデオキシケルセチン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、リン酸化エピカテキンが挙げられる。

【００４６】

一実施形態では、フラボノイドまたはフラボノイド誘導体は、フィセチンまたはフィセチン誘導体である。別の実施形態では、フラボノイドまたはフラボノイド誘導体は、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体である。さらに別の実施形態では、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体は、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート（３’－フィセチンホスフェートとしても知られる）、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェート（４’－フィセチンホスフェートとしても知られる）、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェート（３－フィセチンホスフェートとしても知られる）、またはこれらの組み合わせである。一実施形態では、リン酸化フィセチンは、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである。一実施形態では、リン酸化フィセチンは、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである。一実施形態では、リン酸化フィセチンは、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとフィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である。一実施形態では、リン酸化フィセチンは、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートである。

【００４７】

一実施形態では、フラボノイドまたはフラボノイド誘導体は、ケルセチンまたはケルセチン誘導体である。別の実施形態では、フラボノイドまたはフラボノイド誘導体は、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である。さらに別の実施形態では、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体は、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェート（３’－ケルセチンホスフェートとしても知られる）、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェート（４’－ケルセチンホスフェート）、５，７－ジデオキシケルセチンホスフェート、またはこれらの組み合わせである。一実施形態では、リン酸化ケルセチンは、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである。一実施形態では、リン酸化ケルセチンは、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである。一実施形態では、リン酸化ケルセチンは、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である。

【００４８】

（参考文献の援用）

本明細書で述べられているあらゆる刊行物、特許、特許明細書は、個々の刊行物、特許、特許明細書が、特定的に、かつ個々に本明細書に参考として援用されているのと同じ程度まで、本明細書に参考として援用される。

【００４９】

上述の実施形態の新しい特徴は、添付の特許請求の範囲に記載されている。実施形態の原理を利用している、実例となる実施形態に示されている以下の詳細な記載、および添付の図面を参照することによって、この実施形態の特徴および利点をよりよく理解することができるだろう。

【図面の簡単な説明】

【００５０】

【図１】図１は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットの体重増加にほとんど影響を与えないことを示す。

【図２】図２は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５（高用量）およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットのグルコース濃度に影響を及ぼしていることを示す。

【図３】図３は、ピロン類似化合物ＬＩＭ０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、ＺＤＦげっ歯動物において、インスリンを高い濃度で産生することにおいてグルコース濃度に影響を及ぼしていることを示す。それぞれの測定日で、棒は、左から右に向かって、以下のとおりである。Ｖ／Ｖ、Ｖ／Ｃ、ロシグリタゾン、ＬＩＭ－０７０５高用量（ＨＤ）、ＬＩＭ－０７０５低用量（ＬＤ）、ＬＩＭ－０７４１。

【図４】図４は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置した後のＺＤＦラットにおける糖化ヘモグロビンの濃度（％　ＨｂＡ１ｃ）に影響を及ぼしていることを示す。

【図５】図５は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、５週間および６週間にわたって毎日処置した後のＺＤＦラットにおけるインスリン濃度に影響を及ぼしていることを示す。

【図６】図６は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおけるコレステロール濃度に及ぼす影響を示す。

【図７】図７は、０日目、７日目、１４日目のコレステロール濃度を示す。

【図８】図８は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおけるトリグリセリド濃度に及ぼす影響を示す。

【図９】図９は、ピロン類似化合物がトリグリセリド濃度に及ぼす効果を示す。

【図１０】図１０は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置した後のＺＤＦラットにおけるアディポネクチン濃度に及ぼす影響を示す。

【図１１】図１１は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置した後のＺＤＦラットにおけるグルカゴン濃度に及ぼす影響を示す。

【図１２】図１２は、１４週齢のＺＤＦげっ歯動物におけるＡＳＴ濃度を示す。
【図１３】図１３は、１４週齢のＺＤＦげっ歯動物におけるＡＬＴ濃度を示す。
【図１４】図１４は、ＺＤＦげっ歯動物において、肝臓の重量は、ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１に反応して影響を受けないことを示す。
【図１５】図１５は、ＺＤＦげっ歯動物において、腎臓の重量は、ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１に反応して影響を受けないことを示す。
【図１６】図１６は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、６週間にわたって毎日処置した後のＺＤＦラットにおいて脂肪重量に影響を及ぼしていることを示す。
【図１７】図１７は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、６週間にわたって毎日処置している間の更年期ＺＤＦラットにおいてグルコース濃度に及ぼす影響を示す。
【図１８】図１８は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、６週間にわたって毎日処置している間の更年期ＺＤＦラットにおいて、一時的なインスリン濃度に及ぼす影響を示す。
【図１９】図１９は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、６週間にわたって毎日処置している間の更年期ＺＤＦラットにおいて、血中トリグリセリド濃度に及ぼす影響を示す。
【図２０】図２０は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、６週間にわたって毎日処置している間のＺＤＦラットにおいて、体重増加に及ぼす影響を示す。
【図２１】図２１は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、経口でのグルコース負荷の後、血漿グルコースに及ぼす影響を示す。
【図２２】図２２は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、経口でのグルコース負荷の後、インスリン産生に及ぼす影響を示す。
【図２３】図２３は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、６週間にわたって毎日処置している間に血漿総コレステロールに及ぼす影響を示す。
【図２４】図２４は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、２週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおいて、体重増加にほとんど影響を及ぼさないことを示す。
【図２５】図２５は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、２週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおいてコレステロール濃度に及ぼす影響を示す。
【図２６】図２６は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５（高用量）およびＬＩＭ－０７４１が、２週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットのグルコース濃度に影響を及ぼしていることを示す。
【発明を実施するための形態】
【００５１】
上述の一般的な記載および以下の詳細な記載は一例であり、単に解説するためのものであり、特許請求の範囲の任意の主題を限定するものではないことを理解されたい。本明細書には、単数形を用いる場合、特に他の意味であると述べられている場合を除き、複数のものも含む。本明細書および添付の特許請求の範囲で用いる場合、単数形である「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」は、複数の対象物も含むことを注記しておかねばならない。また、「または」の使用は、他の意味で述べられている場合を除き、「および／または」を意味することも注記すべきである。さらに、用語「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」や、「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、「含まれて（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」のような他の形態の使用は、限定的ではない。したがって、例えば、「ある化合物」との記述は、このような化合物が複数個ある場合を含み、「その細胞」との記述は、その細胞が１つ以上（または複数）ある場合、および当業者が知っているような等価物などを含む。
【００５２】
物理的性質（例えば、分子量）または化学的性質（例えば、化学式）について、本明細

書で特定の範囲が用いられている場合、この範囲およびこの範囲内の特定の実施形態のすべての組み合わせおよび部分的な組み合わせが含まれるという意図がある。用語「約」が、ある数、またはある数値範囲を参照している場合、その数値または数値範囲が実験的な変動の範囲内にある（または統計的な実験誤差の範囲内にある）おおよその値であることを指しており、したがって、このような数または数値範囲は、記載されている数または数値範囲の１％～１５％の間で変動する場合がある。

【００５３】

「平均」は、本明細書で使用される場合、好ましくは、通常の対象物群で算出され、この群は、対象物が少なくとも約３、少なくとも約５、少なくとも約１０、少なくとも約２５、または少なくとも約５０の群である。

【００５４】

用語「有効量」または「医薬として有効量」は、毒性はないが、望ましい生物学的結果、治療結果、および／または予防効果をもたらすのには十分な量を指す。この結果は、疾患の徴候、症状、または原因を減らすことおよび／または緩和すること、または生態系の任意の他の望ましい変化であってもよい。例えば、治療用途での「有効量」は、ある疾患を治療によって顕著に軽減するのに必要な、本明細書で開示されるようなピロン類似化合物自体の量、またはこのようなピロン類似化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な有効量は、通常の実験によって当業者が決定してもよい。

【００５５】

「医薬的に許容される」または「薬理学的に許容される」は、生物学的またはその他の意味で望ましくないものではない物質を意味する。すなわち、この物質は、生体で任意の望ましくない影響を与えることなく、またはこの物質が含まれている組成物の成分のいずれかと悪い様式で相互作用することなく、個体に投与されるであろう。

【００５６】

用語「処置する」およびこの用語の文法的な等価表現は、本明細書で使用される場合、治療利益および／または予防利益を得ることを含む。治療利益とは、原因となっている処置対象の障害を根絶すること、または軽減することを意味する。また、処置することは、望ましい薬理学的効果および／または生理学的効果を得ることを指す。この効果は、ある状態または疾患またはその症状を完全に予防するという観点から、または部分的に予防するという観点から、予防的なものであってもよく、および／または、その状態または疾患に起因する状態または疾患および／または悪影響を部分的に治癒するという観点から、または完全に治癒するという観点から、治療的なものであってもよい。したがって、「処置」は、例えば、哺乳動物（特定的にはヒト）の状態または疾患の任意の処置を包含し、以下のものを含む。（ａ）ある状態または疾患になりやすいと考えられるが、まだ罹患しているとは診断されていない被験体で、その状態または疾患が発症するのを防ぐこと；（ｂ）その状態または疾患を抑えること、例えば、その進行を止めること；（ｃ）その状態または疾患を取り除くか、緩和すること、または軽減すること、例えば、その状態または疾患をよい方向へ戻すこと。また、治療利益は、原因となっている障害に関連する１つ以上の生理学的症状の根絶または軽減を伴って達成されてもよく、その結果、その患者が、原因となっている障害をまだ患っているという事実があったとしても、患者において改善がみられる。予防利益の場合、疾患（状態）の進行リスクがある患者、またはこのような状態の１つ以上の生理学的症状を訴える患者に、その状態の診断がまだついていない状態であっても、ある方法を行ってもよく、ある組成物を投与してもよい。ある場合には、処置することは、均衡状態（すなわち、疾患が悪化しない）になり、患者の生存期間が延びることを意味する。投与すべき用量は、処置対象の被験体（例えば、被験体の全身の健康状態、被験体の年齢、疾患または状態の程度、被験体の体重、腫瘍の大きさなど）によって変わる。

【００５７】

用語「被験体」、「患者」または「個体」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物および哺乳動物以外の動物を包含する、ある障害などを患っている個体を指す。哺乳動物の

例としては、限定されないが、哺乳綱の任意のもの：ヒト、非ヒト霊長類、例えば、チンパンジー、他の類人猿およびサル；農業用家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；家畜、例えば、ウサギ、イヌ、ネコ；実験用動物（げっ歯類、例えば、ラット、マウス、モルモット）などが挙げられる。哺乳動物以外の動物の例としては、限定されないが、鳥類、魚類などが挙げられる。本明細書に記載されている方法および組成物のいくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【００５８】

用語「併用投与」、「～と組み合わせて投与される」およびこの用語の文法的な等価表現は、本明細書で使用される場合、２つ以上の薬剤および／またはこれらの代謝物が、同時に動物中に存在するように、これらの薬剤を被験体に投与することを包含する。併用投与は、別個の組成物の形態で同時に投与すること、別個の組成物の形態で異なる時間帯に投与すること、または両薬剤が存在する組成物の形態で投与することを含む。

【００５９】

用語「医薬組成物」は、本明細書で使用される場合、生体で活性な薬物が、場合により、少なくとも１つの医薬的に許容される化学成分と混合したものを指し、このような化学成分としては、限定されないが、キャリア、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および／または賦形剤が挙げられる。

【００６０】

用語「キャリア」は、本明細書で使用される場合、細胞または組織への化合物の組み込みを促進するような、比較的毒性のない化学化合物または薬剤を指す。

【００６１】

用語「医薬的に許容される賦形剤」は、ビヒクル、アジュバントまたは希釈剤、または一般的に容易に入手可能な他の補助基剤（例えば、当該技術分野で一般的なもの）を含む。例えば、医薬的に許容される補助基剤としては、ｐＨ調節剤および緩衝剤、等張化剤、安定化剤、湿潤剤などが挙げられる。

【００６２】

用語「代謝物」は、本明細書で使用される場合、上述の化合物が代謝されたときに生成する、上述の化合物の誘導体を指す。

【００６３】

用語「活性代謝物」は、本明細書で使用される場合、上述の化合物が代謝されたときに生成する、上述の化合物の生体活性のある誘導体を指す。

【００６４】

用語「代謝された」は、本明細書で使用される場合、特定の基質が生命体によって変化するプロセス全体を指す（限定されないが、加水分解反応、酵素による触媒反応を含む）。したがって、酵素は、化合物に対し、特定の構造変化をもたらす場合がある。代謝に関するさらなる情報は、Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、第９版、ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ（１９９６）から得てもよい。

【００６５】

用語「単位剤形」は、本明細書で使用される場合、ヒト被験体および動物被験体に対する投薬量の１単位として適した、物理的に分けられた単位を指し、それぞれの単位には、医薬的に許容される希釈剤、キャリアまたはビヒクルと組み合わさって望ましい効果を生み出すのに十分な量になるように計算された所定量の原薬（ＡＰＩ）が含まれている。本発明の化合物の新規単位剤形に関する仕様は、使用する特定の化合物、達成すべき効果、宿主において各化合物に関連する薬力学によって変わる。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「パーセント」、「百分率」または記号「％」は、任意の特定の成分について、組成物中に存在するキャリアの量を基準として示す場合、組成物中に存在するキャリアの量を基準とした、組成物中に示されている成分の割合を重量／重量（ｗ／ｗ）、重量／容積（ｗ／ｖ）または容積／容積（ｖ／ｖ）であらわしたものを意味

する。したがって、異なる種類のキャリアが、示されているように１００％までの量で存在してもよく、この量は、ＡＰＩの存在を除外したものではなく、ＡＰＩの量は、％としてあらわされてもよく、組成物中に存在する特定のｍｇ数または存在する特定のｍｇ／ｍＬ数として示されてもよく、ここで、％またはｍｇ／ｍＬは、組成物中のキャリア全体の量を基準としている。特定の種類のキャリアは、これらのキャリアが１００％になるように組み合わせた状態で存在してもよい。

【００６７】

ピロン類似化合物またはその誘導体について述べるときに、「実質的に精製された」化合物は、ピロン類似化合物またはその誘導体以外の材料を実質的に含まない化合物である。一例として、実質的に含まないとは、少なくとも約５０％、少なくとも約７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも約９５％には、ピロン類似化合物以外の物質が含まれないことを意味する。

【００６８】

（Ｉ．ピロン類似化合物）

本明細書で記載される組成物および方法で有用な化合物のひとつは、ピロン類似化合物である。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、リン酸化されている。

【００６９】

リン酸化ピロン類似化合物は、ｉｎ　ｖｉｖｏで、１つ以上のコレステロール、グルコース、脂質および／またはトリグリセリドのトランスポーターの調節において異なる活性を有する代謝物に変換されてもよく、これらの代謝物も、本明細書で記載される組成物および方法に包含される。

【００７０】

ある場合には、本明細書で記載されるリン酸化ピロン類似化合物は、ポリリン酸誘導体を含む。ポリリン酸誘導体は、直鎖に１個を超えるリン酸が接続した誘導体である。適切なポリリン酸誘導体としては、例えば、二リン酸誘導体（ピロリン酸塩）、三リン酸誘導体が挙げられる。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、炭素原子を介して２個の他の部分に結合した－（Ｃ＝Ｏ）－基を指す。これらの基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロ環、ヘテロ脂肪族、ヘテロアリールなどから選択されてもよい。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アシル基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_{3}$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００７２】

「アシルオキシ」は、Ｒ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－基を指し、ここで、Ｒは、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。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アシルオキシ基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（

ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_3$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００７３】

「アルキルアリール」は、（アルキル）アリール－基を指し、アルキルおよびアリールは、本明細書に定義されるとおりである。

【００７４】

「アラルキル」は、（アリール）アルキル－基を指し、アリールおよびアルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【００７５】

「アルコキシ」は、（アルキル）Ｏ－基を指し、アルキルは、本明細書で記載されるとおりであり、１～１０個の炭素を含む（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）。本明細書で記載されているときは常に、「１～１０」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「１～１０個の炭素原子」は、アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子などから１０個までの炭素原子からなっていてもよい（炭素原子が１０個のものも含む）ことを意味する。ある実施形態では、アルコキシは、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ基である。アルコキシ部分は、アルキル基について適切な置換基であると記載されている１つ以上の置換基で、場合により置換されている。

【００７６】

「アルキル」は、炭素原子が１～１０個の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指す（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル）。本明細書で記載されているときは常に、「１～１０」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「１～１０個の炭素原子」は、アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子などから１０個までの炭素原子からなっていてもよい（炭素原子が１０個のものも含む）ことを意味するが、この定義には、数値範囲を示さずに用語「アルキル」を記載することも包含する。典型的なアルキル基としては、いかなる様式でも限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｉｓｏ－ブチル、ｓｅｃ－ブチルイソブチル、三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル（ｓｅｐｔｙｌ）、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合している（例えば、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（ｉｓｏ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなど）。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アルキル基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_3$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００７７】

「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含み、炭素原子が２～１０個の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指す（すなわち、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル）。本明細書で記

載されているときは常に、「２～１０」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「２～１０個の炭素原子」は、アルケニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子などから１０個までの炭素原子からなっていてもよい（炭素原子が１０個のものも含む）ことを意味する。特定の実施形態では、アルケニルは、２～８個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、２～４個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合によって分子の残りの部分に結合している（例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパ－１－エニル（すなわち、アリル）、ブタ－１－エニル、ペンタ－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなど）。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アルケニル基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_{3}$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００７８】

「アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合を含み、炭素原子が２～１０個の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基を指す（すなわち、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{10}$アルキニル）。本明細書で記載されているときは常に、「２～１０」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「２～１０個の炭素原子」は、アルキニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子などから１０個までの炭素原子からなっていてもよい（炭素原子が１０個のものも含む）ことを意味する。特定の実施形態では、アルキニルは、２～８個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、２～４個の炭素原子を有する。アルキニルは、単結合によって分子の残りの部分に結合している（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなど）。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アルキニル基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_{3}$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００７９】

「アミン」は、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$基を指し、ここで、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アミノ基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ

（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００８０】

「アミド」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{b}または－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}の式を有する化学部分を指し、ここで、Ｒ^{a}またはＲ^{b}は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合している）、ヘテロ環（環炭素によって結合している）からなる群から選択される。アミドは、式Ｉの化合物に接続するアミノ酸またはペプチド分子であってもよく、これによりプロドラッグを形成している。本明細書で記載される化合物上の任意のアミン側鎖またはカルボキシル側鎖をアミド化することができる。このようなアミドを作る手順および特定の基は、当業者に知られており、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、１９９９のような参考文献から簡単に見つけることができ、この文献は、その全体が本明細書に参考として援用される。

【００８１】

「芳香族」または「アリール」は、６～１４個の環炭素原子を含む芳香族基を指す（例えば、Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$芳香族またはＣ$_6$～Ｃ$_{14}$アリール）。この用語には、単環基または環が縮合した多環（すなわち、隣接する環原子の対を共有する環）基が含まれる。芳香族基は、共役π電子系を有する少なくとも１つの環を含んでいる。本明細書で記載されているときは常に、「６～１４」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「６～１４個の環原子」は、アリール基が、６個の環原子、７個の環原子などから１４個までの環原子からなっていてもよい（環原子が１４個のものも含む）ことを意味する。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、アリール部分は、独立して、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$脂肪族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$芳香族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アラルキルアシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_3$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００８２】

「カルボキシアルデヒド」は、－（Ｃ＝Ｏ）Ｈ基を指す。

【００８３】

「カルボキシル」は、－（Ｃ＝Ｏ）ＯＨ基を指す。

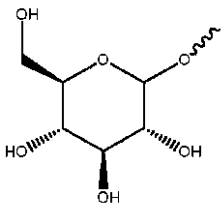
【００８４】

「炭水化物」は、本明細書で使用される場合、限定されないが、単糖類、二糖類、オリゴ糖または多糖類を含む。単糖類としては、例えば、限定されないが、アルドトリオース（例えば、グリセルアルデヒド）、ケトトリオース（例えば、ジヒドロキシアセトン）、

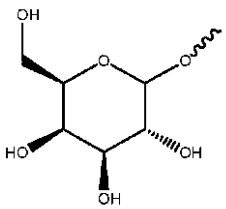
アルドテトロース（例えば、エリトロースおよびトレオース）、ケトテトロース（例えば、エリトルロース）、アルドペントース（例えば、アラビノース、リキソース、リボース、キシロース）、ケトペントース（例えば、リブロース、キシルロース）、アルドヘキソース（例えば、アロース、アルトロース、ガラクトース、グルコース、グロース、イドース、マンノース、タロース）、ケトヘキソース（例えば、フルクトース、プシコース、ソルボース、タガトース）、ヘプトース（例えば、マンノヘプツロース、セドヘプツロース）、オクトース（例えば、オクトロース（ｏｃｔｏｌｏｓｅ）、２－ケト－３－デオキシ－マンノ－オクトネート）、ノノース（例えば、シアロースアロース（ｓｉａｌｏｓｅａｌｌｏｓｅ））が挙げられる。二糖類としては、例えば、限定されないが、グルコラムノース（ｇｌｕｃｏｒｈａｍｎｏｓｅ）、トレハロース、スクロース、ラクトース、マルトース、ガラクトスクロース、Ｎ－アセチルラクトサミン、セロビオース、ゲンチオビオース、イソマルトース、メリビオース、プリメベロース、ヘスペロジノース（ｈｅｓｐｅｒｏｄｉｎｏｓｅ）、ルチノースが挙げられる。オリゴ糖としては、例えば、限定されないが、ラフィノース、ニストース、パノース、セロトリオース、マルトトリオース、マルトテトラオース、キシロビオース、ガラクトテトラオース、イソパノース、シクロデキストリン（α－ＣＤ）またはシクロマルトヘキサオース、β－シクロデキストリン（β－ＣＤ）またはシクロマルトヘプタオースおよびγ－シクロデキストリン（γ－ＣＤ）またはシクロマルトオクタオースが挙げられる。多糖類としては、例えば、限定されないが、キシラン、マンナン、ガラクタン、グルカン、アラビナン、プスツラン、ジェラン、グアラン、キサンタン、ヒアルロナンが挙げられる。いくつかの例としては、限定されないが、デンプン、グリコーゲン、セルロース、イヌリン、キチン、アミロース、アミロペクチンが挙げられる。

【００８５】

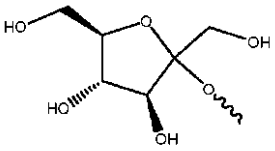
【化６】



グルコース



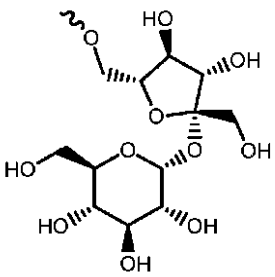
ガラクトース



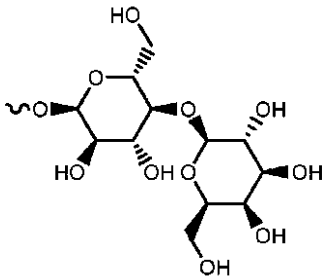
フルクトース

【００８６】

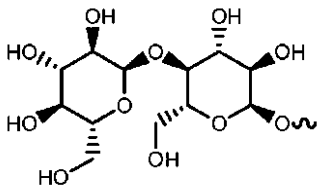
【化７】



スクロース



ラクトース



マルトース

【００８７】

炭水化物部分を有する式Ｉの化合物は、ピロン類似配糖体化合物またはピロン類似糖化合物と呼ぶことができる。本明細書で使用される場合、「炭水化物」は、式Ｉの化合物のグルクロン酸誘導体およびグリコシド誘導体もさらに包含する。リン酸化ピロン類似化合物が炭水化物部分を含まない場合、アグリコンと呼ぶこともできる。さらに、フェノール性ヒドロキシを上述のいずれかの炭水化物で誘導体化する場合、この炭水化物部分は、グリコシル残基と呼ばれる。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、炭水化物基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル

、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_{3}$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００８８】

「シアノ」は、－ＣＮ部分を指す。

【００８９】

「シクロアルキル」または「カルボシクリル」は、３～１０個の環炭素原子を含む単環または多環の非芳香族基を指す（すなわち、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）。この基は、飽和であっても不飽和であってもよい。本明細書で記載されているときは常に、「３～１０」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「３～１０個の炭素原子」は、シクロアルキル基が、３個の炭素原子などから１０個までの炭素原子からなっていてもよい（炭素原子が１０個のものも含む）ことを意味する。シクロアルキル基の具体例としては、限定されないが、以下の部分：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル（ｃｙｃｌｏｓｅｐｔｙｌ）、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニルなどが挙げられる。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、シクロアルキル基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_{3}$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００９０】

「エステル」は、式－ＣＯＯＲの化学基を指し、ここで、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合している）、ヘテロ環（環炭素によって結合している）からなる群から選択される。本明細書で記載される化合物上の任意のヒドロキシ側鎖またはカルボキシル側鎖をエステル化してもよい。このようなエステルを作る手順および特定の基は、当業者に知られており、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、１９９９のような参考文献から簡単に見つけることができ、この文献は、その全体が本明細書に参考として援用される。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、エステル基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_{3}$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチ

ウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００９１】

「フルオロアルキル」は、上に定義したようなアルキル基のうち、１つ以上のフルオロ基で置換されているアルキル基を指す（例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチルなど）。フルオロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上に定義されているように、場合により置換されていてもよい。

【００９２】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」は、１個以上のハロ基またはこれらの組み合わせで置換されたアルキル構造、アルケニル構造、アルキニル構造、アルコキシ構造を含む。例えば、用語「フルオロアルキル」、「フルオロアルコキシ」は、それぞれ、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基に含まれ、この場合、ハロがフッ素である。

【００９３】

用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」は、場合により置換されたアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を含み、１個以上の骨格となる鎖の原子は、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはこれらの組み合わせから選択される。

【００９４】

「ヘテロアリール」、または「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素、硫黄から選択される１個以上の環ヘテロ原子を含む５～１８員環のアリール基を指し、単環、二環、三環、または四環が縮合した環系であってもよい。本明細書で記載されているときは常に、「５～１８」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「５～１８個の環原子」は、ヘテロアリール基が、５個の環原子、６個の環原子などから１８個までの環原子からなっていてもよい（環原子が１８個のものも含む）ことを意味する。「Ｎを含有するヘテロ芳香族」部分または「Ｎを含有するヘテロアリール」部分は、環の骨格となる少なくとも１つの原子が窒素原子である芳香族基を指す。ヘテロアリール基のヘテロ原子は、場合により酸化されている。１つ以上の窒素原子が存在する場合、この窒素原子は場合により四級化されている。ヘテロアリールは、環の任意の原子によって分子の残りの部分に結合している。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０

－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル，イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、１，６－ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル－１Ｈ－ピローリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピローリル、ピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピローリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｃ］プリジニル、チオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、ヘテロアリール部分は、独立して、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_3$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００９５】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、窒素、酸素、硫黄から選択される１～６個のヘテロ原子を含む、安定な３～１８員環の非芳香族環基を指す。本明細書で記載されているときは常に、「３～１８」のような数値範囲は、与えられている範囲に含まれるそれぞれの整数を指し、例えば、「３～１８個の環原子」は、ヘテロアリール基が、３個の環原子、４個の環原子などから１８個までの環原子からなっていてもよい（環原子が１８個のものも含む）ことを意味する。ある実施形態では、この基は、C_5～C_{10}ヘテロシクリルである。ある実施形態では、この基は、C_4～C_{10}ヘテロシクリルである。ある実施形態では、この基は、C_3～C_{10}ヘテロシクリルである。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、ヘテロシクリル基は、単環、二環、三環、または四環の環系であり、縮合した環系であってもよく、架橋した環系であってもよい。ヘテロシクリル基のヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよい。１つ以上の窒素原子が存在する場合、この窒素原子は場合により四級化されている。ヘテロシクリル基は、部分的に飽和であるか、または完全に飽和である。ヘテロシクリルは、環の任意の原子によって分子の残りの部分に結合していてもよい。このようなヘテロシクリル基の例としては、限定されないが、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチオゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホ

リニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられる。本明細書に特定的に他の意味で述べられている場合を除き、ヘテロシクリル部分は、独立して、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ここで、ｔは１または２）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ここで、ｔは１または２）、－ＰＯ$_3$ＷＹ（ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または－ＰＯ$_3$Ｚ（ここで、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である１つ以上の置換基で場合により置換されており、Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【００９６】

「イミノ」は、＝Ｎ－Ｈ基を指す。

【００９７】

「イソシアネート」は、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ基を指す。

【００９８】

「イソチオシアネート」は、－Ｎ＝Ｃ＝Ｓ基を指す。

【００９９】

「メルカプト」は、（アルキル）Ｓ－基または（Ｈ）Ｓ－基を指す。

【０１００】

「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、分子に埋め込まれているか、または分子に加えられている、認識されている化学部分であることが多い。

【０１０１】

「ニトロ」は、－ＮＯ$_2$基を指す。

【０１０２】

「オキサ」は、－Ｏ－基を指す。

【０１０３】

「オキソ」は、＝Ｏ基を指す。

【０１０４】

「リン酸化化合物」または「ホスフェート」は、少なくとも１つのリン酸基を含む化合物を指す。本明細書で使用される場合、ホスフェート基としては、限定されないが、－ＯＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$ＷＹ基（－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_4$ＷＹとしても知られる）または－ＯＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｚ基（－ＯＣＨ$_2$ＰＯ$_4$Ｚとしても知られる）、－ＯＰＯ$_3$ＷＹ基または－ＯＰＯ$_3$Ｚ基が挙げられ、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンである。リン酸化化合物は、本明細書で使用される場合、ポリフェノール上にリン酸基を有する化合物、ヒドロキシル化した芳香族化合物または多価ヒドロキシル化した芳香族化合物、またはリン酸化ピロン類似化合物を含む。例えば、リン酸化化合物は、イノシトールホスフェート基を有する化合物を含ん

でいるだろう。リン酸化化合物の例としては、いかなる様式でも限定されないが、リン酸化ケルセチン、リン酸化イソケルセチン、リン酸化ケルシチン（ｑｕｅｒｃｉｔｉｎ）、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化５，７－ジデオキシケルセチン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、リン酸化エピカテキンが挙げられる。

【０１０５】

「プロドラッグ（ｐｒｏｄｒｕｇ）」、「複数のプロドラッグ（ｐｒｏｄｒｕｇｓ）」、「医薬的または獣医学的に許容されるプロドラッグ」は、使用条件下（例えば、体内）で変換され、活性薬物またはその活性代謝物を放出するような、活性化合物（薬物）の誘導体を指す。プロドラッグは、必須ではないが、活性薬物またはその活性代謝物に変換されるまでは薬理学的に不活性であることが多い。プロドラッグは、典型的には、一部には活性に必要であると考えられる薬物中の１つ以上の官能基をプロドラッグ基で保護し、プロドラッグ部分を形成させることによって得られ、このプロドラッグ部分は、特定の使用条件下で変換（例えば、開裂）して官能基を放出し、活性薬物を放出する。プロドラッグ部分の開裂は、自然に進んでもよく（例えば、加水分解反応によって）、または、別の薬剤によって触媒されるか、または誘発されてもよい（例えば、酵素、光、酸によって、または温度またはｐＨの変化のように、物理的なパラメータまたは環境的なパラメータの変化またはこれらのパラメータにさらされることによって）。上述の薬剤は、使用条件（例えば、プロドラッグが投与される細胞中に存在する酵素または胃の酸性条件）に内因性のものであってもよく、外から供給したものであってもよい。

【０１０６】

活性化合物中の官能基を保護してプロドラッグを得るのに適した広範囲のプロドラッグ基、および得られたプロドラッグ部分は、当該技術分野でよく知られている。例えば、ヒドロキシル官能基は、スルホネート、エステルまたはカーボネートのようなプロドラッグ部分として保護されてもよく、この部分は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで加水分解され、ヒドロキシル基を与えてもよい。アミノ官能基は、アミド、イミンまたはスルフェニルのようなプロドラッグ部分として保護されてもよく、この部分は、ｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解され、アミノ基を与えてもよい。カルボキシル基は、エステル（シリルエステルおよびチオエステルを含む）、アミドまたはヒドラジドのようなプロドラッグ部分として保護されてもよく、この部分は、ｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解され、カルボキシル基を与えてもよい。適切なプロドラッグ基およびそれぞれのプロドラッグ部分の他の特定の例は、当業者に明らかであろう。

【０１０７】

「スルフィニル」は、－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ基を指し、ここで、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合している）、ヘテロ環（環炭素によって結合している）からなる群から選択される。

【０１０８】

「スルホニル」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ基を指し、ここで、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合している）、ヘテロ環（環炭素によって結合している）からなる群から選択される。

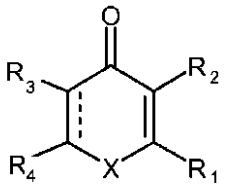
【０１０９】

「スルホンアミジル」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＮＲＲ基を指し、ここで、Ｒは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合している）、ヘテロ環（環炭素によって結合している）からなる群から選択される。

【０１１０】

「スルホキシル」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨ基を指す。

【０１１１】
「スルホネート」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＯＲ基を指し、ここで、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素によって結合している）、ヘテロ環（環炭素によって結合している）からなる群から選択される。
【０１１２】
「チオシアネート」は、－Ｃ＝Ｎ＝Ｓ基を指す。
【０１１３】
「チオキソ」は、＝Ｓ基を指す。
【０１１４】
「置換された」は、言及している基が、個々に、独立して、アシル、アルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、炭水化物、ヘテロアリール、ヘテロ環、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、エステル、チオカルボニル、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、ニトロ、ペルハロアルキル、ペルフルオロアルキル、ホスフェート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル、スルホキシル、スルホネート、アミノ（一置換アミノ基および二置換アミノ基を含む）、およびこれらの保護された誘導体から選択される１つ以上のさらなる基で置換されていてもよいことを意味する。置換基自体が置換されていてもよく、例えば、シクロアルキル（ｃｙｃｌｏａｋｙｌ）置換基は、１個以上の環炭素などで置換されたハロゲン化物を有していてもよい。上述の置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に知られており、Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｗｕｔｓ（上述）のような参考文献中に見つけることができる。
【０１１５】
本明細書に示されている化合物は、１つ以上のキラル中心を有していてもよく、それぞれの中心が、Ｒ配置またはＳ配置で存在していてもよい。本明細書に示されている化合物は、あらゆるジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、エピマー形態、ならびにこれらの適切な混合物を含む。立体異性体は、望ましい場合、当業者に既知の方法（例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離）によって得られてもよい。
【０１１６】
本明細書で記載される方法および配合物は、式Ｉの構造を有する化合物のＮ－オキシド、結晶形態（多形としても知られる）、または医薬的に許容される塩、および同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。これに加え、本明細書で記載される化合物は、溶媒和していない形態で存在していてもよく、医薬的に許容される溶媒（例えば、水、エタノールなど）で溶媒和した形態で存在していてもよい。本明細書に示されている化合物の溶媒和した形態も、本明細書に開示されていると考える。
【０１１７】
式Ｉのピロン類似化合物およびその医薬的／獣医学的に許容される塩またはエステルが、本明細書で与えられている。
【０１１８】
【化８】



式Ｉ

【０１１９】
式中、Ｘは、Ｏ、ＳまたはＮＲ’であり、Ｒ’は、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$脂肪族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$芳香族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アラルキルアシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アルキルアリールアシル

、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはC_3～C_{10}シクロアルキルであり；

R_1、R_2は、独立して、水素、ヒドロキシル、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、C_4～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WY、または－OPO_3Zであり；

R_3、R_4は、独立して、水素、ヒドロキシル、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、C_4～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであるか；またはR_3とR_4とで、C_5～C_{10}ヘテロシクリル、C_5～C_{10}シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを形成し；

WおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物またはカチオンであり、Zは多価カチオンである。

【０１２０】

種々の実施形態では、Wはカリウムである。種々の実施形態では、Wはナトリウムである。種々の実施形態では、Wはリチウムである。種々の実施形態では、Yはカリウムである。種々の実施形態では、Yはナトリウムである。種々の実施形態では、Yはリチウムである。

【０１２１】

種々の実施形態では、Zはカルシウムである。種々の実施形態では、Zはマグネシウムである。種々の実施形態では、Zは鉄である。

【０１２２】

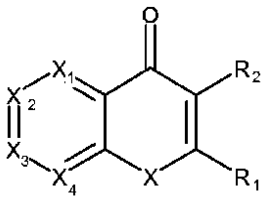
式Ｉの化合物において、２，３結合は、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

【０１２３】

ある実施形態では、式Ｉのピロン類似化合物は、式ＩＩを有しており、

【０１２４】

【化９】



式II

【０１２５】

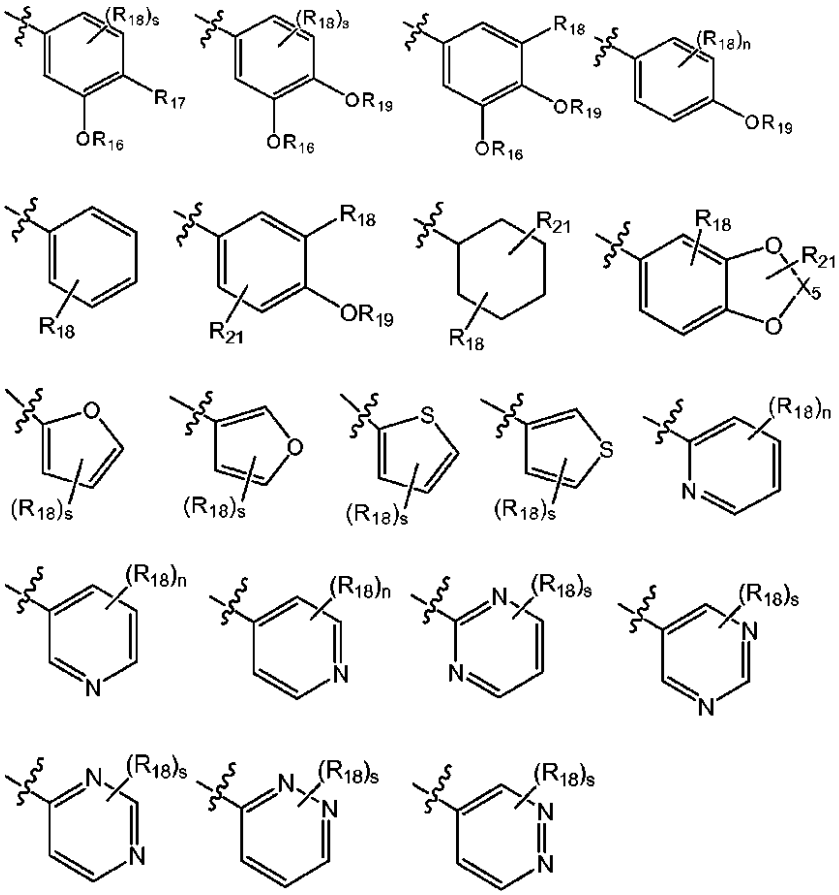
式中、X、R_1、R_2、W、Y、Zは、式Ｉと同様に定義され；

X_1、X_2、X_3、X_4は、独立して、CR_5、O、SまたはNであり；

R_5は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミノ、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zである。

【０１２６】
ある実施形態では、X_1はCR_5である。
【０１２７】
他の実施形態では、X_1はＯである。
【０１２８】
さらに他の実施形態では、X_1はＳである。
【０１２９】
さらなる実施形態では、X_1はＮである。
【０１３０】
ある実施形態では、X_2はCR_5である。
【０１３１】
他の実施形態では、X_2はＯである。
【０１３２】
さらに他の実施形態では、X_2はＳである。
【０１３３】
さらなる実施形態では、X_2はＮである。
【０１３４】
ある実施形態では、X_3はCR_5である。
【０１３５】
他の実施形態では、X_3はＯである。
【０１３６】
さらに他の実施形態では、X_3はＳである。
【０１３７】
さらなる実施形態では、X_3はＮである。
【０１３８】
他の実施形態では、X_4はCR_5である。
【０１３９】
ある実施形態では、X_4はＯである。
【０１４０】
さらに他の実施形態では、X_4はＳである。
【０１４１】
ある実施形態では、X_4はＮである。
【０１４２】
ある実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4はCR_5である。
【０１４３】
ある実施形態では、X_1およびX_3はCR_5であり、X_2およびX_4はＮである。
【０１４４】
ある実施形態では、X_2およびX_4はCR_5であり、X_1およびX_3はＮである。
【０１４５】
ある実施形態では、X_2およびX_3はCR_5であり、X_1およびX_4はＮである。
【０１４６】
種々の実施形態では、R_1は、以下の式の１つであり、
【０１４７】

【化１０】



【０１４８】

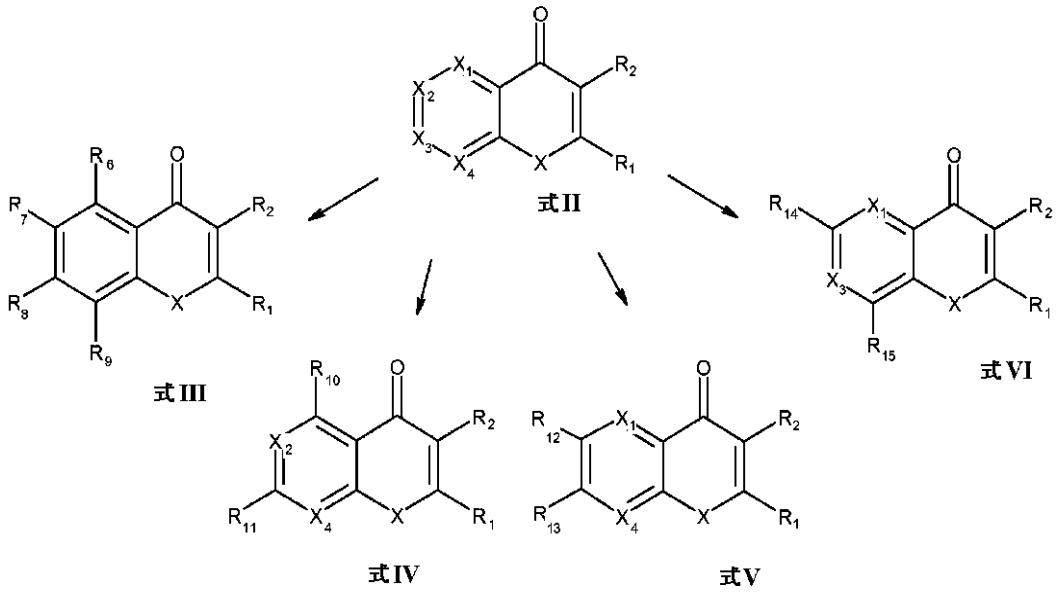
式中、R_{16}は、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zであり；

R_{17}は、水素、ヒドロキシ、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはC_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであり；

R_{18}およびR_{21}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであり；

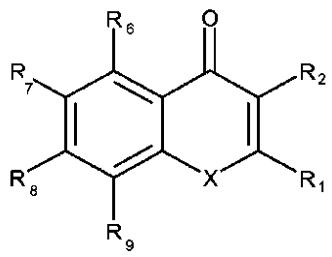
R_{19}は、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、場合により置換されたC_3～C_{10}シクロアルキル、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zであり；

ｓは、０、１、２または３の整数であり；
ｎは、０、１、２、３または４の整数である。
【０１４９】
種々の実施形態では、ＷおよびＹは、独立して、カリウム、ナトリウムまたはリチウムである。
【０１５０】
種々の実施形態では、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である。
【０１５１】
種々の実施形態では、ピロン類似化合物は、スキームＩに示されているように、式ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩを有する。
【０１５２】
【化１１】



スキームI. 式IIの例示的な下位分類

【０１５３】
ある実施形態では、式ＩＩの化合物のＸ$_1$、Ｘ$_2$、Ｘ$_3$、Ｘ$_4$はＣＲ$_5$であり、この化合物は式ＩＩＩを有し、
【０１５４】
【化１２】



【０１５５】
式中、Ｘ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｗ、Ｙ、Ｚは、式Ｉおよび式ＩＩと同様に定義され；
Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、Ｒ$_8$、Ｒ$_9$は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$脂肪族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$芳香族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アラルキルアシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$ア

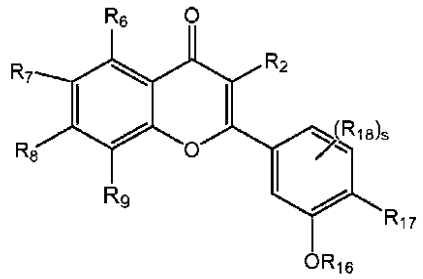
ルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、ヘテロアリール、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、－ＯＣＨ２ＯＰＯ３ＷＹ、－ＯＣＨ２ＯＰＯ３Ｚ、－ＯＰＯ３ＷＹまたは－ＯＰＯ３Ｚである。

【０１５６】

種々の実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＶＩＩを有し、

【０１５７】

【化１３】



式VII

【０１５８】

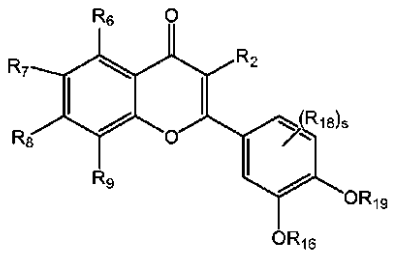
式中、Ｒ２、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８、ｓは、式ＩＩと同様に定義され、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９は、式ＩＩＩに定義されるとおりである。

【０１５９】

他の実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＶＩＩＩを有し、

【０１６０】

【化１４】



式VIII

【０１６１】

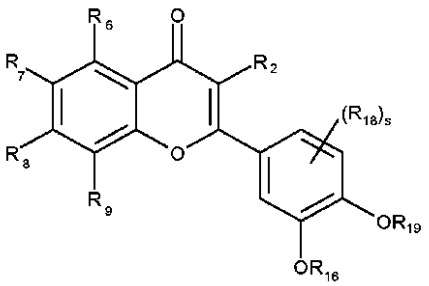
式中、Ｒ２、Ｒ１６、Ｒ１８、Ｒ１９、ｓは、式ＩＩと同様に定義され、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９は、式ＩＩＩに定義されるとおりである。

【０１６２】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＩＸを有し、

【０１６３】

【化１５】



式IX

【０１６４】

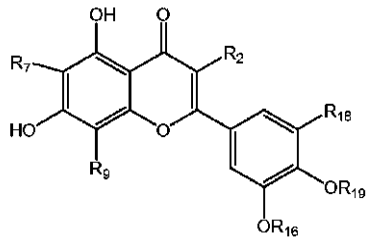
式中、R_2、R_{16}、R_{18}、R_{19}、ｓは、式ＩＩに定義されるとおりであり；
R_6、R_7、R_8、R_9は、独立して、水素、カルボキシアルデヒド、アミノ、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zである。この実施形態では、R_6～R_9はどれもＯＨではない。

【０１６５】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式Ｘを有し、

【０１６６】

【化１６】



式X

【０１６７】

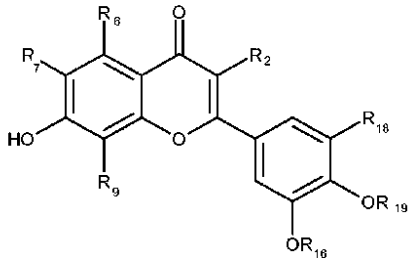
式中、R_2、R_{16}、R_{18}、R_{19}は、式ＩＩに定義されるとおりであり、R_7およびR_9は、式ＩＩＩに定義されるとおりである。

【０１６８】

他の実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＩを有し、

【０１６９】

【化１７】



式XI

【０１７０】

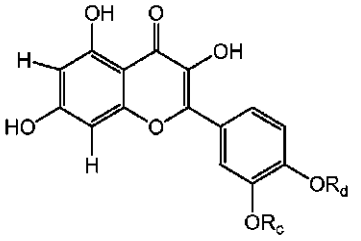
式中、R_2、R_{16}、R_{18}、R_{19}は、式ＩＩに定義されるとおりであり、R_6、R_7、R_9は、式ＩＩＩに定義されるとおりである。

【０１７１】

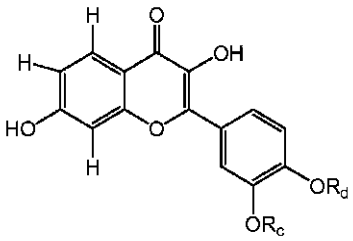
ある実施形態では、以下の式ＶＩＩＩ－Ａ、ＶＩＩＩ－Ｂ、ＶＩＩＩ－Ｃの化合物は、本明細書で記載される実施形態で有用であり、R_cおよびR_dは、独立して、水素、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zであり、ここで、ＷおよびＹは、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物、リチウム、ナトリウムまたはカリウムであり、Ｚは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄であり、R_cまたはR_dのうち、少なくとも１つはホスフェートである。

【０１７２】

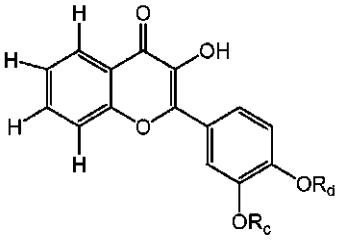
【化１８】



式VIII-A



式VIII-B



式VIII-C

【０１７３】

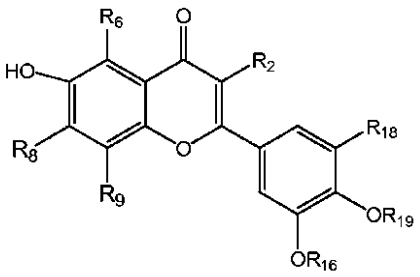
ある実施形態では、式ＶＩＩＩ－Ａ、ＶＩＩＩ－Ｂ、ＶＩＩＩ－Ｃの化合物について、R_cおよびR_dのうち、１つは水素である。ある実施形態では、R_cは－PO_3ＷＹであり、R_dは水素である。ある実施形態では、R_cは－PO_3ＷＹであり、R_dは－PO_3ＷＹである。ある実施形態では、R_cは、水素と－PO_3ＷＹとの混合物であり、R_dは－PO_3ＷＹである。ある実施形態では、R_cは水素であり、R_dは、水素と－PO_3ＷＹとの混合物である。ある実施形態では、R_cは－PO_3Ｚであり、R_dは水素である。ある実施形態では、R_cは－PO_3Ｚであり、R_dは－PO_3Ｚである。ある実施形態では、R_cは、水素と－PO_3Ｚとの混合物であり、R_dは－PO_3Ｚである。ある実施形態では、R_cは水素であり、R_dは、水素と－PO_3Ｚとの混合物である。ある実施形態では、R_cは－CH_2OPO_3Ｚであり、R_dは水素である。ある実施形態では、R_cは－CH_2OPO_3Ｚであり、R_dは－CH_2OPO_3Ｚである。ある実施形態では、R_cは、水素と－CH_2OPO_3Ｚとの混合物であり、R_dは－CH_2OPO_3Ｚである。ある実施形態では、R_cは水素であり、R_dは、水素と－CH_2OPO_3Ｚとの混合物である。

【０１７４】

他の実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＩＩを有し、

【０１７５】

【化１９】



式XII

【０１７６】

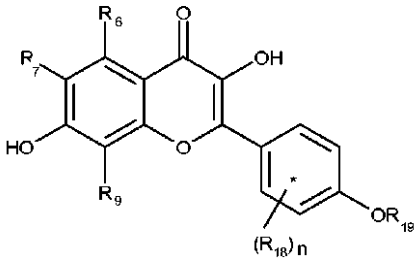
式中、R_2、R_{16}、R_{18}、R_{19}は、式ＩＩに定義されるとおりであり、R_6、R_8、R_9は、式ＩＩＩに定義されるとおりである。

【０１７７】

他の実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＩＩＩを有し、

【０１７８】

【化２０】



式XIII

【０１７９】

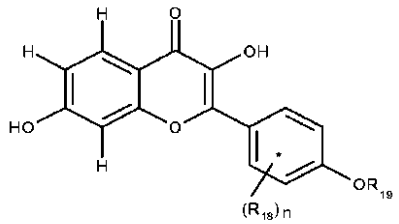
式中、ｎ、Ｒ１８、Ｒ１９は、式ＩＩに定義されるとおりであり、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ９は、式ＩＩＩに定義されるとおりである。

【０１８０】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＩＶを有し、

【０１８１】

【化２１】



式XIV

【０１８２】

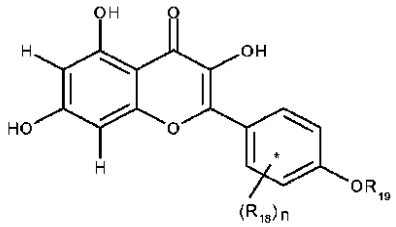
式中、Ｒ１８、Ｒ１９、ｎは、式ＩＩに定義されるとおりである。

【０１８３】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＶを有し、

【０１８４】

【化２２】



式XV

【０１８５】

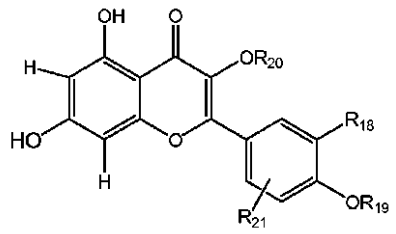
式中、Ｒ１８、Ｒ１９、ｎは、式ＩＩに定義されるとおりである。

【０１８６】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＶＩを有し、

【０１８７】

【化２３】



式XVI

【０１８８】

式中、R_{18}、R_{19}、R_{21}は、式ＩＩに定義されるとおりであり；

R_{20}は、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、場合により置換されたC_3～C_{10}シクロアルキル、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WY、または－PO_3Zであり；

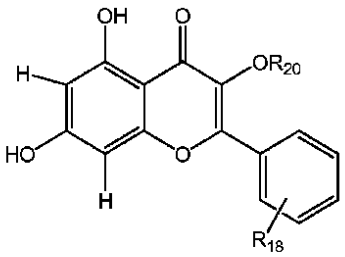
WおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物またはカチオンであり、Ｚは多価カチオンである。

【０１８９】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＶＩＩを有し、

【０１９０】

【化２４】



式XVII

【０１９１】

式中、R_{18}は、式ＩＩに定義されるとおりであり；

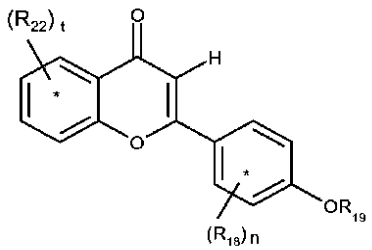
R_{20}は、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、場合により置換されたC_3～C_{10}シクロアルキル、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WY、または－PO_3Zである。

【０１９２】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＶＩＩＩを有し、

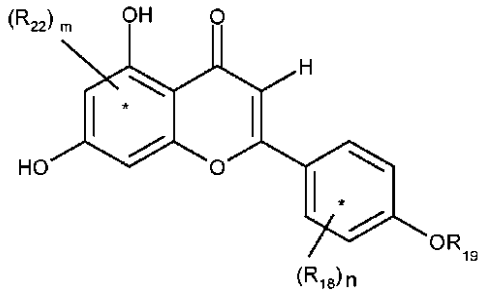
【０１９３】

【化２５】



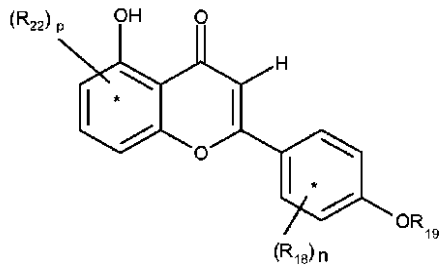
式XVIII

【０１９４】
式中、ｎ、Ｒ１８、Ｒ１９は、式ＩＩに定義されるとおりであり；
ここで、Ｒ２２は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルキニル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ１０脂肪族アシル、Ｃ６～Ｃ１０芳香族アシル、Ｃ６～Ｃ１０アラルキルアシル、Ｃ６～Ｃ１０アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、－ＯＣＨ２ＯＰＯ３ＷＹ、－ＯＣＨ２ＯＰＯ３Ｚ、－ＯＰＯ３ＷＹ、または－ＯＰＯ３Ｚであり；
ｔは、０、１、２、３または４の整数である。
【０１９５】
ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＩＸを有し、
【０１９６】
【化２６】



式XIX

【０１９７】
式中、ｎ、Ｒ１８、Ｒ１９は、式ＩＩに定義されるとおりであり；
ここで、Ｒ２２は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ２～Ｃ１０アルキニル、Ｃ２～Ｃ１０アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ１０脂肪族アシル、Ｃ６～Ｃ１０芳香族アシル、Ｃ６～Ｃ１０アラルキルアシル、Ｃ６～Ｃ１０アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、－ＯＣＨ２ＯＰＯ３ＷＹ、－ＯＣＨ２ＯＰＯ３Ｚ、－ＯＰＯ３ＷＹまたは－ＯＰＯ３Ｚであり；
ｍは、０、１または２の整数である。
【０１９８】
ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＸを有し、
【０１９９】
【化２７】



式XX

【０２００】
式中、ｎ、Ｒ１８、Ｒ１９は、式ＩＩに定義されるとおりであり；

ここで、R_{22}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであり；

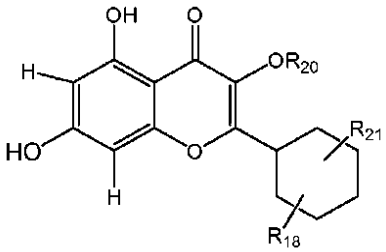
pは、0、1、2または3の整数である。

【0201】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＸＩを有し、

【0202】

【化28】



式XXI

【0203】

式中、R_{18}およびR_{21}は、式ＩＩに定義されるとおりであり；

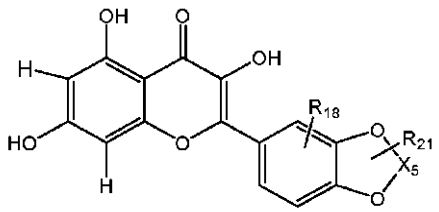
R_{20}は、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、場合により置換されたC_3～C_{10}シクロアルキル、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zである。

【0204】

ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＸＩＩを有し、

【0205】

【化29】



式XXII

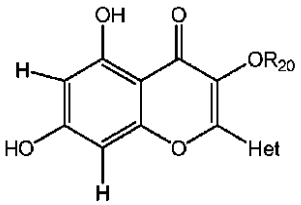
【0206】

式中、R_{18}およびR_{21}は、式ＩＩに定義されるとおりであり；

ここで、X_5は、C_1～C_4の基であり、場合により、価数が許す限り、間にO、S、NR_{23}または$NR_{23}R_{23}$が入っており、芳香族または非芳香族の環を形成し；

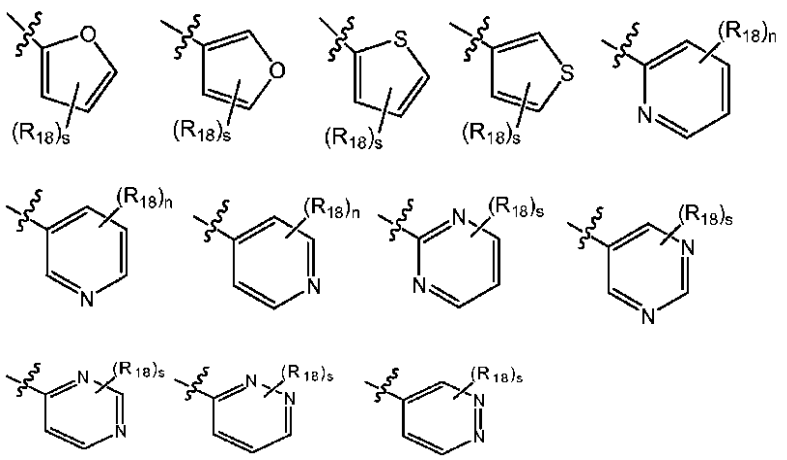
R_{23}は、独立して、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、アシルオキシ、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、C_5～C_{10}ヘテロシクリル、C_3～C_{10}シクロアルキル、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zである。

【０２０７】
ある実施形態では、式ＩＩＩのピロン類似化合物は、式ＸＸＩＩＩであり、
【０２０８】
【化３０】



式XXIII

【０２０９】
式中、R_{20}は、水素、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、炭水化物、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、場合により置換されたC_3～C_{10}シクロアルキル、－PO_3WY、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Zまたは－PO_3Zであり；
Ｈｅｔは、Ｏ、Ｓ、Ｎの群から選択される１個、２個、３個、４個または５個のヘテロ原子を有する、３～１０員環の場合により置換された単環または二環のヘテロ芳香族環系またはヘテロ環系であり、但し、２個の隣接する環原子はＯでもＳでもなく、この環系は、不飽和であるか、部分的に不飽和であるか、または飽和であり、任意の数の環原子が、価数の許す限り、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アルキルカルボキシアルデヒド、イミノ、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_5～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、ヘテロアリール、C_5～C_{10}ヘテロシクリル、C_5～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zである置換基を有し；
ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物またはカチオンであり、Ｚは多価カチオンである。
【０２１０】
ある実施形態では、Ｈｅｔは、以下の式の１つであり、
【０２１１】
【化３１】



【０２１２】

式中、R_{18}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであり；

sは、０、１、２または３の整数であり；

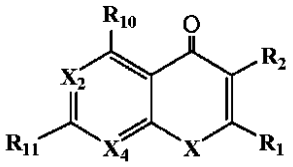
nは、０、１、２、３または４の整数である。

【０２１３】

ある実施形態では、式ＩＩのピロン類似化合物は、式ＩＶを有し、

【０２１４】

【化３２】



式IV

【０２１５】

式中、X、X_2、X_4、R_1、R_2は、式ＩＩについて定義されるとおりであり；

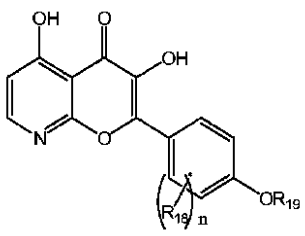
R_{10}およびR_{11}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミノ、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zである。

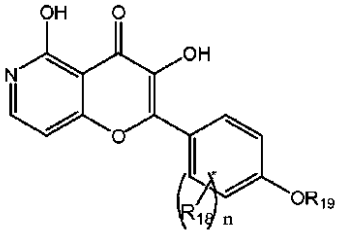
【０２１６】

ある実施形態では、式ＩＶのピロン類似化合物は、式ＸＸＩＶまたは式ＸＸＶを有し、

【０２１７】

【化３３】





式XXIV　　式XXV

【０２１８】

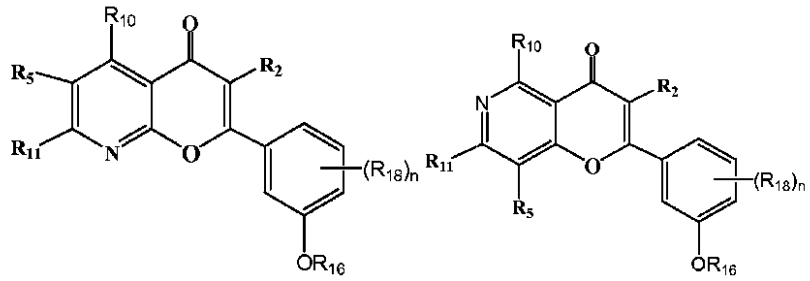
式中、R_{18}、R_{19}、nは、式ＩＩに定義されるとおりである。

【０２１９】

ある実施形態では、式ＩＶのピロン類似化合物は、式ＸＸＶＩまたは式ＸＸＶＩＩを有し、

【０２２０】

【化３４】



式XXVI　　式XXVII

【０２２１】

式中、R_2、R_5は、式ＩＩについて定義されるとおりであり、R_{10}およびR_{11}は、式ＩＶについて定義されるとおりであり；

R_{16}は、水素、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zであり；

R_{18}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであり；

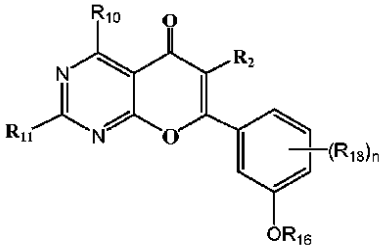
ｎは、０、１、２、３または４の整数である。

【０２２２】

ある実施形態では、式ＩＶのピロン類似化合物は、式ＸＸＶＩＩＩを有し、

【０２２３】

【化３５】



式XXVIII

【０２２４】

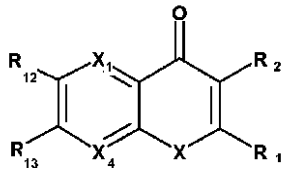
式中、R_2は、式ＩＩについて定義されるとおりであり、R_{10}およびR_{11}は、式ＩＶについて定義されるとおりであり；

R_{16}は、水素、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zであり；

ここで、R_{18}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミン、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アルキル、ホスフェート、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zであり；

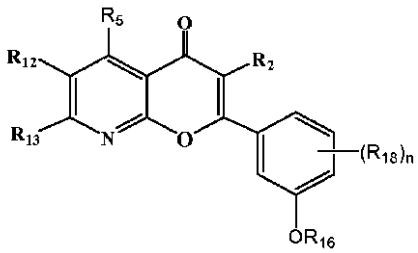
ｎは、０、１、２、３または４の整数である。

【０２２５】
ある実施形態では、式ＩＩのピロン類似化合物は、式Ｖを有し：
【０２２６】
【化３６】

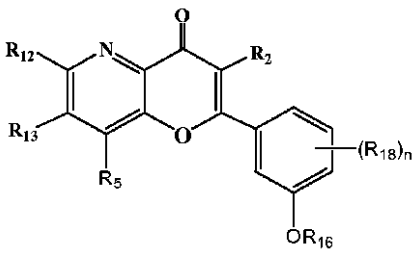


式Ｖ

【０２２７】
式中、Ｘ、Ｘ$_1$、Ｘ$_4$、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$は、式ＩＩについて定義されるとおりであり；
Ｒ$_{12}$およびＲ$_{13}$は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$脂肪族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$芳香族アシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アラルキルアシル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル、ヘテロアリール、Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、－ＯＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$ＷＹ、－ＯＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｚ、－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである。
【０２２８】
ある実施形態では、式Ｖのピロン類似化合物は、式ＸＸＩＸまたは式ＸＸＸを有し、この化合物は、少なくとも１つのホスフェート基を含み：
【０２２９】
【化３７】



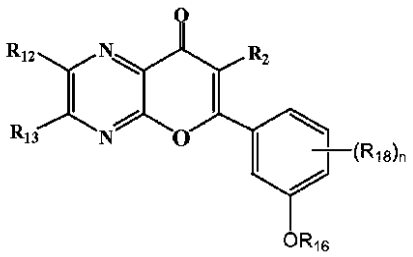
式ＸＸＩＸ



式ＸＸＸ

【０２３０】
式中、Ｒ$_2$、Ｒ$_5$、Ｒ$_{18}$、ｎは、式ＩＩについて定義されるとおりであり、Ｒ$_{12}$およびＲ$_{13}$は、式Ｖについて定義されるとおりであり；
Ｒ$_{16}$は、水素、－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$ＷＹ、－ＣＨ$_2$ＯＰＯ$_3$Ｚ、－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである。
【０２３１】
ある実施形態では、式Ｖのピロン類似化合物は、式ＸＸＸＩを有し：
【０２３２】

【化３８】



式XXXI

【０２３３】

式中、R_2、R_{18}、ｎは、式ＩＩについて定義されるとおりであり、R_{12}およびR_{13}は、式Ｖについて定義されるとおりであり；

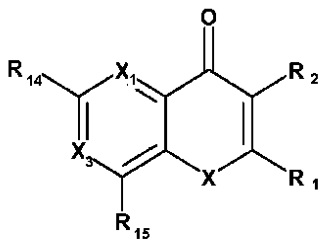
R_{16}は、水素、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zである。

【０２３４】

ある実施形態では、式ＩＩのピロン類似化合物は、式ＶＩを有し：

【０２３５】

【化３９】



式VI

【０２３６】

式中、Ｘ、X_1、X_3、R_1、R_2は、式ＩＩについて定義されるとおりであり；

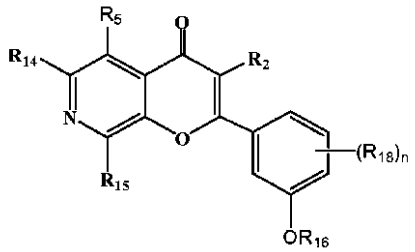
R_{14}およびR_{15}は、独立して、水素、ヒドロキシル、カルボキシアルデヒド、アミノ、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、カルボキシル、炭水化物、エステル、アシルオキシ、ニトロ、ハロゲン、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、C_6～C_{10}アラルキルアシル、C_6～C_{10}アルキルアリールアシル、アルコキシ、アミン、アリール、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、－OCH_2OPO_3WY、－OCH_2OPO_3Z、－OPO_3WYまたは－OPO_3Zである。

【０２３７】

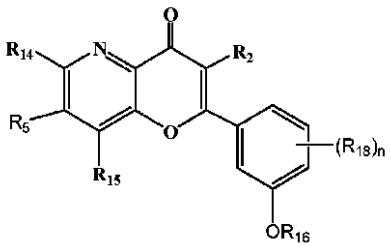
ある実施形態では、式ＶＩのピロン類似化合物は、式ＸＸＸＩＩまたは式ＸＸＸＩＩＩを有し、

【０２３８】

【化４０】



式XXXII



式XXXIII

【０２３９】

式中、R_2、R_5、R_{18}、ｎは、式ＩＩについて定義されるとおりであり、R_{14}およびR_{15}は、式ＶＩについて定義されるとおりであり；

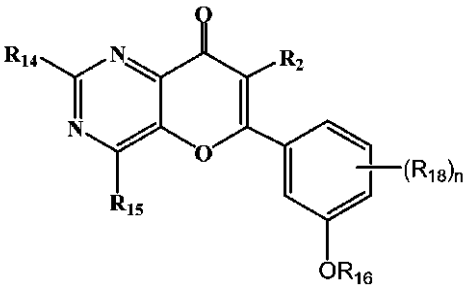
R_{16}は、水素、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zである。

【０２４０】

ある実施形態では、式ＶＩのピロン類似化合物は、式ＸＸＸＩＶを有し、

【０２４１】

【化４１】



式XXXIV

【０２４２】

式中、R_2、R_{18}、ｎは、式ＩＩについて定義されるとおりであり、R_{14}およびR_{15}は、式ＶＩについて定義されるとおりであり；

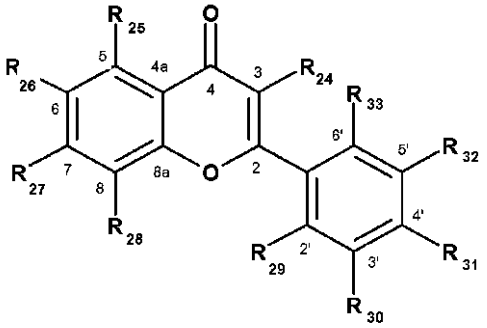
R_{16}は、水素、－CH_2OPO_3WY、－CH_2OPO_3Z、－PO_3WYまたは－PO_3Zである。

【０２４３】

有用な種類のピロン類似化合物は、フラボノイドである。フラボノイドは、食事に最も豊富に含まれるポリフェノールであり、化学構造の違いに基づいて、下位分類に分類することができる。基本的なフラボノイド構造を式ＸＸＸＶとして以下に示す。本発明で有用な化合物は、基本的なフラボノイド構造を有するリン酸化化合物（以下に式ＸＸＸＶとしても示される）、およびその医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、類似化合物、異性体、立体異性体または互変異性体を含み、

【０２４４】

【化４２】



式XXXV

【０２４５】

式中、２，３結合は、飽和であってもよく、不飽和であってもよく、ここで、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およびR_{33}は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミン、チオール、C_1～C_{10}アルキル、C_2～C_{10}アルキニル、C_2～C_{10}アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C_3～C_{10}シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、トリアルキルシリル、エーテル、炭水化物、－OPO_3WY、－OPO_3Zからなる群から選択されてもよく、WおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンである。

【０２４６】

ある実施形態では、分子が平面状であるフラボノイドが利用される。ある実施形態では、２，３結合が不飽和のフラボノイドが利用される。ある実施形態では、３位がヒドロキシル化されているか、またはリン酸化されているフラボノイドが利用される。ある実施形態では、２－３結合が不飽和であり、３位がヒドロキシル化されているか、またはリン酸化されているフラボノイドが利用される（例えば、フラボノール）。

【０２４７】

ある実施形態では、分子が平面状であるリン酸化フラボノイドが利用される。ある実施形態では、２，３結合が不飽和のリン酸化フラボノイドが利用される。ある実施形態では、３位がヒドロキシル化されているか、またはリン酸化されているリン酸化フラボノイドが利用される。ある実施形態では、２－３結合が不飽和であり、３位がヒドロキシル化されているか、またはリン酸化されているリン酸化フラボノイドが利用される（例えば、フラボノール）。

【０２４８】

フラボノイドとしては、限定されないが、ケルセチン、イソケルセチン、フラボン、クリシン、アピゲニン、ロイフォリン、ジオスミン、ガランギン、フィセチン、モリン、ルチン、ケンペロール、ミリセチン、タキシフォリン、ナリンゲニン、ナリンギン、ヘスペレチン、ヘスペリジン、カルコン、フロレチン、フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、ゲニステイン、バイオチャニンＡ、カテキン、エピカテキン、およびこれらの混合物（組み合わせ）が挙げられる。一実施形態では、本明細書で記載される方法で利用される１つ以上のフラボノイドとしては、限定されないが、アピゲニン、ロイフォリン、ガランギン、フィセチン、モリン、ルチン、ケンペロール、ミリセチン、ナリンゲニン、ヘスペレチン、フロレチン、ゲニステイン、およびこれらの混合物（組み合わせ）が挙げられる。これらの化合物の構造は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Ｃｒｉｔｃｈｆｉｅｌｄら（１９９４）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　７：１４３７－１４４５を参照。

【０２４９】

ある実施形態では、１つ以上のリン酸化フラボノイドを、本明細書で記載される方法で用いてもよい。リン酸化フラボノイドとしては、限定されないが、リン酸化ケルセチン、

リン酸化イソケルセチン、リン酸化フィセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、リン酸化およびリン酸化エピカテキン、およびこれらの混合物（組み合わせ）が挙げられる。一実施形態では、本明細書で記載される方法で利用される１つ以上のリン酸化フラボノイドとしては、限定されないが、リン酸化ケルセチン、リン酸化フィセチン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化フロレチン、リン酸化ゲニステイン、およびこれらの混合物（組み合わせ）が挙げられる。これらの化合物のリン酸化していない態様の構造は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Ｃｒｉｔｃｈｆｉｅｌｄら（１９９４）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　７：１４３７－１４４５を参照。

【０２５０】

ある実施形態では、本明細書で記載される方法でフラボノールが利用される。ある実施形態では、フラボノールは、ケルセチン、フィセチン、モリン、ルチン、ミリセチン、ガランギン、ケンペロール、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある実施形態では、フラボノールは、ケルセチン、フィセチン、ガランギン、ケンペロール、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。他の実施形態では、フラボノールは、ケルセチン、またはその置換された類似化合物である。他の実施形態では、フラボノールは、フィセチン、またはその置換された類似化合物である。ある実施形態では、フラボノールは、ガランギン、またはその置換された類似化合物である。ある実施形態では、フラボノールは、ケンペロール、またはその置換された類似化合物である。

【０２５１】

ある実施形態では、本明細書で記載される方法でリン酸化フラボノールが利用される。ある実施形態では、リン酸化フラボノールは、リン酸化ケルセチン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ミリセチン、リン酸化ガランギン、リン酸化ケンペロール、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある実施形態では、リン酸化フラボノールは、リン酸化ケルセチン、リン酸化フィセチン、リン酸化ガランギン、リン酸化ケンペロール、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある実施形態では、リン酸化フラボノールは、リン酸化ガランギンまたはリン酸化ガランギン誘導体である。ある実施形態では、リン酸化フラボノールは、リン酸化ケンペロールまたはリン酸化ケンペロール誘導体である。ある実施形態では、リン酸化フラボノールは、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体である。ある実施形態では、リン酸化フラボノールは、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である。

【０２５２】

ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＶの構造を有する化合物、その医薬的または獣医学的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグを含み、式中、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およびR_{33}は、独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}またはR_{33}のうち、少なくとも１つが－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである。

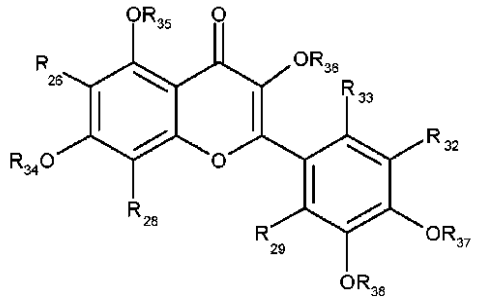
【０２５３】

ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、以下に式ＸＸＸＶＩとして示される構造を有していてもよく、その医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、類似化

合物、異性体、立体異性体または互変異性体であってもよく、

【０２５４】

【化４３】



式XXXVI

【０２５５】

式中、R_{26}、R_{28}、R_{29}、R_{32}、R_{33}は、独立して、水素、C_1～C_{10}アルキル、アリール、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、トリアルキルシリル、エーテル、炭水化物からなる群から選択されてもよく；

R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、C_1～C_{10}アルキル、アリール、C_1～C_{10}脂肪族アシル、C_6～C_{10}芳香族アシル、トリアルキルシリル、エーテル、炭水化物からなる群から選択されてもよく；R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが－PO_3WYまたは－PO_3Zであり、WおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンである。

【０２５６】

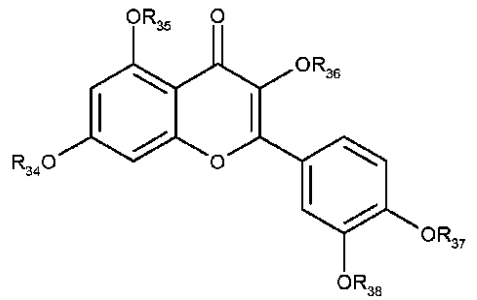
有用なリン酸化フラボノールは、リン酸化ケルセチンである。本発明で有用な配合物および方法を説明するのにケルセチンを用いてもよいが、ケルセチンに関する記載を、本発明で有用な他のリン酸化ピロン類似化合物、フラボノール、ピロン類似化合物（例えば、ケンペロールおよびガランギン）に等しく適用することも理解されたい。ケルセチンの基本的な構造は、式ＸＸＸＶＩＩの構造であり、R_{34}～R_{38}は水素である。この形態のケルセチンは、ケルセチンアグリコンと呼ばれてもよい。他の意味であると明記されていない限り、用語「ケルセチン」は、本明細書で使用される場合、ケルセチン配糖体とも呼ばれ、R_{34}～R_{38}のうち１つ以上は、炭水化物を含む。

【０２５７】

本発明の有用なリン酸化ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＶＩＩの構造を有するリン酸化ピロン類似化合物、またはその医薬的または獣医学的に許容される塩、配糖体、エステル、またはプロドラッグであり、

【０２５８】

【化４４－１】



式XXXVII

【０２５９】

式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－PO_3W

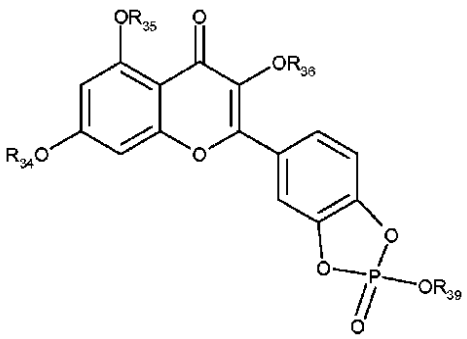
Ｙ、－ＰＯ$_3$Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ$_{34}$～Ｒ$_{38}$のうち、少なくとも１つが－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである。

【０２６０】

ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、環状ホスフェートを含んでいてもよい。ある実施形態では、本発明は、式ＸＸＸＶＩＩＩの化合物、またはその医薬的または獣医学的に許容される塩、配糖体、エステル、またはプロドラッグを含む組成物であり、

【０２６１】

【化４４－２】



式XXXVIII

【０２６２】

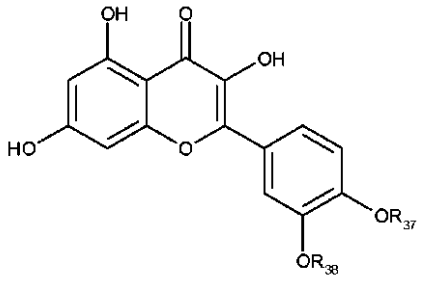
式中、Ｒ$_{34}$、Ｒ$_{35}$、Ｒ$_{36}$は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹ、－ＰＯ$_3$Ｚの群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ$_{39}$は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンの群から選択される。

【０２６３】

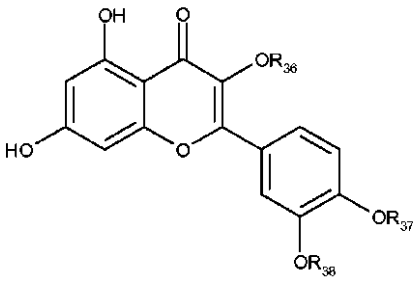
有用なリン酸化ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＩＸ、ＸＸＸＩＸａの化合物、またはその医薬的または獣医学的に許容される塩、配糖体、エステル、またはプロドラッグを含み、

【０２６４】

【化４５】



式XXXIX



式XXXIXa

【０２６５】

式中、Ｒ$_{36}$、Ｒ$_{37}$、Ｒ$_{38}$は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ$_{36}$、Ｒ$_{37}$またはＲ$_{38}$のうち、少なくとも１つが、－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである。

【０２６６】

リン酸化ピロン類似化合物のいくつかの例は、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートおよびケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである。別の有用なリン酸化フラボノールは、リン酸化フィセチンである。本発明に記載されている組成物、配合物および方法を説明するのにフィセチンを用いてもよい。しかし、フィセチンに関する記載を、本明細書に記載

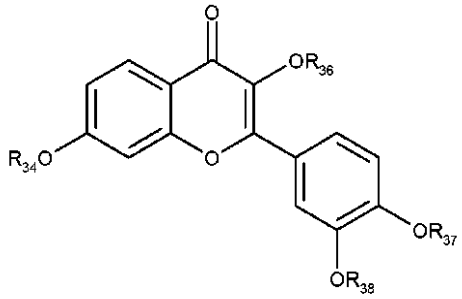
されている他のリン酸化ピロン類似化合物、フラボノール、ピロン類似化合物（例えば、ケンペロールおよびガランギン）に等しく適用することも理解されたい。フィセチンの基本的な構造は、式ＸＸＸＸの構造であり、R_{34}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は水素である。この形態のフィセチンは、フィセチンアグリコンと呼ばれてもよい。他の意味であると明記されていない限り、用語「フィセチン」は、本明細書で使用される場合、フィセチン配糖体とも呼ばれ、R_{34}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つは炭水化物を含んでいてもよい。

【０２６７】

本発明の有用なリン酸化ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＸの構造を有するリン酸化ピロン類似化合物、またはその医薬的または獣医学的に許容される塩、配糖体、エステル、またはプロドラッグであり、

【０２６８】

【化４６】



式XXXX

【０２６９】

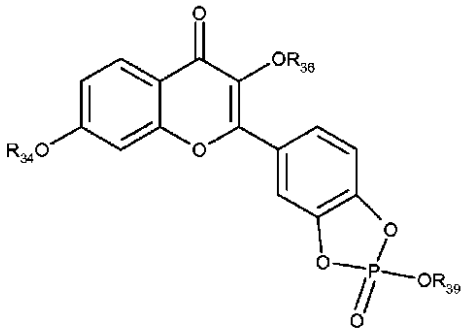
式中、R_{34}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－PO_3WY、－PO_3Zの群から選択され、WおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R_{34}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つは、－PO_3WYまたは－PO_3Zである。

【０２７０】

ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、環状ホスフェートを含んでいてもよい。ある実施形態では、本発明は、式ＸＸＸＸＩの化合物、またはその医薬的または獣医学的に許容される塩、配糖体、エステル、またはプロドラッグを含む組成物であり、

【０２７１】

【化４７】

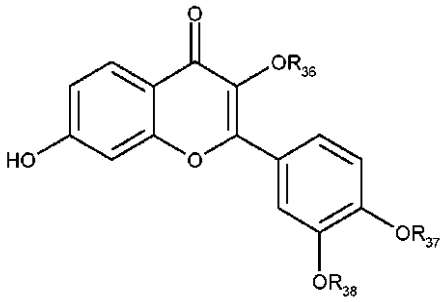


式XXXXI

【０２７２】

式中、R_{34}およびR_{36}は、独立して、水素、－PO_3WY、－PO_3Zの群から選択され、WおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R_{39}は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンの群から選択される。

【０２７３】
有用なリン酸化ピロン類似化合物は、式ＸＸＸＸＩＩの化合物、またはその医薬的または獣医学的に許容される塩、配糖体、エステル、またはプロドラッグを含み、
【０２７４】
【化４８】



式 XXXXII

【０２７５】
式中、R_{36}、R_{37}、R_{38}は、独立して、水素、－PO_3ＷＹおよび－PO_3Ｚからなる群から選択され、ＷおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが、－PO_3ＷＹまたは－PO_3Ｚである。
【０２７６】
リン酸化ピロン類似化合物のいくつかの例は、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、またはフィセチン－３－Ｏ－ホスフェートである。
【０２７７】
ある場合には、化合物の純度がどの程度かは、化合物の性能に影響を与える場合がある。ある実施形態では、本発明は、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％～約９９．９９９％の純度で含み；ある実施形態では、約９５％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９８％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９９％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．５％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．８％～約９９．９％の純度で含む。ある実施形態では、本発明は、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％より大きな純度で、９５％より大きな純度で、９６％より大きな純度で、９７％より大きな純度で、９８％より大きな純度で、９８．５％より大きな純度で、９９％より大きな純度で、９９．５％より大きな純度で、９９．８％より大きな純度で、９９．９％より大きな純度で、９９．９９％より大きな純度で、９９．９９９％より大きな純度で、またはそれより大きな純度で含む。
【０２７８】
ある場合には、化合物の純度がどの程度かは、化合物の性能に影響を与える場合がある。ある実施形態では、本発明は、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％～約９９．９９９％の純度で含み；ある実施形態では、約９５％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９８％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９９％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．５％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．８％～約９９．９％の純度で含む。ある実施形態では、本発明は、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％より大きな純度で、９５％より大きな純度で、９６％より大きな純度で、９７％より大きな純度で、９８％より大きな純度で、９８．５％より大きな純度で、９９％より大きな純度で、９９．５％より大きな純度で、９９．８％より大きな純度で、９９．９％より大きな純度で、９９．９９％より大きな純度で、９９．９９９％より大きな純度で、またはそれより大きな純度で含む。
【０２７９】
ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとケルセチン－４’－Ｏ－ホスフ

ェートとの混合物が、本発明で有用な場合がある。本発明は、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約０％存在するような混合物を含んでいてもよい。本発明は、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約１００％存在し、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約０％存在するような混合物を含んでいてもよい。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約８０％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約２０％～約０％存在する。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約８５％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約１５％～約０％存在する。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９０％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約１０％～約０％存在する。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９５％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約５％～約０％存在する。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９７％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約３％～約０％存在する。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９８％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約２％～約０％存在する。ある場合には、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９９％～約１００％存在し、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約１％～約０％存在する。

【０２８０】

ある場合には、化合物の純度がどの程度かは、化合物の性能に影響を与える場合がある。ある実施形態では、本発明は、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％～約９９．９９９％の純度で含み；ある実施形態では、約９５％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９８％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９９％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．５％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．８％～約９９．９％の純度で含む。ある実施形態では、本発明は、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％より大きな純度で、９５％より大きな純度で、９６％より大きな純度で、９７％より大きな純度で、９８％より大きな純度で、９８．５％より大きな純度で、９９％より大きな純度で、９９．５％より大きな純度で、９９．８％より大きな純度で、９９．９％より大きな純度で、９９．９９％より大きな純度で、９９．９９９％より大きな純度で、またはそれより大きな純度で含む。

【０２８１】

ある場合には、化合物の純度がどの程度かは、化合物の性能に影響を与える場合がある。ある実施形態では、本発明は、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％～約９９．９９９％の純度で含み；ある実施形態では、約９５％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９８％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９９％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．５％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．８％～約９９．９％の純度で含む。ある実施形態では、本発明は、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートを、約９０％より大きな純度で、９５％より大きな純度で、９６％より大きな純度で、９７％より大きな純度で、９８％より大きな純度で、９８．５％より大きな純度で、９９％より大きな純度で、９９．５％より大きな純度で、９９．８％より大きな純度で、９９．９％より大きな純度で、９９．９９％より大きな純度で、９９．９９９％より大きな純度で、またはそれより大きな純度で含む。

【０２８２】

ある場合には、化合物の純度がどの程度かは、化合物の性能に影響を与える場合がある。ある実施形態では、本発明は、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートを、約９０％～約９９．９９９％の純度で含み；ある実施形態では、約９５％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９８％～約９９．９９％の純度で；ある実施形態では、約９９％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．５％～約９９．９％の純度で；ある実施形態では、約９９．８％～約９９．９％の純度で含む。ある実施形態では、本発明は、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートを、約９０％より大きな純度で、９５％より大きな純

度で、９６％より大きな純度で、９７％より大きな純度で、９８％より大きな純度で、９８．５％より大きな純度で、９９％より大きな純度で、９９．５％より大きな純度で、９９．８％より大きな純度で、９９．９％より大きな純度で、９９．９９％より大きな純度で、９９．９９９％より大きな純度で、またはそれより大きな純度で含む。

【０２８３】

ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとフィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物が、本発明で有用な場合がある。本発明は、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約０％存在するような混合物を含んでいてもよい。本発明は、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約１００％存在し、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートが約５０％～約０％存在するような混合物を含んでいてもよい。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約８０％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約２０％～約０％存在する。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、は、約８５％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約１５％～約０％存在する。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９０％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約１０％～約０％存在する。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９５％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約５％～約０％存在する。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９７％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約３％～約０％存在する。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９８％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約２％～約０％存在する。ある場合には、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートは、約９９％～約１００％存在し、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートは、約１％～約０％存在する。

【０２８４】

ある実施形態では、リン酸化ケルセチンは、炭水化物で誘導体化された形態であり、例えば、リン酸化ケルセチン－Ｏ－糖である。本発明で有用なリン酸化ケルセチン－Ｏ－糖としては、限定されないが、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－配糖体、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－グルコラムノシド、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－ガラクトシド、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－キシロシド、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－ラムノシドが挙げられる。ある実施形態では、本発明は、リン酸化ケルセチン７－Ｏ－糖を利用する。リン酸化ケルセチン－Ｏ－糖は、ケルセチンに直接結合したヒドロキシル位置でリン酸化されていてもよく、または、炭水化物のヒドロキシル位置でリン酸化されていてもよい。

【０２８５】

ある実施形態では、リン酸化フィセチンは、炭水化物で誘導体化された形態であり、例えば、リン酸化フィセチン－Ｏ－糖である。本発明で有用なリン酸化フィセチン－Ｏ－糖としては、限定されないが、リン酸化フィセチン３－Ｏ－配糖体、リン酸化フィセチン３－Ｏ－グルコラムノシド、リン酸化フィセチン３－Ｏ－ガラクトシド、リン酸化フィセチン３－Ｏ－キシロシド、リン酸化フィセチン３－Ｏ－ラムノシドが挙げられる。ある実施形態では、本発明は、リン酸化フィセチン７－Ｏ－糖を利用する。リン酸化フィセチン－Ｏ－糖は、フィセチンに直接結合したヒドロキシル位置でリン酸化されていてもよく、または、炭水化物のヒドロキシル位置でリン酸化されていてもよい。

【０２８６】

用語「医薬的に許容されるカチオン」は、本明細書で使用される場合、一般的にヒトで消費するのに適していると考えられている、正に帯電した無機イオンまたは有機イオンを指す。医薬的に許容されるカチオンの例は、水素イオン、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム）イオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、第一鉄イオン、第二鉄イオン、アンモニウムイオン、アルキルアンモニウムイオン、ジアルキルアンモニウムイオン、トリアルキルアンモニウムイオン、テトラアルキルアンモニウムイオン、グアニジニウムイオン、およびリジン、コリンおよびプロカインがプロトン化した形態である

。
【０２８７】
本明細書に示されている化合物は、１つ以上のキラル中心を有していてもよく、それぞれの中心が、Ｒ配置またはＳ配置で存在していてもよい。本明細書に示されている化合物は、あらゆるジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、エピマー形態、ならびにこれらの適切な混合物を含む。立体異性体は、望ましい場合、当業者に既知の方法（例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離）によって得られてもよい。
【０２８８】
本明細書で記載される方法および配合物は、式Ｉの構造を有する化合物のＮ－オキシド、結晶形態（多形としても知られる）、または医薬的に許容される塩、および同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。これに加え、本明細書で記載される化合物は、溶媒和していない形態で存在していてもよく、医薬的に許容される溶媒（例えば、水、エタノールなど）で溶媒和した形態で存在していてもよい。本明細書に示されている化合物の溶媒和した形態も、本明細書に開示されていると考える。
【０２８９】
（ＩＩ．医薬組成物、配合物および用量）
また、本明細書で記載される化合物と、直腸投与、口腔投与、舌下投与、経鼻投与、経皮投与、静脈投与、腹腔内投与、非経口投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与または局所投与に適した１つ以上の医薬的に許容される賦形剤とから医薬組成物を調製してもよい。このような医薬組成物の調製は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Ａｎｄｅｒｓｏｎ、Ｐｈｉｌｉｐ Ｏ.；Ｋｎｏｂｅｎ、Ｊａｍｅｓ Ｅ.；Ｔｒｏｕｔｍａｎ、Ｗｉｌｌｉａｍ Ｇ編集、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄａｔａ、第１０版、ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ、２００２；Ｐｒａｔｔ ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ編集、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ、第３版、Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９０；Ｋａｔｚｕｎｇ編集、Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、第９版、ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、２００３７ｙｂｇ；Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ編集、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、第１０版、ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、２００１；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第２０版、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ.、２０００；Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ、Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ、第３２版（Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ、Ｌｏｎｄｏｎ、１９９９）を参照（これらはすべて、その全体が本明細書に参考として援用されている）。
【０２９０】
ある実施形態では、組成物は、固形の配合物である。ある実施形態では、組成物は、乾燥粉末の配合物である。ある実施形態では、組成物は、液体の配合物である。
【０２９１】
ある実施形態では、本明細書で記載される化合物を、化合物の溶解度を上げるために、賦形剤とともに投与する。ある実施形態では、賦形剤は、オリゴ糖である。他の実施形態では、賦形剤は、環状オリゴ糖、例えば、シクロデキストリンである。ある実施形態では、賦形剤は、スルホ－アルキルエーテルで置換されたシクロデキストリン、またはスルホブチル－エーテルで置換されたシクロデキストリンである。ある実施形態では、賦形剤は、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン、スルホブチルエーテル－７－β－シクロデキストリン、またはこれらの組み合わせである。ある実施形態では、賦形剤は、Ｃａｐｔｉｓｏｌ（登録商標）である。
【０２９２】
ある実施形態では、医薬組成物は、フラボノイド、シクロデキストリン、塩基性アミノ酸または糖－アミンと、医薬的または獣医学的に許容されるキャリアとを含む。ある実施

形態では、塩基性アミノ酸は、アルギニンである。ある実施形態では、塩基性アミノ酸は、リジンである。ある実施形態では、糖－アミンは、メグルミンである。

【０２９３】

ある実施形態では、フラボノイドは、フィセチン、フィセチン誘導体、ケルセチンまたはケルセチン誘導体である。ある実施形態では、フラボノイドは、リン酸化フィセチン、リン酸化フィセチン誘導体、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である。

【０２９４】

ある実施形態では、フィセチンまたはリン酸化フィセチンは、炭水化物で誘導体化された形態であり、例えば、リン酸化フィセチン－Ｏ－糖である。リン酸化フィセチン－Ｏ－糖としては、限定されないが、リン酸化フィセチン３－Ｏ－配糖体、リン酸化フィセチン３－Ｏ－グルコラムノシド、リン酸化フィセチン３－Ｏ－ガラクトシド、リン酸化フィセチン３－Ｏ－キシロシド、リン酸化フィセチン３－Ｏ－ラムノシド、リン酸化フィセチン７－Ｏ－糖が挙げられる。

【０２９５】

ある実施形態では、ケルセチンまたはリン酸化ケルセチンは、炭水化物で誘導体化された形態であり、例えば、リン酸化ケルセチン－Ｏ－糖である。リン酸化ケルセチン－Ｏ－糖としては、限定されないが、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－配糖体、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－グルコラムノシド、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－ガラクトシド、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－キシロシド、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－ラムノシド、リン酸化ケルセチン７－Ｏ－糖が挙げられる。

【０２９６】

ある実施形態では、上述の化合物は、リン酸化フィセチンアグリコンまたはリン酸化ケルセチンアグリコンである。ある実施形態では、アグリコンと、炭水化物で誘導体化されたリン酸化フィセチンとの組み合わせを用いてもよい。ある実施形態では、アグリコンと、炭水化物で誘導体化されたリン酸化ケルセチンとの組み合わせを用いてもよい。リン酸化フィセチンの種々の形態、またはリン酸化ケルセチンの種々の形態は、本明細書で記載される組成物および方法に有用な異なる性質を有していてもよいこと、投与経路によって、その組成物または方法で使用される上述の形態の選択、または形態の組み合わせを決定することができることが理解されるであろう。単一の形態を選択するか、または組み合わせを選択するかは、経験に基づいて決定してもよい。

【０２９７】

ある実施形態では、フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体、またはケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体は、経口で消費するための形態で与えられる。ある実施形態では、リン酸化フィセチン－３－Ｏ－配糖体を経口製剤で用いる。ある実施形態では、リン酸化フィセチン３－Ｏ－グルコラムノシドを、リン酸化フィセチンの経口製剤で用いる。ある実施形態では、リン酸化フィセチン－３－Ｏ－配糖体とリン酸化フィセチン３－Ｏ－グルコラムノシドとの組み合わせを経口製剤で用いる。リン酸化フィセチンの他の炭水化物で誘導体化された形態、または上述のような誘導体である、リン酸化フィセチンの他の形態を、経口バイオアベイラビリティ、これらの代謝、これらの胃腸管での副作用発生率または他の副作用発生率、または当該技術分野で知られている他の因子に基づいて用いることもできる。ある実施形態では、リン酸化ケルセチン－３－Ｏ－配糖体を経口製剤で用いる。ある実施形態では、リン酸化ケルセチン３－Ｏ－グルコラムノシドをリン酸化ケルセチンの経口製剤で用いる。ある実施形態では、リン酸化ケルセチン－３－Ｏ－配糖体とリン酸化ケルセチン３－Ｏ－グルコラムノシドとの組み合わせを経口製剤で用いる。リン酸化ケルセチンの他の炭水化物で誘導体化された形態、または上述のような誘導体である、リン酸化ケルセチンの他の形態を、経口バイオアベイラビリティ、これらの代謝、これらの胃腸管での副作用発生率または他の副作用発生率、および当該技術分野で知られている他の因子に基づいて用いることもできる。リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチンのバイオアベイラビリティを、アグリコンおよび配糖体を含む対応する誘導体の形

態で決定することは、経験に基づいて決定されてもよい。例えば、Ｇｒａｅｆｅら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．（２００１）４５１：４９２－４９９；Ａｒｔｓら（２００４）Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｎｕｔｒ．９１：８４１－８４７；Ｍｏｏｎら（２００１）Ｆｒｅｅ Ｒａｄ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．３０：１２７４－１２８５；Ｈｏｌｌｍａｎら（１９９５）Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．６２：１２７６－１２８２；Ｊｅｎａｅｌｌｅら（２００５）Ｎｕｔｒ．Ｊ．４：１、およびＣｅｒｍａｋら（２００３）Ｊ．Ｎｕｔｒ．１３３：２８０２－２８０７を参照（これらはすべて、その全体が本明細書に参考として援用される）。

【０２９８】

ある実施形態では、投与は、直腸投与、口腔投与、舌下投与、経鼻投与、経皮投与、静脈投与、腹腔内投与、非経口投与、筋肉内投与、皮下投与、経口投与、吸入剤として、または、ステントのような含浸されたデバイスまたはコーティングされたデバイスを介した局所投与である。ある実施形態では、投与は、静脈投与である。ある実施形態では、投与は、経皮投与である。他の実施形態では、投与は、経口投与である。

【０２９９】

また、医薬的に許容される賦形剤が含まれていてもよい。

【０３００】

ある実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、リン酸化ピロン類似化合物を含む。リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化フィセチン、リン酸化イソフィセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、リン酸化エピカテキン、またはこれらの組み合わせであってもよい。ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化フィセチン、リン酸化ケルセチン、またはこれらの組み合わせであってもよい。

【０３０１】

ある実施形態では、高血糖、高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症の症状であって、リン酸化ピロン類似化合物を投与して低減する症状としては、限定されないが、黄色腫、皮膚の病変、膵炎、肝臓および脾臓の肥大、胸痛、心臓発作、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【０３０２】

ある実施形態では、高血糖の症状のうち、低減される症状としては、限定されないが、糖尿、多食症、多尿症、多渇症、意識消失、視覚障害、頭痛、昏睡、ケトアシドーシス、血液量の減少、腎血流の低下、脂肪分解の促進、体重減少、胃の疾患、腸の疾患、創傷治癒の遅延、口の乾燥、吐き気、嘔吐、乾燥肌、敏感肌、インポテンス、過換気、ケトアシドーシスによる貧血（ｋｅｔｏａｎｅｍｉａ）、倦怠感、体の片側に起こる虚弱、幻覚、認知機能の障害、悲しさが増すこと、不安神経症、再発性性器感染、尿糖の増加、網膜症、腎障害（ｎｅｐｒｏｐａｔｈｙ）、動脈硬化性障害、心不整脈、昏迷、感染にかかりやすくなること、ニューロパチー、神経損傷が引き起こす冷感、神経損傷が引き起こす足の無感覚、毛髪の消失が挙げられる。ある実施形態では、高血糖の症状は糖尿である。

【０３０３】

ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、処置をしない場合と比較して、治療効果を発揮し、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／またはこれらの１つ以上の症状を測定可能な程度まで低減するのに十分な量で存在する。ある実施形態では、上述の測定可能な程度とは、処置をしない場合と比較して、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％を超える程度である。ある実施形態では、上述の測定可能な程度

とは、処置をしない場合と比較して、平均で少なくとも約５％、約１０％、約１５％または約２０％である。

【０３０４】

ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、組成物を動物に投与した場合に、脂質輸送タンパク質モジュレーター（すなわち、リン酸化ピロン類似化合物）が存在しない状態で処置した場合と比較して、治療効果を発揮し、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／またはこれらの１つ以上の症状を測定可能な程度まで低減するのに十分な量で存在する。ある実施形態では、上述の測定可能な程度とは、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合と比較して、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％を超える程度である。ある実施形態では、上述の測定可能な程度とは、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合と比較して、平均で少なくとも約５％、約１０％、約１５％または約２０％である。

【０３０５】

「実質的になくし」は、本明細書で使用される場合、本明細書で開示されているような高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の症状（１つ以上の症状）のうち、測定可能な症状も、統計的に有意な症状もないことを包含する。ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化フィセチンである。ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化フィセチン誘導体である。ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化ケルセチンである。ある実施形態では、リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化ケルセチン誘導体である。

【０３０６】

このような組成物で使用するための、１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物の量は、１０ｇ以下、９．５ｇ以下、９．０ｇ以下、８．５ｇ以下、８．０ｇ以下、７．５ｇ以下、７．０ｇ以下、６．５ｇ以下、６．０ｇ以下、５．５ｇ以下、５．０ｇ以下、４．５ｇ以下、４．０ｇ以下、３．５ｇ以下、３．０ｇ以下、２．５ｇ以下、２．０ｇ以下、１．５ｇ以下、１．０ｇ以下、０．９５ｇ以下、０．９ｇ以下、０．８５ｇ以下、０．８ｇ以下、０．７５ｇ以下、０．７ｇ以下、０．６５ｇ以下、０．６ｇ以下、０．５５ｇ以下、０．５ｇ以下、０．４５ｇ以下、０．４ｇ以下、０．３５ｇ以下、０．３ｇ以下、０．２５ｇ以下、０．２ｇ以下、０．１５ｇ以下、０．１ｇ以下、０．０９ｇ以下、０．０８ｇ以下、０．０７ｇ以下、０．０６ｇ以下、０．０５ｇ以下、０．０４ｇ以下、０．０３ｇ以下、０．０２ｇ以下、０．０１ｇ以下、０．００９ｇ以下、０．００８ｇ以下、０．００７ｇ以下、０．００６ｇ以下、０．００５ｇ以下、０．００４ｇ以下、０．００３ｇ以下、０．００２ｇ以下、０．００１ｇ以下、０．０００９ｇ以下、０．０００８ｇ以下、０．０００７ｇ以下、０．０００６ｇ以下、０．０００５ｇ以下、０．０００４ｇ以下、０．０００３ｇ以下、０．０００２ｇ以下、または０．０００１ｇ以下であってもよい。

【０３０７】

または、このような組成物で使用するための、１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物の量は、０．０００１ｇよりも多く、０．０００２ｇよりも多く、０．０００３ｇよりも多く、０．０００４ｇよりも多く、０．０００５ｇよりも多く、０．０００６ｇよりも多く、０．０００７ｇよりも多く、０．０００８ｇよりも多く、０．０００９ｇよりも多く、０．００１ｇよりも多く、０．００１５ｇよりも多く、０．００２ｇよりも多く、０．００２５ｇよりも多く、０．００３ｇよりも多く、０．００３５ｇよりも多く、０．００４ｇよりも多く、０．００４５ｇよりも多く、０．００５ｇよりも多く、０．００５５ｇよりも多く、０．００６ｇよりも多く、０．００６５ｇよりも多く、０．００７ｇよりも多く、０．００７５ｇよりも多く、０．００８ｇよりも多く、０．００８５ｇよりも多く、０．００９ｇよりも多く、０．００９５ｇよりも多く、０．０１ｇよりも多く、０．０１５ｇよりも多く、０．０２ｇよりも多く、０．０２５ｇよりも多く、０．０３ｇよりも多く、０．０３５ｇよりも多く、０．０４ｇよりも多く、０．０４５ｇよりも多く、０．０

５ｇよりも多く、０．０５５ｇよりも多く、０．０６ｇよりも多く、０．０６５ｇよりも多く、０．０７ｇよりも多く、０．０７５ｇよりも多く、０．０８ｇよりも多く、０．０８５ｇよりも多く、０．０９ｇよりも多く、０．０９５ｇよりも多く、０．１ｇよりも多く、０．１５ｇよりも多く、０．２ｇよりも多く、０．２５ｇよりも多く、０．３ｇよりも多く、０．３５ｇよりも多く、０．４ｇよりも多く、０．４５ｇよりも多く、０．５ｇよりも多く、０．５５ｇよりも多く、０．６ｇよりも多く、０．６５ｇよりも多く、０．７ｇよりも多く、０．７５ｇよりも多く、０．８ｇよりも多く、０．８５ｇよりも多く、０．９ｇよりも多く、０．９５ｇよりも多く、１ｇよりも多く、１．５ｇよりも多く、２ｇよりも多く、２．５よりも多く、３ｇよりも多く、３．５よりも多く、４ｇよりも多く、４．５ｇよりも多く、５ｇよりも多く、５．５ｇよりも多く、６ｇよりも多く、６．５ｇよりも多く、７ｇよりも多く、７．５ｇよりも多く、８ｇよりも多く、８．５ｇよりも多く、９ｇよりも多く、９．５ｇよりも多く、または１０ｇよりも多くてもよい。

【０３０８】

このような組成物で使用するための、１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物の量は、０．０００１～１０ｇ、０．０００５～９ｇ、０．００１～８ｇ、０．００５～７ｇ、０．０１～６ｇ、０．０５～５ｇ、０．１～４ｇ、０．５～４ｇ、または１～３ｇの範囲であってもよい。

【０３０９】

このような組成物で使用するための、１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物の量は、約１～１０００ｍｇ、約１０～１０００ｍｇ、約５０～１０００ｍｇ、約１００～１０００ｍｇ、約１～５００ｍｇ、約５～５００ｍｇ、約５０～５００ｍｇ、約１００～５００ｍｇ、約２００～１０００ｍｇ、約２００～８００ｍｇ、または約２００～７００ｍｇの範囲であってもよい。１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物は、約１０ｍｇ、約２５ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、または約１０００ｍｇの量で存在してもよい。ある実施形態では、本明細書に開示されている組成物は、医薬賦形剤をさらに含む。組成物は、リン酸化フィセチン、リン酸化フィセチン誘導体、リン酸化ケルセチン、またはリン酸化ケルセチン誘導体を含んでいてもよい。

【０３１０】

被験体に投与するための組成物中に、２種類以上のリン酸化ピロン類似化合物が配合されていてもよい。リン酸化ピロン類似化合物は、本明細書で記載される式を有するリン酸化ピロン群に含まれる任意の化合物であってもよい。組み合わせ（混合物）の形態のリン酸化ピロン類似化合物を、被験体に同時に（例えば、同じ組成物または異なる組成物で）投与してもよく、または別個の組成物で順に投与してもよい。順に投与する場合、リン酸化ピロン類似化合物を、組み合わせ中の第２の薬剤より前、または後に投与してもよい。リン酸化ピロン類似化合物は、互いに相乗的または相加的な様式で相互作用し、１つ以上の生体効果（例えば、被験体の脂質濃度およびグルコース濃度を下げること）を発揮してもよい。リン酸化ピロン類似化合物との相乗効果は、それぞれのリン酸化ピロン類似化合物の必要用量を減らす可能性を秘めており、これにより、これらのリン酸化ピロン類似化合物の副作用が減り、臨床的な有用性が高まる。また、リン酸化ピロン類似化合物の組み合わせは、それぞれのリン酸化ピロン類似化合物の相対的な効力および意図する適応症によって、１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物を特定の比率で含んでいてもよい。

【０３１１】

ある実施形態では、動物において、リン酸化ピロン類似化合物を、単独で動物に投与してもよく、脂質濃度、トリグリセリド濃度またはグルコース濃度に対して生体効果を有する１つ以上の他の形態を有する１つ以上の他の薬剤と組み合わせて投与してもよい。このような組み合わせは、限定されないが、化学化合物、核酸（すなわち、ＤＮＡ、ＲＮＡ）、タンパク質、ペプチド、ペプチド模倣物、ペプトイド、または任意の他の分子形態を含む薬剤を含んでいてもよい。組み合わせた状態の薬剤を動物に同時に投与してもよく、順に投与してもよい。これらの組み合わせた状態の薬剤は、本明細書に記載した任意のカテ

ゴリーの薬剤であってもよく、互いに相乗的または相加的な様式で相互作用し、１つ以上の生体効果を発揮してもよい。リン酸化ピロン類似化合物と上述の薬剤との相乗効果は、それぞれの上述の薬剤の必要用量を減らす可能性を秘めており、これにより、これらの薬剤の副作用が減り、臨床的な有用性が高まる。また、リン酸化ピロン類似化合物と上述の薬剤との組み合わせは、それぞれのリン酸化ピロン類似化合物または上述の薬剤の相対的な効力および意図する適応症によって、１つ以上のリン酸化ピロン類似化合物および上述の薬剤を特定の比率で含んでいてもよい。

【０３１２】

他の実施形態では、組成物は、脂質の濃度を下げる化合物（すなわち、脂質低下化合物）とともに、リン酸化ピロン類似化合物を含む。脂質低下化合物は、動物に投与した場合に、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合と比較して、治療効果を発揮するのに十分な量で存在していてもよく、リン酸化ピロン類似化合物は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および／またはそれらの１つ以上の症状を測定可能な程度まで低減するのに十分な量で存在してもよい。

【０３１３】

測定される症状は、本明細書で記載されるような任意の症状であってもよい。ある実施形態では、低減される症状としては、限定されないが、黄色腫、皮膚の病変、膵炎、肝臓および脾臓の肥大、胸痛、心臓発作、またはこれらの組み合わせが挙げられる。上述の測定可能な程度とは、本明細書で記載されるように、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％を超える程度であってもよい。

【０３１４】

脂質低下化合物は、被験体においてコレステロール濃度を下げる化合物（すなわち、コレステロール低下化合物）であってもよい。コレステロール低下化合物としては、限定されないが、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、メビノリン、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、コレスチラミン（ｃｈｏｌｅｓｔｙｒｉｎｅ）、コレスチポールまたはプロブコールが挙げられる。

【０３１５】

脂質低下化合物は、被験体においてトリグリセリド濃度を下げる化合物（すなわち、トリグリセリド（ｔｒｉｃｌｙｃｅｒｉｄｅ）低下化合物）であってもよい。トリグリセリド低下化合物としては、限定されないが、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、クロフィブラート、コレスチポール、フェノフィブラートメバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、またはω－３脂肪酸が挙げられる。また、脂質低下化合物は、被験体においてＬＤＬ－コレステロールの濃度を下げる化合物であってもよい。

【０３１６】

組成物は、リン酸化ピロン類似化合物と、脂質低下化合物とを含み、ここで、リン酸化ピロン類似化合物は、例えば、リン酸化フィセチン、リン酸化イソフィセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、またはリン酸化エピカテキン、またはこれらの組み合わせである。ある実施形態では、組成物は、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体、またはこれらの組み合わせと、脂質低下化合物とを含む。

【０３１７】

脂質低下化合物は、動物に投与した場合に、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状

態で処置した場合と比較して、治療効果を発揮するのに十分な量で存在していてもよく、リン酸化ピロン類似化合物は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および／またはそれらの１つ以上の症状を測定可能な程度まで低減するのに十分な量で存在してもよい。上述の測定可能な程度とは、本明細書で記載されるように、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％を超える程度であってもよい。

【０３１８】

ある実施形態では、組成物は、リン酸化ピロン類似化合物を含み、リン酸化ピロン類似化合物は、リン酸化ピロン類似化合物が動物に投与される場合、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合の濃度と比較して、生理学的な一区画において脂質の濃度（限定されないが、コレステロールおよびトリグリセリドの濃度）を測定可能な程度まで下げるのに十分な量で存在する。他の実施形態では、組成物は、リン酸化フィセチン、リン酸化フィセチン誘導体、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体のようなリン酸化ピロン類似化合物が動物に投与される場合、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合の濃度と比較して、生理学的な一区画において脂質の濃度（限定されないが、コレステロールおよびトリグリセリドの濃度）を測定可能な程度まで下げるのに十分な量で含む。上述の測定可能な程度とは、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、または２０％を超える程度であってもよい。ある実施形態では、生理学的な一区画は、脂質が蓄積した細胞または細胞膜であり、限定されないが、マクロファージ、筋肉細胞または脂肪細胞を含む。他の実施形態では、生理学的な一区画は、β細胞を含む膵臓島細胞である。さらに他の実施形態では、生理学的な一区画は、肝細胞である。生理学的な一区画の他の例としては、限定されないが、血管、脳、肝臓、リンパ節、脾臓、パイエル板、腸、肺、心臓、膵臓、腎臓が挙げられる。

【０３１９】

ある実施形態では、組成物は、本明細書で記載されるような脂質低下化合物と、リン酸化ピロン類似化合物とを含む。ある実施形態では、組成物は、コレステロール低下化合物と、リン酸化ピロン類似化合物とを含む。他の実施形態では、組成物は、トリグリセリド低下化合物と、リン酸化ピロン類似化合物とを含む。１つ以上の脂質低下化合物および／またはリン酸化ピロン類似化合物の濃度は、ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖで、１００％未満、９０％未満、８０％未満、７０％未満、６０％未満、５０％未満、４０％未満、３０％未満、２０％未満、１９％未満、１８％未満、１７％未満、１６％未満、１５％未満、１４％未満、１３％未満、１２％未満、１１％未満、１０％未満、９％未満、８％未満、７％未満、６％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１％未満、０．５％未満、０．４％未満、０．３％未満、０．２％未満、０．１％未満、０．０９％未満、０．０８％未満、０．０７％未満、０．０６％未満、０．０５％未満、０．０４％未満、０．０３％未満、０．０２％未満、０．０１％未満、０．００９％未満、０．００８％未満、０．００７％未満、０．００６％未満、０．００５％未満、０．００４％未満、０．００３％未満、０．００２％未満、０．００１％未満、０．０００９％未満、０．０００８％未満、０．０００７％未満、０．０００６％未満、０．０００５％未満、０．０００４％未満、０．０００３％未満、０．０００２％未満、または０．０００１％未満であってもよい。

【０３２０】

または、１つ以上の脂質低下化合物および／またはリン酸化ピロン類似化合物の濃度は、ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖで、９０％より大きいか、８０％より大きいか、７０％より大きいか、６０％より大きいか、５０％より大きいか、４０％より大きいか、３０％より大きいか、２０％より大きいか、１９．７５％より大きいか、１９．５０％より大きいか、１９．２５％より大きいか、１９％より大きいか、１８．７５％より大きいか、１８．５０％より大きいか、１８．２５％より大きいか、１８％より大きいか、１７．７５％より大きいか、１７．５０％より大きいか、１７．２５％より大きいか、１７％より大き

いか、１６．７５％より大きいか、１６．５０％より大きいか、１６．２５％より大きいか、１６％より大きいか、１５．７５％より大きいか、１５．５０％より大きいか、１５．２５％より大きいか、１５％より大きいか、１４．７５％より大きいか、１４．５０％より大きいか、１４．２５％より大きいか、１４％より大きいか、１３．７５％より大きいか、１３．５０％より大きいか、１３．２５％より大きいか、１３％より大きいか、１２．７５％より大きいか、１２．５０％より大きいか、１２．２５％より大きいか、１２％より大きいか、１１．７５％より大きいか、１１．５０％より大きいか、１１．２５％より大きいか、１１％より大きいか、１０．７５％より大きいか、１０．５０％より大きいか、１０．２５％より大きいか、１０％より大きいか、９．７５％より大きいか、９．５０％より大きいか、９．２５％より大きいか、９％より大きいか、８．７５％より大きいか、８．５０％より大きいか、８．２５％より大きいか、８％より大きいか、７．７５％より大きいか、７．５０％より大きいか、７．２５％より大きいか、７％より大きいか、６．７５％より大きいか、６．５０％より大きいか、６．２５％より大きいか、６％より大きいか、５．７５％より大きいか、５．５０％より大きいか、５．２５％より大きいか、５％より大きいか、４．７５％より大きいか、４．５０％より大きいか、４．２５％より大きいか、４％より大きいか、３．７５％より大きいか、３．５０％より大きいか、３．２５％より大きいか、３％より大きいか、２．７５％より大きいか、２．５０％より大きいか、２．２５％より大きいか、２％より大きいか、１．７５％より大きいか、１．５０％より大きいか、１２５％より大きいか、１％より大きいか、０．５％より大きいか、０．４％より大きいか、０．３％より大きいか、０．２％より大きいか、０．１％より大きいか、０．０９％より大きいか、０．０８％より大きいか、０．０７％より大きいか、０．０６％より大きいか、０．０５％より大きいか、０．０４％より大きいか、０．０３％より大きいか、０．０２％より大きいか、０．０１％より大きいか、０．００９％より大きいか、０．００８％より大きいか、０．００７％より大きいか、０．００６％より大きいか、０．００５％より大きいか、０．００４％より大きいか、０．００３％より大きいか、０．００２％より大きいか、０．００１％より大きいか、０．０００９％より大きいか、０．０００８％より大きいか、０．０００７％より大きいか、０．０００６％より大きいか、０．０００５％より大きいか、０．０００４％より大きいか、０．０００３％より大きいか、０．０００２％より大きいか、または０．０００１％より大きくてもよい。

【０３２１】

他の実施形態では、組成物は、グルコース濃度を下げる化合物（すなわち、グルコース低下化合物）とともにリン酸化ピロン類似化合物を含む。このような組成物では、リン酸化ピロン類似化合物は、本明細書で記載されるいずれかの化合物であってもよい。一実施形態では、組成物は、リン酸化ピロン類似化合物と、グルコース低下化合物とを含み、ここで、リン酸化ピロン類似化合物は、例えば、リン酸化フィセチン、リン酸化イソフィセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、またはリン酸化エピカテキン、またはこれらの組み合わせである。ある実施形態では、組成物は、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体、またはこれらの組み合わせと、グルコース低下化合物とを含む。

【０３２２】

グルコース低下化合物は、組成物を動物に投与した場合に、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合と比較して、治療効果を発揮するのに十分な量で存在していてもよく、リン酸化ピロン類似化合物は、高血糖および／またはそれらの１つ以上の症状を測定可能な程度まで低減するのに十分な量で存在してもよい。上述の測定可能な程

度とは、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％を超える程度であってもよい。

【０３２３】

高血糖の症状は、本明細書で記載されるような任意の症状であってもよく、限定されないが、糖尿、多食症、多尿症、多渇症、意識消失、視覚障害、頭痛、昏睡、ケトアシドーシス、血液量の減少、腎血流の低下、脂肪分解の促進、体重減少、胃の疾患、腸の疾患、創傷治癒の遅延、口の乾燥、吐き気、嘔吐、乾燥肌、敏感肌、インポテンス、過換気、ケトアシドーシスによる貧血（ｋｅｔｏａｎｅｍｉａ）、倦怠感、体の片側に起こる虚弱、幻覚、認知機能の障害、悲しさが増すこと、不安神経症、再発性性器感染、尿糖の増加、網膜症、腎障害（ｎｅｐｒｏｐａｔｈｙ）、動脈硬化性障害、心不整脈、昏迷、感染にかかりやすくなること、ニューロパチー、神経損傷が引き起こす冷感、神経損傷が引き起こす足の無感覚、毛髪の消失が挙げられる。一実施形態では、高血糖の症状は糖尿である。

【０３２４】

グルコース低下化合物としては、限定されないが、グリピザイド、エクセナチド、インクレチン、シタグリプチン、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔｉｚｏｎｅ）、グリメピリド、ロシグリタゾン、メトホルミン、エクセナチド（ｅｘａｎｔｉｄｅ）、ビルダグリプチン、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、レパグリニド、アカルボース、トログリタゾン、ナテグリニド、またはこれらの改変体が挙げられる。

【０３２５】

グルコース低下化合物は、動物に投与した場合に、リン酸化ピロン類似化合物が存在しない状態で処置した場合と比較して、治療効果を発揮するのに組成物中に十分な量で存在していてもよく、リン酸化ピロン類似化合物は、高血糖および／またはそれらの１つ以上の症状を測定可能な程度まで低減するのに十分な量で存在してもよい。上述の測定可能な程度とは、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９５％を超える程度であってもよい。高血糖の症状は、本明細書で記載されるような任意の症状であってもよい。

【０３２６】

ある実施形態では、組成物は、グルコース低下化合物と、リン酸化ピロン類似化合物とを含む。ある実施形態では、１つ以上のグルコース低下化合物および／またはリン酸化ピロン類似化合物の濃度は、ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖで、１００％未満、９０％未満、８０％未満、７０％未満、６０％未満、５０％未満、４０％未満、３０％未満、２０％未満、１９％未満、１８％未満、１７％未満、１６％未満、１５％未満、１４％未満、１３％未満、１２％未満、１１％未満、１０％未満、９％未満、８％未満、７％未満、６％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１％未満、０．５％未満、０．４％未満、０．３％未満、０．２％未満、０．１％未満、０．０９％未満、０．０８％未満、０．０７％未満、０．０６％未満、０．０５％未満、０．０４％未満、０．０３％未満、０．０２％未満、０．０１％未満、０．００９％未満、０．００８％未満、０．００７％未満、０．００６％未満、０．００５％未満、０．００４％未満、０．００３％未満、０．００２％未満、０．００１％未満、０．０００９％未満、０．０００８％未満、０．０００７％未満、０．０００６％未満、０．０００５％未満、０．０００４％未満、０．０００３％未満、０．０００２％未満、または０．０００１％未満であってもよい。

【０３２７】

または、１つ以上のグルコース低下化合物および／またはリン酸化ピロン類似化合物の濃度は、ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖで、９０％より大きいか、８０％より大きいか、７０％より大きいか、６０％より大きいか、５０％より大きいか、４０％より大きいか、３０％より大きいか、２０％より大きいか、１９．７５％より大きいか、１９．５０％より大きいか、１９．２５％より大きいか、１９％より大きいか、１８．７５％より大きいか、１８．５０％より大きいか、１８．２５％より大きいか、１８％より大きいか、１７．

７５％より大きいか、１７．５０％より大きいか、１７．２５％より大きいか、１７％より大きいか、１６．７５％より大きいか、１６．５０％より大きいか、１６．２５％より大きいか、１６％より大きいか、１５．７５％より大きいか、１５．５０％より大きいか、１５．２５％より大きいか、１５％より大きいか、１４．７５％より大きいか、１４．５０％より大きいか、１４．２５％より大きいか、１４％より大きいか、１３．７５％より大きいか、１３．５０％より大きいか、１３．２５％より大きいか、１３％より大きいか、１２．７５％より大きいか、１２．５０％より大きいか、１２．２５％より大きいか、１２％より大きいか、１１．７５％より大きいか、１１．５０％より大きいか、１１．２５％より大きいか、１１％より大きいか、１０．７５％より大きいか、１０．５０％より大きいか、１０．２５％より大きいか、１０％より大きいか、９．７５％より大きいか、９．５０％より大きいか、９．２５％より大きいか、９％より大きいか、８．７５％より大きいか、８．５０％より大きいか、８．２５％より大きいか、８％より大きいか、７．７５％より大きいか、７．５０％より大きいか、７．２５％より大きいか、７％より大きいか、６．７５％より大きいか、６．５０％より大きいか、６．２５％より大きいか、６％より大きいか、５．７５％より大きいか、５．５０％より大きいか、５．２５％より大きいか、５％より大きいか、４．７５％より大きいか、４．５０％より大きいか、４．２５％より大きいか、４％より大きいか、３．７５％より大きいか、３．５０％より大きいか、３．２５％より大きいか、３％より大きいか、２．７５％より大きいか、２．５０％より大きいか、２．２５％より大きいか、２％より大きいか、１．７５％より大きいか、１．５０％より大きいか、１２５％より大きいか、１％より大きいか、０．５％より大きいか、０．４％より大きいか、０．３％より大きいか、０．２％より大きいか、０．１％より大きいか、０．０９％より大きいか、０．０８％より大きいか、０．０７％より大きいか、０．０６％より大きいか、０．０５％より大きいか、０．０４％より大きいか、０．０３％より大きいか、０．０２％より大きいか、０．０１％より大きいか、０．００９％より大きいか、０．００８％より大きいか、０．００７％より大きいか、０．００６％より大きいか、０．００５％より大きいか、０．００４％より大きいか、０．００３％より大きいか、０．００２％より大きいか、０．００１％より大きいか、０．０００９％より大きいか、０．０００８％より大きいか、０．０００７％より大きいか、０．０００６％より大きいか、０．０００５％より大きいか、０．０００４％より大きいか、０．０００３％より大きいか、０．０００２％より大きいか、または０．０００１％より大きくてもよい。

【０３２８】

脂質輸送モジュレーター（すなわち、リン酸化ピロン類似化合物）は、医薬組成物の形態で投与されてもよい。また、上述の脂質低下化合物またはグルコース低下化合物も、医薬組成物の形態で投与されてもよい。

【０３２９】

リン酸化ピロン類似化合物および脂質低下化合物またはグルコース低下化合物を組み合わせて用いる場合、両成分を製剤中で混合してもよく、または、両成分を別個の製剤に配合し、これらを組み合わせで別個に用いてもよく、同時に用いてもよい。

【０３３０】

一実施形態では、医薬組成物は、活性成分として、リン酸化ピロン類似化合物または医薬的に許容される塩および／またはこれらの配位複合体と、１つ以上の医薬的に許容される賦形剤、キャリア（不活性固形希釈剤およびフィラーを含む）、希釈剤（滅菌水溶液および種々の有機溶媒を含む）、透過性向上剤、可溶化剤、アジュバントを含有する。

【０３３１】

リン酸化ピロン類似化合物および／または脂質低下化合物またはグルコース低下化合物を、本明細書で記載される投薬量で、医薬組成物の形態で調製してもよい。このような組成物を、医薬分野でよく知られた様式で調製する。

【０３３２】

ある実施形態では、注射用医薬組成物は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリ

グリセリド血症または高血糖および／またはこれらの１つ以上の症状を低減するか、なくすリン酸化ピロン類似化合物と、注射に適した医薬賦形剤とを含む。ある実施形態では、医薬組成物は、リン酸化ピロン類似化合物と、脂質低下化合物と、注射に適した医薬賦形剤との組み合わせを含む。他の実施形態では、医薬組成物は、リン酸化ピロン類似化合物と、グルコース低下化合物と、注射に適した医薬賦形剤との組み合わせを含む。ある実施形態では、医薬組成物は、シクロデキストリン－リン酸化ピロン類似化合物と、適切な医薬賦形剤とを含む。組成物中のリン酸化ピロン類似化合物の成分および量は、本明細書で記載されるとおりである。

【０３３３】

ある実施形態では、注射用医薬組成物は、リン酸化ピロン類似化合物を含む水系組成物と、医薬的または獣医学的に許容される水系キャリアとを用いて製造され、リン酸化ピロン類似化合物は、０．５ｍＭより大きな濃度で、１ｍＭより大きな濃度で、５ｍＭより大きな濃度で、１０ｍＭより大きな濃度で、１５ｍＭより大きな濃度で、２０ｍＭより大きな濃度で、３０ｍＭより大きな濃度で、３３ｍＭより大きな濃度で、４０ｍＭより大きな濃度で、５０ｍＭより大きな濃度で、６０ｍＭより大きな濃度で、または８０ｍＭより大きな濃度で存在する。

【０３３４】

注射によって投与するために組成物が組み込まれてもよい形態としては、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油またはピーナッツ油、ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロースを含む水系または油系の懸濁物またはエマルション、または滅菌水溶液、および同様の医薬ビヒクルが挙げられる。

【０３３５】

生理食塩水溶液も、従来から注射に用いられている。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など（およびその適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、植物油を用いてもよい。例えば、コーティング（例えば、レシチン）を用いることによって、または分散物の場合には必要な粒径を維持することによって、または界面活性剤を用いることによって、適切な流動性が維持されてもよい。種々の抗菌剤および抗真菌薬、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、チメロサールなどによって、微生物の作用を防ぐことができる。

【０３３６】

注射用滅菌溶液は、必要量の輸送タンパク質モジュレーターを、上述の種々の他の成分とともに、適切な溶液に組み込んだ後、必要な場合には、滅菌濾過することによって調製される。一般的に、分散物は、基本的な分散媒体と、上に列挙したものから必要な他の成分とを含む滅菌ビヒクルに、種々の滅菌した活性成分を組み込むことによって調製される。注射用滅菌溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、あらかじめ滅菌濾過しておいた溶液から、活性成分と任意のさらなる望ましい成分との粉末を得るような、減圧乾燥技術および凍結乾燥技術である。

【０３３７】

注射用医薬組成物は、例えば、凍結乾燥（ｆｒｅｅｚｅ　ｄｒｙｉｎｇまたはｌｙｏｐｈｉｌｉｚａｔｉｏｎ）によって水系組成物を乾燥させることによって作られる固形の配合物の形態で製造することができる。乾燥した固形の配合物を得ることは、保存可能期間を長くするのに有益な場合がある。次いで、固形の配合物を注射用溶液に再び溶解してもよい。乾燥した粉末を、本明細書で記載されるような注射用医薬組成物にさらに配合してもよい。

【０３３８】

ある実施形態では、局所（例えば、経皮）送達用医薬組成物は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、なくすリン酸化ピロン類似化合物と、経皮送達に適した医薬賦形剤とを含む。ある実施形態では、経皮送達用医薬組成物は、リン酸化ピロン類似化合物と、脂質低下化合物と、経皮送達に適した医薬賦形剤との組み合わせを含む。他の実施形態では、経皮送達用医薬組成物

は、リン酸化ピロン類似化合物と、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくすグルコース低下化合物と、経皮送達に適した医薬賦形剤との組み合わせを含む。ある実施形態では、経皮送達用医薬組成物は、シクロデキストリン－リン酸化ピロン類似化合物と、経皮送達に適した医薬賦形剤とを含む。組成物中の薬剤の成分および量は、本明細書で記載されるとおりである。

【０３３９】

吸入用または注入用の組成物としては、医薬的に許容される水系溶媒または有機溶媒、またはこれらの混合物の溶液および懸濁物、および粉末が挙げられる。液体または固体の組成物は、上に記載されているような適切な医薬的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。組成物は、局所的な効果または全身に効果を与えるために、経口で投与されてもよく、または経鼻による呼吸経路で投与されてもよい。医薬的に許容される溶媒中の組成物を、不活性気体を用いて噴霧してもよい。噴霧した溶液を、噴霧デバイスから直接吸引してもよく、または噴霧デバイスをフェイスマスクテントに接続するか、または間欠的陽圧呼吸器につないでもよい。溶液、懸濁物または粉末の組成物を、好ましくは、適切な様式で配合物を送達するデバイスから、経口または経鼻で投与してもよい。

【０３４０】

ある実施形態では、本明細書には、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／またはこれらの１つ以上の症状を低減するか、またはなくすリン酸化ピロン類似化合物と、経口投与に適した医薬賦形剤とを含む経口投与用医薬組成物が与えられている。ある実施形態では、本明細書には、リン酸化ピロン類似化合物と、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、および／またはこれらの１つ以上の症状を低減するか、またはなくす脂質低下化合物と、経口投与に適した医薬賦形剤との組み合わせを含む経口投与用医薬組成物が与えられている。他の実施形態では、本明細書には、リン酸化ピロン類似化合物と、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくすグルコース低下化合物と、経口投与に適した医薬賦形剤との組み合わせを含む経口投与用医薬組成物が与えられている。

【０３４１】

本明細書には、

（ｉ）高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖を低減するか、またはなくすことが可能な、有効量のリン酸化ピロン類似化合物と；

（ｉｉ）経口投与に適した医薬賦形剤とを含む、経口投与用医薬組成物が与えられている。

【０３４２】

この組成物は、（ｉｉｉ）有効量の脂質低下化合物をさらに含んでいてもよい。または、組成物は、（ｉｉｉ）有効量のグルコース低下化合物をさらに含んでいてもよい。

【０３４３】

ある実施形態では、医薬組成物は、経口で消費するのに適した液体医薬組成物であってもよい。ある実施形態では、医薬組成物は、経口で消費するのに適した固体医薬組成物であってもよい。

【０３４４】

本明細書には、

（ｉ）リン酸化フィセチン、リン酸化イソフィセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン（ｐｈｌｏｒｉｚｄｉｎ）、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキン、またはリン酸化エピカテキンである、有効量のリン酸化ピロン類似化合物と；

（ｉｉ）経口投与に適した医薬賦形剤とを含む、経口投与用医薬組成物が与えられてい

る。
【０３４５】
組成物は、（ｉｉｉ）有効量の脂質低下化合物をさらに含んでいてもよい。または、組成物は、（ｉｉｉ）有効量のグルコース低下化合物をさらに含んでいてもよい。
【０３４６】
本明細書には、
（ｉ）リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチンである、有効量のリン酸化ピロン類似化合物と；
（ｉｉ）経口投与に適した医薬賦形剤とを含む、経口投与用医薬組成物が与えられている。
【０３４７】
組成物は、（ｉｉｉ）有効量の脂質低下化合物をさらに含有していてもよい。または、組成物は、（ｉｉｉ）有効量のグルコース低下化合物をさらに含有していてもよい。
【０３４８】
ある実施形態では、本明細書には、経口投与用の固体医薬組成物が与えられている。ある実施形態では、経口投与用の固体医薬組成物は、約５～１０００ｍｇのリン酸化ピロン類似化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む。ある実施形態では、本明細書には、経口投与用の液体医薬組成物が与えられている。ある実施形態では、経口投与用の液体医薬組成物は、約５～１０００ｍｇのリン酸化ピロン類似化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む。
【０３４９】
経口投与に適した医薬組成物は、別個の剤形（例えば、カプセル、カシェ剤または錠剤または液体）、またはそれぞれ所定量の活性成分を粉末または顆粒として含むエアロゾルスプレーとして、水系または非水系の液体の溶液または懸濁物、水中油エマルションまたは油中水の液体エマルションとして存在してもよい。このような剤形は、医薬に関する任意の方法によって調製することができるが、すべての方法は、活性成分を、１つ以上の必要な成分で構成されるキャリアで会合させる工程を含む。一般的に、組成物は、活性成分と、液体キャリアまたは精密に分割した固体キャリアまたはこれら両者とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要な場合、その生成物を望ましい形に成型することによって調製される。例えば、錠剤は、場合により、１つ以上の補助成分を用いて圧縮するか、または成型することによって調製することができる。圧縮した錠剤は、適切な機械で、粉末または顆粒のような自由に流動する形態の活性成分を、場合により賦形剤と混合し、圧縮することによって調製することができ、このような賦形剤としては、例えば、限定されないが、バインダー、滑沢剤、不活性希釈剤、および／または表面活性剤または分散剤が挙げられる。成型した錠剤は、適切な機械で、粉末状化合物を不活性液体希釈剤で湿らせた混合物を成型することによって製造することができる。
【０３５０】
活性成分を含む無水医薬組成物および剤形も、本明細書にさらに包含される。医薬品分野において、保存可能期間または長期間にわたる配合物の安定性のような特性を決定するために、長期間の保存をシミュレーションする手段として、水（例えば、５％）を加えてもよい。無水医薬組成物および剤形は、無水成分または含水量の低い成分を用い、水分の低い条件または湿度の低い条件で調製することができる。ラクトースを含む医薬組成物および剤形は、製造、包装、および／または貯蔵の間に水分および／または湿気とかなり接触することが予想される状態であっても、無水状態で製造することができる。無水医薬組成物は、その無水状態が維持されるように調製され、保存されてもよい。したがって、無水組成物を、適切な規定のキットに入れることができるような、水との接触を防ぐことが知られている材料を用いて包装してもよい。適切な包装の例としては、限定されないが、密閉状態で圧密されたホイル、プラスチックなど、単位剤形用容器、ブリスターパック、ストリップパックが挙げられる。
【０３５１】

活性成分を、従来の医薬品配合技術にしたがって、医薬キャリアと十分に混合された状態になるように混合してもよい。キャリアは、投与に望ましい製剤の形態に依存して、さまざまな形態をなしていてもよい。経口剤形用組成物を調製する場合、任意の通常の医薬媒体、例えば、経口液体製剤（例えば、懸濁物、溶液およびエリキシル剤）またはエアロゾルの場合には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤などをキャリアとして用いてもよく、経口固体製剤の場合には、デンプン、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、バインダー、崩壊剤のようなキャリアを用いてもよく、ある実施形態では、ラクトースを使用せずに用いてもよい。例えば、適切なキャリアとしては、固体経口製剤を含む粉末、カプセル、錠剤が挙げられる。所望な場合、錠剤は、標準的な水系または非水系の技術によってコーティングすることができる。

【０３５２】

医薬組成物および剤形に使用するのに適したバインダーとしては、限定されないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、天然および合成のゴム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末状トラガカント、グアーゴム、セルロースおよびセルロース誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、およびこれらの混合物が挙げられる。

【０３５３】

本明細書に開示されている医薬組成物および剤形に使用するのに適したフィラーの例としては、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デキストラート（ｄｅｘｔｒａｔｅ）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびこれらの混合物が挙げられる。

【０３５４】

水系環境にさらされると崩壊する錠剤を得るために、組成物に崩壊剤を用いてもよい。崩壊剤が多すぎると、瓶の中で崩壊する可能性がある錠剤が得られる場合がある。崩壊剤が少なすぎると、崩壊が十分に起こらず、剤形から活性成分が放出する速度および程度が変わってしまう場合がある。したがって、本明細書に開示されている化合物の剤形を作るために、活性成分の放出を悪い方向に変えてしまわないような、少なすぎず、多すぎず、十分な量の崩壊剤を用いてもよい。使用される崩壊剤の量は、配合物の種類および投与態様によって変わってもよく、当業者は簡単に認識できるであろう。約０．５～約１５重量％の崩壊剤、または約１～約５重量％の崩壊剤を医薬組成物に用いてもよい。医薬組成物および剤形を作るのに使用可能な崩壊剤としては、限定されないが、寒天－寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ゴムまたはこれらの混合物が挙げられる。

【０３５５】

医薬組成物および剤形を作るために使用可能な滑沢剤としては、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、またはこれらの混合物が挙げられる。さらなる滑沢剤としては、例えば、シロイドシリカゲル、合成シリカの合着したエアロゾル、またはこれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、場合により、医薬組成物の約１重量％未満の量で加えられてもよい。

【０３５６】

水系懸濁物および／またはエリキシル剤は、経口投与に望ましく、これらに含まれる必須活性成分を、種々の甘味剤または香味剤、着色物質または染料と混合し、所望な場合、乳化剤および／または懸濁剤を、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびこれらの種々の組み合わせのような希釈剤とともに混合してもよい。

【０３５７】

錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または、胃腸管での崩壊および吸収を遅らせるために、既知の技術によってコーティングされていてもよく、これにより、長期間にわたって持続的に作用してもよい。例えば、徐放性物質（例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート）を用いてもよい。また、経口用途の配合物は、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合した硬質ゼラチンカプセルとして与えられてもよく、または活性成分が水または油系媒体（例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油）と混合した軟質ゼラチンカプセルとして与えられてもよい。

【０３５８】

錠剤は、即時放出するように調製されていてもよい。例えば、錠剤は、浸食性錠剤であってもよい。圧縮成型される場合、崩壊ではなく浸食が起こる可溶化剤（例えば、Ｃａｐｔｉｓｏｌ（登録商標））を、活性成分と混合し、浸食性錠剤を作成してもよい。また、経口用途の配合物は、準最適な凍結乾燥プロセスを用い、硬質ゼラチンカプセルとして与えられてもよい。

【０３５９】

医薬組成物および剤形を作るのに使用可能な界面活性剤としては、限定されないが、親水性界面活性剤、脂肪親和性界面活性剤、およびこれらの混合物が挙げられる。つまり、親水性界面活性剤の混合物を用いてもよく、脂肪親和性界面活性剤の混合物を用いてもよく、または、少なくとも１つの親水性界面活性剤と、少なくとも１つの脂肪親和性界面活性剤との混合物を用いてもよい。

【０３６０】

適切な親水性界面活性剤は、一般的に、ＨＬＢ値が少なくとも１０であってもよく、一方、適切な脂肪親和性界面活性剤は、一般的に、ＨＬＢ値が約１０以下であってもよい。非イオン系両親媒性化合物の相対的な親水性および疎水性を特性決定するために使用される経験的なパラメータは、親水性－脂肪親和性バランス（「ＨＬＢ」値）である。ＨＬＢ値が低い界面活性剤は、脂肪親和性または疎水性が大きく、油への溶解度が大きく、一方、ＨＬＢ値が大きい界面活性剤は、親水性が大きく、水溶液への溶解度が大きい。親水性界面活性剤は、一般的に、ＨＬＢ値が約１０より大きな化合物、ならびにＨＬＢの適用範囲外であるアニオン性、カチオン性または双性イオン性化合物であると考えられる。同様に、脂肪親和性（すなわち、疎水性）界面活性剤は、ＨＬＢ値が約１０以下の化合物である。しかし、界面活性剤のＨＬＢ値は、単に、産業用、医薬品用および香粧品用のエマルションを作成することができるように一般的に使用される大まかな指針である。

【０３６１】

親水性界面活性剤は、イオン性であってもよく、非イオン性であってもよい。適切なイオン性界面活性剤としては、限定されないが、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチドおよびポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチドおよびポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチンおよび水素化レシチン；リゾレシチンおよび水素化リゾレシチン；リン脂質およびリン脂質誘導体；リゾリン脂質およびリゾリン質誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ナトリウムドキュセート；アシル乳酸化合物；モノグリセリドおよびジグリセリドのモノアセチル化およびジアセチル化した酒石酸エステル；コハク酸化したモノグリセリドおよびジグリセリド；モノグリセリドおよびジグリセリドのクエン酸エステル；およびこれらの混合物が挙げられる。

【０３６２】

上述の群の中で、好ましいイオン性界面活性剤としては、一例として、レシチン、リゾ

レシチン、リン脂質、リゾリン脂質およびリゾリン脂質誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ナトリウムドキュセート；アシル乳酸化合物；モノグリセリドおよびジグリセリドのモノアセチル化およびジアセチル化した酒石酸エステル；コハク酸化したモノグリセリドおよびジグリセリド；モノグリセリドおよびジグリセリドのクエン酸エステル；およびこれらの混合物が挙げられる。

【０３６３】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、ＰＥＧ－ホスファチジルエタノールアミン、ＰＶＰ－ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸乳酸エステル、ステアロイル－２－乳酸化合物、乳酸ステアロイル、コハク酸化したモノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化した酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン（ｃｈｏｌｙｌｓａｒｃｏｓｉｎｅ）、カプロン酸化合物、カプリル酸化合物、カプリン酸化合物、ラウリン酸化合物、ミリスチン酸化合物、パルミチン酸化合物、オレイン酸化合物、リシノール酸化合物、リノール酸化合物、リノレン酸化合物、ステアリン酸化合物、ラウリル硫酸化合物、ターアセチル硫酸化合物（ｔｅｒａｃｅｃｙｌ　ｓｕｌｆａｔｅ）、ドキュセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチンのイオン化した形態、およびこれらの塩および混合物であってもよい。

【０３６４】

親水性の非イオン性界面活性剤としては、限定されないが、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴールグリセリド；ポリオキシアルキレンアルキルエーテル、例えば、ポリエチレングリコールアルキルエーテル；ポリオキシアルキレンアルキルフェノール、例えば、ポリエチレングリコールアルキルフェノール；ポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル、例えば、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ポリオールを、グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、ステロールからなる群のうち、少なくとも１つでエステル交換した親水性エステル交換生成物；ポリオキシエチレンステロール、その誘導体および類似化合物；ポリオキシエチル化したビタミンおよびその誘導体；ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；およびこれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、およびポリオールを、トリグリセリド、植物油、水素化植物油からなる群のうち、少なくとも１つでエステル交換した親水性エステル交換生成物が挙げられる。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、または糖であってもよい。

【０３６５】

他の親水性の非イオン性界面活性剤としては、限定されないが、ＰＥＧ－１０ラウレート、ＰＥＧ－１２ラウレート、ＰＥＧ－２０ラウレート、ＰＥＧ－３２ラウレート、ＰＥＧ－３２ジラウレート、ＰＥＧ－１２オレエート、ＰＥＧ－１５オレエート、ＰＥＧ－２０オレエート、ＰＥＧ－２０ジオレエート、ＰＥＧ－３２オレエート、ＰＥＧ－２００オレエート、ＰＥＧ－４００オレエート、ＰＥＧ－１５ステアレート、ＰＥＧ－３２ジステアレート、ＰＥＧ－４０ステアレート、ＰＥＧ－１００ステアレート、ＰＥＧ－２０ジラウレート、ＰＥＧ－２５グリセリルトリオレエート、ＰＥＧ－３２ジオレエート、ＰＥＧ－２０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－３０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－２０グリセリルステアレート、ＰＥＧ－２０グリセリルオレエート、ＰＥＧ－３０グリセリルオレエート、ＰＥＧ－３０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－４０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－４０パーム核油、ＰＥＧ－５０水素化ヒマシ油、ＰＥＧ－４０ヒマシ油、ＰＥＧ－３５

ヒマシ油、ＰＥＧ－６０ヒマシ油、ＰＥＧ－４０水素化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０水素化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０トウモロコシ油、ＰＥＧ－６カプレート／カプリレートグリセリド、ＰＥＧ－８カプレート／カプリレートグリセリド、ポリグリセリル－１０ラウレート、ＰＥＧ－３０コレステロール、ＰＥＧ－２５フィトステロール、ＰＥＧ－３０大豆ステロール、ＰＥＧ－２０トリオレエート、ＰＥＧ－４０ソルビタンオレエート、ＰＥＧ－８０ソルビタンラウレート、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＯＥ－９ラウリルエーテル、ＰＯＥ－２３ラウリルエーテル、ＰＯＥ－１０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０ステアリルエーテル、トコフェリルＰＥＧ－１００スクシネート、ＰＥＧ－２４コレステロール、ポリグリセリル－１０オレエート、Ｔｗｅｅｎ４０、Ｔｗｅｅｎ６０、ショ糖モノステアレート、ショ糖モノラウレート、ショ糖モノパルミテート、ＰＥＧ１０～１００ノニルフェノールシリーズ、ＰＥＧ１５～１００オクチルフェノールシリーズ、ポロキサマーが挙げられる。

【０３６６】

適切な脂肪親和性界面活性剤としては、一例として、脂肪族アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化したグリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロールおよびステロール誘導体；ポリオキシエチル化したステロールおよびステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノグリセリドおよびジグリセリドの乳酸誘導体；ポリオールを、グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、ステロールからなる群のうち、少なくとも１つでエステル交換した疎水性エステル交換生成物；油溶性ビタミン／ビタミン誘導体；およびこれらの混合物が挙げられる。この群の中で、好ましい脂肪親和性界面活性剤としては、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびこれらの混合物が挙げられるか、または、ポリオールを、植物油、水素化植物油およびトリグリセリドからなる群のうち、少なくとも１つでエステル交換した疎水性エステル交換生成物が挙げられる。

【０３６７】

一実施形態では、組成物は、リン酸化ピロン類似化合物を良好に可溶化および／または溶解し、リン酸化ピロン類似化合物の沈殿をできるだけ少なくするために、可溶化剤を含んでいてもよい。このことは、非経口用途の組成物（例えば、注射用組成物）の場合、特に重要な場合がある。また、親水性薬物および／または他の成分（例えば、界面活性剤）の溶解度を高めるため、または、組成物を安定または均一な溶液または分散物として維持するために可溶化剤を加えてもよい。

【０３６８】

疎水性化合物の水への溶解度を高めるために、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体を用いてもよい。シクロデキストリンは、デンプンに由来する環状炭水化物である。改変されていないシクロデキストリンは、円筒形の構造に結合したグルコピラノース単位の数が異なる。親化合物であるシクロデキストリンは、典型的には、６個、７個または８個のグルコピラノース単位を含んでおり、それぞれ、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリンと呼ばれる。それぞれのシクロデキストリンサブユニットは、２位および３位に二級ヒドロキシル基を含み、６位に一級ヒドロキシル基を含んでいる。シクロデキストリンは、外側表面が親水性であり、内側の空洞が疎水性である、中空の先端が切り取られた円錐形として描かれていてもよい。水溶液中、これらの疎水性空洞は、疎水性有機化合物を取り込んでもよく、この化合物のすべて、または一部分の構造がこれらの空洞にぴったりとはまっていてもよい。このプロセス（時に、包接錯体形成とも呼ばれる）によって、見かけの水溶性が高まり、錯体化した薬物の安定性が高まる場合がある。この錯体は、疎水性相互作用によって安定化し、一般的に、任意の共有結合の形成は関与していない。

【０３６９】

シクロデキストリンは、その性質を高めるために誘導体化されていてもよい。医薬用途

で有用なシクロデキストリン誘導体としては、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、スルホアルキルエーテルシクロデキストリン（例えば、スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリン）、アルキル化シクロデキストリン（例えば、ランダムにメチル化したβ－シクロデキストリン）および種々の分岐したシクロデキストリン（例えば、グルコシル－β－シクロデキストリンおよびマルトシル－β－シクロデキストリン）といったヒドロキシプロピル誘導体が挙げられる。親化合物であるシクロデキストリンの化学修飾（通常は、ヒドロキシル部分での）によって、時に、シクロデキストリンとの錯体化能を維持しているか、または錯体化能が向上しており、なおかつ、安定性が向上した誘導体が得られた。この化学修飾（例えば、スルホアルキルエーテルおよびヒドロキシプロピル）によって、シクロデキストリンが結晶性ではなくアモルファス性になり、これにより溶解度が向上する場合がある。

【０３７０】

さらなる適切な可溶化剤の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：アルコールおよびポリオール、例えば、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールおよびこれらの異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスキトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体；平均分子量が約２００～約６０００のポリエチレングリコールエーテル、例えば、テトラヒドロフルフリルアルコールＰＥＧエーテル（グリコフロール）またはメトキシＰＥＧ；アミドおよび他の窒素を含有する化合物、例えば、２－ピロリドン、２－ピペリドン、ε－カプロラクタム、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、ポリビニルピロリドン；エステル、例えば、プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ブタン酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、ε－カプロラクトンおよびその異性体、δ－バレロラクトンおよびその異性体、β－ブチロラクトンおよびその異性体；および当該技術分野で既知の他の可溶化剤、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、Ｎ－メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、水。

【０３７１】

また、可溶化剤の混合物を用いてもよい。例としては、限定されないが、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、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シクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール２００－１００、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビドが挙げられる。好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、ＰＥＧ－４００、グリコフロール、プロピレングリコールが挙げられる。

【０３７２】

含まれる可能性がある可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、生物学的に許容される量に限定されてもよく、当業者によって容易に決定されてもよい。ある状況では、例えば、薬物の濃度をできるだけ高くするために、生物学的に許容される量よりもかなり過剰量の可溶化剤を含むことが有益な場合もあり、過剰量の可溶化剤は、従来の技術（例えば、蒸留またはエバポレーション）を用いて、患者に組成物を与える前に除去される。したがって、可溶化剤が存在する場合、可溶化剤は、薬物および他の賦形剤の合計重量を基準として、１０％、２５％、５０％、１００％の重量比率であってもよく、または約２００重量％までの重量比率であってもよい。所望な場合、非常に少量の（例えば、５％、２％、１％またはそれより少ない）可溶化剤を用いてもよい。典型的には、

可溶化剤は、約１重量％～約１００重量％、さらに典型的には、約５重量％～約２５重量％の量で存在してもよい。

【０３７３】

組成物は、１つ以上の医薬的に許容される添加剤と、賦形剤とをさらに含んでいてもよい。このような添加剤および賦形剤としては、限定されないが、剥離剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、酸化防止剤、防腐剤、キレート化剤、粘度調節剤、等張化剤、香味剤、着色剤、着臭剤、乳白剤、懸濁剤、バインダー、フィラー、可塑剤、滑沢剤、およびこれらの混合物が挙げられる。

【０３７４】

これに加え、処理しやすくするため、安定性を高めるため、または他の理由のために、酸または塩基を組成物に組み込んでもよい。医薬的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ハイドロカルサイト、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（ＴＲＩＳ）などが挙げられる。医薬的に許容される酸（例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、ｐ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸など）の塩である塩基も適している。多塩基酸の塩、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムを用いてもよい。塩基が塩である場合、カチオンは、任意の従来からある医薬的に許容されるカチオンであってもよく、例えば、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などのカチオンであってもよい。例としては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、アンモニウムを挙げることができる。

【０３７５】

適切な酸は、医薬的に許容される有機酸または無機酸である。適切な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが挙げられる。適切な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、ｐ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などが挙げられる。

【０３７６】

（ＩＩＩ．処置方法）

本明細書で記載されるような有効量のピロン類似化合物（またはこれらの誘導体）またはリン酸化ピロン類似化合物（またはこれらの誘導体）を単独で投与するか、または１つ以上のさらなる薬剤（例えば、脂質低下剤またはグルコース低下剤）と組み合わせて投与することによる、コレステロール、カイロミクロン、超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）、中間密度リポタンパク質（ＩＤＬ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、高脂質血症、高コレステロール血症、トリグリセリド、高トリグリセリド血症、脂質の輸送、耐糖能異常、高血糖、真性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、高血圧、肝疾患、膵炎、肥満、腎疾患、ニーマン・ピック病、心疾患、低インスリン血症、インスリン抵抗性、血管狭窄、炎症、またはアテローム硬化性プラークの進行のうち、１つ以上を制御し、予防し、処置する化合物、医薬組成物および方法が、本明細書に記載されている。

【０３７７】
本明細書には、細胞のトランスポーターの活性を調節するピロン類似化合物の有効量を被験体に投与することを含む、細胞を生存させるために、細胞の生理学的状態を維持する方法が与えられている。細胞のトランスポーターとしては、限定されないが、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８が挙げられる。本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、疾患を処置する方法が与えられており、ここで、ピロン類似化合物は、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する。本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、代謝性疾患を処置する方法および膵臓の機能を促進する（例えば、島細胞の機能を高める、島細胞の生存率を高める、高血糖の予防、栄養によって刺激を受けるインスリン放出およびインスリン合成の間、インスリン不足になることを予防する、トリグリセリドが上昇しないようにする、コレステロールが上昇しないようにする、体重が増加しないようにする、グルコース負荷のストレスがかからないようにする）方法が与えられており、ここで、ピロン類似化合物は、細胞表面のトランスポーター活性を調節する。一実施形態では、細胞表面のトランスポーターは、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８である。処置される疾患または代謝性疾患としては、限定されないが、アミロイドーシス、糖尿病、髄鞘形成不全、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、悪性腫瘍、微小血管の網膜症、界面活性剤異常、血管狭窄症、炎症、水腎症が挙げられる。

【０３７８】
本明細書には、有効量のピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、膵臓島細胞を生存させるために、細胞の生理学的状態を維持する方法が与えられている。

【０３７９】
本明細書には、有効量の少なくとも１つのピロン類似化合物を被験体に投与することを含む、膵細胞のストレスまたは損傷を処理する方法が与えられており、ストレスまたは損傷の少なくとも１つの影響が、被験体の１つ以上の細胞型で向上している。

【０３８０】
一実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてインスリン濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてグルコース濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてトリグリセリド濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において体重を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において脂肪重量を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてアディポネクチン濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてコレステロールを調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において高密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において中間密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において低密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において超低密度リポタンパク質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてプロスタグランジンの濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において癌の進行を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において炎症メディエーターの濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてサイトカインの濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において泡沫細胞の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてアテローム硬化性線条の進行を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてアテローム硬化性プラークの進行を調節する。さらに別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において血管狭窄症の進行を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体においてＨｂＡ１Ｃの濃度を調節する。別の実施形態では、

ピロン類似化合物は、被験体においてリン脂質の濃度を調節する。別の実施形態では、ピロン類似化合物は、被験体において界面活性剤の濃度を調節する。

【０３８１】

糖化ヘモグロビン（ＨｂＡ１Ｃ）は、長期間にわたって平均血漿グルコース濃度を特定するのに主に用いられるヘモグロビンの一形態である。糖化ヘモグロビンは、通常は、ヘモグロビンが高濃度の血漿グルコースにさらされることによって、酵素によらない経路で作られる。ＨｂＡ１ｃが高いことは、糖の制御がうまくいっていないことをあらわす。高いＨｂＡ１ｃ濃度は、真性糖尿病のような、血糖が継続して高いヒトで見られる。

【０３８２】

アディポネクチン（Ａｃｒｐ３０、ａｐＭ１とも呼ばれる）は、多くの代謝プロセス（糖の制御および脂肪酸の異化を含む）を調節するタンパク質ホルモンである。アディポネクチンは、脂肪組織から血流に分泌され、多くのホルモンと比較して、血漿中に豊富に含まれる。このホルモンの濃度は、成人における体脂肪率と反比例するが、幼児および低年齢小児との関連性は、成人よりも不明確である。このホルモンは、２型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）を生じさせる場合がある代謝異常を抑制するのに何らかの役割をはたす。

【０３８３】

ソマトスタチン（成長ホルモン阻害ホルモン（ＧＨＩＨ）またはソマトトロピン放出阻害因子（ＳＲＩＦ）としても知られる）は、内分泌系を制御し、Ｇ－タンパク質共役ソマトスタチン受容体と相互作用し、多くの二次ホルモンの放出を阻害することによって神経伝達および細胞増殖に影響を与えるペプチドホルモンである。ソマトスタチンは、１個のプレプロタンパク質が交互開裂することによって得られる２種類の活性形態を有しており、一方は１４アミノ酸であり、他方は２８アミノ酸である。ソマトスタチンは、膵臓ホルモンの放出を抑制する（すなわち、インスリンおよびグルカゴンの放出を阻害する）。

【０３８４】

グルカゴンは、肝細胞でグルカゴン受容体に結合することによって血中のグルコース濃度を維持するのに役立ち、肝臓は、グリコーゲン分解として知られるプロセスによってグリコーゲンの形態で貯蔵されているグルコースを放出する。これらの貯蔵されているものが枯渇するにつれ、グルカゴンは、肝臓に対し、糖新生によってさらなるグルコースを合成するように働きかける。このグルコースが血流に放出される。これらの両機構によって、肝臓によってグルコースが放出され、低血糖が進行するのを防ぐ。また、グルカゴンは、脂肪分解によってグルコースが産生する速度も制御する。

【０３８５】

グレリン（ｇｈｒｅｌｉｎ）は、食欲の信号を伝え、食べ物を摂取するように刺激するホルモンである。グレリンは、（１）第３のセリン残基がｎ－オクタノイル化されている、ｎ－オクタノイルグレリン、（２）ｎ－オクタノイル基が除去されている、ｄｅｓ－ｎ－オクタノイルグレリンという少なくとも２つの形態で存在することが知られている。グレリンは、食欲の信号を伝える末梢ホルモンとして最初に同定されている。グレリンを与えられたヒトは、食欲が増大し、コントロール被験体と比べて３分の１までより多く食べ物を摂取した。食べ物の摂取を刺激することに加え、グレリン濃度は、個体が食事を始めるといったん低下する。その結果、グレリンは、食べ物を摂取し始める引き金として作用していると思われ、グレリンの濃度は、肥満の個体では食事の後に下がらず、このことは、このような個体では引き金がリセットされないことを示唆している。

【０３８６】

血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）は、２８アミノ酸ペプチドである。このペプチドは、ヘロデルミン、セクレチン、ソマトスタチン、グルカゴンのような、構造的に関連する低分子ポリペプチドのファミリーに属している。ＶＩＰの生体での効果は、細胞内ｃＡＭＰシグナル伝達系に接続している膜に結合した受容体タンパク質の活性を介して発揮される。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（ＰＡＣＡＰ）は、セクレチン／グルカゴン／血管作動性腸管ポリペプチド（ＶＩＰ）ファミリーに属する神経ペプチドであ

る。このペプチドの生理学的機能は、ホルモン合成の制御作用、下垂体および副腎髄質での分泌、神経細胞および胚細胞の分化および成長を促進する作用のような多様な役割に関与している。ＰＡＣＡＰ免疫陽性神経が島内部に突出しており；ＰＡＣＡＰ受容体サブタイプの中で、ＰＡＣＡＰに対して高いアフィニティを示すＰＡＣ１受容体の発現、およびＰＡＣＡＰにもＶＩＰにもほぼ同等のアフィニティを示すＶＰＡＣ２受容体の発現が、膵臓のβ細胞で観察され；（ｃ）ＰＡＣＡＰは、単離された島で、グルコースによって誘発されるインスリン分泌を低レベルで促進する。

【０３８７】

プロスタグランジンは、非常に多様な生体効果を示す基質の１ファミリーである。それぞれ、１型、２型、３型のプロスタグランジンは、５員環シクロペンテン環が組み込まれている、基本的な２０炭素の脂肪族カルボン酸構造に、１個、２個または３個の二重結合が組み込まれている。１型のプロスタグランジンは、強力な血管拡張剤であり、コレステロールおよびコラーゲンの生合成を阻害するとともに、血小板凝集を阻害する。一方、２型のプロスタグランジンは、血小板凝集を高め、コレステロール、コラーゲンの生合成を高め、さらに、内皮細胞増殖も高めることが知られている。３型のプロスタグランジン（特に、ＰＧＥ３）の主な効果は、２型のプロスタグランジンの抑制である。２型プロスタグランジンの前駆体は、アラキドン酸である（すべてＺの５，８，１１，１４－エイコサテトラエン酸）。ＤＨＬＡは、１型プロスタグランジンの前駆体であり、本明細書で上に示されているように、ＥＰＡおよびＤＨＡは、３型プロスタグランジンの前駆体である。ＥＰＡおよびＤＨＡは、プロスタグランジンＰＧＥ３の有効な前駆体であり、２型プロスタグランジンを抑制する。さらに、ＥＰＡおよび／またはＤＨＡは、それ自体が同じ酵素系でアラキドン酸と競争し、これにより、２型プロスタグランジンの生合成を阻害する。この２型プロスタグランジンの阻害によって、ＰＧＥ１：ＰＧＥ２の比率が大きくなる。

【０３８８】

本明細書に開示されている方法では、細胞は、膵臓島細胞であってもよい。膵臓島細胞は、例えば、アポトーシス、壊死および／または自食作用のような損傷または破壊を受けてもよい。

【０３８９】

本明細書には、（ｉ）コントロールサンプルと比較して、あるサンプルにおける１つ以上の生体分子の濃度に基づいて処置する患者を選択することと；（ｉｉ）有効量のピロン類似化合物を上述の被験体に投与することと；（ｉｉｉ）上述の被験体における上述の１つ以上の生体分子の濃度をモニタリングすることとを含む、膵臓島細胞における細胞保護効果を評価する方法が与えられている。生体分子としては、限定されないが、インスリン、ソマトスタチン、グルカゴン、グレリン（ｇｒｅｈｌｉｎ）、ＶＩＰ、グルコース、アディポネクチンが挙げられる。一実施形態では、インスリン濃度は、安定であり、減少しない。

【０３９０】

特定のバイオマーカー（生体分子）は、患者へのピロン類似化合物投与に応答して、増加した濃度または減少した濃度で発現させることができる。

【０３９１】

本明細書で使用される場合、用語「発現」は、遺伝子発現の検出と関連して用いられる場合、遺伝子の転写を検出すること、および／または遺伝子の翻訳を検出することを指していてもよい。遺伝子発現を検出することは、遺伝子が発現しているか否かを能動的に決定する作用を指す。このことは、遺伝子発現がコントロールと比較して上方修正されているか、下方修正されているか、または変化していないかを決定することを含んでいてもよい。したがって、発現を検出する工程は、実際に遺伝子の発現が上方修正されるか、または下方修正されることを必要とせず、むしろ、遺伝子の発現が変化しないことを含んでいてもよい（すなわち、遺伝子が発現していないことを検出すること、または遺伝子の発現が変化していないことを検出すること）。

【０３９２】

本発明と関連して評価されるバイオマーカー（生体分子）としては、限定されないが、インスリン、ソマトスタチン、グルカゴン、グレリン（ｇｒｅｈｌｉｎ）、ＶＩＰ、グルコース、アミリン、ＧＰ－Ｉ、アディポネクチンが挙げられる。

【０３９３】

バイオマーカー（生体分子）の発現を評価するために、本明細書に記載されている方法および当該技術分野でさらに知られている方法で、患者のサンプルを用いてもよい。簡単に言うと、バイオマーカー（生体分子）の発現濃度は、患者から得られるサンプル中、または患者に由来する物質を含む患者の他のサンプル（例えば、本明細書で上に記載されるような血液、血清、尿、または他の体液または排出物）中のマーカーの量（例えば、絶対量または濃度）を評価することによって評価することができる。もちろん、細胞サンプルに、サンプル中のマーカーの量を評価する前に、種々のよく知られた収集後の分取および保存技術を行ってもよい（例えば、核酸および／またはタンパク質の抽出、固定化、保存、凍結、限外濾過、濃縮、エバポレーション、遠心分離など）。

【０３９４】

バイオマーカータンパク質を発現する細胞表面に存在している、少なくとも１つの部分を有するバイオマーカータンパク質の発現を検出することができる。マーカータンパク質またはその一部分が細胞表面に露出しているか否かを決定することができる。例えば、免疫学的方法を用い、全細胞において、このようなタンパク質を検出してもよく、またはよく知られているコンピューターを用いる配列分析方法を用い、少なくとも１つの細胞外ドメイン（すなわち、分泌したタンパク質と、少なくとも１つの細胞表面ドメインを有するタンパク質とを両方とも含む）の存在を予測してもよい。マーカータンパク質を発現する細胞表面に存在している少なくとも１つの部分を有するマーカータンパク質の発現を、必ずしも、細胞を溶解することなく検出することができる（例えば、タンパク質の細胞表面ドメインと特異的に結合する標識された抗体を用いる）。

【０３９５】

バイオマーカーの発現は、転写された核酸またはタンパク質の発現を検出するために、よく知られている任意のさまざまな方法によって評価することができる。このような方法の非限定的な例としては、例えば、分泌したタンパク質、細胞表面のタンパク質、細胞質のタンパク質または核のタンパク質を検出するための免疫学的方法、タンパク質の精製方法、タンパク質の機能または活性のアッセイ、核酸ハイブリダイゼーション法、核酸逆転写法、核酸増幅法または当該技術分野で知られている任意の他の方法が挙げられる。

【０３９６】

サンプルから得られた、転写されたポリヌクレオチドの混合物を、バイオマーカー核酸と相補的なポリヌクレオチド、またはバイオマーカー核酸の少なくとも一部分（例えば、少なくとも７、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、１００、５００、またはそれ以上のヌクレオチド残基）と相同性のポリヌクレオチドが固定された基質と接触させてもよい。相補性であるポリヌクレオチドが、または相同性であるポリヌクレオチドが、基質に対して差があるように検出可能である場合（例えば、異なる発色団またはフルオロフォアを用いて検出可能な場合、または異なる所定の位置に固定される場合）、複数のバイオマーカーの発現濃度を１個の基質を用いて同時に評価することができる（例えば、所定の位置に固定される、ポリヌクレオチドの「ｇｅｎｅ　ｃｈｉｐ」マイクロアレイ）。バイオマーカーの発現を評価する方法が、ある核酸と別の核酸とのハイブリダイゼーションを伴って用いられる場合、ハイブリダイゼーションは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件で行われてもよい。

【０３９７】

生体サンプル中のバイオマーカータンパク質または核酸の有無を検出する例示的な方法は、試験被験体から生体サンプルを得ることと、この生体サンプルと、そのポリペプチドまたは核酸（例えば、ｍＲＮＡ、ゲノムＤＮＡまたはｃＤＮＡ）を検出することが可能な化合物または薬剤とを接触させることとを含む。したがって、この検出方法を用い、例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏで、生体サンプル中のｍＲＮＡ、タンパク質

、ｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡを検出することができる。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでｍＲＮＡを検出する技術としては、例えば、逆転写酵素－ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ；例えば、Ｍｕｌｌｉｓ、１９８７、米国特許第４，６８３，２０２号に記載されている実験に基づく実施形態）、ノーザンハイブリダイゼーション、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションが挙げられる。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでバイオマーカータンパク質を検出する技術としては、限定されないが、酵素免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光が挙げられる。ｉｎ　ｖｉｔｒｏでゲノムＤＮＡを検出する技術としては、例えば、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。ｉｎ　ｖｉｖｏでｍＲＮＡを検出する技術としては、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、定量ＰＣＲ、ノーザンハイブリダイゼーション、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションが挙げられる。さらに、ｉｎ　ｖｉｖｏでバイオマーカータンパク質を検出する技術は、被験体に、タンパク質またはそのフラグメントに指向するような、標識された抗体を導入することを含む。例えば、抗体を、被験体中の存在および位置を標準的な画像診断技術によって検出可能な放射性マーカーで標識してもよい。

【０３９８】

このような診断アッセイおよび予測アッセイの一般的な原理は、適切な条件下、バイオマーカーとプローブとが相互作用し、結合するのに十分な時間をかけてバイオマーカー、プローブを含んでいるかもしれないサンプルまたは反応混合物を調製することと、これによって、反応混合物中から除去可能および／または反応混合物中で検出可能な複合体を形成することとを含む。これらのアッセイを、種々の方法を用いて種々の様式で行ってもよい。

【０３９９】

また、いずれかの成分（バイオマーカーまたはプローブ）をさらに操作することも、標識する必要もなく、例えば、蛍光エネルギー移動の技術（すなわち、ＦＥＴ、例えば、Ｌａｋｏｗｉｃｚら、米国特許第５，６３１，１６９号；Ｓｔａｖｒｉａｎｏｐｏｕｌｏｓら、米国特許第４，８６８，１０３号）を利用することによって、バイオマーカー／プローブ複合体の生成を直接検出することも可能である。

【０４００】

別の実施形態では、プローブがバイオマーカーを認識する性能を決定することは、リアルタイムＢｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ　Ａｎａｌｙｓｉｓ（ＢＩＡ；例えば、Ｓｊｏｌａｎｄｅｒ、Ｓ．およびＵｒｂａｎｉｃｚｋｙ、Ｃ．、１９９１、Ａｎａｌ．Ｃｈｅｍ．６３：２３３８－２３４５およびＳｚａｂｏら、１９９５、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．５：６９９－７０５を参照）のような技術を利用して、いずれかのアッセイ成分（プローブまたはバイオマーカー）を標識することなく行うことができる。本明細書で使用される場合、「ＢＩＡ」または「表面プラズモン共鳴」は、任意の相互作用体（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅ）を標識することなく、リアルタイムで生体特異的な相互作用を調べる技術を指す。結合表面での質量変化（結合事象の指標である）によって、表面付近で光の屈折率が変わり（表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）という光学現象）、生体分子間のリアルタイム反応の指標として用いることが可能な、検出可能なシグナルが得られる。

【０４０１】

バイオマーカーの絶対的な発現濃度に基づいて決定を行うための代替手段として、バイオマーカーの正規化した発現濃度に基づいて決定してもよい。発現濃度は、バイオマーカーではない遺伝子の発現（例えば、構成的に発現されるハウスキーピング遺伝子）と、バイオマーカーの発現を比較することによって、バイオマーカーの絶対発現濃度を補正することによって正規化する。正規化に適した遺伝子としては、ハウスキーピング遺伝子、例えば、アクチン遺伝子、または上皮細胞に特異的な遺伝子が挙げられる。この正規化によって、１つのサンプル（例えば、患者サンプル）と別のサンプル（例えば、腫瘍ではないサンプル）との発現濃度を比較したり、異なる供給源に由来するサンプルの発現濃度を比較したりすることができる。

【０４０２】
または、発現濃度は、相対的な発現濃度として与えられてもよい。バイオマーカーの相対的な発現濃度を決定するために、当のサンプルの発現濃度を決定する前に、正常な対比細胞の単離物１０以上、２０以上、３０以上、４０以上、または５０以上のサンプルバイオマーカーの発現濃度を決定する。多くの数のサンプルにおいてアッセイした平均発現濃度を決定し、この値を、バイオマーカーのベースライン発現濃度として用いる。次いで、試験サンプルについて決定したバイオマーカーの発現濃度（絶対的な発現濃度）を、そのバイオマーカーについて得られた平均発現濃度で割る。これにより、相対的な発現濃度が得られる。

【０４０３】
別の実施形態では、バイオマーカータンパク質が検出される。バイオマーカータンパク質を検出するための薬剤の１つは、このようなタンパク質またはタンパク質フラグメントに結合可能な抗体（例えば、検出可能に標識された抗体）である。抗体は、ポリクローナルであってもよく、モノクローナルであってもよい。インタクトな抗体、またはその抗原結合性フラグメント（例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、一本鎖結合ポリペプチド）を用いてもよい。プローブまたは抗体に関し「標識された」との用語は、検出可能な物質をプローブまたは抗体にカップリングすること（すなわち、物理的な結合）によって、プローブまたは抗体を直接標識すること、ならびに、直接的に標識された別の試薬との反応性によって、プローブまたは抗体を間接的に標識することを包含することを意図している。間接的な標識の例としては、蛍光標識された二次抗体を用いた一次抗体の検出、蛍光標識されたストレプトアビジンを用いて検出可能な、ビオチンを用いたＤＮＡプローブの末端標識化が挙げられる。あるサンプルが、所与の抗体に結合するタンパク質を含んでいるか否かを決定するために、種々のフォーマットを用いてもよい。このようなフォーマットの例としては、限定されないが、酵素イムノアッセイ（ＥＩＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット分析、酵素免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）が挙げられる。当業者は、腫瘍細胞が本発明のバイオマーカーを発現するか否かを決定するのに用いるために、既知のタンパク質／抗体検出方法を容易に適用することができる。バイオマーカーを検出するための２種類以上のアッセイの組み合わせ（非限定的な例としては、上述のものが挙げられる）を用い、１つ以上のバイオマーカーを評価することもできる。

【０４０４】
内分泌性膵臓は、主に、ペプチドホルモンであるグルカゴン、インスリン、ソマトスタチン、膵臓ポリペプチドを合成し、分泌する島細胞からなる。インスリン遺伝子の発現は、介在する機構を制御することによって（部分的には、転写因子によって）、哺乳動物の膵臓の膵臓島β細胞に制限されている。

【０４０５】
本明細書には、被験体または細胞において膵臓の島での遺伝子発現プロフィールを評価する方法が与えられている。「膵臓での遺伝子発現プロフィール」とは、非内分泌組織では通常は転写が抑制されている１つ以上の遺伝子（例えば、膵臓転写因子である内分泌遺伝子または外分泌遺伝子、例えば、ＰＣ１／３、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチンまたは内因性ＰＤＸ－１の発現）を含むことを意味する。この方法は、被験体にピロン類似化合物を投与することと、被験体から得られたサンプル中の遺伝子発現を評価することとを含む。

【０４０６】
膵臓での遺伝子発現プロフィールの誘発は、当業者にはよく知られている技術を用いて検出してもよい。例えば、膵臓ホルモンのＲＮＡ配列は、例えば、ノーザンブロットハイブリダイゼーション分析、増幅による検出方法（例えば、逆転写によるポリメラーゼ連鎖反応）またはマイクロアレイチップ分析による体系的な検出で検出してもよい。または、タンパク質の濃度として、すなわち、遺伝子によってコードされるポリペプチドの濃度を測定することによって発現を測定してもよい。このような方法は、当該技術分野でよく知

られており、例えば、その遺伝子によってコードされるタンパク質に対する抗体によるイムノアッセイ、またはＨＰＬＣが挙げられる。

【０４０７】

サンプルは、任意の組織（例えば、膵臓、肝臓、脾臓または腎臓）から採取することができる。遺伝子発現の変化が、遺伝子の増幅または欠損と関連がある場合、試験サンプル中およびリファレンスサンプル中の試験されているＤＮＡ配列の相対量を比較することによって、試験集団とリファレンス集団との配列比較を行ってもよい。

【０４０８】

（脂質合成および輸送）

（コレステロールの制御）

コレステロールは、細胞膜に見い出され、すべての動物の血漿に輸送される脂質である。コレステロールは、哺乳動物の細胞膜の必須成分であり、適切な膜透過性および流動性を確保するのに必要である。コレステロールは、動物によって合成される主要なステロールであるが、植物および菌類のような他の真核生物でも少量合成される。対照的に、コレステロールは、原核動物にはほぼ完全に存在しない。ほとんどのコレステロールは、体内で合成されるが、かなりの量は、食事から吸収される場合もある。最低限のコレステロールは生命に必須であるが、過剰になると、アテローム性動脈硬化症のような疾患の原因となる場合がある。

【０４０９】

コレステロールは血液に不溶性であるため、外側が主に水溶性のタンパク質で構成されている複雑な球状粒子であるリポタンパク質の中に入った状態で循環系を輸送され、脂肪およびコレステロールは、内部に保持される。血中には広範なリポタンパク質が存在し、リポタンパク質は、一般的に、大きいものから小さいものの順に、カイロミクロン、超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）、中間密度リポタンパク質（ＩＤＬ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）と呼ばれる。全ての種々のリポタンパク質内にあるコレステロールは同一である。コレステロールは、最小限は水に溶解するが、水系の血流に溶解することはできず、輸送することもできない。その代わり、コレステロールは、水溶性で、かつ内部にコレステロールおよびトリグリセリドを保持するリポタンパク質によって血流中で輸送される。所与のリポタンパク質粒子の表面に形成するアポリポタンパク質は、コレステロールが除去されるであろう細胞から、コレステロールが供給されるであろう細胞までを決定する。

【０４１０】

コレステロールは、カイロミクロン、超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）および低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）のようなリポタンパク質によって末梢組織へと輸送される。小型の比重が重いＬＤＬ（ｓｄＬＤＬ）粒子が大量にあることは、動脈にアテローム性疾患が存在することと強く関連性がある。このために、ＬＤＬは、「悪玉コレステロール」と呼ばれる。一方、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）粒子は、排泄のためにコレステロールを肝臓に輸送する。対照的に、大型のＨＤＬ粒子の数が少ないことは、独立して、動脈内でアテローム性疾患が進行していることと関連性がある。

【０４１１】

（カイロミクロン）

カイロミクロンは、リポタンパク質のうちで最も大きく（１０００ｎｍ）、最も比重が小さい（＜０．９５）。カイロミクロンは、タンパク質をほんの１～２％含み、トリグリセリドを８５～８８％、リン脂質を約８％、コレステリルエステルを約３％、コレステロールを約１％含む。カイロミクロンは、ａｐｏ－ＡＩ、ＩＩおよびＩＶ、ａｐｏ－Ｂ４８、ａｐｏ－ＣＩ、ＩＩおよびＩＩＩ、ａｐｏ－Ｅおよびａｐｏ－Ｈを含む数種類のアポリポタンパク質を含有する。カイロミクロンは、腸管上皮によって吸収された食事中のトリグリセリドおよびコレステロールを輸送する目的で産生される。カイロミクロンの組み込みは、腸粘膜で起こる。血漿への排泄は、リンパ系によって促進される。血漿内で、カイロミクロンは、ＨＤＬに由来するａｐｏ－ＣＩＩおよびａｐｏ－Ｅを獲得する。組織に輸

送されたら、カイロミクロンに含まれているトリグリセリドは、内皮細胞壁に含まれているリポタンパク質リパーゼのａｐｏ－ＣＩＩ依存性活性化によって加水分解される。カイロミクロンの残り（残留コレステロールを含む）は、ａｐｏ－Ｅ成分を認識することによって、受容体が介在するエンドサイトーシスによって肝臓に取り込まれる。

【０４１２】

（超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ））

超低密度リポタンパク質は、大きさおよび脂質含有量という観点で、カイロミクロンに次ぐものである。超低密度リポタンパク質は、大きさが約２５～９０ｎｍであり（ＭＷが６００～２７００万）、密度が約０．９８である。超低密度リポタンパク質は、タンパク質を５～１２％、トリグリセリドを５０～５５％、リン脂質を１８～２０％、コレステリルエステルを１２～１５％、コレステロールを８～１０％含む。また、ＶＬＤＬは、ａｐｏ－Ｂ１００、ａｐｏ－ＣＩ、ＩＩおよびＩＩＩ、ａｐｏ－Ｅを含む数種類のアポリポタンパク質を含有する。また、ＶＬＤＬは、血漿ＨＤＬに由来するａｐｏ－ＣＩＩおよびａｐｏ－Ｅを得る。肝臓でのＶＬＤＬの組み込みは、ミクロソームのトリグリセリド輸送タンパク質が介在する脂質とａｐｏ－Ｂ１００との初期の会合を含んでおり、一方、ａｐｏ－Ｂ１００は、小胞体の内腔に移動する。また、リポタンパク質リパーゼは、カイロミクロンと同じ様式で、ＶＬＤＬからトリグリセリドを除去する。

【０４１３】

（中間密度リポタンパク質（ＩＤＬ））

中間密度リポタンパク質は、ＶＬＤＬより小さく（４０ｎｍ）、密度は大きい（約１．０）。中間密度リポタンパク質は、ＶＬＤＬと同じアポリポタンパク質を含んでいる。中間密度リポタンパク質は、タンパク質１０～１２％、トリグリセリド２４～３０％、リン脂質２５～２７％、コレステリルエステル３２～３５％、コレステロール８～１０％で構成されている。ＩＤＬは、ＶＬＤＬからトリグリセリドがはずれて誘導される。ＩＤＬは、再処理のために肝臓に取り込まれるか、または、さらにトリグリセリドがはずれてＬＤＬになってもよい。

【０４１４】

（低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）およびリポタンパク質（ａ））

低密度リポタンパク質は、ＩＤＬよりも小さく（２６ｎｍ）（ＭＷが約３５０万）、密度は大きい（約１．０４）。低密度リポタンパク質は、アポリポタンパク質ａｐｏ－Ｂ１００を含んでいる。ＬＤＬは、タンパク質を２０～２２％、トリグリセリドを１０～１５％、リン脂質を２０～２８％、コレステリルエステルを３７～４８％、コレステロールを８～１０％含んでいる。ＬＤＬおよびＨＤＬは、食事からのコレステロールおよび内因性コレステロールの両方を血漿に輸送する。ＬＤＬは、コレステロールおよびコレステリルエステルの主要なトランスポーターであり、血漿中の全リポタンパク質の半分より多くを構成している。ＬＤＬは、受容体が介在するエンドサイトーシスによって肝臓および他の組織に吸収される。ＬＤＬ受容体の細胞質ドメインは、被覆ピット（膜のうち、受容体を豊富に含む領域）の形成を促進する。この受容体のリガンド結合ドメインは、ＬＤＬ上にあるａｐｏ－Ｂ１００を認識し、クラスリン被覆小胞を形成する。ＡＴＰ依存性プロトンポンプは、小胞内部のｐＨを下げ、その結果、受容体からＬＤＬを解離させる。クラスリン被覆が失われた後、小胞はリゾチーム（ｌｙｓｏｚｏｍｅ）と融合し、ペプチドおよびコレステリルエステルを酵素によって加水分解する。ＬＤＬ受容体は、細胞膜に再生利用されてもよい。インスリン、トリ－ヨードチロニンおよびデキサメタゾンは、ＬＤＬ受容体が介在する取り込みの制御に関与していることが示されている。

【０４１５】

（高密度リポタンパク質）

高密度リポタンパク質は、最も小さなリポタンパク質であり（６～１２．５ｎｍ）（ＭＷ１７５～５００ＫＤ）、最も密度が大きい（約１．１２）。ＨＤＬは、ａｐｏ－ＡＩ、ＩＩおよびＩＶ、ａｐｏ－ＣＩ、ＩＩおよびＩＩＩ、ａｐｏ－Ｄおよびａｐｏ－Ｅを含む数種類のアポリポタンパク質を含有する。ＨＤＬは、タンパク質を約５５％、トリグリセ

リドを３～１５％、リン脂質を２６～４６％、コレステリルエステルを１５～３０％、コレステロールを２～１０％含んでいる。ＨＤＬは、肝臓および腸でタンパク質を豊富に含む粒子として産生され、Ａｐｏ－ＣＩおよびＩＩ、およびＡｐｏ－Ｅタンパク質の血中での供給源として役立つ。ＨＤＬタンパク質粒子は、レシチン－コレステロールアシル－トランスフェラーゼ（ＬＣＡＴ）によるコレステロールのエステル化によって、コレステリルエステルを蓄積させる。ＬＣＡＴは、ＨＤＬ上にあるａｐｏ－ＡＩによって活性化される。ＨＤＬは、細胞膜からコレステロールを得て、ａｐｏ－Ｄのトランスフェラーゼ活性によって、コレステリルエステルをＶＬＤＬおよびＬＤＬに移動させてもよい。ＨＤＬは、肝臓に戻り、肝臓でコレステロールの逆輸送によってコレステロールが除去され、これにより、遊離コレステロールの捕捉剤として役立つ。肝臓は、胆汁酸の形態で過剰なコレステロールを排泄することができる。正常な個体では空腹時に、ＨＤＬ濃度は、１．０～２．０ｇ／Ｌの範囲である。

【０４１６】

（高脂質血症（ｈｙｐｅｒｌｉｐｉｄｅｍｉａ））

高脂質血症は、血流内の脂質量が高いことである。これらの脂質としては、コレステロール、コレステロールエステル、エステルリン脂質、トリグリセリドが挙げられる。脂質およびリポタンパク質の異常は、アテローム性動脈硬化症に最も臨床的に関連の高い脂質基質であるコレステロールの影響が原因となり、心疾患の修正可能な危険因子であると考えられている。これに加え、いくつかの形態は、急性膵炎の危険性を高める場合がある。

【０４１７】

（高コレステロール血症）

高コレステロール血症は、コレステロール濃度が異常に高いことを指す。ＬＤＬ濃度が高く、機能的なＨＤＬ濃度が低いことは、動脈でのアテローム進行（アテローム性動脈硬化症）を促進するため、心疾患と強く関連性がある。この疾患が進むと、心筋梗塞（心臓発作）、卒中、末梢血管の疾患を引き起こす。血中のＬＤＬが高いため、特に、ＬＤＬ粒子の濃度が高く、ＬＤＬの粒径が小さいことは、このプロセスで、ＬＤＬ粒子のコレステロール含有量が多くなる原因となり、ＬＤＬ粒子は、アテローム形成と結び付くため、「悪玉コレステロール」と呼ばれることも多い。一方、機能的なＨＤＬの濃度が高いと、細胞およびアテロームからコレステロールを除去し、保護することができ、ＨＤＬは、時に、「善玉コレステロール」と口語的に呼ばれる。

【０４１８】

酸化したＬＤＬ粒子、特に、「小型の比重が重いＬＤＬ」（ｓｄＬＤＬ）粒子の濃度が高くなった状態は、アテローム性動脈硬化症と関連性があり、アテローム性動脈硬化症は、冠動脈性心疾患および他の形態の心疾患の主な原因である。対照的に、ＨＤＬ粒子（特に、大きなＨＤＬ）は、コレステロールおよび炎症メディエーターをアテロームから除去することができる機構として特定されている。ＨＤＬ濃度が高いことは、アテロームの進行速度が低くなることと関連があり、時にはよい方向へ戻すこととも関連がある。

【０４１９】

リポタンパク質フラクションであるＬＤＬ、ＩＤＬ、ＶＬＤＬの濃度が高いことは、アテローム発生性であるとされる（アテローム性動脈硬化症が生じやすい）。総コレステロール濃度ではなく、これらのフラクションの濃度が、アテローム性動脈硬化症の程度および進行と関連がある。逆に、総コレステロール濃度が通常の範囲内にあっても、アテローム成長速度がまだ高い状態では、主に、小さなＬＤＬ粒子と小さなＨＤＬ粒子で構成されている。しかし、対称的に、任意の所与の総コレステロール濃度で、ＬＤＬ粒子の数が少なく（ほとんどが大きな粒子である）、ＨＤＬ粒子の割合が高い場合には、アテロームの成長速度は、通常は低くなっており、負である場合もある。

【０４２０】

ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤（スタチンとして知られる）を利用するヒトでの複数の治験では、リポタンパク質の輸送パターンが、不健康なパターンから健康なパターンへと変化すると、現時点でコレステロール値が成人としては低いと考えられるヒトでさえ

も、心疾患事象の率が顕著に下がることを繰り返し確認している。結果として、心疾患歴のあるヒトは、これらのコレステロール濃度にかかわりなく、スタチンから利益を受けるであろう。

【０４２１】

Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ Ｐｒｏｇｒａｍ、Ａｄｕｌｔ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｐａｎｅｌｓの１９８７年の報告では、血中総コレステロール濃度は、正常な血中コレステロールの場合２００ｍｇ／ｄＬ未満、ボーダーラインから高い状態だと２００～２３９ｍｇ／ｄＬ、コレステロールが高い状態では２４０ｍｇ／ｄＬを超えることが示唆されている。Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｈｅａｒｔ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎは、表１に列挙しているように、総（空腹時）血中コレステロール濃度と、心疾患のリスクに関する同様のガイドラインのセットを提示している。

【０４２２】

【表１】

表1

濃度 (mg/dL)	濃度 (mmol/L)	解釈
< 200	< 5.2	心疾患のリスクを下げることに対応する望ましい濃度
200–240	5.2–6.2	ボーダーラインの高リスク
> 240	> 6.2	高リスク

【０４２３】

望ましいＬＤＬ濃度は、１００ｍｇ／ｄＬ（２．６ｍｍｏｌ／Ｌ）未満であると考えられるが、７０ｍｇ／ｄＬ未満の新しいターゲットも、上述のいくつかの治験に基づいて、リスクが高い個体であると考えられている。別の有用な測定値である、総コレステロールとＨＤＬとの比率は、５：１よりも小さいほど健康であると考えられている。

【０４２４】

（トリグリセリド）

トリグリセリドは、トリアシルグリセロールとしても知られており、ＴＡＧまたはトリアシルグリセリドは、グリセロールが３個の脂肪酸でエステル化されたグリセリドである。トリグリセリドは、ＶＬＤＬおよびカイロミクロンの主要成分であるが、エネルギー源として、および食事の脂肪のトランスポーターとして代謝に重要な役割をはたす。腸において、トリグリセリドは、脂肪分解によってグリセロールと脂肪酸とに分解し、次いで、これらの物質は、腸の内側の細胞（腸の吸収細胞）に移動する。トリグリセリドは、これらのフラグメントから腸細胞内で再構築され、コレステロールおよびタンパク質と一緒に封入され、カイロミクロンを生成する。これらは細胞から排泄され、リンパ系に集められ、血液と混合する前に、心臓付近の大きな血管に輸送される。種々の組織がカイロミクロンを捕捉し、エネルギー源として使用するトリグリセリドを放出することができる。脂肪細胞および肝細胞は、トリグリセリドを合成し、貯蔵することができる。体がエネルギー源として脂肪酸を必要とする場合、ホルモングルカゴンが、ホルモン感受性リパーゼによってトリグリセリドを破壊するシグナルを出し、遊離脂肪酸を放出する。脳は、エネルギー源として脂肪酸を利用することができないため（ケトンに変換されない限り）、トリグリセリドのグリセロール成分は、分解されると、糖新生によって脳の燃料となるグルコースへと変換されることができる。トリグリセリドは、細胞膜を自由に通過することはできない。リポタンパク質リパーゼは、トリグリセリドを脂肪酸およびグリセロールに分解しなければならない。次いで、脂肪酸を、脂肪酸トランスポーター（ＦＡＴ）によって細胞に取り込むことができる。

【０４２５】
（高トリグリセリド血症）
ヒトの体内では、血流のトリグリセリドが高濃度であることは、アテローム性動脈硬化症と関連性があり、拡大解釈すれば、心疾患および卒中のリスクとも関連性がある。しかし、ＬＤＬ：ＨＤＬの比率が高くなることと比較して、トリグリセリドの濃度が上がることの相対的に悪い影響は、まだよく知られていない。このリスクは、部分的に、トリグリセリド濃度とＨＤＬ－コレステロール濃度とに強い反比例関係があるということで説明がつくであろう。トリグリセリド量が高いことによって引き起こされる別の疾患は、膵炎である。ある種の脂肪酸がケトン体に変換されると、糖尿病の場合には、過剰産生によってケトアシドーシスが起こる場合がある。Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｈｅａｒｔ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎは、表２に列挙しているように、トリグリセリド濃度に関するガイドラインを設定している。
【０４２６】
【表２】

表2

濃度 (mg/dL)	濃度 (mmol/L)	解釈
<150	<1.69	通常範囲、低リスク
150-199	1.70-2.25	ボーダーラインの高リスク
200-499	2.26-5.65	高リスク
>500	>5.65	非常に高い:高リスク

【０４２７】
食事を抜いてから８～１２時間後に試験した場合のトリグリセリド濃度
本明細書には、高トリグリセリド血症および／または高トリグリセリド血症の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を患者に投与することによる、急性リンパ芽球性白血病の場合に、急性高トリグリセリド血症を処置する方法が与えられている。
【０４２８】
脂肪、アルコール、炭水化物の消費を控え、有酸素運動を行うことは、トリグリセリド濃度を下げるのに重要であると考えられている。魚、亜麻油または他の供給源に由来するω－３脂肪酸、ω－６脂肪酸、ナイアシンを１日に１ｇ以上、ある程度のスタチンを摂取すると、トリグリセリド濃度が下がる。ある場合には、フィブラートは、トリグリセリド量を実質的に下げることができるため、使用されている。しかし、望ましくない副作用または危険な副作用を起こす場合もあるため、最初の測定値としては用いられない。
【０４２９】
（脂質輸送－ＡＴＰが介在するトランスポーター）
ＡＴＰ結合カセットのトランスポーター（ＡＢＣ－トランスポーター）は、スーパーファミリー（すなわち、原核生物からヒトまで、現存しているすべての門で代表的な、最も大きく、最も古くからあるファミリーの１つである、ＡＴＰが介在するトランスポーターファミリー）のメンバーである。ＡＴＰ結合カセットのトランスポーターは、代謝産物、脂質、ステロール、薬物を含むさまざまな基質を細胞膜の外側および内側から輸送する際に機能する膜貫通タンパク質である。タンパク質は、ＡＴＰ結合ドメインの配列および構成に基づいて、ＡＢＣトランスポーターと分類され、ヌクレオチド結合領域（ＮＢＦ）としても知られている。ＡＢＣトランスポーターは、耐腫瘍性、嚢胞性線維症、細菌による複数の薬物への耐性、ある範囲の他の遺伝性ヒト疾患に関与している。
【０４３０】

ＡＢＣ－トランスポーターは、ＡＴＰ加水分解のエネルギーを利用し、種々の基質を、細胞膜を通って輸送する。真核生物では、ＡＢＣ－トランスポーターは、主に、血漿膜の外側に分子を輸送するか、または、膜に結合しているオルガネラ（例えば、小胞体、ミトコンドリアなど）に分子を輸送する。輸送される化合物としては、限定されないが、脂質およびステロール；イオンおよび低分子；薬物および大きなポリペプチドが挙げられる。ある実施形態では、脂質輸送タンパク質は、ＡＢＣ輸送タンパク質である。ある実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、脂質輸送タンパク質アクチベーターである。ある実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８のモジュレーターである。他の実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、ＡＢＣＡ１のモジュレーターである。他の実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、ＡＢＣＧ１のモジュレーターである。他の実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、ＡＢＣＧ４のモジュレーターである。他の実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、ＡＢＣＧ８のモジュレーターである。

【０４３１】

本明細書には、ピロン類似化合物を単独で投与するか、または被験体において脂質濃度またはグルコース濃度を下げる１つ以上の化合物と組み合わせて投与することによる、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖、または、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖に関連する疾患を処置するか、または予防する方法が与えられている。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、コレステロールトランスポーターを調節する。ある実施形態では、コレステロールトランスポーターは、ＡＴＰ結合カセットのサブファミリーＡのメンバー１である（ＡＢＣＡ１）。ＡＢＣＡ１遺伝子は、ＡＴＰ結合カセットファミリーと呼ばれる遺伝子群に属しており、細胞膜を通って分子を輸送するタンパク質を製造するための指示を与えている。このトランスポーターは、細胞コレステロールおよびリン脂質の細胞でのホメオスタシスを制御する主要な因子である。その基質としてコレステロールおよびリン脂質を用い、このタンパク質は、細胞での脂質除去経路において、コレステロールおよびリン脂質の排出ポンプとして機能する。この遺伝子が変異することは、Ｔａｎｇｉｅｒ病および家族性の高密度リポタンパク質欠損と関連がある。ＡＢＣＡ１タンパク質は、多くの組織で産生されるが、特に、肝臓およびマクロファージと呼ばれる免疫系の細胞で産生される。マクロファージは、食細胞であり、脊椎動物の先天性免疫および細胞が介在する免疫の両方に作用する。ＡＢＣＡ１は、細胞膜を通って、コレステロールおよびリン脂質を細胞の外側に輸送する。次いで、これらの基質は、アポリポタンパク質Ａ－１と呼ばれるタンパク質（ａｐｏＡ１）に取り込まれ、血流をめぐる。もっと特定的には、ＡＢＣＡ１は、肝細胞内で組み込まれた初期段階の高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）ディスクと会合したａｐｏＡ１に、過剰な細胞内コレステロールを移動させ、循環へと放出する。ＡｐｏＡ１は、ＨＤＬを生成するのに用いられる。ＨＤＬ粒子は、体内の組織から肝臓へとコレステロールを運び、胆汁（肝臓で作られ、脂肪の消化に役立つ黄色い基質）によって排除される。成熟したＨＤＬ粒子は、肝細胞によって内側に取り込まれ、これに伴って遊離コレステロールが放出される。肝細胞中の遊離オキシステロールおよび遊離コレステロールの濃度によって、コレステロールおよび脂肪酸の生合成がフィードバック調節される。末梢細胞から過剰なコレステロールを除去し、このコレステロールを除去するために肝臓に輸送するプロセスは、コレステロールのホメオスタシスおよび心臓血管の健康にとってきわめて重要である。マクロファージへのコレステロールおよび／またはコレステリルエステルの蓄積は、アテローム発生に何らかの役割をはたしており、このプロセスが炎症プロセスによって起こるということは、広く意見が一致している。この前提から必然的に得られる結果は、マクロファージ中で、コレステロールの保持とコレステロールの排出とのバランスが、動脈硬化を進めるか、または動脈硬化を防ぐかに影響を及ぼす因子であるということである。ＡＢＣＡ１が不足すると、ａｐｏＡ－Ｉは、コレステロールを獲得することが可能になる前に、迅速に排泄される。したがって、ＡＢＣＡ１不足状態でＨＤＬが失われることは、Ｔａ

ｎｇｉｅｒ患者およびＷＨＡＭニワトリの組織マクロファージおよび肝細胞において、重篤なコレステリルエステル貯蔵の表現型が起きていることを示している場合がある。

【０４３２】

ＡＢＣＡ１は、コレステロールを逆輸送するための門番であることが十分に述べられている。肝外の組織は、コレステロールを合成し、ＬＤＬ受容体およびスカベンジャー受容体によるリポタンパク質の取り込みによって、コレステロールを誘導する。コレステリルエステルは、アシルＣｏＡ：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）および中性コレステロールエステラーゼの相反する作用によって、遊離コレステロールと動的平衡状態にある。遊離コレステロールは、細胞外アクセプターに排出され、ほとんどは、リン脂質／ａｐｏＡ－Ｉディスク（ｐｒｅ－β－ＨＤＬ）に特に排出される。このプロセスは、機能的なＡＢＣＡ１に直接依存する（か、またはリン脂質の排出によって間接的に依存する）。適切な脂質化は、ＨＤＬの安定性にとって必須である。十分なコレステロール排出が行われていない場合、ａｐｏＡ－Ｉは、腎臓の循環系からすみやかに排泄される。ａｐｏＡ－Ｉ／リン脂質ディスクと会合したコレステロールは、レシチン：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＬＣＡＴ）の基質である。ＬＣＡＴは、ホスファチジルコリンからコレステロールへと脂肪族アシル鎖を移動し、コレステリルエステルを生成する。コレステリルエステルは、リポタンパク質の疎水性コアに分けられ、球状のＨＤＬ粒子を形成する。次いで、これらの粒子は、コレステリルエステルを肝臓およびステロイド産生組織に運ぶことができる。Ｂ：ＨＤＬからコレステリルエステルの選択的な取り込み。球状のＨＤＬ粒子と、クラスＢのＩ型スカベンジャー受容体（ＳＲ－ＢＩ）との相互作用によって、コレステリルエステルが選択的に送達される。ＳＲ－ＢＩは、球状のＨＤＬ粒子と相互作用するが、ａｐｏＡ－Ｉまたは脂質化度が低いＨＤＬディスクとは相互作用しない。コレステリルエステルは、中性のコレステロールエステラーゼによって加水分解され、肝細胞の頂端部（胆細管）の膜を介して分泌するための遊離コレステロールおよび胆汁酸合成のための遊離コレステロールが得られる。得られた証拠は、ＡＢＣＡ１が介在してＨＤＬへと輸送されるコレステロールの主な供給源は肝臓であることを示唆している。

【０４３３】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）は、遺伝子の発現を制御する転写因子として機能する核受容体タンパク質の一種である。すべてのＰＰＡＲは、レチノイドＸ受容体（ＲＸＲ）とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子のＤＮＡにある特定の領域に結合する。オーファン核受容体のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（ＰＰＡＲγ）は、脂肪細胞成長の制御因子であると考えられており、多様な障害（限定されないが、２型糖尿病、脂質異常症、炎症、悪性腫瘍を含む）を処置するための有望な治療標的となっている。チアゾリジンジオン（ＴＺＤ、例えば、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）は、高いアフィニティをもつＰＰＡＲγリガンドであり、新規の抗糖尿病剤として用いられており、２型真性糖尿病の管理に使用することが認可されている。

【０４３４】

ＰＰＡＲγは、ＣＤ３６の発現および酸化したＬＤＬ（ｏｘＬＤＬ）のマクロファージ取り込みの制御に関与している。脂質の取り込みに加え、ＰＰＡＲγは、コレステロールの排出経路を制御する。ＰＰＡＲγは、核受容体ＬＸＲαが介在する転写カスケードによって、ＡＢＣＡ１の発現およびマクロファージからのコレステロール除去を制御する。ＰＰＡＲγのリガンドが活性化することによって、主にＬＸＲαが誘発され、これに連動してＡＢＣＡ１が誘発される。ＰＰＡＲγが存在しない骨髄がＬＤＬＲ－／－マウスに移植されると、アテローム性動脈硬化症が顕著に増加し、このことは、ＬＸＲαおよびＡＢＣＡ１の発現を制御することによって、ｉｎ　ｖｉｖｏで保護作用が生じるという仮説と一致している。したがって、ＰＰＡＲγは、ＡＢＣＡ１を介して、粒子を取り込み、処理し、コレステロールを除去するｏｘＬＤＬに対する複雑な生理学的応答を調整する。

【０４３５】

ＡＴＰ結合カセットのサブファミリーＧのメンバー１（ＡＢＣＧ１）は、別のコレステ

ロールトランスポーターである。研究結果から、末梢組織におけるＡＢＣＡ１とＡＢＣＧ１との相乗効果が示されており、ＡＢＣＡ１は、任意の脂質をあまり含まない／まったく含まないａｐｏＡ－Ｉを脂質化し、初期段階のＨＤＬまたはｐｒｅ－β－ＨＤＬを生成する。これらの粒子は、その後、ＡＢＣＧ１が介在するコレステロール移動の基質として役立つ場合がある。

【０４３６】

（耐糖能異常、高血糖、低インスリン血症）

高血糖（ｈｙｐｅｒｇｌｙｃｅｍｉａまたはｈｉｇｈ　ｂｌｏｏｄ　ｓｕｇａｒ）は、血漿中を循環するグルコースの量が過剰な状態である。高血糖は、一般的に、血中グルコース濃度が１００＋ｍｍｏｌ／Ｌであるが、後に、この値が１５０～２００＋ｍｍｏｌ／Ｌになるまでは、目立った症状および影響は始まらない場合がある。

【０４３７】

低インスリン血症は、体内を循環するインスリンの量が正常値よりも低い状態であり、肥満は、一般的に無関係である。この状態は、１型糖尿病を含む。

【０４３８】

（真性糖尿病）

本明細書には、真性糖尿病を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。

【０４３９】

真性糖尿病は、インスリン抵抗性および低インスリン血症に含まれ、相対的または絶対的にインスリン作用が不足する結果、慢性的な高血糖状態、すなわち、血中に過剰の糖が存在することを指す。真性糖尿病には、１型真性糖尿病またはインスリン依存性真性糖尿病（ＩＤＤＭ）、２型真性糖尿病またはインスリン非依存性真性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）、Ａ型インスリン抵抗性の基本的な３種類が存在するが、Ａ型は比較的まれである。１型糖尿病または２型糖尿病の患者は、種々の機構によって、外来性インスリンの影響に対して感度が低くなっている場合がある。Ａ型インスリン抵抗性は、インスリン受容体遺伝子の変異、または糖代謝に必須の作用に対するポスト受容体がないことから生じる。糖尿病被験体は、医師なら簡単に認識することができ、空腹時高血糖、耐糖能異常、グリコシル化したヘモグロビン、またある場合には、外傷または疾患に関連するケトアシドーシスを特徴とする。「インスリン非依存性真性糖尿病」または「ＮＩＤＤＭ」は、２型糖尿病と称される。ＮＩＤＤＭ患者は、空腹時のグルコース濃度が異常に高く、食事の後、またはブドウ糖負荷試験として知られる診断試験の後に、グルコースが細胞に取り込まれるのが遅い。真性糖尿病は、代謝に障害をきたしている症候群であり、通常は、遺伝的な原因と環境的な原因の組み合わせによるものであり、高血糖を生じる。血中グルコース濃度は、膵臓のβ細胞で作られるインスリンによって制御される。２種類の最も一般的な型の糖尿病は、インスリンの産生量が減っていることによるものであるか、またはインスリンに対する体の反応が下がったことによるものである。両方とも高血糖が引き起こされ、主に、糖尿病の急性の徴候である過剰な尿産生が見られ、代償的なのどの渇きが起こり、液体摂取量の増加、視覚障害、予想外の体重減少、倦怠感、エネルギー代謝の変化などが起こる。

【０４４０】

空腹時の状態ですら持続する慢性高血糖は、真性糖尿病によって最も一般的に引き起こされ、実際には、慢性高血糖は、この疾患を定義づける特徴である。２型真性糖尿病は、インスリン分泌量の低下と組み合わせて、インスリン抵抗性、またはインスリン感受性の低下を特徴とする。インスリンによって、血液から細胞（肝臓、筋肉および脂肪組織の細胞を含む）へとグルコースが取り込まれ、肝臓および筋肉にグリコーゲンとして蓄えられる。インスリンが存在しない（か、または量が少ない）場合、または組織がインスリンの存在に応答しない場合、グルコースは、細胞に取り込まれず、高血糖を生じる。

【０４４１】

ＡＢＣＡ１およびＡＢＣＧ１は、膵臓島細胞で多く発現する。膵臓β－細胞のＡＢＣＡ１を特異的に不活性化させたマウスは、顕著な耐糖能異常となり、インスリンの分泌がうまくいかないが、インスリン感受性は正常であった。これらのマウスから単離した島では

、コレステロールのホメオスタシスが変化しており、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでインスリン分泌がうまくいかないことが示された。膵臓のＡＢＣＡ１およびＡＢＣＧ１の活性を調節することは、膵臓の島機能を高め、グルコースによって刺激されるインスリン分泌が正常化すると予想される。

【０４４２】

ＡＢＣＡ１およびＡＢＣＧ１は、骨格筋で発現する。骨格筋細胞に貯蔵された過剰量の脂肪酸は、インスリンのシグナル伝達を妨害し、インスリンによって誘発されるグルコースの取り込みの感受性を下げてしまう。骨格筋ＡＢＣＡ１およびＡＢＣＧ１の活性を調節することは、筋肉へのグルコース取り込みを高め、インスリン抵抗性を下げると予想される。

【０４４３】

本明細書には、患者（例えば、糖尿病患者）に、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を投与することによる、真性糖尿病を処置する方法が与えられている。インスリン制御、耐糖能、グルコース輸送の調節は、当該技術分野で知られている種々の画像診断技術および評価技術によって評価することができる。当該技術分野で知られている評価基準としては、限定されないが、インスリン濃度の評価、経口ブドウ糖チャレンジによる血中グルコース濃度およびグルコース取り込み試験の評価、サイトカインプロフィールの評価、血液ガス分析、組織の血液かん流度、組織内の血管形成が挙げられる。糖尿病の処置を評価するためのさらなる基準を、ピロン類似化合物で処置する際の有益な効果を評価するために用いてもよい。

【０４４４】

本明細書には、１つ以上のピロン類似化合物を投与することによる、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖を処置する方法が与えられており、これにより、ＡＢＣＡ１およびＡＢＣＧ１を調節し、活性化し、過剰な脂質を含む細胞から、血中のＡｐｏＡ１およびＨＤＬ粒子に排出されるコレステロールおよびリン脂質の量を上げる。細胞でのコレステロール濃度および脂肪酸濃度が減ると、グルコースによって刺激され、インスリンによって誘発されるグルコースの取り込みおよびβ－細胞のエネルギー代謝が再び行われるか、または正常化し、さらに、インスリン合成量が増え、放出されることによってグルコース感知が修復し、β－細胞が増殖する。

【０４４５】

一態様では、本明細書には、治療に有効量のピロン類似化合物を、処置が必要な被験体に投与することを含む、高脂質血症を処置する方法が与えられており、ピロン類似化合物は、被験体において、高脂質血症および／または高脂質血症の１つ以上の症状を低減する。別の態様では、本明細書には、治療に有効量のピロン類似化合物を、処置が必要な被験体に投与することを含む、高コレステロール血症を処置する方法が与えられており、ピロン類似化合物は、被験体において、高コレステロール血症および／または高コレステロール血症の１つ以上の症状を低減する。

【０４４６】

別の態様では、本明細書には、治療に有効量のピロン類似化合物を、処置が必要な被験体に投与することを含む、高トリグリセリド血症を処置する方法が与えられており、ピロン類似化合物は、被験体において、高トリグリセリド血症および／または高トリグリセリド血症の１つ以上の症状を低減する。

【０４４７】

さらに別の態様では、本明細書には、治療に有効量のピロン類似化合物を、処置が必要な被験体に投与することを含む、高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症に関連する疾患を処置または予防する方法が与えられており、ピロン類似化合物は、上述の疾患の少なくとも１つの症状を予防するか、または軽減する。

【０４４８】

炎症メディエーターの反応（例えば、ＰＧＥ２、ＩＬ－Ｉβ、ＴＮＦ－α）は、インス

リン依存性真性糖尿病患者において、歯周疾患のリスクマーカーをあらわす。腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）は、主に単球およびマクロファージで産生されるサイトカインである。ＴＮＦは、糖尿病患者の血漿に多量に見つかる。一実施形態では、本明細書には、糖尿病患者においてＴＮＦの濃度を下げる方法が与えられている。また、本明細書には、被験体において代謝制御を促進する方法が与えられている。一態様では、被験体において代謝制御を促進する方法によって、被験体のＩＬ－Ｉβ濃度が低下する。

【０４４９】

本明細書で記載されている方法は、一般的に、１つ以上の疾患を処置するために、１つ以上の薬物を投与することを含む。１種類の疾患または複数の疾患を処置するために、または組み合わせに含まれる１つ以上の薬剤の副作用を調節するために、薬剤の組み合わせを用いてもよい。真性糖尿病のような状態を処置するために、本明細書で記載されるようなピロン類似化合物および脂質低下化合物またはグルコース低下剤を組み合わせて用い、本明細書で記載されるように、この２種類の薬剤の任意の適切な比率（例えば、モル比率、ｗｔ／ｗｔ比、ｗｔ／容積比、または容積／容積比）を用いてもよい。

【０４５０】

一態様では、本明細書には、脂質トランスポーターを調節するピロン類似化合物またはその誘導体を処置の必要な被験体に投与することによる、高脂質血症に関連する疾患を処置する方法が与えられている。別の態様では、本明細書には、脂質トランスポーターを調節するピロン類似化合物またはその誘導体を処置の必要な被験体に投与することによる、高血糖に関連する疾患を処置する方法が与えられている。

【０４５１】

心疾患は、心臓または血管（動脈および静脈）に関わる種類の疾患を指す。この用語は、心血管系に影響を及ぼす任意の疾患を技術的に指しているが、通常は、アテローム性動脈硬化症（動脈の疾患）に関連するものを指すために用いられる。これらの状態は、よく似た原因、機構および処置を有している。

【０４５２】

アテローム性動脈硬化症は、心疾患の中で最も一般的なものであり、心臓発作、卒中、四肢の壊疽の主要な原因であり、これにより、主要な死因でもある。アテローム性動脈硬化症は、多くの細胞型および分子因子が関わる複雑な疾患である。そのプロセスは、通常の状況では、動脈の壁の内皮細胞および平滑筋細胞（ＳＭＣ）の損傷に対する保護反応であり、線維脂肪および線維状病変またはプラークの形成からなり、その後に炎症が起こるか、または炎症を伴う。アテローム性動脈硬化症の病変が進行すると、その症状に関わる動脈が閉塞する場合があり、多くの異なる形態の損傷に反応し、過剰な炎症性の線維増殖反応が引き起こされる。例えば、ずり応力は、循環系のうち、血液の乱流が発生する領域（例えば、分岐点および不規則な構造）でアテローム硬化性プラークが頻繁に起こることが原因であると考えられている。

【０４５３】

血液に由来する単球が、血管の内皮層に付着し、内皮細胞下の空間に入り込むと、アテローム硬化性プラークの形成において、観測可能な事象が起こる。同時に、隣接する内皮細胞が、酸化した低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）を産生する。これらの酸化したＬＤＬは、単球によって、その表面に発現したスカベンジャー受容体を介して大量に取り込まれる。ネイティブＬＤＬ（ｎＬＤＬ）がｎＬＤＬに特異的な受容体によって取り込まれる制御されている経路とは対象的に、スカベンジャーによる取り込み経路は、単球によって制御されない。

【０４５４】

これらの脂質で満たされた単球は、泡沫細胞と呼ばれ、脂肪線条の主要な構成要素である。泡沫細胞と、内皮細胞と、それらの周囲にあるＳＭＣとの相互作用により、局所的な炎症が慢性的に生じ、そのうち、平滑筋細胞が増殖し、移動し、線維プラークを形成する。このようなプラークは、これに関わっている血管を閉塞させ、これにより、血流が制限され、虚血が引き起こされる。

【０４５５】
泡沫細胞は、マクロファージおよび平滑筋細胞の両方に由来するアテローム中の細胞であり、エンドサイトーシスによって低密度リポタンパク質ＬＤＬが蓄積している。ＬＤＬは、内皮の障壁を通過し、内皮細胞によって作られた反応性酸素種によって酸化される。また、泡沫細胞は、脂肪状の線条として知られており、典型的には、血管の内膜中膜にこびりつく場合がある。
【０４５６】
泡沫細胞は、特定の病巣に蓄積し、アテローム性動脈硬化症の壊死中心を作り出す場合、健康問題となる場合がある。線維性皮膜が、壊死中心が血管の破裂部の空洞から漏れ出すのを防ぐ場合、血栓が生じ、小さな血管を閉塞させる塞栓を引き起こす場合がある。小さな血管の閉塞によって虚血が起こり、これは卒中および心筋梗塞の原因となり、これら２つの疾患は、心血管に関連する死を引き起こす。
【０４５７】
（血管狭窄症）
本明細書には、血管狭窄症を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。血管狭窄症（および再狭窄）は、血管の壁に生じた血管の外傷または損傷から生じることが多い、病的な状態である。血管の外傷または損傷は、患者が血管手術を受ける場合、または血管形成術のような他の治療技術を施された場合には、比較的一般的である。用語「血管狭窄症」は、広い意味で用いられ、血管の空洞が狭くなり、通常は、血管を流れる流量が不十分になるという特徴の病的な状態を生じる、病的なプロセスを指す。本明細書で記載される化合物を患者に投与した後、患者の生理学的状態を、熟練した医師にはよく知られている種々の様式でモニタリングすることができる。
【０４５８】
（アテローム性動脈硬化症）
本明細書には、アテローム性動脈硬化症を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。アテローム性動脈硬化症は、動脈の血管に影響を及ぼす疾患である。アテローム性動脈硬化症は、動脈の壁に起こる慢性の炎症反応であり、大部分は、酸化した低密度リポタンパク質（ｏｘＬＤＬ）によって促進され、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）によってマクロファージから脂肪およびコレステロールが十分に除去されない、マクロファージの白血球に由来する泡沫細胞の蓄積によるものである。ＡＢＣＡ１およびＡＢＣＧ１の活性が増加すると、マクロファージからのコレステロールおよび脂質の除去が高まり、泡沫細胞の成長が抑制されると予想される。
【０４５９】
本明細書には、ピロン類似化合物またはその誘導体を被験体に投与することによる、アテローム性動脈硬化症を処置する方法が与えられる。また、アテローム性動脈硬化症を処置するために、ピロン類似化合物またはその誘導体を他の薬剤と組み合わせて投与してもよい。したがって、ピロン類似化合物またはその誘導体を、スタチン、ナイアシン、低用量アスピリン、腸でのコレステロール吸収を阻害する補給物質（エゼチミブおよびその他のもの、使用頻度はかなり低いが、フィブラート）、またはこれらの組み合わせと併用投与してもよい。
【０４６０】
（高血圧）
本明細書には、ピロン類似化合物またはその誘導体を被験体に投与することによる、高血圧を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。高血圧（ｈｙｐｅｒｔｅｎｔｉｏｎ、ｈｉｇｈ　ｂｌｏｏｄ　ｐｒｅｓｓｕｒｅとも称される）は、血圧が慢性的に高い医学的な状態である。高血圧は、通常は、動脈の高血圧を指す。高血圧は、高血糖および高脂質血症と関連がある。正常血圧の個体では、インスリンは、動脈の平均血圧を上げることなく、交感神経の活性を刺激するであろう。しかし、メタボリック症候群のような、もっと極端な状態では、交感神経の活性が高まりすぎ、インスリンの血管拡張効果が生じる場合がある。インスリン抵抗性および／または高インスリン血症は、ある種の高血

圧患者では動脈の血圧を上げる原因となることが示唆されている。

【０４６１】

種々の様式で、血圧を下げることによって作用する、高血圧を処置する多くの種類の医薬（降圧剤とも呼ばれる）が存在する。証拠から、血圧が５～６ｍｍＨｇ下がると、卒中のリスクが４０％下がり、冠動脈性心疾患のリスクが１５～２０％下がり、認知症、心不全、心疾患による死亡率も下げる可能性が高いことが示唆されている。高血圧を処置する一般的な薬物としては、限定されないが、ＡＣＥ阻害剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、αブロッカー、βブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、直接的レニン阻害剤、利尿薬が挙げられる。

【０４６２】

（肝疾患）

本明細書には、ピロン類似化合物またはその誘導体を被験体に投与することによる、肝疾患を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。高コレステロール血症は、原発性胆汁性肝硬変（ＰＢＣ）および他の形態の胆汁鬱滞性肝疾患の一般的な特徴である。原発性胆汁性肝硬変は、肝臓内にある細胆管（毛細胆管）の進行性破壊がゆっくりと進むことを特徴とする、肝臓の自己免疫疾患である。これらの管が損傷を受けると、胆汁が肝臓に貯まり（胆汁鬱滞）、長期間にわたって組織が損傷を受ける。これにより、瘢痕化し、線維化し、肝硬変が起こり、ついには肝不全となる場合がある。低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）コレステロール濃度および高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロール濃度が高いことを特徴とする高脂質血症は、慢性胆汁鬱滞性肝疾患の患者には一般的な特徴である（Ｍａｔｔｅｏ Ｌｏｎｇｏ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｏｐｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００７）。

【０４６３】

（膵炎）

本明細書には、膵炎を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。膵炎は、膵臓の炎症である。膵炎の原因のひとつは、高トリグリセリド血症であり（高コレステロール血症ではない）、トリグリセリド値のみが、１５００ｍｇ／ｄｌ（１６ｍｍｏｌ／Ｌ）を超える場合である。妊婦における膵炎の進行は、エストロゲンが血中トリグリセリド濃度を上げる可能性があるため、高トリグリセリド血症を反映している場合がある。

【０４６４】

本明細書には、高脂質血症および／または高脂質血症の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を患者に投与することによる、妊娠状態での急性の脂質異常状態の膵炎を処置する方法が与えられている。

【０４６５】

（肥満）

本明細書には、肥満を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。中心性肥満は、ウエスト・ヒップ比が大きいことを特徴とするが、メタボリック症候群の重要なリスクである。メタボリック症候群は、２型真性糖尿病、高血圧、高い血中コレステロール濃度、高い血中トリグリセリド濃度を含むことが多い、医学的障害の組み合わせである（Ｇｒｕｎｄｙ ＳＭ（２００４）、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．８９（６）：２５９５－６００）。肥満には、２種類の一般的な処方薬が存在する。ひとつはオルリスタットであり、膵臓のリパーゼを阻害することによって、腸での脂肪吸収を減らす。他方はシブトラミンであり、脳における神経伝達物質であるノルエピネフリン、セロトニン、ドーパミンの特異的な阻害剤である。オルリスタットおよびリモナバンは、糖尿病の発生率を減らし、両薬物は、コレステロールに対して何らかの影響を有している。

【０４６６】

（腎疾患）

本明細書には、腎臓疾患を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。糖尿

病は、慢性腎疾患および腎不全の最も一般的な原因であり、新しい症例のほぼ４４％を占めている。糖尿病が制御できている場合であっても、この疾患は、慢性腎疾患および腎不全を引き起こす場合がある。ほとんどの糖尿病患者は、腎不全に進行するほど十分に重篤な慢性腎不全には進行していない。米国では、ほぼ２４００万人が、糖尿病であり、ほぼ１８０，０００人が、糖尿病の結果、腎不全を患いつつ生存している。高血圧（ｈｉｇｈ ｂｌｏｏｄ ｐｒｅｓｓｕｒｅまたはｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ）は、糖尿病患者において腎臓の問題が進行する主要な因子である。

【０４６７】

（ニーマン・ピック病）

本明細書には、ニーマン・ピック病を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。ニーマン・ピック病は、代謝に影響を及ぼし、遺伝子変異によって生じる、リソソーム貯蔵疾患の一群である。ニーマン・ピックＡ型、Ｂ型、Ｃ型の３種類の最も一般的に認識されている形態がある。ニーマン・ピックＣ型（ＮＰＣ）の患者は、細胞内でコレステロールおよび他の脂質を適切に代謝することができない。ニーマン・ピックＣ型では、スフィンゴミエリンではなく、コレステロールおよび糖脂質が貯蔵される物質である。これらの脂質は、細胞でさまざまな役割をはたしている。コレステロールは、通常は、細胞を構築するか、またはエステルを生成するために用いられる。ＮＰＣを患う個体の場合、構築材料として用いられず、また、エステルを形成しない大量のコレステロールが存在する。コレステロールは、体中の細胞に蓄積するが、特に、脾臓、肝臓、骨髄に蓄積する。現時点では、ＮＰＣの治療法は知られていない。また、有効であることがわかっている標準的な処置も存在しない。本明細書には、ＮＰＣの処置に有望な方法が与えられている。

【０４６８】

（他の障害）

本明細書には、他の障害（限定されないが、高脂質血症および／または高血糖を生じる摂食障害を含む）を予防または処置するのに使用可能な方法が与えられる。卒中または心筋梗塞のような急性ストレスをかかえた大部分の患者で、高血糖が進行する場合がある。これに加え、高血糖は、感染および炎症が起こっている間にも自然に発生する。体がストレスにさらされている場合、内在性のカテコールアミンが放出され、この物質が、血中グルコース濃度を上げる役割をはたす。増加量は個人によって異なり、炎症応答によっても異なる。

【０４６９】

例示的な疾患を本明細書に示しているが、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖に関連する任意の疾患を処置するか、または予防するために、本明細書で記載されている化合物を用いてもよいことを注記しておくべきである。

【０４７０】

別の態様では、本発明の化合物を、脂質低下化合物と組み合わせて投与してもよい。

【０４７１】

アトルバスタチン（Ｌｉｐｉｔｏｒ、Ｌｉｐｉｄｒａ、Ａｚｔｏｒ、Ｔｏｒｖａｔｉｎ、Ｓｏｒｔｉｓ、Ｔｏｒｖａｓｔ、Ｔｏｒｖａｃａｒｄ、Ｔｏｔａｌｉｐ、Ｔｕｌｉｐ、Ｘａｒａｔｏｒ、Ａｔｏｒｐｉｃ、Ｌｉｐｒｉｍａｒ、Ａｔｏｒｌｉｐおよびその他の名称で上市されている）は、スタチンとして知られる薬物群のメンバーであり、血中コレステロールを下げるために用いられる。アトルバスタチンは、メバロン酸化合物（コレステロールおよび他のメバロン酸誘導体を合成する際に用いる低分子）を産生する肝組織に存在する律速酵素を阻害する。これにより、産生するコレステロールの量が低下し、ＬＤＬコレステロールの合計量が下がる。他のスタチンと同様に、アトルバスタチンは、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼの競争的な阻害剤である。アトルバスタチンは、完全な合成化合物である。ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼは、３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル－コエンザイムＡ（ＨＭＧ－ＣｏＡ）をメバロン酸化合物へと還元する反応を触媒し、この反応が、肝臓でのコレステロール生合成の律速段階である。この酵素を阻害すると、ｄｅ ｎｏｖｏでのコレステロール合成が減り、肝細胞での低密度リポタンパク質受容体（ＬＤＬ

受容体）の発現が増える。これにより、肝細胞によるＬＤＬの取り込みが増え、血中のＬＤＬ－コレステロール量が減少する。他のスタチンと同様に、アトルバスタチンも、血中トリグリセリド濃度を下げ、ＨＤＬ－コレステロール濃度をわずかに上げる。臨床試験では、エゼチミブ（Ｚｅｔｉａ）をＬｉｐｉｔｏｒに加えると、Ｖｙｔｏｒｉｎ（エゼチミブ＋シンバスタチン）よりも効果的にコレステロールを下げた。アトルバスタチンは、脂質異常症（特に、高コレステロール血症）を処置するために食事に添加するものとして示されている。また、複合型の高脂質血症の処置にも用いられている（編集者Ｒｏｓｓｉ Ｓ、Ａｕｓｔｒａｌｉａｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ２００６）。

【０４７２】

アトルバスタチンカルシウム錠剤は、現時点で、Ｐｆｉｚｅｒから商品名Ｌｉｐｉｔｏｒ（登録商標）で、経口投与用錠剤（１０、２０、４０または８０ｍｇ）として上市されている。錠剤は、白色であり、楕円形であり、フィルムコーティングされている。また、Ｐｆｉｚｅｒは、この薬物を他の薬物と組み合わせても包装している（例えば、Ｃａｄｕｅｔの場合）。Ｌｉｐｉｔｏｒは、ほとんどの場合、この薬を始めたばかりの患者に推奨されるＬｉｐｉｔｏｒの投薬量は、１日にＬｉｐｉｔｏｒ１０ｍｇ～２０ｍｇを１回であるが、コレステロール値が特に高い場合には、Ｌｉｐｉｔｏｒ ４０ｍｇの１日に１回投与から始める場合もある。１０～１７歳の子供に推奨されるＬｉｐｉｔｏｒの投薬量は、１日に１回、Ｌｉｐｉｔｏｒ １０ｍｇから始め、子供の場合には、推奨される最大用量はＬｉｐｉｔｏｒ ２０ｍｇである。

【０４７３】

トリグリセリド濃度を下げる薬物としては、限定されないが、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、クロフィブラート、コレスチポール、フェノフィブラート、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンまたはω－３脂肪酸が挙げられる。ＬＤＬコレステロール濃度を下げる薬物としては、限定されないが、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、メビノリン、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、コレスチラミン（ｃｈｏｌｅｓｔｙｒｉｎｅ）、コレスチポールまたはプロブコールが挙げられる。

【０４７４】

別の態様では、本発明の化合物を、グルコース低下化合物と組み合わせて投与してもよい。

【０４７５】

チアゾリジンジオンという種類の医薬（グリタゾンとも呼ばれる）は、高血糖および真性糖尿病（２型）および関連する疾患のための補助療法として用いられている。チアゾリジンジオンまたはＴＺＤは、ＰＰＡＲ（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体）、特に、ＰＰＡＲγ（ガンマ）に結合することによって作用する。これらの受容体の通常のリガンドは、遊離脂肪酸（ＦＦＡ）およびエイコサノイドである。活性化されると、この受容体はＤＮＡに移動し、多くの特定の遺伝子の転写を活性化する。化学的に、この種のメンバーは、親化合物であるチアゾリンジオンの誘導体であり、限定されないが、ロシグリタゾン（Ａｖａｎｄｉａ）、ピオグリタゾン（Ａｃｔｏｓ）が挙げられる。ピオグリタゾンの場合、単回治療の経口投薬量は、１５～３０ｍｇを１日に１回であり、反応が十分ではない場合には、１日の投薬量を４５ｍｇまで徐々に増やしてもよい。推奨される最大用量は、４５ｍｇを１日に１回である。組み合わせ治療の場合、推奨される最大用量は、４５ｍｇ／日である。

【０４７６】

グルコース濃度を下げる薬物としては、限定されないが、グリピザイド、エクセナチド、インクレチン、シタグリプチン、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔｉｚｏｎｅ）、グリメピリド、ロシグリタゾン、メトホルミン、エクセナチド（ｅｘａｎｔｉｄｅ）、ビルダグリプチン、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、レパグリニド、アカルボース、トログリタゾン、ナテグリニドが挙げられる。

【０４７７】

ある実施形態では、本明細書には、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／または高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくすのに十分な有効量の脂質輸送タンパク質アクチベーターを、ある状態を患う動物に投与することによる、上述の状態を処置する方法が与えられる。

【０４７８】

ある実施形態では、本明細書には、有効量の脂質輸送タンパク質アクチベーターを、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／または高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくすのに十分な脂質低下化合物と組み合わせて、ある状態を患う動物に投与することによる、上述の状態を処置する方法が与えられる。

【０４７９】

ある実施形態では、本明細書には、有効量の脂質輸送タンパク質アクチベーターを、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／または高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくすのに十分なグルコース低下化合物と組み合わせて、ある状態を患う動物に投与することによる、上述の状態を処置する方法が与えられる。

【０４８０】

ある実施形態では、本明細書には、生理学的な一区画において、脂質濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度またはグルコース濃度を減らすのに十分な有効量の脂質輸送タンパク質アクチベーター（例えば、ピロン類似化合物）を、ある状態を患う動物に投与することによる、上述の状態を処置する方法が与えられている。ある実施形態では、生理学的な一区画は、脂質が蓄積した細胞である。ある実施形態では、生理学的な一区画は、マクロファージである。ある実施形態では、生理学的な一区画は、筋肉細胞である。ある実施形態では、生理学的な一区画は、脂肪細胞である。ある実施形態では、生理学的な一区画は、膵臓島細胞である。ある実施形態では、生理学的な一区画は、膵臓のβ細胞である。ある実施形態では、生理学的な一区画は、肝細胞である。

【０４８１】

ある実施形態では、被験体は、動物である。ある実施形態では、動物は、哺乳動物である。哺乳動物の非限定的な例は、霊長類（例えば、キツネザル、アイアイ、ロリス、ガラゴ、メガネザル、サル、チンパンジー、ゴリラ、オラウータン、ヒト）、クジラ目（例えば、クジラ、イルカ、ネズミイルカ）、翼手目（例えば、コウモリ）、奇蹄類（例えば、ウマ、サイ）、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、リス、シマリス、ジリス、ヤマアラシ、ビーバー、ハムスター、アレチネズミ、モルモット、デグー、チンチラ、プレーリードッグ、ウッドチャック）、特定の種類の食虫動物、例えば、トガリネズミ、モグラ、ハリネズミである。ある実施形態では、哺乳動物はヒトである。ある実施形態では、被験体は、患者である。

【０４８２】

ある実施形態では、ピロン類似化合物と、脂質低下化合物とが併用投与される。併用投与は、別個の組成物の形態で同時に投与すること、別個の組成物の形態で異なる時間帯に投与すること、または両薬剤が存在する組成物の形態で投与することを含む。典型的には、ピロン類似化合物は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／または高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を低減するのに十分な量で、組成物中に存在する。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／または高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を実質的になくすか、またはピロン類似化合物を用いない場合の効果と比較して、平均で少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または９０％低減するのに十分な量で、組成物中に存在する。

【０４８３】
本明細書で記載される化合物の投与は、任意の適切な手段によってもよい。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、経口投与、経皮投与によって、または注射によって（例えば、静脈）投与されてもよい。
【０４８４】
ピロン類似化合物および第２の化合物（例えば、脂質低下化合物またはグルコース低下化合物）の投与は、任意の適切な手段によるものであってもよい。ピロン類似化合物および第２の化合物（例えば、脂質低下化合物またはグルコース低下化合物）が別個の組成物として投与される場合、これらの化合物は、同じ経路または異なる経路によって投与されてもよい。ピロン類似化合物および第２の化合物が１個の組成物で投与される場合、これらの化合物は、任意の適切な経路によって（例えば、経口投与、経皮投与、または注射によって）投与されてもよい。
【０４８５】
ある実施形態では、ピロン類似化合物の投薬量は、患者の体重を基準として決定してもよく、例えば、投薬量は、約０．５～１００ｍｇ／体重ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／体重ｋｇ、０．１～１０ｍｇ／体重ｋｇ、０．１～５０ｍｇ／体重ｋｇ、または０．１～３ｍｇ／体重ｋｇであってもよい。
【０４８６】
本明細書で記載される化合物は、限定されないが、慢性高脂質血症、急性高脂質血症、急性高コレステロール血症、慢性高コレステロール血症、急性高トリグリセリド血症、慢性高トリグリセリド血症、慢性高血糖、急性高血糖、真性糖尿病、非糖尿病性高血糖、ストレスによって誘発される高血糖、炎症によって誘発される高血糖、臓器移植、自己免疫疾患、心疾患、心臓発作、卒中、冠動脈疾患、高血圧、肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、膵炎、ニーマン・ピック病、肥満、白内障、Ｗｉｌｓｏｎ病、腎疾患、炎症性疾患を含む、任意の適切な状態の処置に使用されてもよい。
【０４８７】
（心疾患）
本明細書には、患者に、高脂質血症および／または高血糖、および／または高脂質血症または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を投与することによる、患者において心疾患を処置する方法が与えられている。心疾患の例としては、限定されないが、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、卒中が挙げられる。
【０４８８】
（高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖）
ある実施形態では、本明細書には、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を処置が必要な患者に投与することによる、非糖尿病性高血糖を処置する方法が与えられている。特定の摂食障害は、神経性過食症の場合のどか食い状態のように、被験体が、単純な炭水化物および複雑な炭水化物を多く含む食事から頻繁に大量のカロリーを一度に消費する場合、急性非糖尿病性高血糖を引き起こす場合がある。βブロッカー、チアジド利尿薬、コルチコステロイド、ナイアシン、ペンタミジン、プロテアーゼ阻害剤、Ｌ－アスパラギナーゼ、ある種の抗精神病薬を含む特定の医薬は、高血糖のリスクを増やしてしまう。
【０４８９】
ある実施形態では、本明細書には、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を処置が必要な患者に投与することによる、ストレスによって誘発される高血糖を処置する方法が与えられる。卒中または心筋梗塞のような急性ストレスをかかえた大部分の患者で、糖尿病と診断されていない場合でも、高血糖が進行する場合が

ある。ヒトおよび動物での試験から、これは良性ではなく、ストレスによって誘発される高血糖が、卒中および心筋梗塞の後の高い死亡リスクと関係があることが示唆されている。

【０４９０】

ある実施形態では、本明細書には、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するか、またはなくす有効量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を処置が必要な患者に投与することによる、炎症によって誘発される高血糖を処置する方法が与えられている。

【０４９１】

ある実施形態では、本明細書には、脂質輸送タンパク質アクチベーターを、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の既知の症状または疑わしい症状を発症している患者に投与することによる、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖、および／または高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症または高血糖の１つ以上の症状を予防し、低減し、および／またはよい状態に戻す方法が与えられている。ある実施形態では、患者は、脂質輸送タンパク質アクチベーター（すなわち、ピロン類似化合物）を投与する前に高血糖に陽性であると試験された（例えば、空腹時糖試験の後）。ある実施形態では、患者（例えば、ヒト）は、脂質輸送タンパク質アクチベーター（すなわち、ピロン類似化合物）を投与する前に高脂質血症に陽性であると試験された（例えば、空腹時コレステロール試験の後）。ある実施形態では、患者は、脂質輸送タンパク質アクチベーターを投与する前に、本明細書で記載されるような高血糖の１つ以上の症状を呈していた。ある実施形態では、患者は、脂質輸送タンパク質アクチベーターを投与する前に、本明細書で記載されるような高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症の１つ以上の症状を呈していた。ある実施形態では、患者は、高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症、および／または高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症の１つ以上の症状にかかりやすい、ある形質（例えば、遺伝的形質、または肥満のような身体的形質）を有しており；脂質輸送タンパク質アクチベーター（すなわち、ピロン類似化合物）を単独で患者に投与するか、または高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症、および／または高脂質血症、高コレステロール血症または高トリグリセリド血症の１つ以上の症状を防ぐために、脂質低下化合物と組み合わせて投与する。ある実施形態では、患者は、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状にかかりやすい、ある形質（例えば、遺伝的形質、または肥満のような身体的形質）を有しており；脂質輸送タンパク質アクチベーター（すなわち、ピロン類似化合物）を単独で患者に投与するか、または高血糖、および／または高血糖の１つ以上の症状を防ぐために、グルコース低下化合物と組み合わせて投与する。例えば、糖尿病患者は、空腹時糖試験のような血糖値試験から高血糖で陽性であると試験された後に、本明細書で記載される１つ以上のピロン類似化合物とともに処方され、処置されてもよい。別の例では、アテローム性動脈硬化症を患う患者は、空腹時コレステロール試験または空腹時トリグリセリド試験のような血中コレステロール濃度試験または血中トリグリセリド濃度試験から、高脂質血症で陽性であると試験された後に、本明細書で記載される１つ以上のピロン類似化合物とともに処方され、処置されてもよい。または、ある形質（例えば、遺伝的形質、または肥満のような身体的形質）を有し、高血糖または高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状にかかりやすい患者は、その患者が、高血糖または高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状を経験していない場合であっても、高血糖または高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状を予防するために、本明細書で記載される１つ以上のピロン類似化合物とともに処方され、処置されてもよい。

【０４９２】

ある実施形態では、本明細書には、ヒトにおいて高血糖または高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状を部分的によい方向に戻すか、または完全

によい方向に戻すのに十分な量のピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）をヒトに投与することによる、ヒトにおいて、高血糖または高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状をよい方向に戻すための方法が与えられる。ある実施形態では、脂質輸送タンパク質モジュレーターは、ピロン類似化合物である。

【０４９３】

ピロン類似化合物は、高血糖、高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状を部分的によい方向に戻すか、または完全によい方向に戻すのに十分な用量で、任意の適切な経路（例えば、経口または注射によって、例えば、静脈または腹腔内）で投与されてもよい。このような用量は、ヒトにおいて、例えば、約０．１～１００ｍｇ、または約０．５～５０ｍｇ、または約１～４０ｍｇ、または１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１２ｍｇ、１４ｍｇ、１６ｍｇ、１８ｍｇ、または２０ｍｇであってもよい。一般的に、用量は、０．１～３ｍｇ／体重ｋｇの範囲であってもよい。

【０４９４】

本明細書に記載されている化合物に加え、脂質トランスポーターを活性化させる他の化合物も、脂質、好ましくは、コレステロールおよびトリグリセロールの濃度を下げると予想され、したがって、高脂質血症の処置に有用である。

【０４９５】

治療用途では、脂質トランスポーターアクチベーター（すなわち、ピロン類似化合物）を、それ自体が当該技術分野でよく知られているような医薬的に許容される賦形剤およびビヒクルを用い、医薬組成物（例えば、錠剤、丸薬、カプセル、溶液、懸濁物、クリーム、軟膏、ゲル、軟膏、ローションなど）に組み込んでもよい。例えば、局所配合物の調剤は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ、第１７版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａに十分に記載されており、局所用途の場合、ピロン類似化合物を、粉末またはスプレーとして、特に、エアロゾルの形態で投与してもよい。ピロン類似化合物が全身投与される場合、粉末、丸薬、錠剤などとして調製されてもよく、または、経口投与に適したシロップまたはエリキシル剤として調製されてもよい。静脈投与または腹腔内投与の場合、ピロン類似化合物を、注射によって投与可能な溶液または懸濁物として調製してもよい。特定の場合、ピロン類似化合物を注射用溶液に配合することが有用であってもよい。他の場合、ピロン類似化合物を坐剤形態で配合すること、または、皮膚または筋肉注射のときに被覆するための徐放性配合物として配合することが有用な場合がある。

【０４９６】

ピロン類似化合物を、治療に有効な用量で投与してもよい。ある実施形態では、治療濃度は、患者において脂質（例えば、トリグリセロールおよびコレステロール）の濃度を下げるのに有効な濃度であろう。他の実施形態では、治療濃度は、患者においてグルコース濃度を下げるのに有効な濃度であろう。例えば、ピロン類似化合物を約０．１～約３ｍｇ／体重ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ、または約１．５ｍｇ／ｋｇを含む配合物は、経口用途で治療に有効な濃度を構築し、必要な場合、通常の実験によって、これらの濃度を他の投与経路に適するように調節する。

【０４９７】

一実施形態では、ピロン類似化合物を含む医薬組成物を経口投与する。このような組成物は、液体、シロップ、懸濁物、錠剤、カプセル、またはゼラチンでコーティングされた配合物の形態であってもよい。別の実施形態では、ピロン類似化合物を含む医薬組成物を局所投与する。このような組成物は、パッチ、クリーム、ローション、エマルションまたはゲルの形態であってもよい。さらに別の実施形態では、ピロン類似化合物を含む医薬組成物を吸入してもよい。このような組成物は、吸入剤、坐剤または経鼻スプレーとして配合されてもよい。

【０４９８】

ある実施形態では、ピロン類似化合物（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）を単独で投与するか、または医薬的に許容されるキャリアとともに投与する。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、高脂質血症および／または高脂質血症の１つ以上の症状を低減する脂質低下化合物と組み合わせて投与される。ある実施形態では、ピロン類似化合物は、高血糖および／または高血糖の１つ以上の症状を低減するグルコース低下化合物と組み合わせて投与される。

【０４９９】

ある実施形態では、２種類以上のピロン類似化合物および／または脂質低下化合物またはグルコース低下化合物または他の薬剤を投与する。２種類以上の薬剤が併用投与される場合、これらの薬剤は、任意の適切な様式で（例えば、別個の組成物として、同じ組成物で、同じ投与経路または異なる投与経路によって）併用投与されてもよい。

【０５００】

ある実施形態では、ピロン類似化合物は、１回の投薬で投与される。ある実施形態では、ピロン類似化合物または化合物の組み合わせ（混合物）を、複数回の投薬で投与する。

【０５０１】

投薬は、１日に約１回、２回、３回、４回、５回、６回、または７回以上であってもよい。ある実施形態では、投薬は、月に約１回、２週間に１回、週に１回、隔日で１回、または任意の他の適切な間隔であってもよい。ある実施形態では、投与は、約６日間、１０日間、１４日間、２８日間、２ヶ月、６ヶ月、または１年より長く続ける。ある場合には、連続的な投薬が達成され、必要な限り維持される（例えば、糖尿病患者において、残りの人生にわたって投薬が必要であってもよい）。

【０５０２】

１つ以上の薬剤の投与は、必要な限り続けられてもよい。ある実施形態では、ピロン類似化合物を、約１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１４日、または２８日より長く投与する。ある実施形態では、ピロン類似化合物を、約２８日、１４日、７日、６日、５日、４日、３日、２日、または１日より短い間、投与する。ある実施形態では、ピロン類似化合物を、例えば、慢性的な影響を処置するために、継続的に、慢性的に投与する。

【０５０３】

有効量の脂質輸送タンパク質モジュレーターを、同様の設備を用いて薬剤を投与する任意の許容された様式によって（直腸経路、口腔経路、経鼻経路、経皮経路、動脈注射によって、静脈、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、吸入剤として、または、ステントのような含浸されたデバイスまたはコーティングされたデバイスを介して、例えば、または動脈に挿入された円筒形ポリマーを介して）、１回の投薬または複数回の投薬で投与してもよい。

【０５０４】

脂質輸送タンパク質モジュレーター（すなわち、ピロン類似化合物）を、本明細書で記載される投薬量で投与してもよい。脂質低下化合物またはグルコース低下化合物の投薬範囲は、当該技術分野で知られており、本明細書で想定されている。投薬計画を個々に適用するには、被験体間の変動および薬物動態によって、最適な治療を利用してもよい。脂質輸送モジュレーターの投薬は、経験的に決定してもよい。

【０５０５】

フラボノイド（例えば、リン酸化フィセチンまたはリン酸化ケルセチン）の場合、典型的な１日の投薬範囲としては、例えば、約１～５０００ｍｇ、約１～３０００ｍｇ、約１～２０００ｍｇ、約１～１０００ｍｇ、約１～５００ｍｇ、約１～１００ｍｇ、約１０～５０００ｍｇ、約１０～３０００ｍｇ、約１０～２０００ｍｇ、約１０～１０００ｍｇ、約１０～５００ｍｇ、約１０～２００ｍｇ、約１０～１００ｍｇ、約２０～２０００ｍｇ、約２０～１５００ｍｇ、約２０～１０００ｍｇ、約２０～５００ｍｇ、約２０～１００ｍｇ、約５０～５０００ｍｇ、約５０～４０００ｍｇ、約５０～３０００ｍｇ、約５０～２０００ｍｇ、約５０～１０００ｍｇ、約５０～５００ｍｇ、約５０～１００ｍｇ、約１

００～５０００ｍｇ、約１００～４０００ｍｇ、約１００～３０００ｍｇ、約１００～２０００ｍｇ、約１００～１０００ｍｇ、または約１００～５００ｍｇが挙げられる。ある実施形態では、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体の１日の投薬量は、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約４０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、または約１０００ｍｇである。ある実施形態では、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体の１日の用量は、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約４０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、または約１０００ｍｇである。

【０５０６】

１日の用量を、１回の投薬または複数回の投薬で投与してもよい。例えば、ある実施形態では、脂質輸送モジュレーターを、経口用量５００ｍｇで１日に３回経口投与する。他の実施形態では、脂質輸送モジュレーターを、用量１５０ｍｇで１日に３回静脈投与する。フィセチン、フィセチン誘導体、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体の１日の用量を、他のピロン類似化合物、脂質低下化合物またはグルコース低下化合物と同様に、同じ組成物または別個の組成物で投与してもよい。１日の用量範囲は、本明細書で記載されるように、フラボノイドの形態、例えば、フラボノイドに結合した炭水化物部分、および／または、フラボノイドが投与される因子に依存してもよい。

【０５０７】

ピロン類似化合物の標的である脂質輸送タンパク質が細胞に存在する場合、ピロン類似化合物の単位剤形を、高血糖、高脂質血症、および／または高血糖または高脂質血症の１つ以上の症状が、最大の治療効果を有して低減されるように調節してもよい。

【０５０８】

（Ｖ．パッケージおよびキット）

さらにそれ以外の実施形態では、本明細書は、上述の化合物とともに用いるためのキットに関する。ピロン類似化合物またはその誘導体（例えば、リン酸化ピロン類似化合物）は、キットの形態で与えられてもよい。キットは、適切な容器手段に、１つ以上のピロン類似化合物またはその誘導体（例えば、リン酸化ピロン類似化合物）の組成物を含んでいるであろう。キットは、適切な容器手段に、１つ以上の化合物を含んでいてもよい。さらに、本明細書で与えられているパッケージまたはキットは、本明細書で与えられている任意の他の部分（例えば、１つ以上の脂質低下剤および／またはグルコース低下剤）をさらに含んでいてもよい。

【０５０９】

キットの容器手段は、一般的に、少なくとも１つのバイアル、試験管、フラスコ、瓶、シリンジおよび／または他の容器手段を含んでいてもよく、その中に少なくとも１つの化合物が入れられ、および／または、好ましくは、適切に等分されている。キットは、商業的に販売するために厳重に密閉された、少なくとも１つの化合物を入れるための手段、および／または任意の試薬容器を含んでいてもよい。このような容器は、注射および／または吹き込み成型されたプラスチック容器を含み、その中に、望ましいバイアルが入れられていてもよい。また、キットは、そのキットで材料を使用するために、印刷物を含んでいてもよい。

【０５１０】

パッケージおよびキットは、医薬配合物に、例えば、医薬的に許容されるキャリア、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、防腐剤、安定化剤などをさらに含んでいてもよい。キットの各成分は、個々の容器の中に入っていてもよく、種々の容器のすべてが、一個のパッケージに入っていてもよい。本発明のキットは、冷温貯蔵または常温貯蔵に向くように設計されていてもよい。

【０５１１】

さらに、製剤は、キットの保存可能期間を延ばすために、安定化剤（例えば、ウシ血清

アルブミン（ＢＳＡ））を含んでいてもよい。組成物が凍結乾燥される場合、キットは、凍結乾燥した製剤を再構築するための溶液の調製物をさらに含んでいてもよい。許容される再構築溶液は、当該技術分野でよく知られており、例えば、医薬的に許容されるリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。

【０５１２】

パッケージおよびキットは、アッセイのための１つ以上の要素をさらに含んでいてもよい。この用途で試験されるサンプルとしては、例えば、血液、血漿、組織片および分泌物、尿、リンパ液、これらの産物が挙げられる。パッケージおよびキットは、サンプルを集めるための１つ以上の要素（例えば、シリンジ、カップ、スワブなど）をさらに含んでいてもよい。

【０５１３】

パッケージおよびキットは、例えば、製品の説明書き、投与態様および／または処置の適応症を明記するラベルをさらに含んでいてもよい。本明細書で与えられているパッケージは、本明細書で記載されるような任意の組成物を含んでいてもよい。パッケージは、本明細書で記載される状態を処置するためのラベルをさらに含んでいてもよい。

【０５１４】

用語「包装材料」は、キットの要素のための物理的な構造の筐体を指す。包装材料は、要素を滅菌状態で維持してもよく、このような目的で一般的に用いられる材料で作られていてもよい（例えば、紙、段ボール、ガラス、プラスチック、ホイル、アンプルなど）。ラベルまたは添付文書としては、適切な印刷した指示書類を挙げることができる。したがって、キットは、本明細書で記載される任意の方法において、キットの要素を用いるためのラベルまたは指示書類をさらに備えていてもよい。キットは、本明細書で記載される方法で化合物を投与するための指示書類とともに、パッケージまたはディスペンサ中に化合物を含んでいてもよい。２種類以上の化合物がキットに含まれている場合、パッケージは、本明細書で記載される方法で化合物を投与するための指示書類とともに、２種類以上のパッケージまたはディスペンサを含んでいてもよい。

【０５１５】

指示書類は、処理方法を含む、本明細書で記載される方法を実施するための指示書類を含んでいてもよい。指示書類は、満足のいく臨床的な終点の指標、または起こり得る任意の有害な症状、またはＦｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎのような規制機関によって、ヒト被験体に使用する際に要求されるさらなる情報をさらに含んでいてもよい。

【０５１６】

指示書類は、キットの中にあるか、またはキットに貼り付けられた「印刷物」（例えば、紙または段ボール）に書かれていてもよく、または、キットまたは包装材料に貼り付けられたラベルに書かれていてもよく、キットの要素を含有するバイアルまたは管に付けられていてもよい。指示書類は、さらに、コンピューターで読み取り可能な媒体、例えば、ディスク（フロッピー（登録商標）ディスクまたはハードディスク）、光学ＣＤ（例えば、ＣＤ－ＲＯＭ／ＲＡＭまたはＤＶＤ－ＲＯＭ／ＲＡＭ、磁気テープ、電子記録媒体（例えば、ＲＡＭおよびＲＯＭ）、ＩＣチップ、これらの磁気／光学記録媒体のようなこれらのハイブリッドに含まれていてもよい。

【０５１７】

本明細書には、細胞保護効果を作り出すのに有効なピロン類似化合物と、このピロン類似化合物を用いるための印刷した指示書類とを備えるキットが与えられている。一実施形態では、キットは、限定されないが、脂質低下剤、グルコース低下剤、または両者を含む、１つ以上のさらなる薬剤をさらに含む。このようなさらなる薬剤は、個々の容器に封入されていてもよく、または、１個の容器にあわせて入れられていてもよい。キットは、限定されないが、アミロイドーシス、糖尿病、髄鞘形成不全、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、脂肪異常症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、悪性腫瘍、微小血管の網膜症、

界面活性剤異常、血管狭窄症、炎症、水腎症を含む状態を処置するためのラベルをさらに備えていてもよい。

【０５１８】

本明細書に記載されている概念、教示から逸脱することなく、改変例が適用されてもよいことは当業者には明らかであろう。さらに特定的には、同じまたは類似の結果を達成しつつ、化学的かつ生理学的に関連する特定の薬剤を、本明細書で記載されている薬剤と置き換えてもよいことは明らかであろう。当業者に明らかなすべてのこのような類似の置き換えおよび変形は、添付の特許請求の範囲に定義されているような教示および概念の範囲内であるとみなされるであろう。

【実施例】

【０５１９】

（実施例１：リン酸化ケルセチンおよびリン酸化フィセチン（環状のものと環が開いているもの）の合成）

ケルセチン二水和物（１ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．３ｍＬ、１６．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）中、室温で懸濁させ、この懸濁物に、オキシ塩化リンの１０％ジクロロメタン溶液（３．６ｍＬ、３．９７ｍｍｏｌ）を滴下する。得られた混合物を一晩撹拌し、褐色の粘性沈殿とともに、均一な混合物を得る。この溶液のＬＣＭＳから、環状ホスフェートとして正しい質量を有する１種類の化合物種にきれいに変換されていることが示された。この溶液を分離し、溶媒を減圧下で除去し、黄色固体を得る（おそらく、環状ホスフェートのＴＥＡ塩）。固体をいくつか採取し、水と、アセトニトリル数滴とに溶解する。この溶液を一晩放置すると、環状ホスフェートが加水分解により開環し、非環状ホスフェートが黄色固体として得られる。

【０５２０】

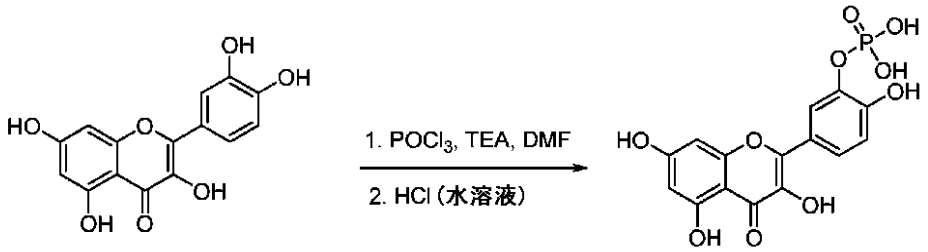
ケルセチンの代わりにフィセチンを出発物質として用い、リン酸化フィセチンを得る。

【０５２１】

（実施例２：ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートの合成）

【０５２２】

【化４９】



【０５２３】

ケルセチン二水和物（９０ｇ、２６６ｍｍｏｌ、１．０当量）をＤＭＦ（９００ｍＬ）に加え、次いでＴＥＡ（２１０ｍＬ、１４６３ｍｍｏｌ、５．５当量）を一度に加えた。この混合物を撹拌しつつ、アセトン／ドライアイス浴で－１℃まで冷却した。内温を５℃未満に維持しつつ、ＰＯＣｌ$_3$（３０ｍＬ、３１９ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下漏斗でゆっくりと加えた。ＰＯＣｌ$_3$の添加が終了するまで、この混合物を、－１℃～５℃までに注意深く維持した。次いで、アセトン／ドライアイス浴をはずし、氷／水浴と交換した。

【０５２４】

混合物を１８時間かけてゆっくりと室温まで加温した。この溶液に、ｐＨが５になるまで、１０％　ＨＣｌ（約１４０ｍＬ）を加えた。この溶液を減圧下で濃縮し、固体を水（約１６０ｍＬ）に溶解した。残渣を６００ｇのＣ－１８逆相カラムに６０ｍＬ注入し、１００％　Ｄ．Ｉ．Ｕ．Ｆ．水（３Ｌ）、１０％　ＭｅＯＨ水溶液（１Ｌ）、２０％　ＭｅＯＨ水溶液（１Ｌ）、３０％　ＭｅＯＨ水溶液（１Ｌ）、１：１　水：ＭｅＯＨ（ＩＬ）

の勾配をつけて精製した。望ましい生成物は、１：１　水：ＭｅＯＨの１Ｌフラクションに溶出する。このフラクションを減圧下で濃縮する。残渣を水５００容積部に懸濁させ、ｐＨが９になるまでNa_2CO_3（ｓ）を加えた。この溶液に、ｐＨが１になるまで５０％　H_2SO_4（ｖ／ｖ）を加えた。この混合物を４℃に２４時間維持した。黄色固体を減圧濾過によって集めた。トリエチルアミンが残っていない状態になるまで（ＮＭＲ）、塩基／酸による沈殿を繰り返した。ペースト状の黄色固体を水１００容積部に懸濁し、遠心分離処理し、水をデカンテーションによって除去した。懸濁および遠心分離のプロセスをさらに２回繰り返した。このペーストを集め、凍結し、凍結乾燥し、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートを黄色固体として得た。ケルセチン５ｋｇを処理し、収量の合計が２８０ｇ（４．４％）になるまで、この手順を繰り返した。

【０５２５】

【化５０－１】

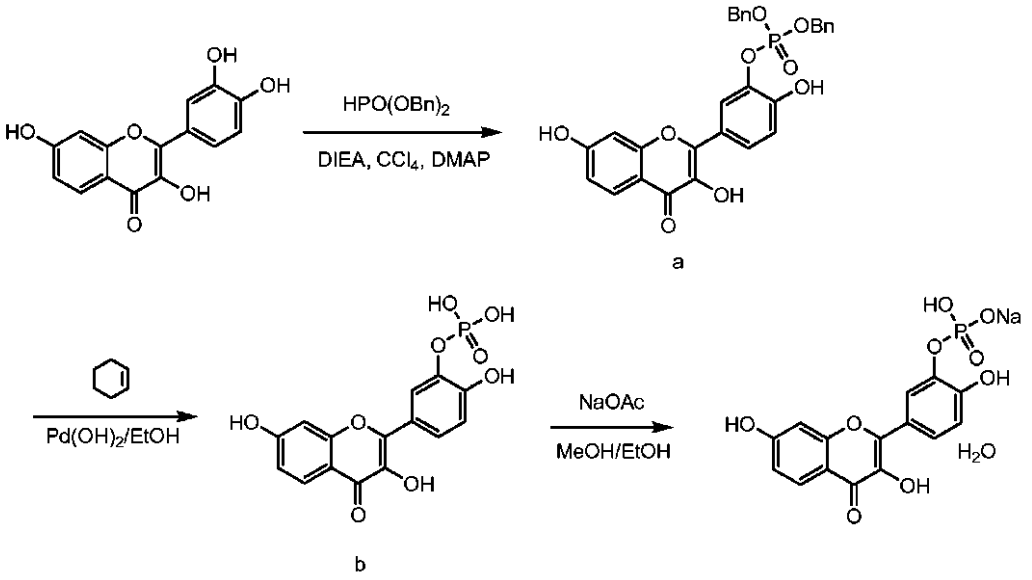
^{1}H NMR (500 MHz/DMSO-d_6): δ 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (75.4 MHz/DMSO-d_6): δ176.3, 164.9, 161.1, 156.7, 152.9, 146.8, 142.1, 136.3, 124.5, 122.8, 122.4, 119.1, 103.5, 99.0, 94.2.

【０５２６】

（実施例３：フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートおよびフィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート　一ナトリウム塩水和物の合成）

【０５２７】

【化５０－２】



a

b

【０５２８】

ジベンジル　５－（３，７－ジヒドロキシ－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－２－イル）－２－ヒドロキシフェニルホスフェート（ａ）：フィセチン（８．２ｇ、２８．５ｍｍｏｌ、１当量）、亜リン酸ジベンジル（１１．２ｇ、４２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１８．９ｍＬ、１１４．０ｍｍｏｌ、４当量）、四塩化炭素（２７．６ｍＬ、２８５．０ｍｍｏｌ、１０当量）、４－（ジメチルアミノ）－ピリジン（３．５ｇ、２８．５ｍｍｏｌ、１当量）を、テトラヒドロフラン中、－１０℃で２時間撹拌した。この混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。この混合物を飽和リン酸二水素カリウム溶液（５００ｍＬ）に加え、酢酸エチルで抽出した（１００ｍＬ×３回）。有機溶液を合わせ、これを塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、０－５０％酢酸エチル（１０％メタノールを含む）／ヘプタンを溶出液として用い、Ａｎａｌｏｇｉｘ　ｓｙｓｔｅｍ（ＳＦ６５～４００ｇ）によるクロマトグラフィーで精製した。生成物を黄色固体として得た（２．７２ｇ、４．９８ｍｍｏｌ、収率１７％）。

【０５２９】
フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート（ｂ）：ジベンジル　５－（３，７－ジヒドロキシ－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－２－イル）－２－ヒドロキシフェニルホスフェート（ａ）（５．８ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、水酸化パラジウム（２０％ｗｔ、２．１ｇ）をシクロヘキセン（２００ｍＬ）およびエタノール（２００ｍＬ）中で撹拌した。この反応物を加熱して１６時間環流させた。反応混合物を室温まで冷却し、Ｃｅｌｉｔｅで濾過し、減圧下で濃縮した。残った固体を水で磨砕し、生成物を橙色固体として得た（３．１７ｇ、８．６６ｍｍｏｌ、収率８１％）。
【０５３０】
フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート　一ナトリウム塩水和物：フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート（ｂ）（２．５２ｇ、６．８９ｍｍｏｌ、１当量）を、メタノール（１３０ｍＬ）とエタノール（２００ｍＬ）との混合物に加えた。約５０℃で２分間加熱し、この固体を完全に溶解した。次いで、この溶液に酢酸ナトリウム（０．５６ｇ、６．８９ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。この混合物を室温で３時間撹拌すると、オフホワイト色の沈殿が生成した。この固体を濾過し、エタノールで洗浄し、室温で減圧下乾燥し、生成物を淡黄色固体として得た（１．９４ｇ、５．０ｍｍｏｌ、収率７２％）。
【０５３１】
【化５０－３】

^{1}H NMR (300 MHz/D_2O): δ 7.65 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.51 (d, 1H).

$C_{15}H_{12}NaO_{10}P$に対する分析計算値： C, 44.35; H, 2.98; Na, 5.66; P, 7.62. 実測値: C, 44.86; H, 2.67; Na, 5.78; P, 7.45.

【０５３２】
（実施例４：水中でのケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートおよびフィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートの安定性）
ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートをｐＨ８で水に溶解する。ｐＨ８の水中で２４時間後、ＮＭＲおよびＨＰＬＣによれば、周囲温度で２４時間後に分解は見られない。
【０５３３】
フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートをｐＨ８で水に溶解する。ｐＨ８の水中で２４時間後、ＮＭＲおよびＨＰＬＣによれば、周囲温度で２４時間後に分解は見られない。
【０５３４】
（実施例５：ソマトスタチンの放出）
ラット海馬の薄片（厚み３５０μｍ、円形の薄片）を標準的な方法で調製する。ラット海馬の薄片２０枚をかん流チャンバに置き、３７℃でインキュベートし、インキュベーションバッファを１０分ごとに変えながら、バッチ方法によってかん流させる。インキュベーションバッファは、以下の組成を有している：ＮａＣｌ、１２４ｍＭ；ＫＣｌ、５ｍＭ；KH_2PO_4、１．２４ｍＭ；$MgSO_4$、１．３ｍＭ；$CaCl_2$、２．４ｍＭ；$NaHCO_3$、２６ｍＭ；Ｄ－グルコース、１０ｍＭ。酸素（９５％）および二酸化炭素（５％）の混合気体を用い、バッファを飽和する。
【０５３５】
１５０分間かん流し、フラクション１～１５を得る。フラクション９に対し、高濃度のK^+（５０ｍＭ）で刺激を与える。フラクション７～１５に、ピロン類似化合物をそれぞれ濃度10^{-9}Ｍ、10^{-7}Ｍ、10^{-7}Ｍ、10^{-6}Ｍで加える。ピロン類似化合物の例としては、リン酸化ケルセチンおよびリン酸化フィセチンが挙げられる。コントロールグループには何も加えない。このようにして得られたそれぞれのフラクションを凍結乾燥によって濃縮し、かん流液中のソマトスタチンをラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって定量する。実験終了後、薄片に残ったソマトスタチンを従来の方法で抽出し、ラジオイムノアッセイで定量する。高濃度のK^+（５０ｍＭ）刺激によって放出されたソマトスタチンの量を算出し、上述のピロン類似化合物の性質によって放出したソマトスタチンの量を測定する。
【０５３６】

それぞれの濃度のピロン類似化合物によるソマトスタチン放出量（％）を、以下のように算出する。各フラクションのソマトスタチン量は、フラクションを得た時点でのソマトスタチン残留量に対する割合（％）であらわされる。高濃度のＫ＋（５０ｍＭ）刺激の直後のフラクション８の値をベース値とし、フラクション９と、その後のベース値を超えているピークフラクションについて、ベース値を超えている値を加え、ソマトスタチン放出量（％）を得る。測定する試験サンプルの数は、１０または１１である。それぞれの値（％）を、平均±Ｓ．Ｅ．Ｍであらわす。ピロン類似化合物の性質について、コントロールグループと比較して、Ｄｕｎｎｅｔｔの多重比較試験を行う。

【０５３７】

（実施例６：グルカゴンスクリーニング）

グルカゴンを、標準的な技術、例えば、ランダムな血糖検査、空腹時血糖検査、グルコース７５ｇを与えて２時間後の血糖検査、またはもっと正式な経口耐糖能試験（ＯＧＴＴ）を用いて評価してもよい。

【０５３８】

糖尿病の確定診断を受けたヒトについて、通常のように合併症について試験する。この試験としては、例えば、微量アルブミン尿について調べる年に一度の尿試験、網膜症について目の網膜試験が挙げられる。

【０５３９】

（実施例７：経口耐糖能試験（ＯＧＴＴ））

患者を８～１４時間絶食させる（水は許容）。耐糖能は、日周リズムで午後に顕著に減少するため、通常は、ＯＧＴＴは、朝（０７００～０８００）に開始するように計画される。ゼロ時（ベースライン）の血液サンプルを抜き取る。

【０５４０】

次いで、患者にグルコース溶液を与え、５分以内に飲んでもらう。標準的な用量は、体重１ｋｇあたりグルコース１．７５ｇであり、最大用量は７５ｇである。

【０５４１】

グルコース（血糖）を測定し、時にはインスリン濃度を測定するために、血液を一定間隔で抜き取る。サンプルの間隔および数は、試験の目的によって変わる。単純な糖尿病スクリーニングの場合、最も重要なサンプルは、２時間目のサンプルであり、０時間目および２時間目のサンプルのみを集めてもよい。研究の設定では、サンプルを多くの異なる時間スケジュールで採取してもよい。

【０５４２】

腎性糖尿（血中の濃度は正常であるが、尿に糖が排出されている）である場合、空腹時および２時間目の血液試験とともに、試験のために尿サンプルを集めてもよい。

【０５４３】

空腹時の血漿グルコースは、６．１ｍｍｏｌ／ｌ（１１０ｍｇ／ｄｌ）未満であればよい。空腹時の濃度が６．１～７．０ｍｍｏｌ／ｌ（１１０～１２６ｍｇ／ｄｌ）は、ボーダーラインであり（「空腹時血糖異常」）、空腹時の濃度が７．０ｍｍｏｌ／ｌ（１２６ｍｇ／ｄｌ）以上なら、糖尿病と診断される。

【０５４４】

２時間目のグルコース濃度は、７．８ｍｍｏｌ／ｌ（１４０ｍｇ／ｄｌ）未満であればよい。この濃度が７．８ｍｍｏｌ／ｌ（１４０ｍｇ／ｄｌ）～１１．１ｍｍｏｌ／ｌ（２００ｍｇ／ｄｌ）だと、「耐糖能障害」と示される。２時間目のグルコース濃度が１１．１ｍｍｏｌ／ｌ（２００ｍｇ／ｄｌ）より大きいと、糖尿病の診断が確定する。

【０５４５】

【数１】

1999 WHO 糖尿病基準-経口耐糖能試験の解釈								
グルコース濃度	正常		空腹時血糖異常（IFG）		耐糖能障害（IGT）		真性糖尿病（DM）	
静脈血漿	空腹時	2時間目	空腹時	2時間目	空腹時	2時間目	空腹時	2時間目
(mmol/l)	<6.1	<7.8	≧6.1 & <7.0	<7.8	<7.0	≧7.8	≧7.0	≧11.1
(mg/dl)	<100	<140	≧100 & <125	<140	<125	≧140	≧126	≧200

【０５４６】

（実施例８：グレリン（ｇｒｅｈｌｉｎ）スクリーニング）

グレリン放出を刺激する能力について、当該技術分野で一般的な手段を用いて、ピロン類似化合物またはその誘導体を試験してもよい。ピロン類似化合物の例としては、リン酸化ケルセチンおよびリン酸化フィセチンが挙げられる。

【０５４７】

簡単に言うと、ある方法において、ピロン類似化合物を、ビヒクルとして純粋なエタノールに溶解することによって、ピロン類似化合物を１００倍ストック溶液として作成する。次いで、ピロン類似化合物を、０．５％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）を含むＬｅｉｂｏｖｉｔｚ　Ｌ－１５培地で１／１００に希釈する。１０％（容積／容積）ＦＢＳを含むＬｅｉｂｏｖｉｔｚ　Ｌ１５培地中、CO_2が存在しない状態で、３７℃で２ｍＭ　Ｌ－グルタミンとともにインキュベートしている間に、ＲＦ－４８細胞を成長させる。

【０５４８】

コンフルエント状態の細胞が得られた後、この細胞を２４ウェル培養プレートに播種する（1×10^5細胞／ウェル）。次いで、いくつかのウェルを、上で調製したピロン類似化合物の１つと接触させる。試験したそれぞれのピロン類似化合物の種類および濃度について、３ッ組で試験を行う。

【０５４９】

細胞とピロン類似化合物の両方を含み、ＲＦ－４８細胞を成長させる間に適用したのと同じ条件で、このように満たしたウェルを１時間インキュベートした後、各ウェルからサンプルを取り出し、グレリン放出量を測定する。

【０５５０】

それぞれのサンプルを３０００ｒｐｍで遠心分離処理し、サンプルから細胞と上澄み（生成したグレリンと、培地、ピロン類似化合物とを含む）を取り出し、別個の管に移す。グレリン放出量を、市販の酵素イムノアッセイキット（Ｐｈｏｅｎｉｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（米国カリフォルニア州ベルモント）製）を用いて測定する。

【０５５１】

（実施例９：泡沫細胞のスクリーニング）

ピロン類似化合物が、本明細書で記載される泡沫細胞に及ぼす影響のスクリーニング（評価）を、従来の技術を用いて評価してもよい。ピロン類似化合物の例としては、リン酸化ケルセチンおよびリン酸化フィセチンが挙げられる。

【０５５２】

簡単に言うと、ある非限定的な例において、ヒトの血液を抜き取り、末梢の単球を当該技術分野で通常実施している方法によって単離する。これらのヒト単球をすぐに用いてもよく、当該技術分野で通常実施している方法を用いて、単球が、スカベンジャー受容体の上方修正のようなもっとマクロファージに似た状態に成長するまで、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで５～９日間培養してもよい。次いで、これらの細胞を、ピロン類似化合物を用いて種々の

期間、処理する。未処理のコントロール単球およびネイティブＬＤＬで処理したコントロール単球を並行して成長させる。ピロン類似化合物またはコントロールを加えた後所定時間経過時に、細胞を集め、米国特許第６，１２４，４３３号（その全体が本明細書に参考として援用される）に記載されているような差次的発現について分析する。

【０５５３】

ピロン類似化合物で処理した細胞について、心疾患に関連する表現型を調べることができる。単球の場合、このような表現型としては、限定されないが、ＬＤＬ取り込み速度の上昇、内皮細胞への付着、移動、泡沫細胞の生成、脂肪線条の形成、泡沫細胞による成長因子（例えば、ｂＦＧＦ、ＩＧＦ－Ｉ、ＶＥＧＦ、ＩＬ－Ｉ、Ｍ－ＣＳＦ、ＴＧＦ－β、ＴＧＦ－α、ＴＮＦ－α、ＨＢ－ＥＧＦ、ＰＤＧＦ、ＩＦＮ－γ、ＧＭ－ＣＳＦ）の産生が挙げられる。

【０５５４】

（実施例１０：発現分析）

（ＲＮＡの単離およびＲＴ－ＰＣＲ分析）

標準的な技術およびキット、例えば、Ｔｒｉ－Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｎｔｅｒ、オハイオ）を用い、凍結させた組織から全ＲＮＡを単離する。

【０５５５】

（リアルタイムＰＣＲ）

例えば、ＬｉｇｈｔＣｙｃｌｅｒ（Ｒｏｃｈｅ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｓｃｉｅｎｃｅ（ドイツのマンハイム））で、ＳＹＢＲ－Ｇｒｅｅｎ Ｉ染料を用いてＲＴ－ＰＣＲを行う。

【０５５６】

増幅条件は、初期の変性が９５℃で１０分間、次いで、両方の特異的な遺伝子について５５サイクル、またはβ－アクチンについて３０サイクルを含む。蛍光シグナルをモニタリングする。標準的な技術を用いて溶融曲線のプログラムを実行し、生成した産物の特異性を分析する。遺伝子発現濃度を、同じサンプルで、それぞれのβ－アクチンｍＲＮＡ濃度に対して正規化する。

【０５５７】

または、例えば、ＡＢＩ Ｐｒｉｓｍ ７０００配列検出システム（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて定量リアルタイムＲＴ－ＰＣＲを行う。

【０５５８】

標準的な技術にしたがって、蛍光プローブ（例えば、Ａｓｓａｙ－Ｏｎ－Ｄｅｍａｎｄ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）製）および増幅条件を適用してもよい。ｍＲＮＡ濃度を、ヒトβ－アクチンｍＲＮＡに対して補正する。

【０５５９】

（実施例１１：膵臓ホルモンの免疫組織化学）

４μｍのパラフィンが埋め込まれた切片のスライドを脱パラフィンし、３％ H_2O_2 でインキュベートし、市販のＨｉｓｔｏｍｏｕｓｅ^{TM}－ＳＰ Ｋｉｔ（Ｚｙｍｅｄ ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、カリフォルニア州サウスサンフランシスコ）を用い、ブロッキング溶液中でインキュベートする（インスリンとグルカゴンを検出するため）。次いで、ヒトインスリンおよびヒトグルカゴンに対するモノクローナル抗体（Ｓｉｇｍａ）を両方とも１：２００に希釈したものとともに、切片を３７℃で１時間インキュベートする。スライドを第２のビオチン化ＩｇＧと室温で３０分間接触させ、次いで、ストレプトアビジン－ペルオキシダーゼ中でインキュベートし、その後、発色性の過酸化物溶液と接触させる。一次抗体を用いず、二次抗体のみを用いた後、ストレプトアビジン－ペルオキシダーゼおよび発色性の過酸化物溶液を用いるコントロールを実施し、このシステムの可能なバックグラウンドを除外する。

【０５６０】

（実施例１２：膵臓ホルモンのラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ））

膵臓および肝臓を単離し、すぐに液体窒素で凍結させ、－７０℃で保存する。凍結した

組織を０．１８Ｎ　ＨＣｌ／３５％エタノールで均一にする。均一物を連続して撹拌しつつ、４℃で一晩抽出し、上澄みを凍結乾燥する。サンプルを、プロテアーゼ阻害剤（Ｓｉｇｍａ）のカクテルを追加した０．８ｍｌ　ＲＩＡ　Ａｓｓａｙ　Ｂｕｆｆｅｒに溶解する。ラットラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ、カタログ番号ＳＲＩ－１３ＫおよびＧＬ－３２Ｋ、Ｌｉｎｃｏ、Ｍｏ．、ＵＳＡ、ａｎｄ　Ｃｏａｔ－Ａ－Ｃｏｕｎｔ、ＤＰＣ；米国カリフォルニア）を用い、肝臓でのインスリン濃度およびグルカゴン濃度を決定する。ソマトスタチン濃度をＲＩＡ（Ｅｕｒｏ－ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃａ、Ｓｗｅｄｅｎ）によって決定する。膵臓ホルモンの肝臓での含有量を、抽出した組織の重量に対して正規化する。

【０５６１】

（実施例１３：肝機能の決定）

アルブミン、ＡＳＴ（アスパルテートアミノトランスフェラーゼ）、ＡＬＴ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）と、総ビリルビンからなる血清の生化学プロフィールを、血清サンプル中、標準的な技術と、例えば、Ｏｌｙｍｐｕｓ　ＡＵ　２７００　Ａｐｐａｒａｔｕｓ（Ｏｌｙｍｐｕｓ、ドイツ）によって与えられるキットを用いて決定してもよい。

【０５６２】

（実施例１４：インスリンおよびＣ－ペプチドの検出）

成人の原発性肝細胞に由来するインスリンおよびＣ－ペプチドの分泌および含有量を、処理してから３日後に、静置して４８時間インキュベートすることによって測定する。培地へのインスリンの分泌をＲＩＡによってＵｌｔｒａ　Ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ　Ｈｕｍａｎ　Ｉｎｓｕｌｉｎ　ＲＩＡキット（Ｌｉｎｃｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）を用いて測定し、Ｃ－ペプチドの分泌をＨｕｍａｎ　Ｃ－Ｐｅｐｔｉｄｅ　ＲＩＡキット（Ｌｉｎｃｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）によって測定する。

【０５６３】

細胞ペレットを０．１８Ｎ　ＨＣｌ、３５％エタノール中で均一にした後、インスリン含有量を測定する。均一物を連続して撹拌しつつ、４℃で一晩抽出し、上澄みを凍結乾燥する。サンプルを、０．２％ＢＳＡおよびプロテアーゼ阻害カクテル（Ｓｉｇｍａ）を含む０．５ｍｌ　ＰＢＳに溶解する。サンプル１００μｌをＲＩＡに用いる。インスリンの含有量を、Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ａｓｓａｙキットを用いて測定し、細胞タンパク質の合計量に対して正規化する。

【０５６４】

（実施例１５：グルコースチャレンジアッセイ）

成人の肝細胞をピロン類似化合物またはコントロールで５日間処理する。この細胞を６ウェルプレートに10^5細胞／ウェルで播種する。

【０５６５】

経時分析の場合、０．１％　ＢＳＡを含有するＫｒｅｂｓ－Ｒｉｎｇｅｒバッファ（ＫＲＢ）中で、細胞をあらかじめ２時間インキュベートした後、２ｍＭまたは２５ｍＭのグルコースを含有する培地中、所定時間インキュベートする。各時間点で、培地サンプルについてインスリンを分析し（Ｕｌｔｒａ　Ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ　Ｈｕｍａｎ　Ｉｎｓｕｌｉｎ　ＲＩＡキット－Ｌｉｎｃｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、Ｃ－ペプチドの分泌を分析する（Ｈｕｍａｎ　Ｃ－Ｐｅｐｔｉｄｅ　ＲＩＡキット－Ｌｉｎｃｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）。

【０５６６】

グルコースの用量反応を測定するために、０．１％　ＢＳＡを含有するＫＲＢ中で、細胞をあらかじめ２時間インキュベートし、洗浄し、その後、Ｄ－グルコースまたは２－デオキシ－グルコースの濃度を増加させて（０－２５ｍＭ）、２時間チャレンジ試験を行う。２５ｍＭ　グルコースでのインキュベーション時間終了時に、細胞をＫＲＢで洗浄し、２ｍＭ　グルコースを含有する培地中、さらに２時間インキュベートする。

【０５６７】

（実施例１６：電子顕微鏡法）

肝細胞を２．５％グルタルアルデヒドで固定し、オスミウム化し、段階的な一連のエタノールおよびプロピレンオキシドで脱水し、Ａｒａｌｄａｄｉｔｅ溶液（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅ　Ｉｎｃ．）に埋め込む。非常に薄い切片を超ミクロトームで切断し、２％酢酸ウラニルおよびＲｅｙｎｏｌｄｓクエン酸鉛溶液で染色する。埋め込んだ後の免疫金反応の場合、５０～９０ｎｍの肝臓切片をニッケル網に置く。この網を、インスリンに対する抗体（モルモットポリクローナル；７．８μｇ／ｍｌ、Ｄａｋｏ）とともに室温で一晩インキュベートし、次いで、免疫金が結合した、モルモットーブタＩｇＧに対する抗体（１５－ｎｍの金；１：４０に希釈、Ｄａｋｏ）とともに室温で１．５時間インキュベートする。電子顕微鏡（Ｊｅｏｌ　１２００ＥＸ２）で切片を観察する。

【０５６８】

（実施例１７：高血糖試験）

例えば、Ａｃｃｕｔｒｅｎｄ（登録商標）ＧＣ　Ｇｌｕｃｏｓｅ　Ａｎａｌｙｚｅｒ（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｍａｎｎｈｅｉｍ（ドイツ、マンハイム））を用いて、血中グルコースを週に２回測定する。

【０５６９】

（実施例１８：フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートのｉｎ　ｖｉｔｒｏでの毒性スクリーニング）

所定濃度での目的の分子の二次的な薬理学的スクリーニングは、ｉｎ　ｖｉｖｏで有害な毒性を生じる可能性がある第２の標的に対し、上述の化合物が及ぼす影響を評価するために、医薬品産業でよく実施される。これらの二次的なスクリーニングは、当該技術分野でよく知られており、ＭＤＳ－ＰａｎｌａｂｓおよびＣＥＲＥＰのような、これらの試験に特化した実験によって行うことができる。濃度１０ｕＭのケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはフィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートを用い、１２２のターゲットに対して、当該技術分野でよく知られている方法によって、ＭＤＳ　Ｐｈａｒｍａ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓによって酵素アッセイ、放射性リガンド結合アッセイ、細胞アッセイで二次的な毒性スクリーニングを行う。以下の標的でのみ阻害が見られる（括弧内は、１０μＭでの阻害率）：ＡＴＰａｓｅ、Ｎａ＋／Ｋ＋、心臓、ブタ（６５％）、酸化窒素シンターゼ、内皮（ｅＮＯＳ）（７２％）、タンパク質チロシンキナーゼ、ＦＧＦＲ２（９４％）、タンパク質チロシンキナーゼ、ＦＧＦＲ１（９６％）、タンパク質チロシンキナーゼ、インスリン受容体（９１％）、タンパク質チロシンキナーゼ（８２％）、タンパク質チロシンキナーゼ、ＺＡ７０（ＺＡＰ－７０）（７４％）、ＵＤＰグルクロノシルトランスフェラーゼ、ＵＧＴｌＡ１（５２％）、アデノシン$Ａ_{1}$（５０％）、アドレナリン性$α_{2A}$（５７％）、ドーパミン$Ｄ_{47}$（５１％）、末梢ベンゾジアゼピン受容体（ＰＢＲ）（５３％）、トランスポーター、モノアミンウサギ（６８％）、セロトニン（５－ヒドロキシトリプタミン）５－$ＨＴ_{1A}$（６２％）。

【０５７０】

$Ａｄｅｎｏｓｉｎｅ_{A1}$、$Ａｄｒｅｎｅｒｇｉｃ_{A2A}$、ドーパミン$Ｄ_{25}$、ヒスタミン$Ｈ_{1}$－、μ－オピエートＧＴＰγＳの機能アッセイで、上述の化合物を濃度１０μＭでさらに試験する。この化合物は、アデノシン$_{A1}$アッセイで４８％のアンタゴニスト活性を示し、アドレナリン性$_{A2A}$アッセイでは負の阻害を示し、このことは、潜在的に、ＰＡＦ－５がこのアッセイで逆アゴニストとして作用することを示している。

【０５７１】

この毒性スクリーニングの知見は、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはフィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートが、低い毒性を示し、特に、試験濃度である１０μＭが、治療用量と比較して高い（例えば、約１００倍よりも多い）という観点から、低い毒性を有することを示す。

【０５７２】

（実施例１９：ピロン類似化合物は、ヒトにおいてコレステロール濃度およびトリグリセリド濃度を下げる）

３２歳の肥満白人男性は、コレステロール濃度が２９９ｍｇ／ｄＬであり、トリグリセ

リド濃度が４４０ｍｇ／ｄＬであり、ＬＤＬ濃度が１９９ｍｇ／ｄＬであり、ＨＤＬ濃度が２５ｍｇ／ｄＬである。この男性は、糖尿病、腎臓、または肝疾患を患っていない。この男性は、冠動脈疾患の家族歴があり、父親が５０歳で心臓発作を発症している。この患者は男性であり、肥満体であり、心疾患の家族歴が陽性であるため、本明細書に記載されている組成物を直ちに毎日用い始めるようにアドバイスされている。好ましくは、組成物は、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチンを２０ｍｇ含有する錠剤である。さらに、この男性は、低脂肪食を厳格に守らなければならず、毎日規則的に３０分間運動するか、１日おきに４５分間運動しなければならない。

【０５７３】

この患者は、主治医によって、繰り返し脂質プロフィールを見つつ、３ヶ月間フォローアップされている。血液検査の結果は、コレステロールおよびトリグリセリドは、それぞれ２５０ｍｇ／ｄＬおよび２８０ｍｇ／ｄＬまで減少し、向上が見られることを示している。また、患者は、この医薬で十分に効果があったため、フォローアップ計画には、２０ｍｇの組成物を同じ投薬量で２ヶ月間続けることが含まれている。

【０５７４】

（実施例２０：ピロン類似化合物は、ヒトにおいてトリグリセリド濃度を下げる）

痛風および胃炎の病歴をもつ４５歳のヒスパニック系男性は、トリグリセリド濃度が９５０ｍｇ／ｄＬであり、コレステロール濃度が３００ｍｇ／ｄＬである。この患者は、本明細書に記載されている組成物の使用（例えば、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチンを５０ｍｇ含有する錠剤を月に２回）を開始し、副作用は生じていない。この患者は、非常にまじめに毎日医薬を摂取し、それとともに、低脂肪食を消費し、規則的に運動している。結果として、患者のトリグリセリド濃度は、４５０ｍｇ／ｄＬまで低下する。彼の痛風および胃炎の状態も、トリグリセリド濃度が下がり、低脂肪の食事をした結果、直接的に向上している。この患者は、最もよい結果を得るためには、本明細書で記載されている組成物の投薬量５０ｍｇを１日に２回続けるべきである。

【０５７５】

（実施例２１：ピロン類似化合物は、ヒトにおいて、ＬＤＬ濃度を下げ、ＨＤＬ濃度を上げる）

５５歳のアジア系女性は、更年期障害、高血圧、高脂質血症を患っている。この患者は、現時点で、更年期障害のためにＰｒａｍｐｒｏ^{TM}ホルモン補充療法を受けており、高血圧のためにアテノロール^{TM}を摂取しており、この時点では制御されている。この患者の脂質プロフィールから、ＬＤＬ値が１８０ｍｇ／ｄＬと高く（正常値は＜１３０）、ＨＤＬ濃度が２８ｍｇ／ｄＬと低く（正常値は＞４０）、トリグリセリド濃度は１７０ｍｇ／ｄＬで正常であり（正常値は＜１６０）、コレステロール濃度は２１０ｍｇ／ｄＬである（正常値は、＜または＝２００）ことが示される。この患者は薬を摂取するのが好きではないため、患者の主治医は、脂質低下剤を用いずに、脂質プロフィールをモニタリングするために６～１２ヶ月間待つことを了承し、ＬＤＬコレステロール濃度を下げるために、ホルモン補充療法と低脂肪の食事に頼っている。しかし、１年後、ＬＤＬおよびＨＤＬの濃度は、十分に減っていない。この患者の主治医は、本明細書に記載されている組成物を１日に用量１０ｍｇで６ヶ月間、投与を開始することを決めている。その後、ＬＤＬ濃度は１３０ｍｇ／ｄＬまで下がり、ＨＤＬ値は６０ｍｇ／ｄＬまで上がる。患者の脂質プロフィールが正常範囲まで向上しても、冠状血管にコレステロールプラークを生じさせるＬＤＬのさらなる蓄積を防ぎ、本明細書に記載されている組成物（例えば、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチンを１０ｍｇ含む錠剤）を毎日摂取し続けることが推奨される。また、この患者は、卒中および心疾患を予防するために、アスピリン８１ｍｇを毎日摂取することが推奨されている。

【０５７６】

（実施例２２：ピロン類似化合物を他の薬物と組み合わせると、糖尿病患者において心筋梗塞を予防する）

２型真性糖尿病を患う３４歳のヒスパニック系女性は、コレステロール濃度が高く、Ｌ

ＤＬ濃度も高い。事務所を訪問した際に、この患者は、うっ血性心不全を伴わない無症状の心臓発作を経験している。次いで、さらに心機能を評価するために患者を入院させ、次いで、３日後に退院している。この患者は、現時点で、Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ™ＸＬ　５ｍｇを毎日、Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ™　５００ｍｇを１日に２回（糖尿病薬）、Ｔｅｎｏｒｍｉｎ™　２５ｍｇ／日、Ｚｅｓｔｒｉｌ™　１０ｍｇ／日（胸痛、高血圧を防ぐため）、アスピリン　８１ｍｇ／日を摂取している。また、この患者は、将来２回目の心筋梗塞が起こらないようにするために、本明細書で記載されている組成物を、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチンの投薬量が１０ｍｇ～２０ｍｇになるように毎日摂取している。

【０５７７】

（実施例２３：ピロン類似化合物は、ヒトにおいて高コレステロール血症を処置する）

４２歳のアジア系男性は、高コレステロール血症の強力な家族歴をもっていた。高コレステロール血症は、理由はよくわからないが、コレステロールが肝臓から過剰に産生される状態である。さらに、高コレステロール血症は、心筋梗塞（ＭＩ）、糖尿病、肥満、および他の疾患の強いリスク因子である。患者は、過体重ではないが、非常にやせている。この患者は、コレステロール濃度が３００ｍｇ／ｄＬを超えていて非常に高く、トリグリセリド濃度は６００ｍｇ／ｄＬを超えている。この患者の食事は、非常に低脂肪で高タンパクの食べ物からなっており、アルコールは含まれない。この患者は、非常に活動的ではあるが、ストレスの少ないライフスタイルである。しかし、この患者は、コレステロール濃度およびトリグリセリド濃度を下げるために、医薬を摂取し続けなければならない。この患者が摂取する医薬は、本明細書に記載されている組成物を含んでいる。この患者は、一般的ではない家族性の高コレステロール血症の状態を制御するために、本明細書に記載されている組成物（例えば、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチン４０ｍｇを含む錠剤）を、一生涯にわたって毎日摂取し続けるように助言されている。

【０５７８】

（実施例２４：ピロン類似化合物は、ヒトにおいてトリグリセリド濃度を下げる）

２２歳の男性患者は、トリグリセリド濃度が２５０ｍｇ／ｄＬを示している。この患者は、ピロン類似化合物（例えば、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチン）を約２０ｍｇ～約１００ｍｇ含む経口錠剤を与えられている。この患者のトリグリセリド濃度は、錠剤を摂取して２４時間後に測定する。この測定は、初期濃度と比較して、トリグリセリドが約２０％～５０％減少したことを示している。

【０５７９】

（実施例２５：ピロン類似化合物は、ヒトにおいて血中グルコース濃度を下げる）

２型真性糖尿病を患っている４６歳のアフリカ系アメリカ人の女性は、血中グルコース濃度が２０ｍｍｏｌ／Ｌ（すなわち、約３６０ｍｇ／ｄＬ）であり、高血糖である。この患者は、本明細書に記載されている錠剤を、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチンの投薬遼１０ｍｇ～２０ｍｇで毎日１回摂取している。この患者の血中グルコース濃度は、錠剤を摂取して２４時間後に測定する。この測定は、患者の血中グルコース濃度が空腹時には６ｍｍｏｌ／Ｌ（すなわち、１０８ｍｇ／ｄＬ）に戻り、この値は、約８０～１２０ｍｇ／ｄＬまたは４～７ｍｍｏｌ／Ｌの通常範囲に入っていることを示している。

【０５８０】

（実施例２６：マカクザルにおける、ピロン類似化合物が血清グリセリドに及ぼす影響）

５匹の雄マカクザルを動物試験に使用する。５匹のサルのうち、３匹を１日投薬量１．２５ｍｇ／ｋｇ（経口）のリン酸化ケルセチンで２５日間処置する。リン酸化ケルセチンは、脂質トランスポーターアクチベーターである。残りの２匹は、コントロールとして用いるために、ビヒクルを用いて同様に処置する。血清サンプルを１日目、８日目、１５日目、２２日目、２５日目に集め、トリグリセリドを決定する。８日目、１５日目、２２日目、２５日目の血清サンプルについても、リン酸化ケルセチンの濃度を評価する。すべてのサルは、試験期間中ずっと健康のように見え、体重または食べ物の消費速度に変化はな

い。リン酸化ケルセチン処置を受けた３匹のサルはそれぞれ、血清トリグリセリドが顕著に低下していることが観察される（表３）。１日目（ベースライン）と比較すると、リン酸化ケルセチンで処置した３匹のサルについて、平均低下率は５８％、５５％、５１％であり、一方、２匹のコントロールサルは、平均増加率が９１％および８０％である。トリグリセリド低下効果および相対的に高い血中リン酸化ケルセチン濃度（表４）は、リン酸化ケルセチンを経口で与えた場合、サルに十分に吸収されていることを示す。示されているデータから、サルにおいて、なんら目立つ異常な徴候を引き起こさず、１日投薬量１．２５ｍｇ／ｋｇで、リン酸化ケルセチンが血清トリグリセリドを低下させると結論づける。

【０５８１】

【表３】

表3

胃挿管によってリン酸化ケルセチンで処置した雄マカクザルの血清トリグリセリド(mg/dl)

リン酸化ケルセチン	動物番号	1日目	8日目	15日目	22日目	25日目
0.0 mg/0.4 mL/kg	1	43.2	82.2	94.7	85.0	82.3
	2	41.7	53.6	78.9	83.4	75.1
	平均	42.5	67.9	86.8	84.2	78.7
1.0 mg/0.4 mL/kg	3	47.9	22.1	19.3	25.2	19.8
	4	51.5	24.6	33.1	22.4	23.2
	5	58.5	29.2	36.7	31.9	28.3
	平均	52.6	25.3	29.7	26.5	23.8

【０５８２】

【表４】

表4

胃挿管によってリン酸化ケルセチンで処置した雄マカクザルの血清リン酸化ケルセチン濃度(ng/mL)

リン酸化ケルセチン	動物番号	8日目	15日目	22日目	25日目
0.0 mg/0.4 mL/kg	1	BLQ	0.635	0.247	1.21
	2	0.584	1.2	0.137	1.29
1.0 mg/0.4 mL/kg	3	>200	1308	498	>2900
	4	397	160	782	437
	5	>150	>180	>120	>2000

【０５８３】

（実施例２７：雄ＳＪＬマウスにおいて、ピロン類似化合物が、血清トリグリセリドおよび肝臓からのトリグリセリド出力量に及ぼす影響）

雄ＳＪＬマウスに、経口で４日間連続してビヒクル、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化フィセチンを投与する。試験化合物をトウモロコシ油に溶解し、投薬量／容積　２０ｍｇ／５ｍＬ／ｋｇで与える。３日目に、午前７時に集めたサンプルから、血清トリグリセリド（ＳＴＧ）を決定する。４日目に、午前８時から、投薬後に動物に餌を与えない。空腹状態で６時間経過した後、静脈からＷＲ－１３３９を１００ｍｇ／５ｍｌ／ｋｇで注射する前に、血液サンプルを集める。ＷＲ－１３３９を注射してから１時間後および２時間後に、さらに血清サンプルを集める。ＷＲ－１３３９（Ｔｒｉｔｏｎ　ＷＲ　１３３９または４－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フェノールとしても知られる）は、リポタンパク質リパーゼを不活性化し、血中からトリグリセリドが除去されるのを防ぐ洗浄剤である。絶食させた動物において、ＷＲ－１３３９投与を投与した後のＳＴＧ増加量を測定することによって、空腹時の肝臓からのトリグリセリド（ＨＴＧ）出力量を概

算することができる。結果を表５に列挙している。

【０５８４】

リン酸化ケルセチンは、非空腹時のＳＴＧを下げる（３日目、午前８時）が、空腹時のＳＴＧを下げない（４日目、午後２時）。リン酸化ケルセチンを用いると、ＷＲ－１３３９を注射した後に、ＨＴＧ出力量の減少が観察されている。これらの結果は、リン酸化フィセチンを経口で用いた場合には観察されない。

【０５８５】

また、この結果は、雄ＳＪＬマウスが、血清トリグリセリドに対するレチノイドの影響をｉｎ　ｖｉｖｏでスクリーニングするのに適したモデルであることを示している。この効果は、投薬から２日後に検出することができた。

【０５８６】

２０ｍｇ／ｋｇではリン酸化フィセチンの効果がないことから、同じマウス群で用量を１００ｍｇ／ｋｇまで増やす。投薬の３日前に、ＳＴＧを決定する（３日目、午前８時）。この場合にも、ＳＴＧの低下は観察されていない（表５）。リン酸化フィセチンが生体利用可能であることを確かにするために、リン酸化フィセチンをＤＭＳＯに溶解し、３日目の午後４時に１回、４日目の午前８時に１回、１００ｍｇ／ｋｇ／注射の投薬量で腹腔内注射によって与える。ＷＲ－１３３９の投与および４日目の血液採取は、上に記載したのと同様に行う。結果（表６）は、１００ｍｇ／ｋｇを１回腹腔内投薬（４日目、午前８時）してから１６時間後に、ＳＴＧが明らかに低下していることを示している。リン酸化ケルセチンと同様に、この効果は、空腹時には消えている（４日目、午後２時）。リン酸化フィセチンを腹腔内注射した場合にも、ＨＴＧの出力量は低下している。リン酸化フィセチンは、マウスに経口で与えた場合には、生体利用可能ではないようである。

【０５８７】

任意の理論または任意の操作機構に実施形態を限定することを望むものではないが、ピロン類似化合物は、適切な投与経路によって生体利用可能にした場合には、マウスにおいて血清トリグリセリドを下げることが可能であると考えられる。さらに、ピロン類似化合物がトリグリセリド量を下げることは、少なくとも部分的には、ＨＴＧ出力量の低下によるものであろう。

【０５８８】

【表５】

表５　強制経口投与によって、リン酸化ケルセチンおよびリン酸化フィセチンで処置したマウスにおける血清トリグリセリド

		３日目	WR-1339から４日目		
群/処置	動物番号	午前８時	０時間（午後２時）	１時間（午後３時）	２時間（午後４時）
１（雄）	1	111.8	81.3	431.2	763.1
ビヒクル（トウモロコシ油）	2	199.7	95.4	432.4	956.2
100 mg/kg チロキサポールIV	3	154.4	75.3	468	890.3
	4	104.4	85.7	287.1	497
	5	127.4	77.6	307.8	579
	6	133.4	73.4	226.4	391.8
	7	90.8	72.7	245.2	498.3
	8	111.8	85	289.7	523.5
	9	70.6	35.9	277.5	531.2
	10	99.6	79.9	333	679.8
グループ１　平均		***120.4***	***76.2***	***329.8***	***631.0***
グループ１　SD		***36.3***	***15.7***	***84.6***	***185.5***
２（雄）	11	128.7	63.1	360.1	726.9
20 mg/kg リン酸化フィセチン	12				
100 mg/kg チロキサポールIV	13	124	91.7	380.1	723.7
	14	150.3	43	464.1	770.2
	15	110.5	72.1	241.9	590
	16	118.6	90.8	331.7	575.2
	17	124.7	76	329.8	700.4
	18	112.5	68.2	262.6	462.8
	19	106.4	73.4	311	659.1
	20	131.4	73.4	326.5	612.6
グループ２　平均		***123.0***	***72.4***	***334.2***	***646.8***
グループ２　SD		***13.3***	***14.6***	***65.1***	***96.2***
３（雄）	21	71.2	76.6	216.8	328.5
20 mg/kg リン酸化ケルセチン	22	105.7	76		
100 mg/kg チロキサポールIV	23	67.9	57.3	307.2	548
	24	113.2	74.7	294.9	562.9
	25	134.8	80.5	311.7	577.1
	26	76.6	71.5	238.7	493.8
	27	63.1	73.4	303.9	508
	28	84.1	61.1	260	550
	29	95.6	67.6	252.3	542.9
	30	115.2	76	210.9	259.1
グループ３　平均		***92.7***	***71.5***	***266.3***	***485.6***
グループ３　SD		***24.0***	***7.4***	***39.5***	***113.0***

【０５８９】

【表６】

表6 強制経口投与（1日目～3日目）および皮下注射（3日目～4日目）によって、リン酸化フィセチンで処置したマウスにおける血清トリグリセリド

		3日目	4日目	WR-1339から4日目		
群/処置	I.D.	0時間	0時間（午後8時）	0時間（午後2時）	1時間（午後3時）	2時間（午後4時）
1	1	167	121	58	527	857
ビヒクル	2	91	112	45	403	695
	3	95	140	50	279	544
	4	67	51	45	222	415
	5	127	160	58	354	585
グループ1 平均		***109***	***117***	***51***	***357***	***619***
グループ1 SD		***39***	***41***	***7***	***118***	***166***
2	6	81	58	42	220	285
リン酸化フィセチン	7	104	79	36	195	272
1日目～3日目、100mg/kg 経口	8	103	51	42	248	396
3日目～4日目、100mg/kg 腹腔内	9	139	114	73	345	531
	10	107	50	59	126	200
	11	171	125	50	197	387
グループ2 平均		***118***	***79***	***50***	***222***	***345***
グループ2 SD		***32***	***33***	***14***	***72***	***118***

【０５９０】

（実施例２８：ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１は、糖尿病ラットモデルにおいて、２型糖尿病の発症および付随する合併症から保護する）

動物：７週齢の雄Ｚｕｃｋｅｒ Ｄｉａｂｅｔｉｃ Ｆａｔｔｙ（ＺＤＦ）ラットを用いる。ＺＤＦラットは、遺伝性の肥満遺伝子の変異によって引き起こされる耐糖能異常に基づき、インスリン抵抗性を生じている２型糖尿病のモデルである。７～１０週齢の雄ＺＤＦラットは、血中インスリン濃度が高く、膵臓のβ細胞が、グルコースに応答するのを止めているので、Ｐｕｒｉｎａ ５００８餌を供給すると、実質的に低下する。１２週齢までに、Ｐｕｒｉｎａ ５００８餌からなる食事を与えられた雄のＺＤＦラットは、完全に糖尿病になっている。

【０５９１】

動物を世話し、住まわせるための一般的な手順は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＮＲＣ）Ｇｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ（１９９６）、および９ ＣＦＲ Ｐａｒｔ ３、１９９１に組み込まれているＡｎｉｍａｌ Ｗｅｌｆａｒｅ Ｓｔａｎｄａｒｄｓにしたがう。

【０５９２】

実験の設計：この試験は、６週間の試験である。４８匹の７週齢のＺＤＦラットを選び、６処理系統に分ける（８ラット／系統）。ラットにＰｕｒｉｎａ ５００８を与え、糖尿病の発症を誘発する。この動物を、以下の化合物を用い、腹腔内（ｉ．ｐ．）から毎日処置する：

【０５９３】

【数２】

群	処置（腹腔内）
1	重炭酸塩ビヒクル
2	Captisol®ビヒクル
3	ロシグリタゾン 6 mg/kg
4	[LIM-0705] 114 mg/kg
5	[LIM-0705] 11.4 mg/kg
6	[LIM-0741] 85 mg/kg

【０５９４】

ラットから、１日目、４日目、７日目、１１日目、１４日目、２１日目、２８日目、３５日目、４２日目に血液を集め、コレステロール、血清グルコース、インスリン、トリグリセリドの濃度についてアッセイする。また、体重も同じ日に測定する。６週間の試験終了時に動物を殺し、肝臓および腎臓の重さ、毒性分析のために、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の濃度、腸間膜および精巣上体の脂肪重量、グルカゴン、糖化ヘモグロビン（％ＨｂＡ１ｃ）およびアディポネクチンの濃度を得る。

【０５９５】

結果：

体重：抗糖尿病薬であるロシグリタゾン６ｍｇ／ｋｇ／日で処置すると、ビヒクルコントロールおよびピロン類似化合物で処置した群と比べて、体重が顕著に増加する。６週間の試験期間終了時に、ロシグリタゾンで処置したＺＤＦラットは、体重（ｍａｓｓ）が５５０グラムを超えており、一方、ビヒクル、［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］で処置した群は、体重が４００グラムである。図１を参照。ロシグリタゾンによる体重増加は、腸間膜および精巣上体の脂肪が増えたことが直接の原因であると思われる。図２４は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、２週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおいて、体重増加にほとんど影響を及ぼさないことを示す。

【０５９６】

血清グルコース濃度：血清グルコース濃度は、高用量の［ＬＩＭ－０７０５］（１１４ｍｇ／ｋｇ）および［ＬＩＭ－０７４１］（８５ｍｇ／ｋｇ）での処置によって、ロシグリタゾンで処置した場合と同様に、グルコース濃度が一定に維持され、一方、ビヒクルおよび低用量の［ＬＩＭ－０７０５］（１１．４ｍｇ／ｋｇ）での処置によって、毎日処置した６週間にわたって、血中グルコース濃度が上がっていることを示している。これらの安定なグルコース濃度は、［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］で処置すると、グルコース取り込みに対する膵臓β細胞の反応が維持されることを示している。図２および図３を参照。図２６は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５（高用量）およびＬＩＭ－０７４１が、２週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットのグルコース濃度に影響を及ぼしていることを示す。

【０５９７】

これらの結果は、糖化ヘモグロビン値（％ＨｂＡ１ｃ）の測定とも相関関係にある。図４を参照。

【０５９８】

インスリン濃度：高用量の［ＬＩＭ－０７０５］（１１４ｍｇ／ｋｇ）および［ＬＩＭ－０７４１］での処置によって、ビヒクルコントロール、低用量の［ＬＩＭ－０７０５］（１１．４ｍｇ／ｋｇ）、ロシグリタゾンでの処置よりもインスリン濃度が低下しており、このことは、［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］での処置によって、糖尿病の疾患進行中にインスリンを分泌するβ細胞の機能が維持されることを示唆している

。図５を参照。
【０５９９】
コレステロール濃度：コレステロール濃度は、高用量の［ＬＩＭ－０７０５］（１１４ｍｇ／ｋｇ）および［ＬＩＭ－０７４１］での処置によって、ベースラインとなるビヒクルコントロールおよびロシグリタゾンで処置した場合と比べ、コレステロール濃度が下がっていることを示している。図６を参照。図７は、コントロール、ロシグリタゾン、ＬＩＭ－０７０５またはＬＩＭ－０７４１で処置した動物における、処置１日目、７日目、１４日目のコレステロール濃度を示す。図２５は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７０５およびＬＩＭ－０７４１が、２週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおいてコレステロール濃度に及ぼす影響を示す。
【０６００】
トリグリセリド：抗糖尿病薬であるロシグリタゾン　６ｍｇ／ｋｇ／日で処置すると、ビヒクルコントロールおよびピロン類似化合物である［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］で処置した場合と比べ、トリグリセリド（ｍｇ／ｄＬ）が顕著に低下する。図８を参照。図９は、処置１日目、７日目、１４日目のトリグリセリド濃度を示す。
【０６０１】
アディポネクチン：抗糖尿病薬であるロシグリタゾン　６ｍｇ／ｋｇ／日で処置すると、ビヒクルコントロールおよびピロン類似化合物である［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］で処置した場合と比べ、アディポネクチン（μｇ／ｍＬ）が顕著に増加する。図１０を参照。
【０６０２】
グルカゴン：抗糖尿病薬であるロシグリタゾン　６ｍｇ／ｋｇ／日で処置すると、低用量および高用量のＬＩＭ－０７０５と同様の効果を生じ、一方、ＬＩＭ－０７４１で処置すると、Ｃａｐｔｉｓｏｌ（登録商標）を含むビヒクルコントロールと似た効果を生じる。図１１を参照。
【０６０３】
ＡＳＴ濃度およびＡＬＴ濃度：ＡＳＴ濃度にも違いはみられない（図１２を参照）が、ＡＬＴ濃度は、処置に［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］を用いた場合、ビヒクルコントロールよりも低下する（図１３を参照）。これらの結果は、［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］が、肝臓および腎臓の損傷および毒性にはほとんど効果をもたないことを示す。
【０６０４】
肝臓および腎臓の重量：ピロン類似化合物、［ＬＩＭ－０７０５］および［ＬＩＭ－０７４１］、ロシグリタゾンまたはビヒクルのいずれかで処置すると、６週間終了時に、肝臓および腎臓の重量はほぼ同じである（それぞれ、図１４および図１５を参照）。
【０６０５】
（実施例２９：ＬＩＭ－０７４２は、は、糖尿病ラットモデルにおいて、２型糖尿病の発症および付随する合併症から保護する）
動物：７週齢の雄Ｚｕｃｋｅｒ　Ｄｉａｂｅｔｉｃ　Ｆａｔｔｙ（ＺＤＦ）ラットを用いる。ＺＤＦラットは、遺伝性の肥満遺伝子の変異によって引き起こされる耐糖能異常に基づき、インスリン抵抗性を生じている２型糖尿病のモデルである。７～１０週齢の雄ＺＤＦラットは、血中インスリン濃度が高く、膵臓のβ細胞が、グルコースに応答するのを止めているので、Ｐｕｒｉｎａ　５００８餌を供給すると、実質的に低下する。１２週齢までに、Ｐｕｒｉｎａ　５００８餌からなる食事を与えられた雄のＺＤＦラットは、完全に糖尿病になっている。
【０６０６】
動物を世話し、住まわせるための一般的な手順は、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＮＲＣ）Ｇｕｉｄｅ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｃａｒｅ　ａｎｄ　Ｕｓｅ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌｓ（１９９６）、および９ ＣＦＲ Ｐａｒｔ　３、１９９１に組み込まれているＡｎｉｍａｌ　Ｗｅｌｆａｒｅ　Ｓｔａｎｄａｒ

ｄｓにしたがう。
【０６０７】
実験の設計：この試験は、６週間の試験である。４８匹の７週齢のＺＤＦラットを選び、６処理系統に分ける（８ラット／系統）。ラットにＰｕｒｉｎａ　５００８を与え、糖尿病の発症を誘発する。この動物を、以下の化合物を用いて毎日処置する。
【０６０８】
【数３】

群	処置
1	水ビヒクル (IP)
2	ロシグリタゾン 6 mg/kg (PO)
3	アトルバスタチン 10 mg/kg (PO)
4	LIM-0742 100 mg/kg

【０６０９】
ラットから、１日目、４日目、７日目、１１日目、１４日目、２１日目、２８日目、３５日目、４２日目に血液を集め、コレステロール、血清グルコース、インスリン、トリグリセリドの濃度についてアッセイする。また、体重も同じ日に測定する。６週間の試験終了時に動物を殺し、肝臓および腎臓の重さ、毒性分析のために、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）の濃度、腸間膜および精巣上体の脂肪重量、グルカゴン、糖化ヘモグロビン（％ＨｂＡ１ｃ）およびアディポネクチンの濃度を得る。
【０６１０】
結果：
体重：抗糖尿病薬であるロシグリタゾン６ｍｇ／ｋｇ／日で処置すると、ビヒクルコントロールおよびピロン類似化合物で処置した群と比べて、体重が顕著に増加する。図２０は、ピロン類似化合物であるＬＩＭ－０７４２が、ＺＤＦラットの体重増加にほとんど影響を及ぼさないことを示している。ロシグリタゾンで処置した動物は、コントロール、ＬＩＭ－０７４２およびアトルバスタチンで処置した動物と比較して体重が増えている。ロシグリタゾンによる体重増加は、腸間膜および精巣上体の脂肪が増えたことが直接の原因であると思われる。
【０６１１】
血清グルコース濃度：図１７は、ピロン類似化合物ＬＩＭ－０７４２が、６週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおいてグルコース濃度に及ぼす影響を示す。ロシグリタゾンで処置した動物は、最適なグルコースコントロールを示す。ＬＩＭ－０７４２で処置した動物は、ビヒクルコントロールよりも優れたグルコース制御を示す。
【０６１２】
図２１は、ピロン類似化合物であるＬＩＭ　０７４２が、絶食させた更年期ＺＤＦラットにおいて、糖負荷（２ｍｇ／ｋｇ）後の高血糖から保護することを示す。グルコース濃度は、ＬＩＭ－０７４２で処置した動物では、ロシグリタゾンで処置した動物で観察される濃度上昇と比較して、生理学的範囲にとどまっている。
【０６１３】
インスリン濃度：図１８は、ピロン類似化合物であるＬＩＭ０７４２が、６週間にわたって毎日処置したＺＤＦラットにおいて、インスリン濃度を上げることを示す。ロシグリタゾンで処置した動物は、インスリン感受性である。ＬＩＭ－０７４２で処置した動物は、試験期間中、インスリン出力量を維持している。
【０６１４】
図２２は、ピロン類似化合物であるＬＩＭ　０７４２が、絶食させた更年期ＺＤＦラットにおいて、糖負荷（２ｍｇ／ｋｇ）後のインスリン反応を発生させることを示す。ロシ

グリタゾンで処置した動物は、糖負荷に対処するのに十分なインスリン出力量を維持することができない。ＬＩＭ－０７４２で処置した動物群は、有効なインスリン反応を維持している。

【０６１５】

コレステロール濃度：図２３は、ロシグリタゾンで処置した動物およびＬＩＭ－０７４２で処置した動物が、ビヒクルコントロールと比較して、総コレステロールの低下に関して同様の利益を有することを示す。

【０６１６】

トリグリセリド：図１９は、ピロン類似化合物が、更年期ＺＤＦラットにおいて、血中トリグリセリド濃度に及ぼす影響を示す。ロシグリタゾンで処置した動物およびＬＩＭ－０７４２で処置した動物は、トリグリセリドの低下に対し、同様の利益を与える。

【０６１７】

本発明の好ましい実施形態が、本明細書で示され、記載されているが、このような実施形態が単なる一例として与えられていることが当業者には明らかであろう。多くの改変例、変形例、置き換え例は、本発明から逸脱することなく、当業者によって行われるであろう。本明細書で上に与えられている例は、実例であり、制限するものではないと考えられ、本明細書に記載されている詳細に限定されないことを理解すべきであり、本明細書で記載される本発明の実施形態に対する種々の変更を、本発明を実施する際に利用してもよい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を規定しており、これらの特許請求の範囲に含まれる方法および構造、およびそれらの等価物が本発明の範囲に含まれることを意図している。

【図１】

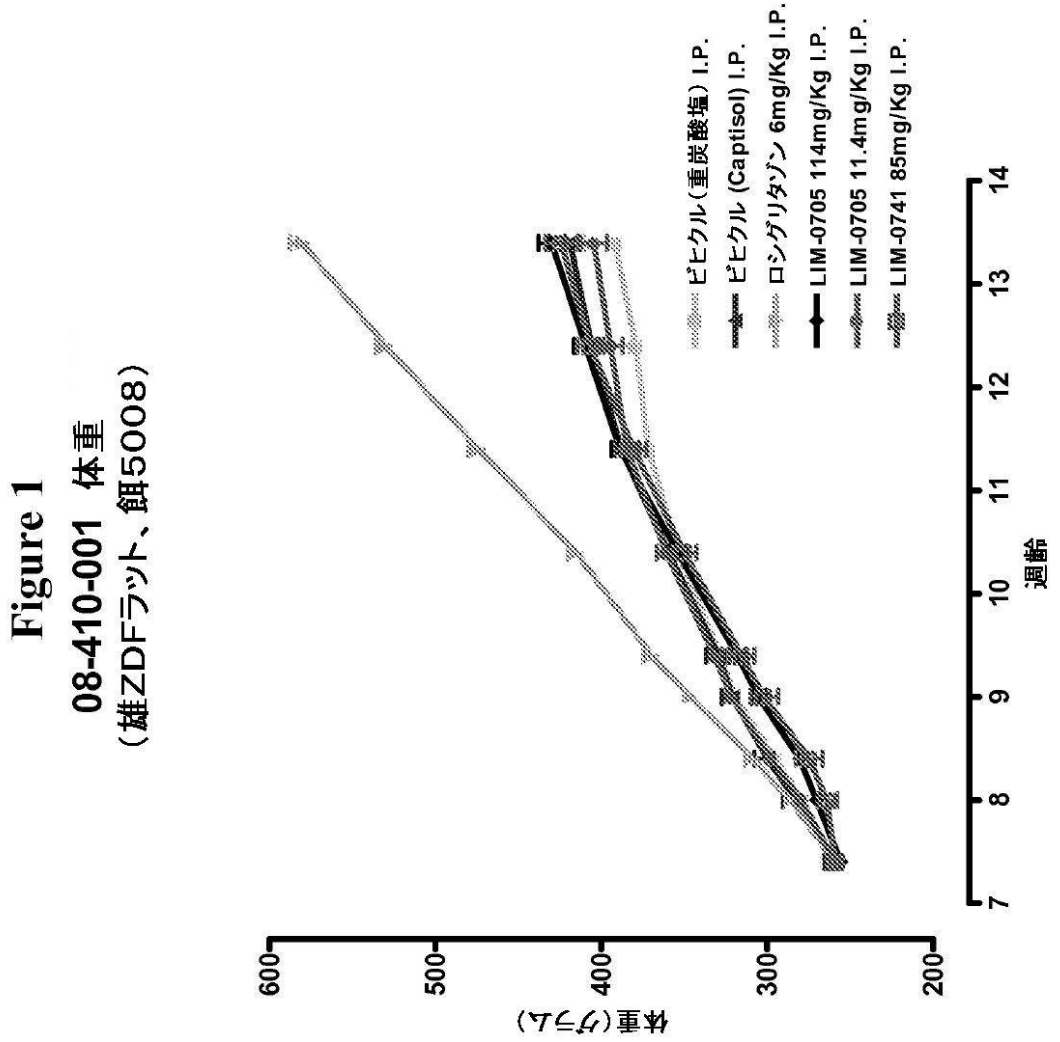
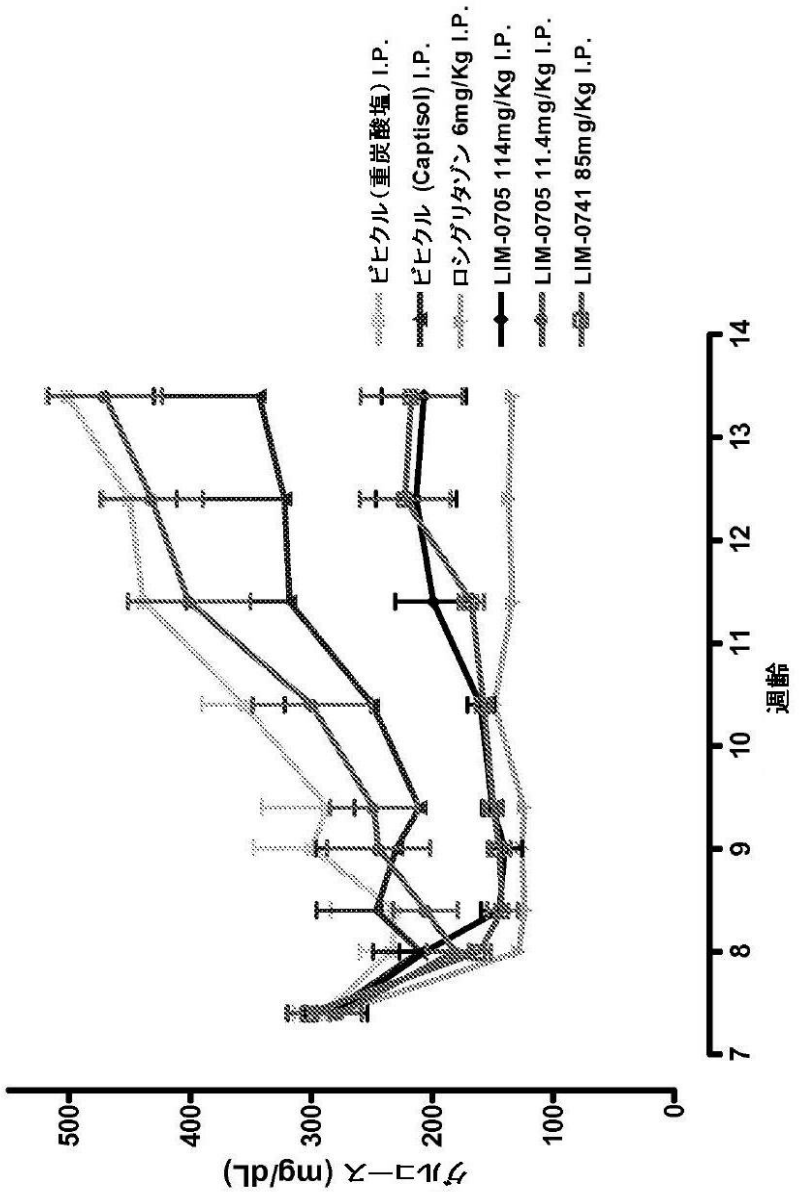


Figure 1
08-410-001 体重
（雄ZDFラット、餌5008）
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
体重（グラム）
200
300
400
500
600
週齢
7
8
9
10
11
12
13
14

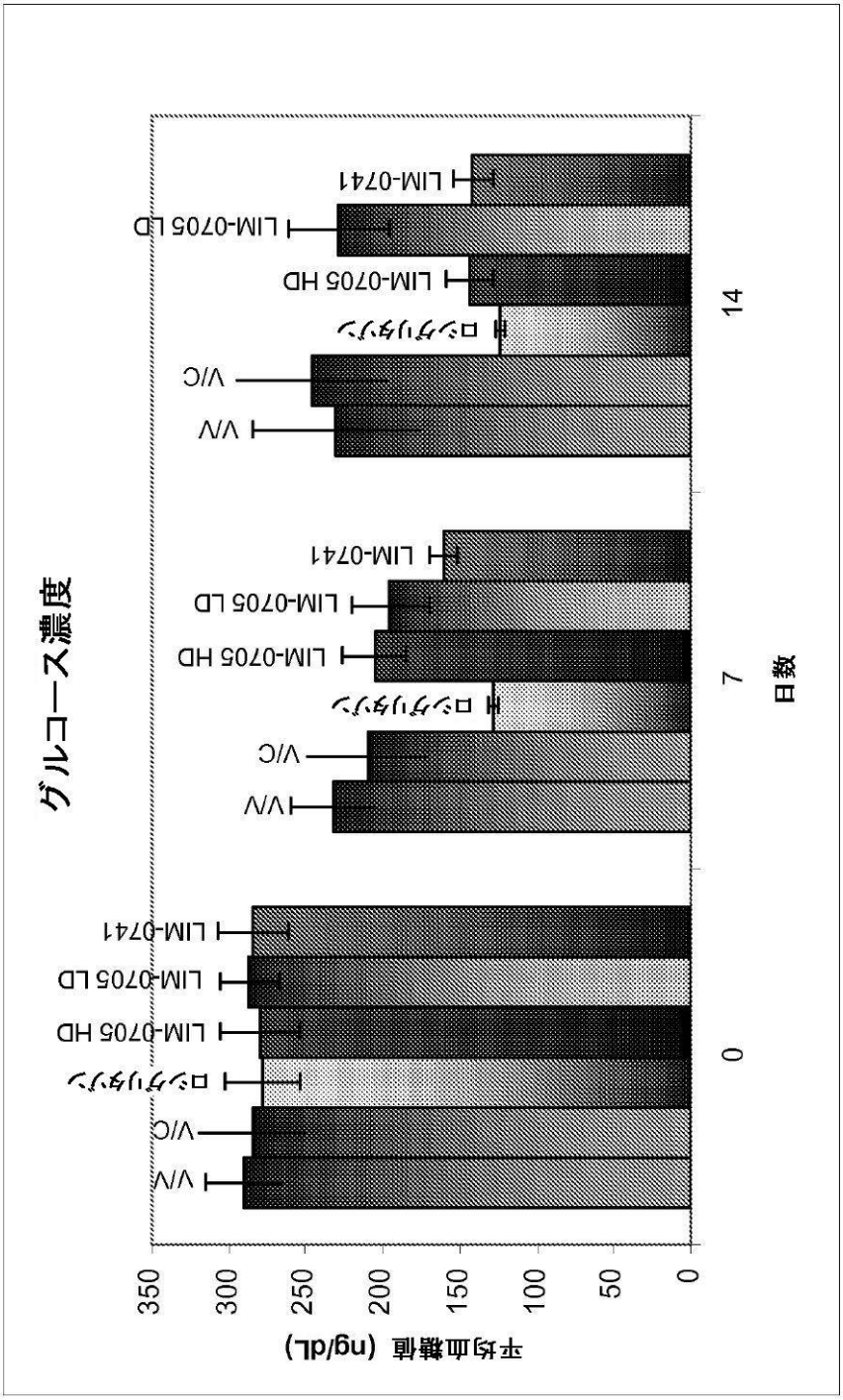
【図２】

Figure 2
08-410-001 グルコース
（雄ZDFラット、餌5008）



【図３】

Figure 3


グルコース濃度
平均血糖値 (ng/dL)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
7
14
日数
V/V
V/C
ロシグリタゾン
LIM-0705 HD
LIM-0705 LD
LIM-0741

【図４】

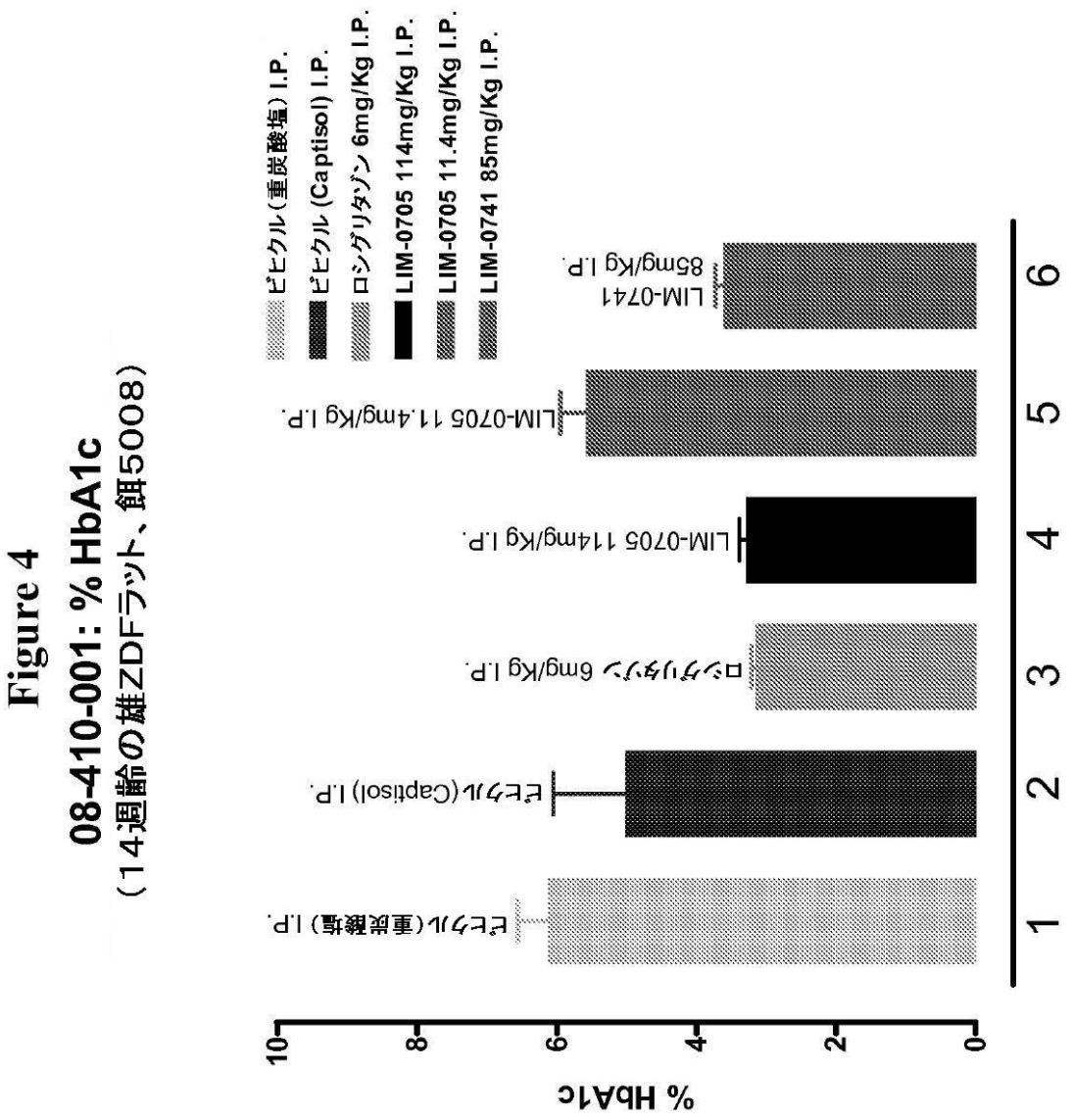
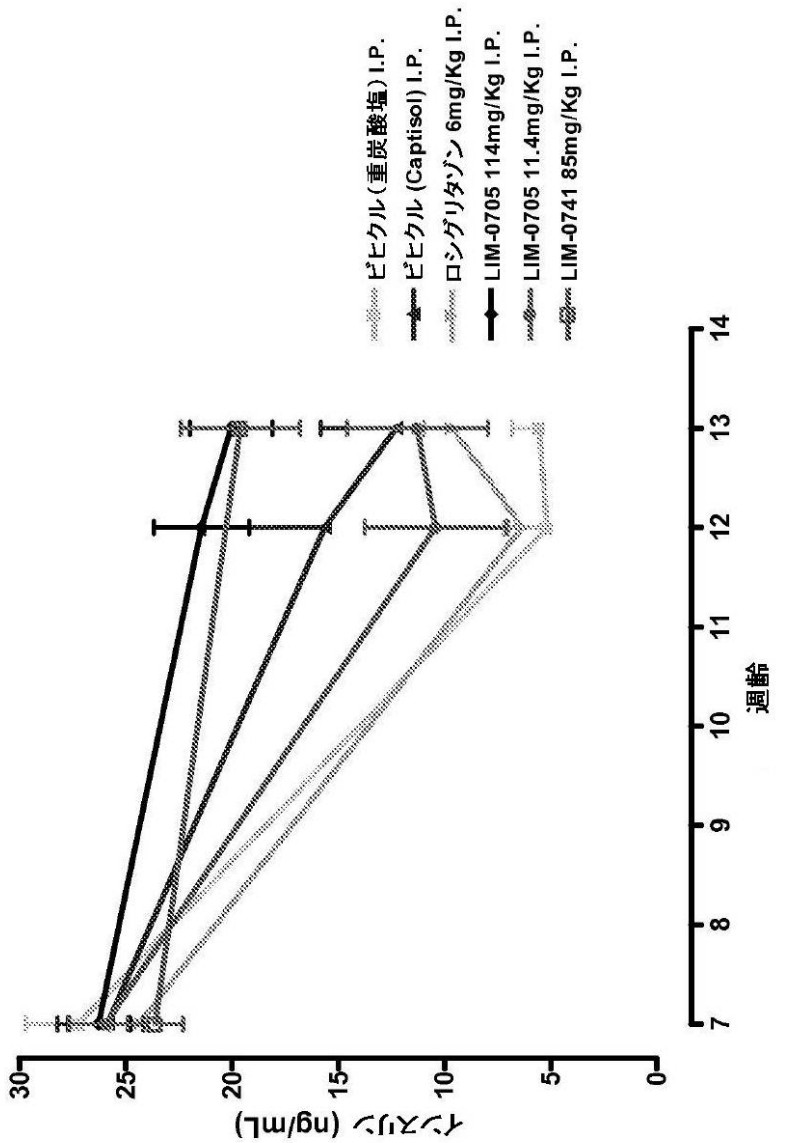


Figure 4
08-410-001: % HbA1c
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
% HbA1c
0
2
4
6
8
10
1
2
3
4
5
6
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
ビヒクル(Captisol) I.P.
ビヒクル(重炭酸塩) I.P.

【図５】

Figure 5

08-410-001 インスリン
（雄ZDFラット、餌5008）



【図６】

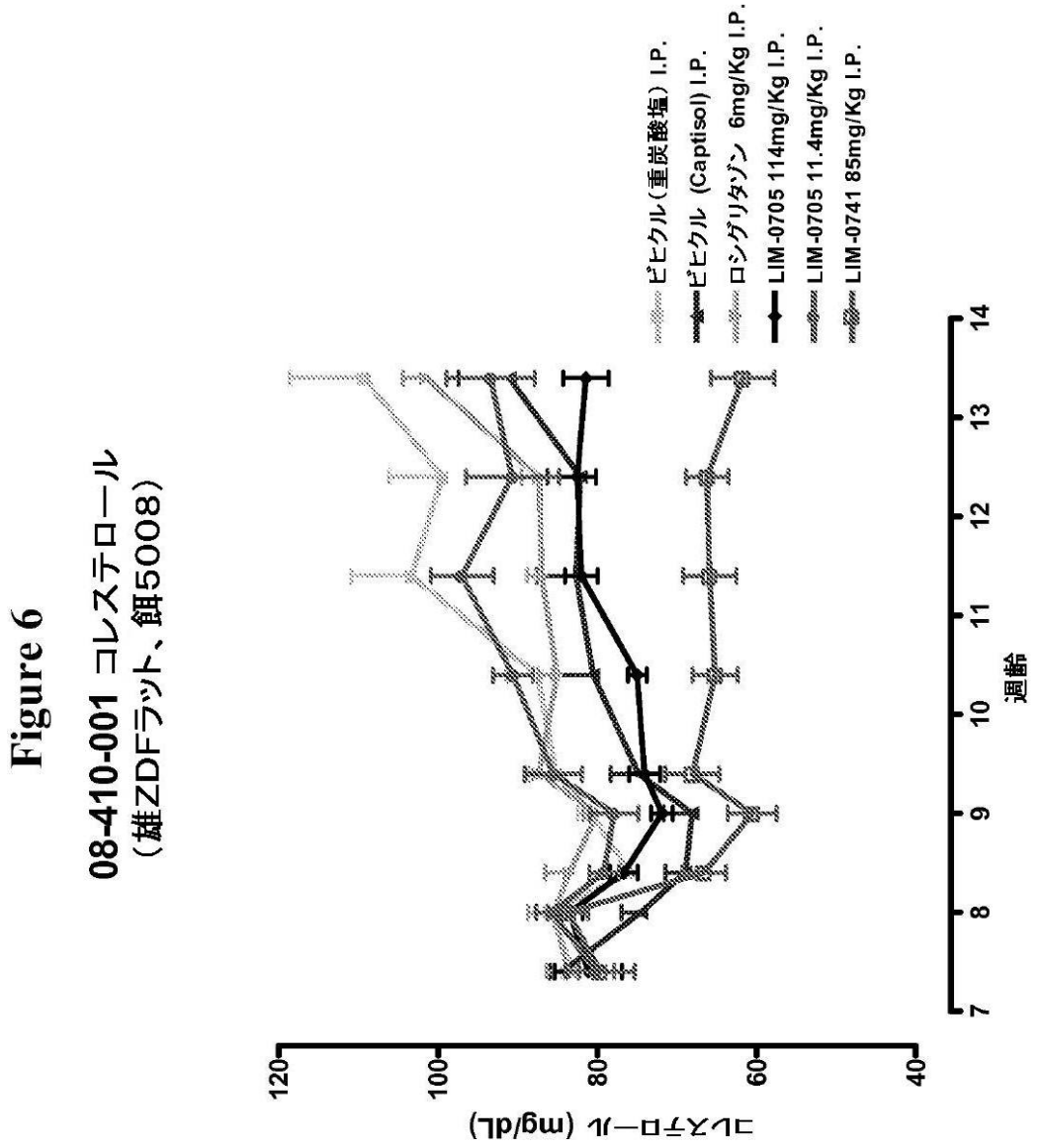
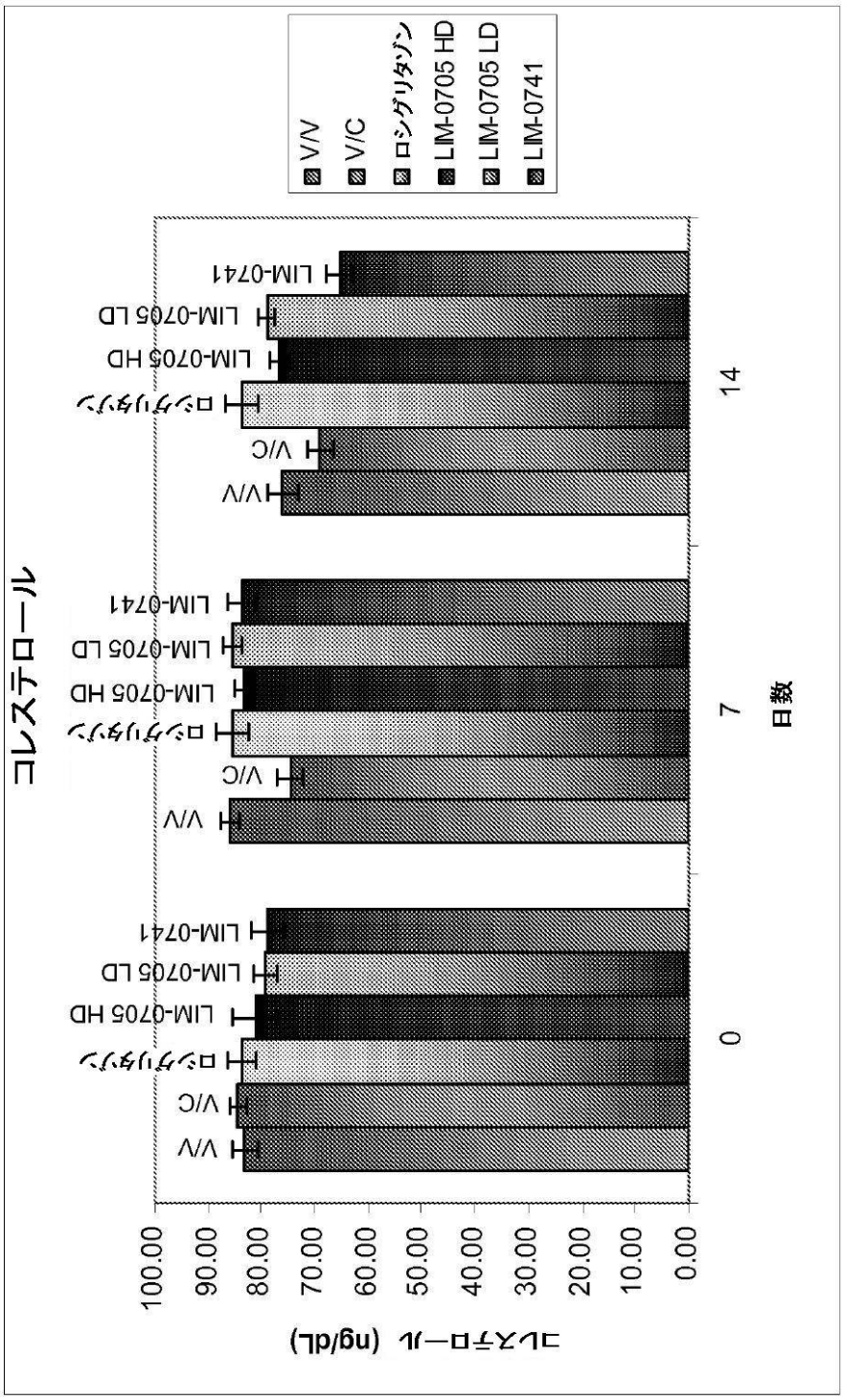


Figure 6
08-410-001 コレステロール
（雄ZDFラット、餌5008）
ピヒクル（重炭酸塩）I.P.
ピヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
コレステロール (mg/dL)
120
100
80
60
40
7
8
9
10
11
12
13
14
週齢

【図７】

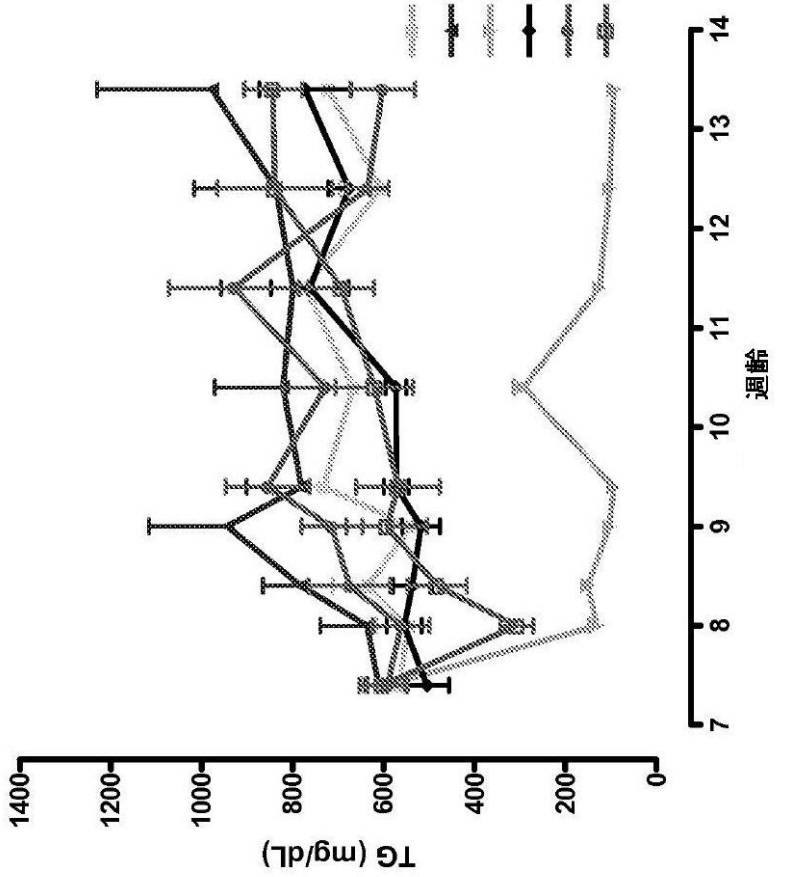
Figure 7


コレステロール
コレステロール (ng/dL)
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
7
14
日数
V/V
V/C
ロシグリタゾン
LIM-0705 HD
LIM-0705 LD
LIM-0741

【図８】

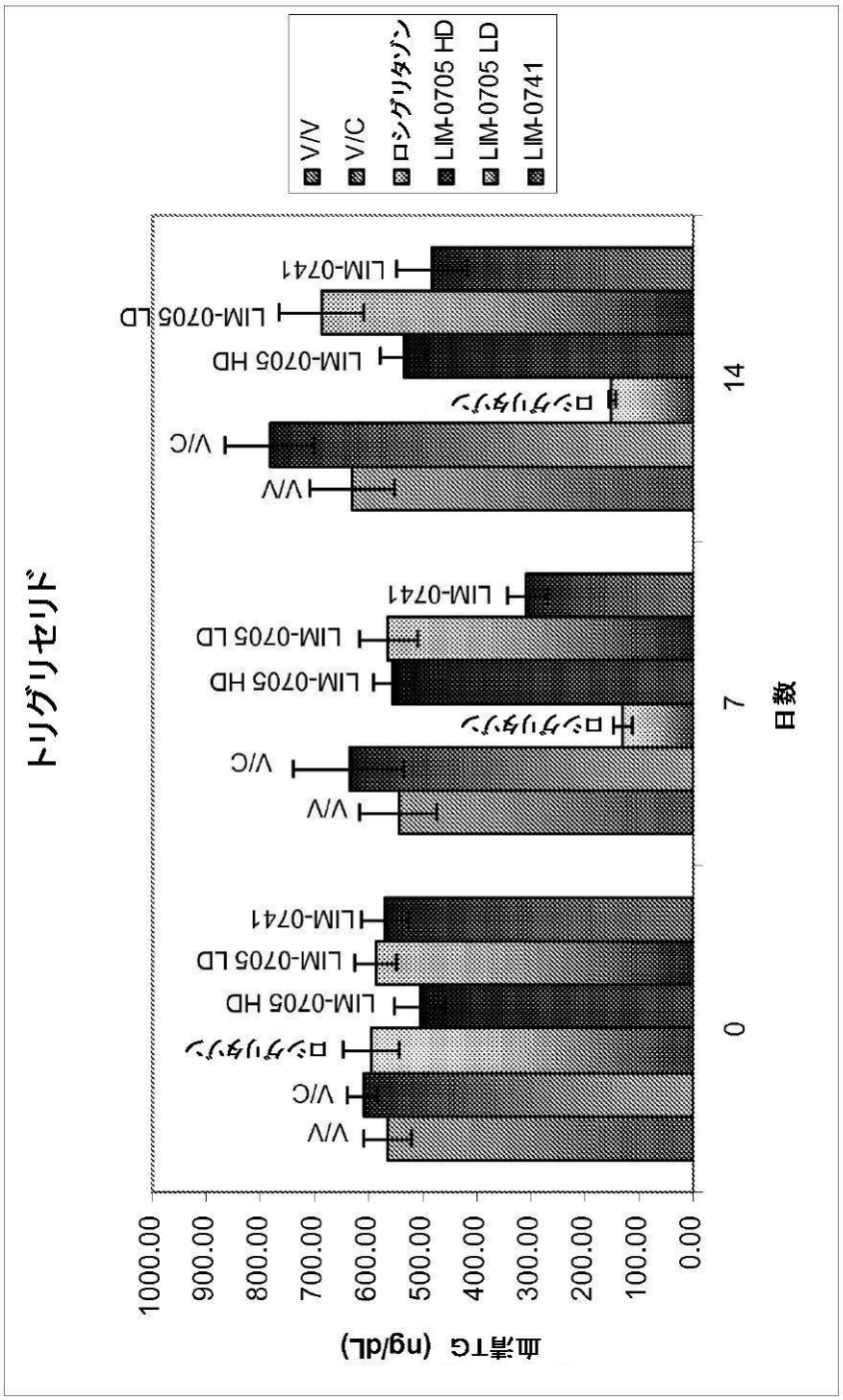
Figure 8

08-410-001 トリグリセリド
（雄ZDFラット、餌5008）



【図９】

Figure 9


トリグリセリド
血清TG (ng/dL)
1000.00
900.00
800.00
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
V/V
V/C
ロシグリタゾン
LIM-0705 HD
LIM-0705 LD
LIM-0741
0
7
14
日数

【図１０】

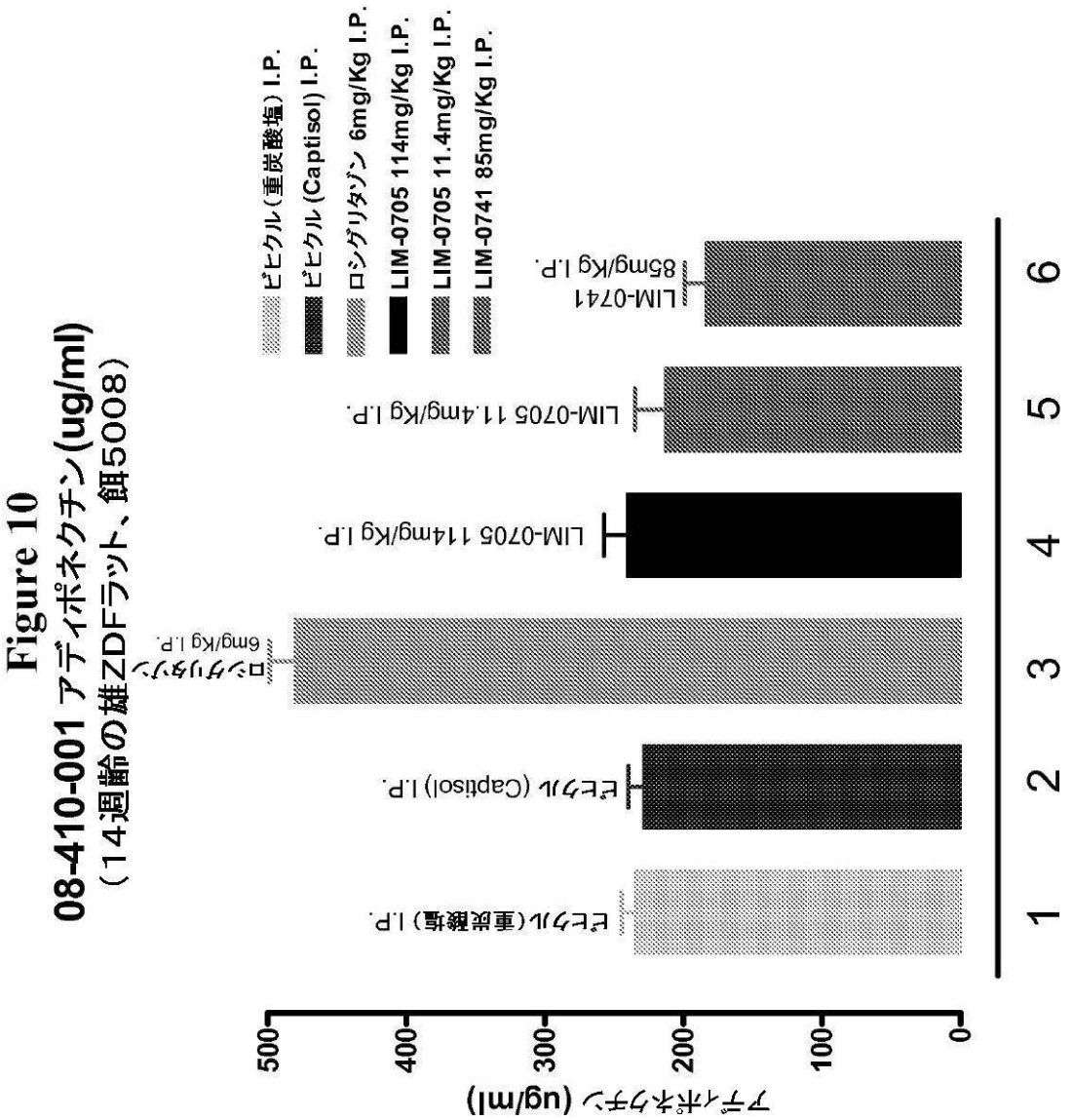


Figure 10
08-410-001 アディポネクチン(ug/ml)
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
ピヒクル（重炭酸塩）I.P.
ピヒクル(Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
アディポネクチン (ug/ml)
0
100
200
300
400
500
1
2
3
4
5
6
ピヒクル（重炭酸塩）I.P.
ピヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.

【図１１】

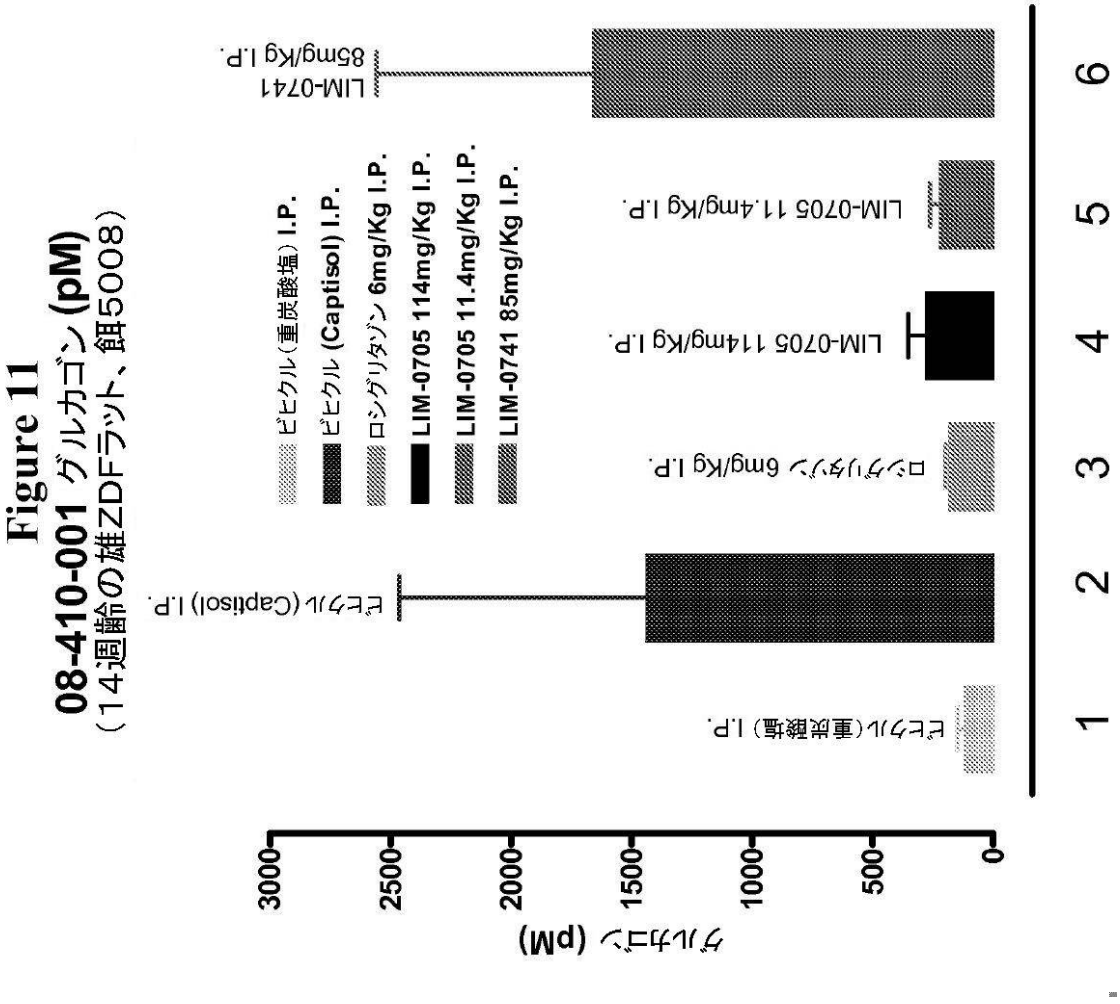


Figure 11
08-410-001 グルカゴン (pM)
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
グルカゴン (pM)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
6
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.

【図１２】

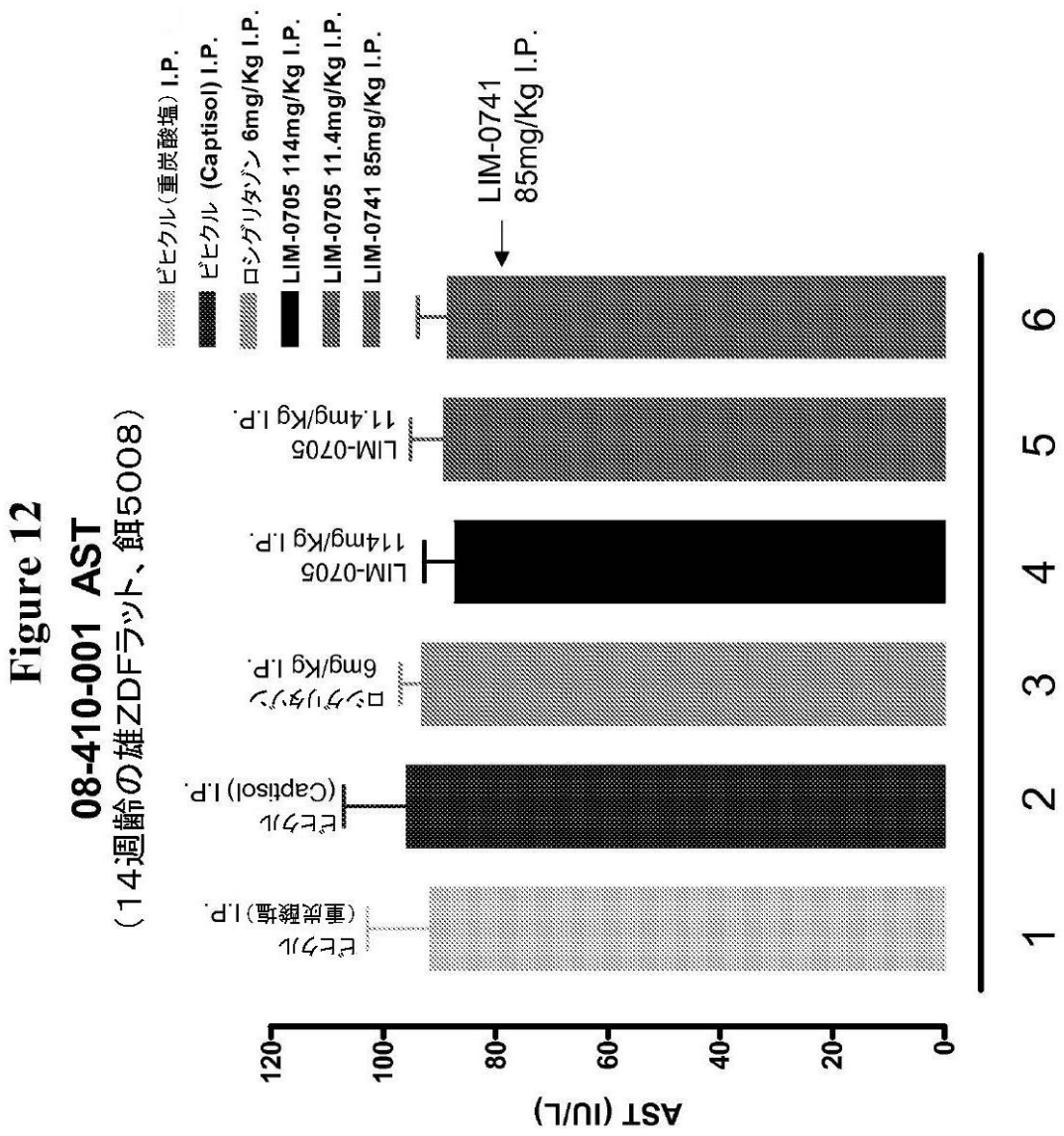
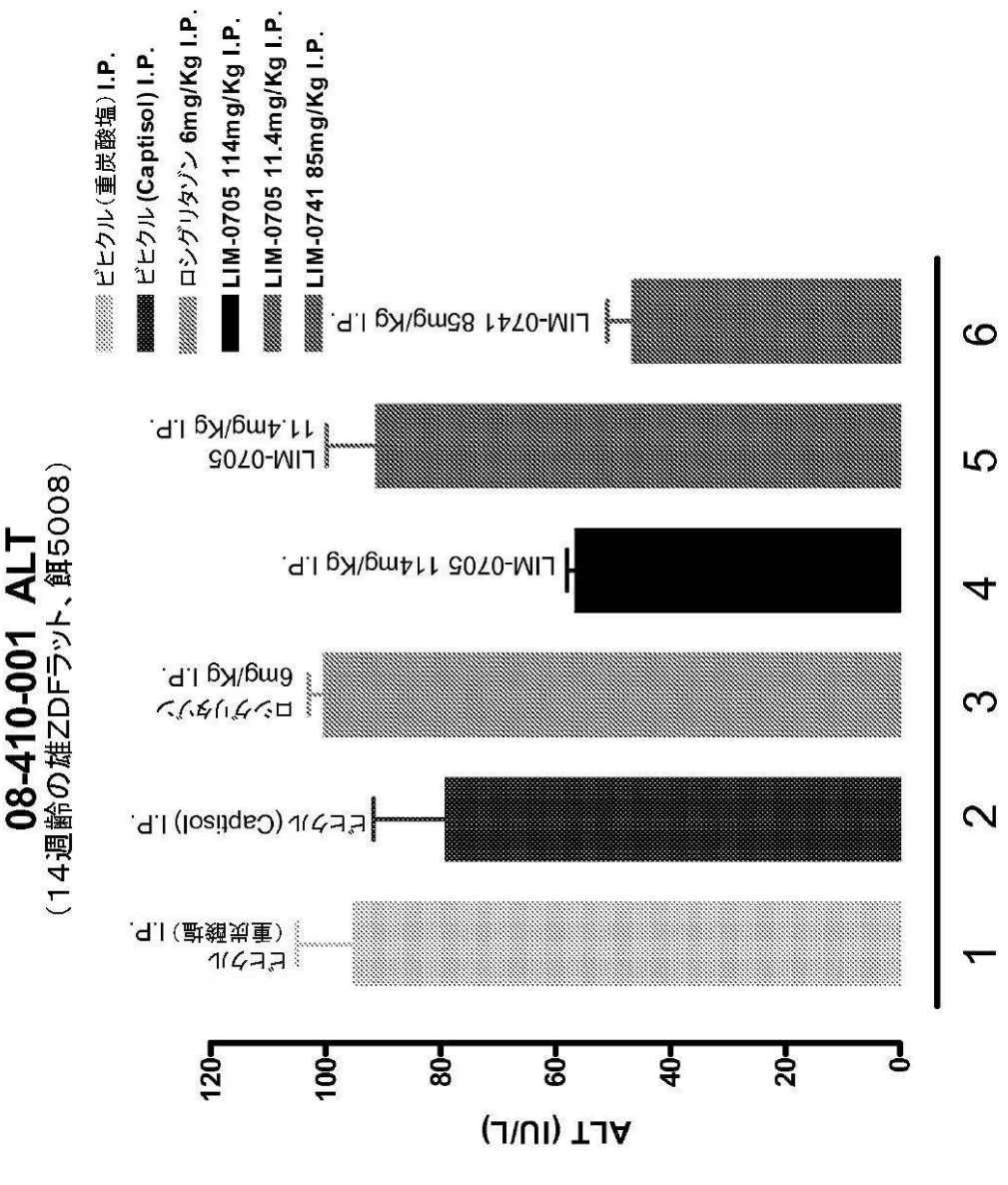


Figure 12
08-410-001 AST
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
LIM-0741
85mg/Kg I.P.
AST (IU/L)
0
20
40
60
80
100
120
1
2
3
4
5
6

【図１３】

Figure 13



【図１４】

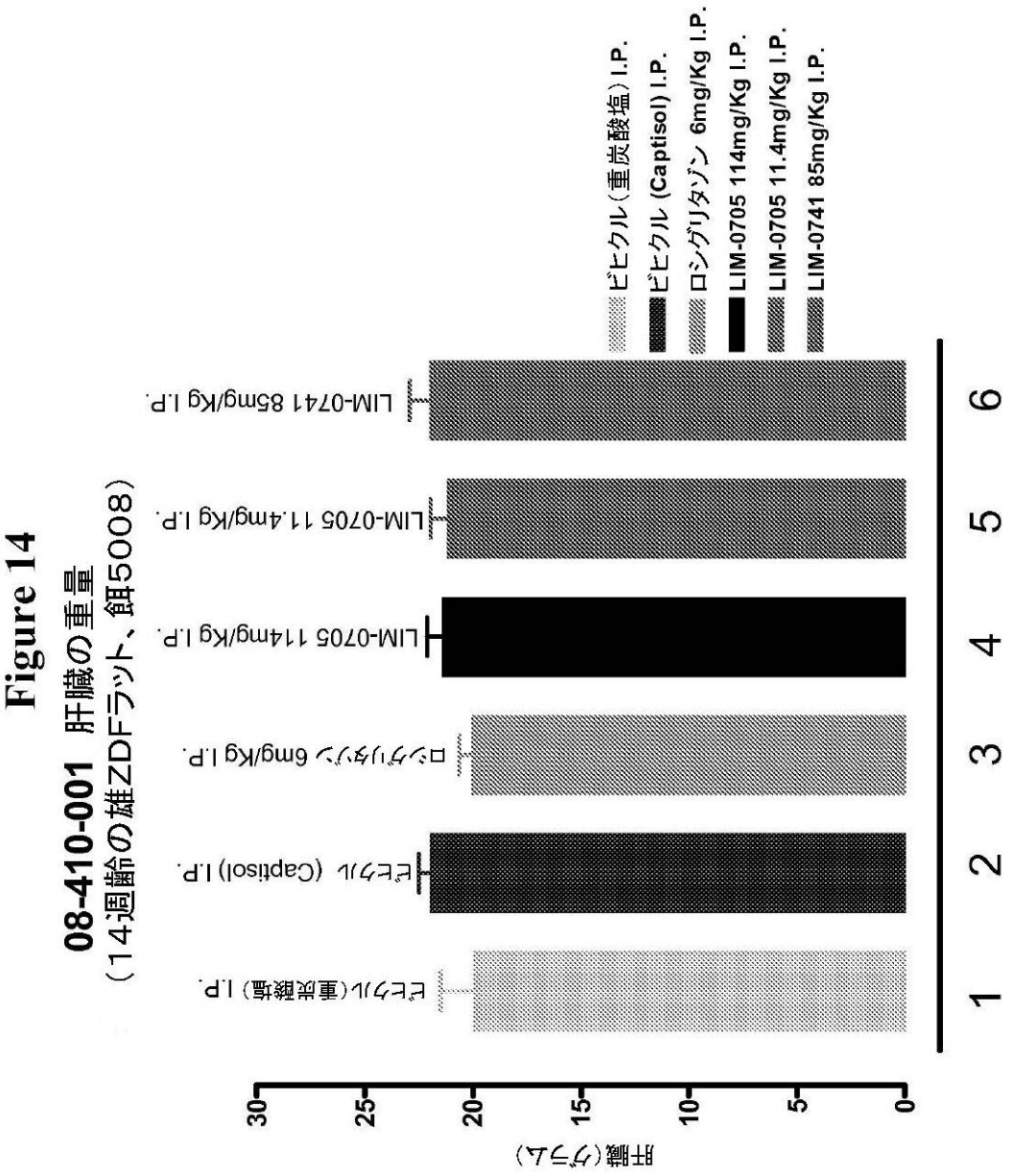


Figure 14
08-410-001 肝臓の重量
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
肝臓(グラム)
0
5
10
15
20
25
30
1
2
3
4
5
6
ビヒクル(重炭酸塩) I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.

【図１５】

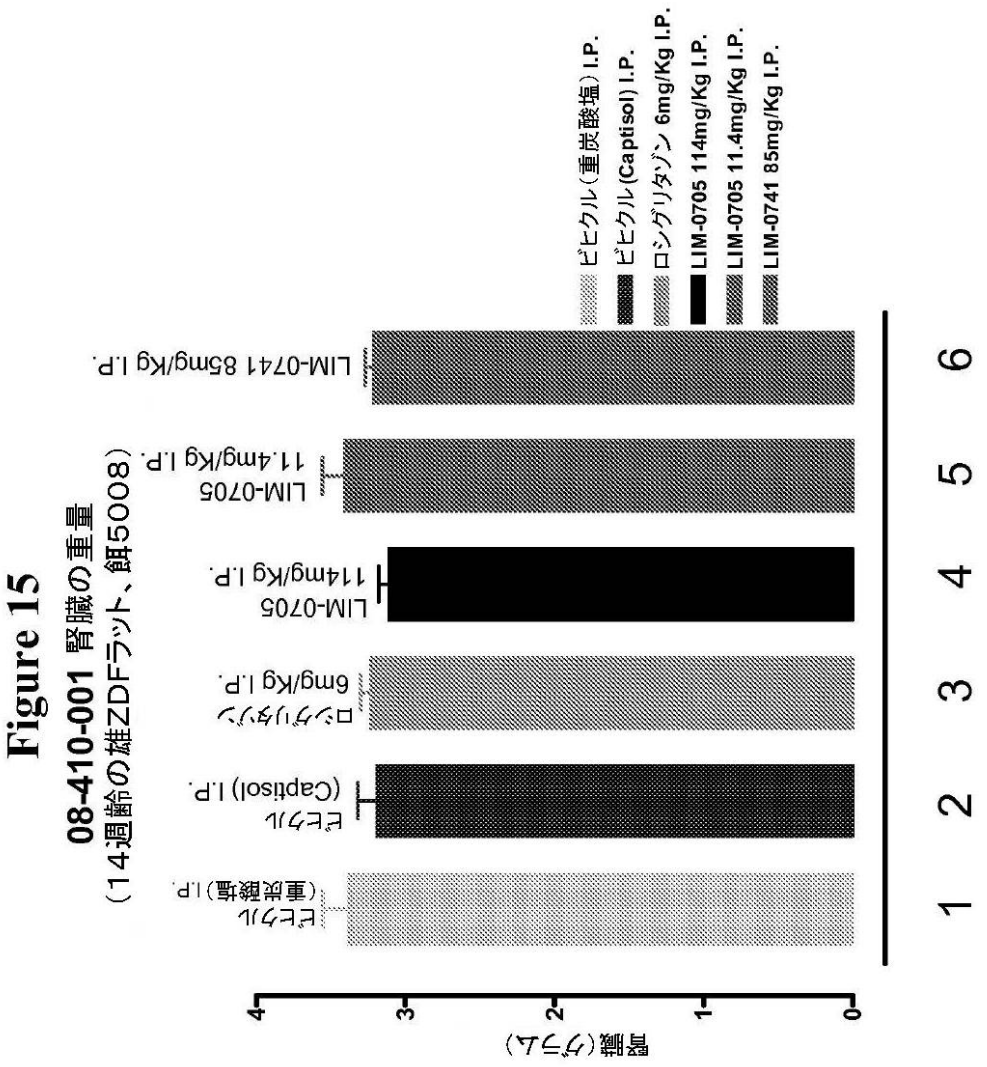


Figure 15
08-410-001 腎臓の重量
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
腎臓(グラム)
0
1
2
3
4
1
2
3
4
5
6
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.
ビヒクル(Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.

【図１６】

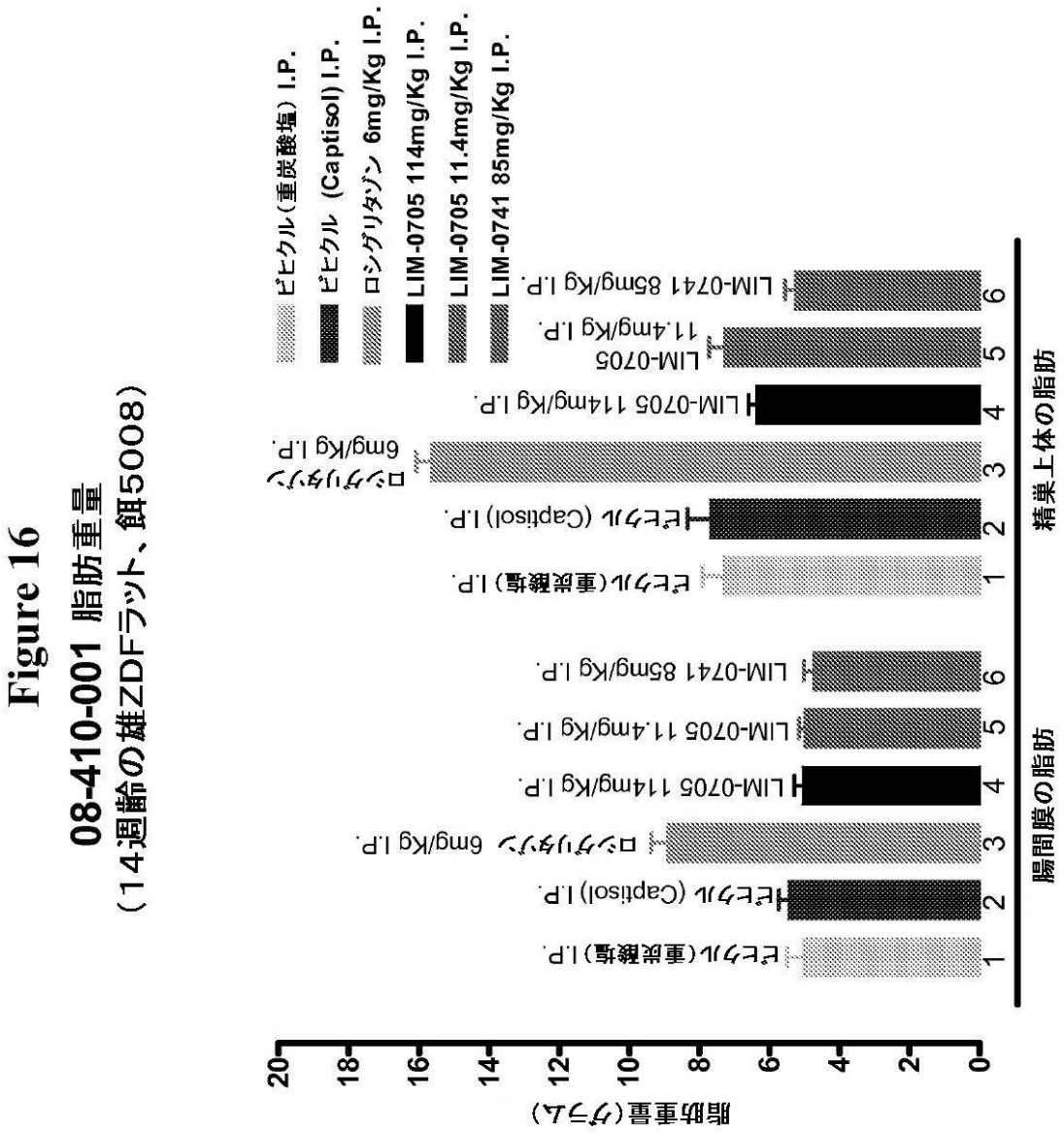
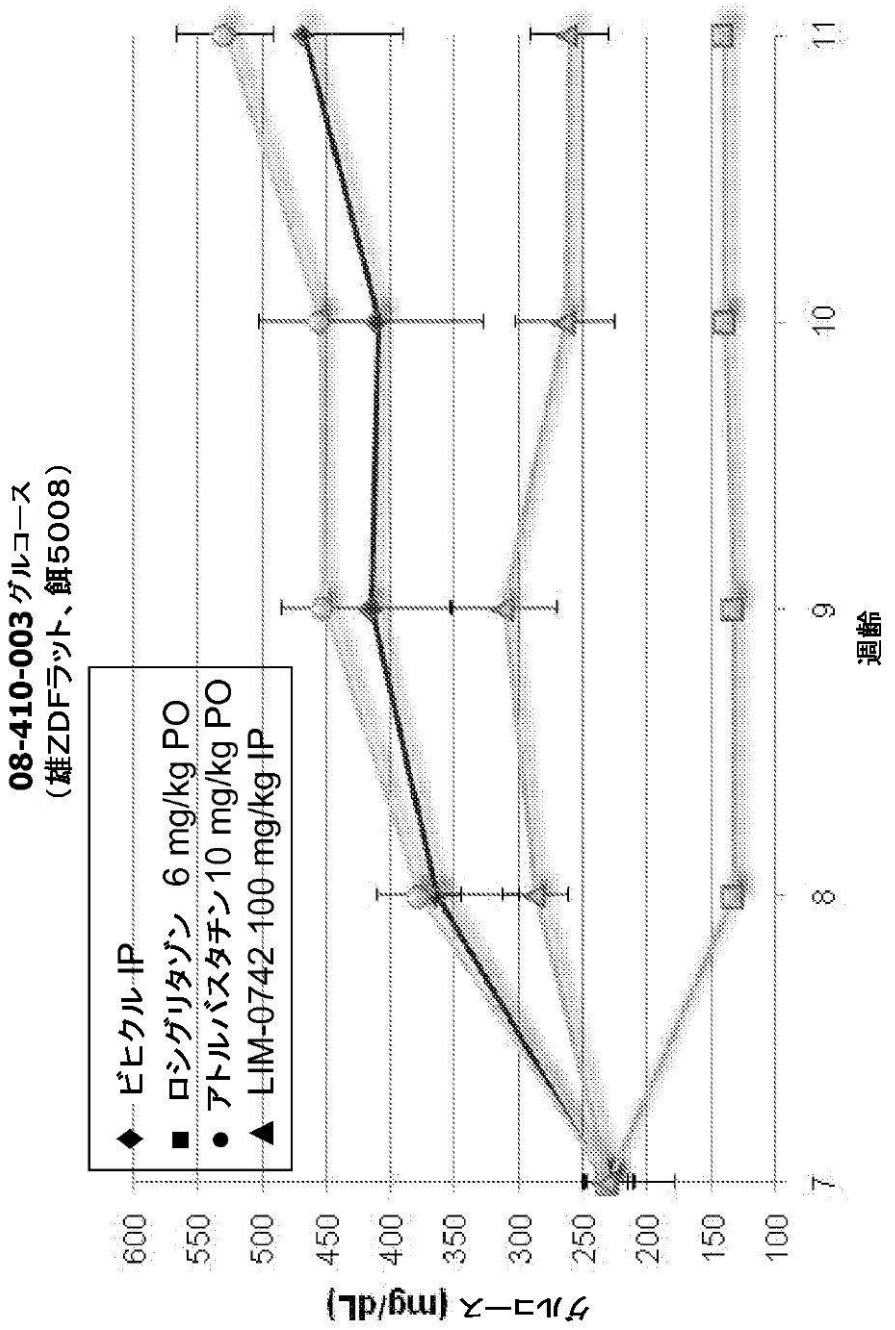


Figure 16
08-410-001 脂肪重量
（14週齢の雄ZDFラット、餌5008）
ビヒクル（重炭酸塩）I.P.
ビヒクル (Captisol) I.P.
ロシグリタゾン 6mg/Kg I.P.
LIM-0705 114mg/Kg I.P.
LIM-0705 11.4mg/Kg I.P.
LIM-0741 85mg/Kg I.P.
脂肪重量（グラム）
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
腸間膜の脂肪
精巣上体の脂肪
1
2
3
4
5
6

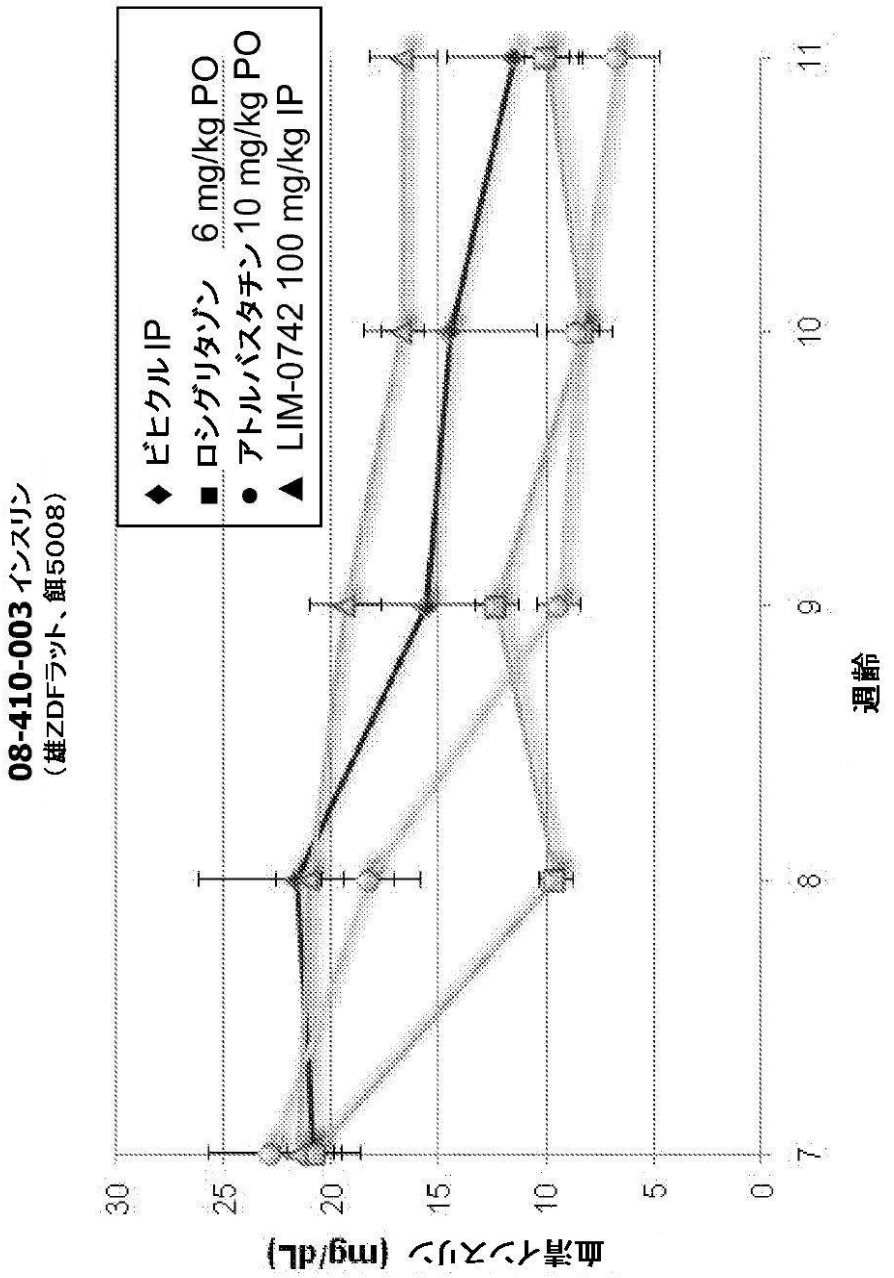
【図１７】

Figure 17



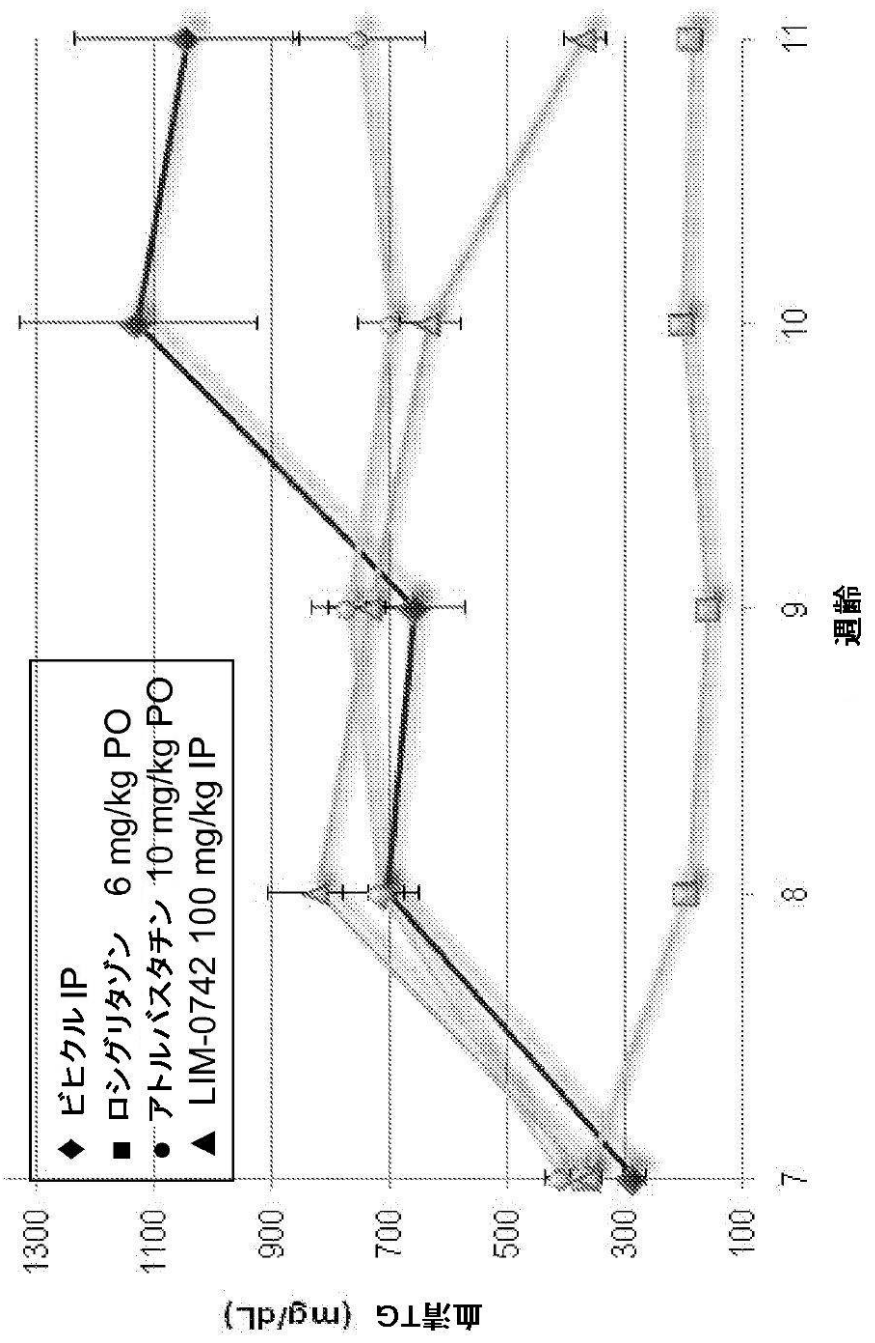
【図１８】

Figure 18



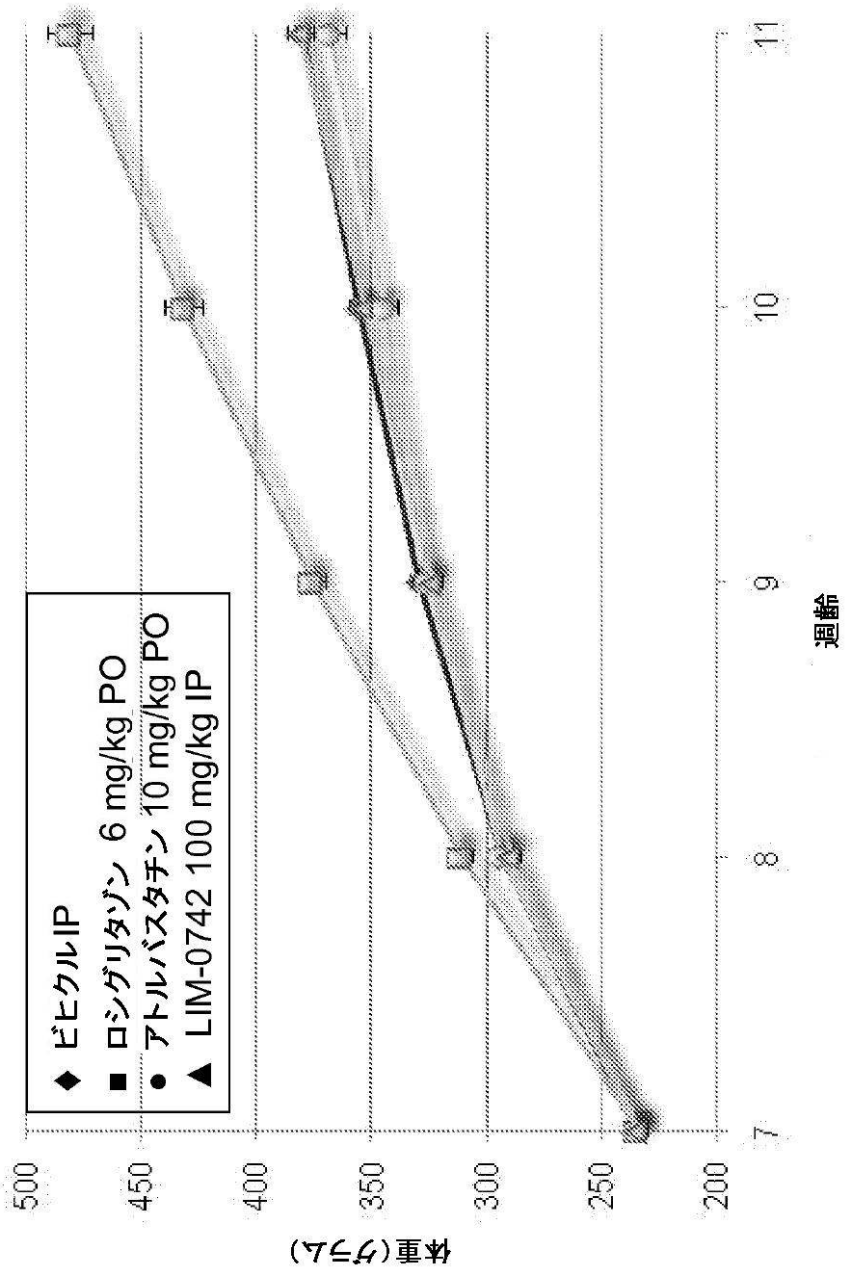
【図１９】

Figure 19



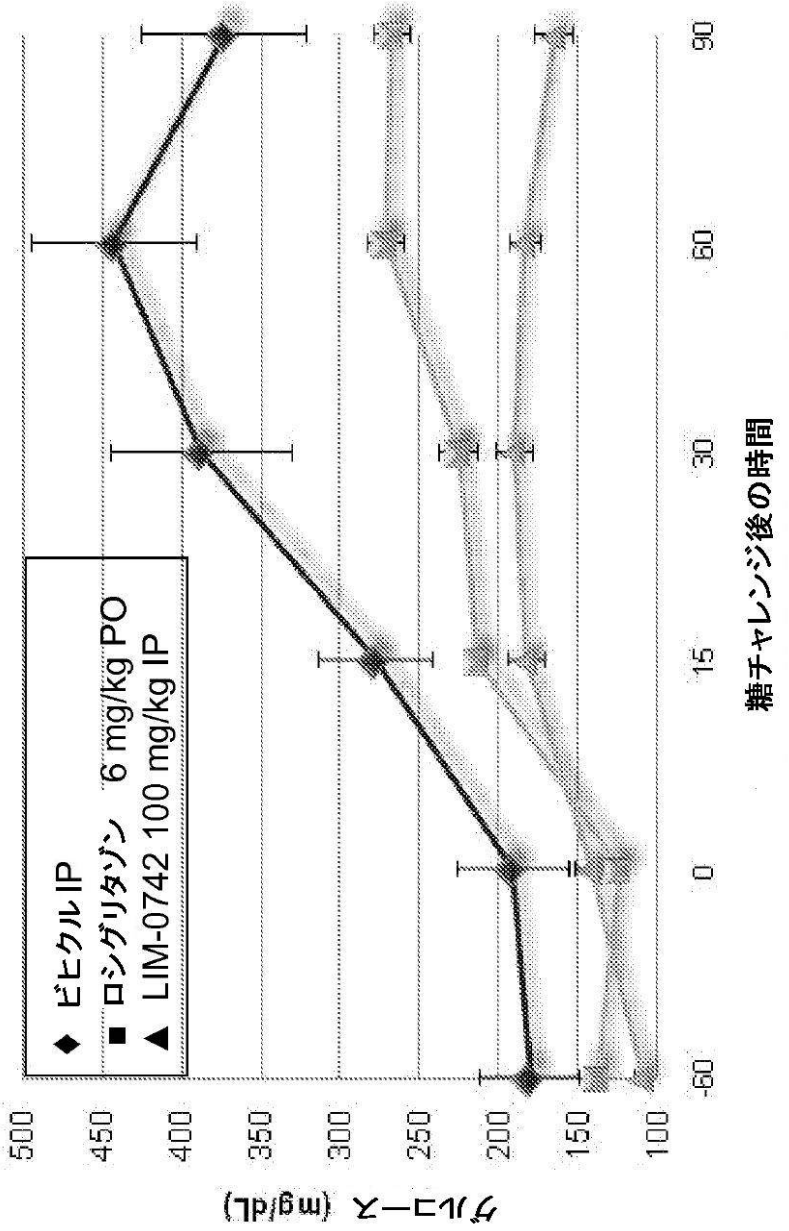
【図２０】

Figure 20



【図２１】

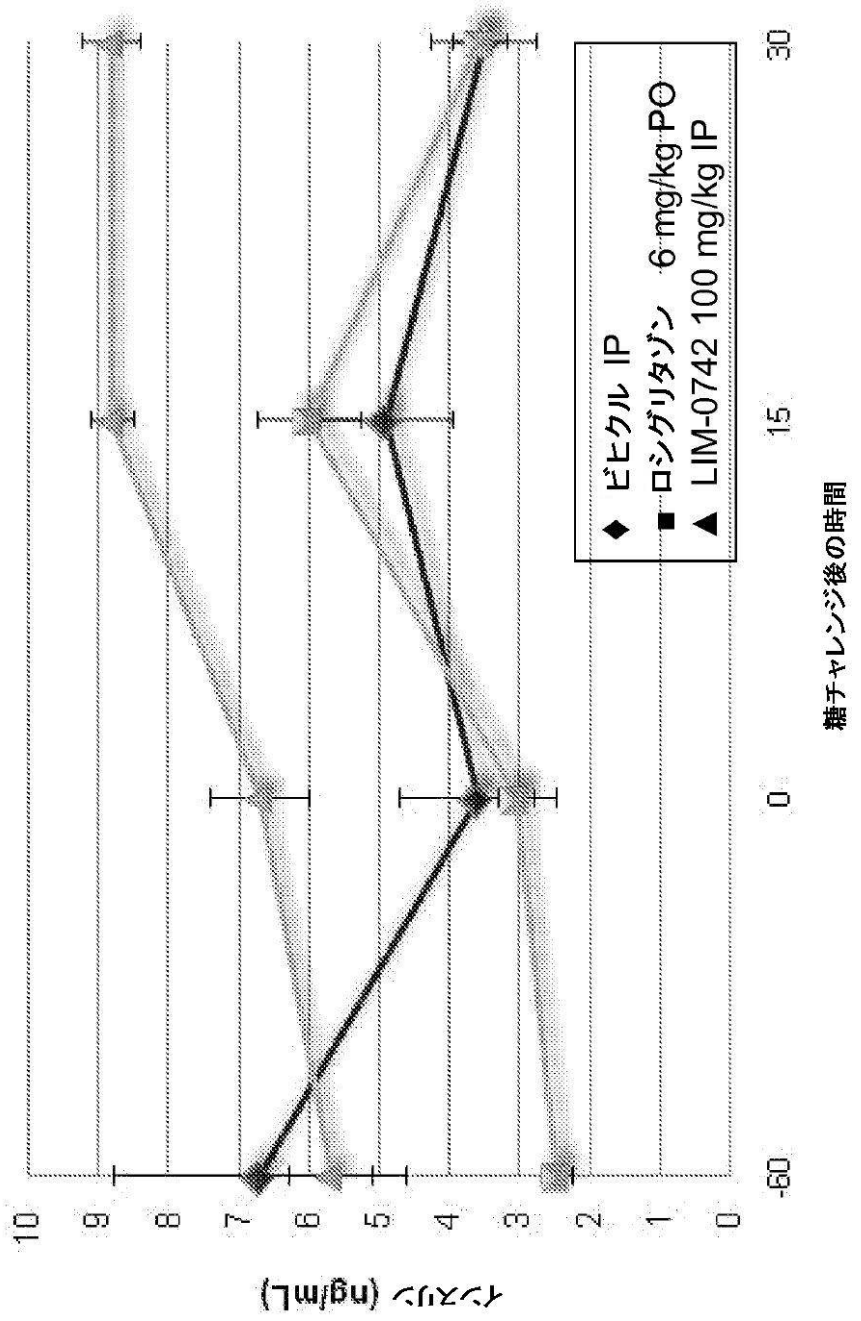
Figure 21



【図２２】

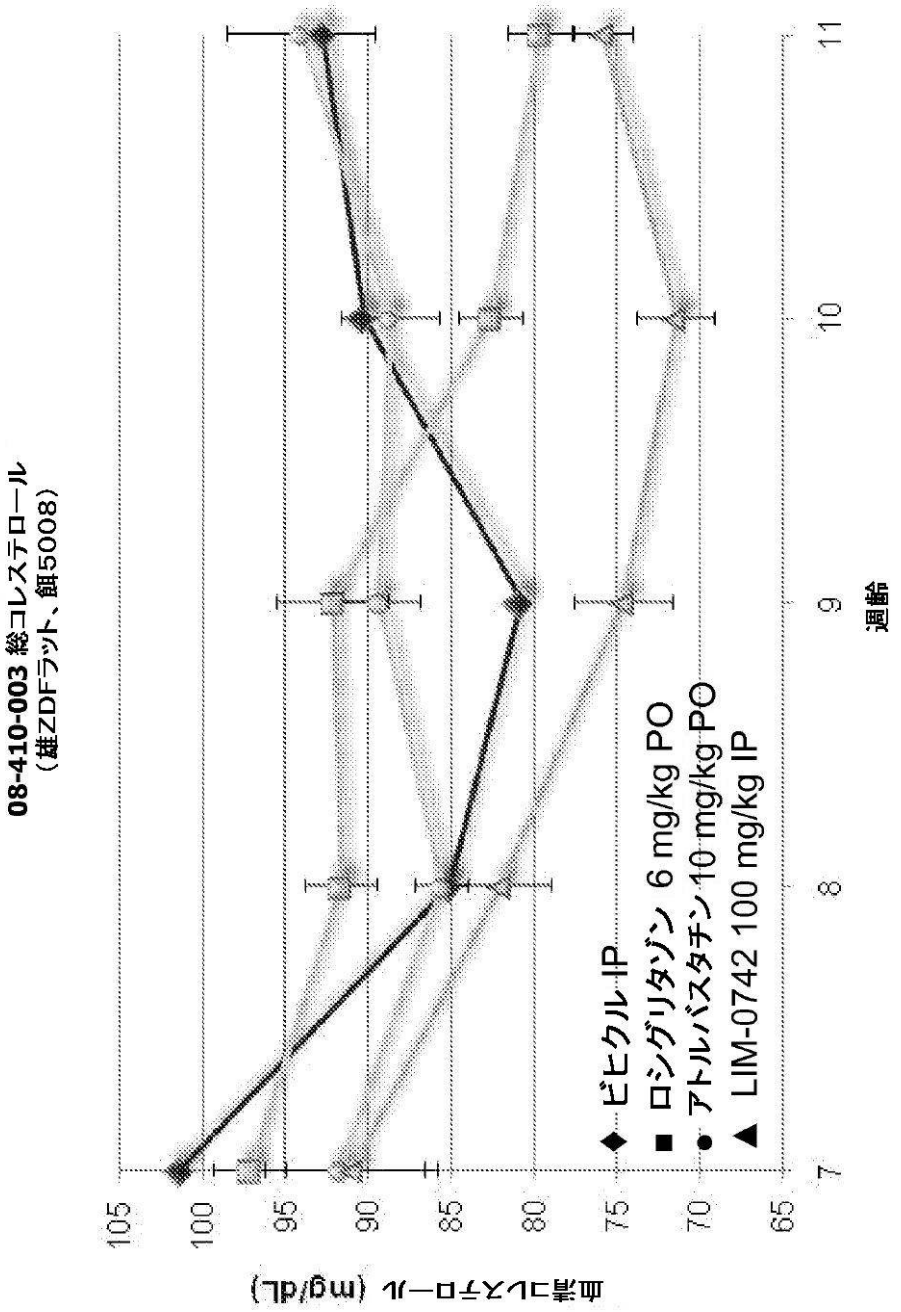
Figure 22

08-410-003 OGTT インスリン
（雄ZDFラット、16時間絶食）



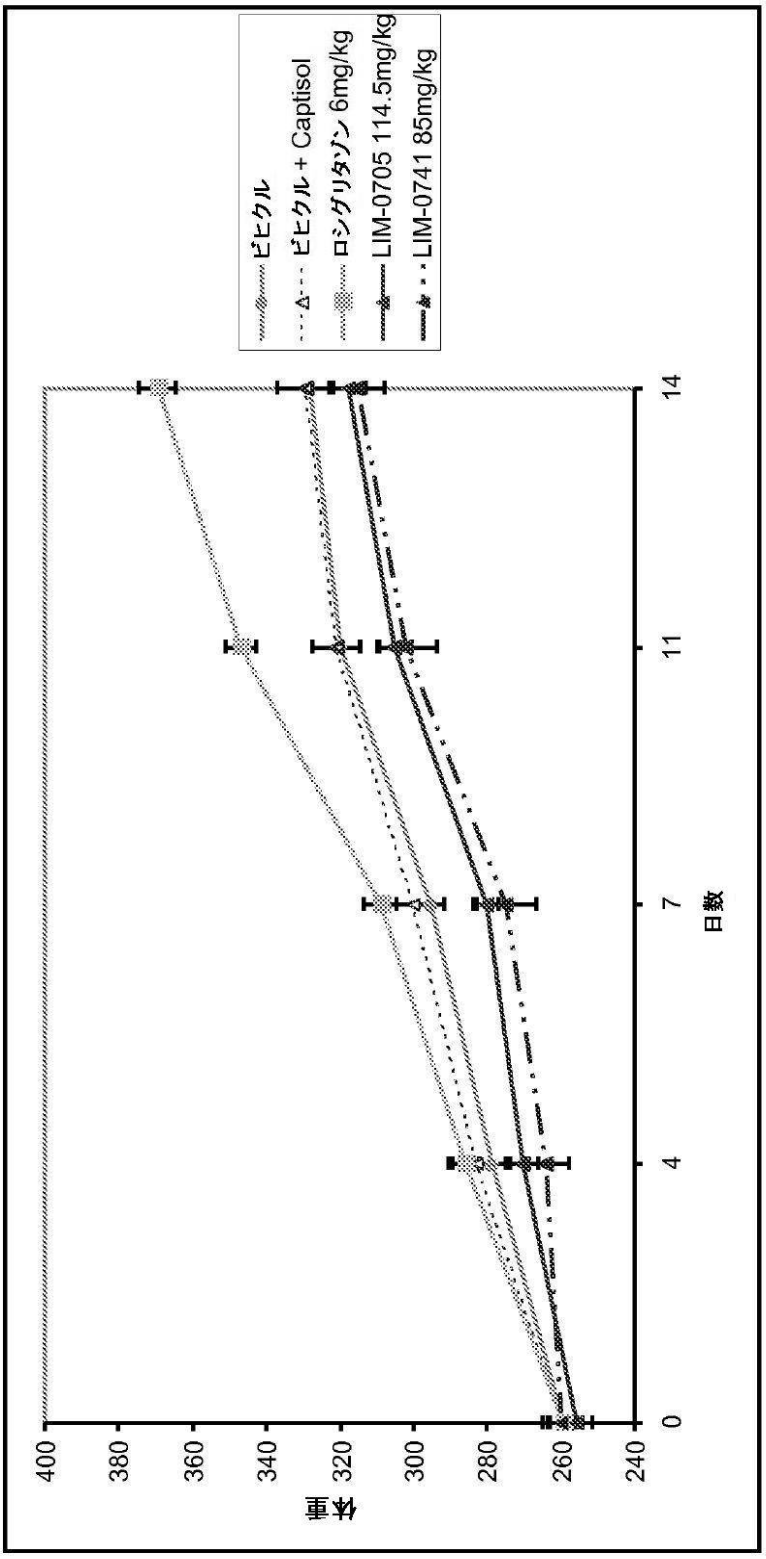
【図２３】

Figure 23



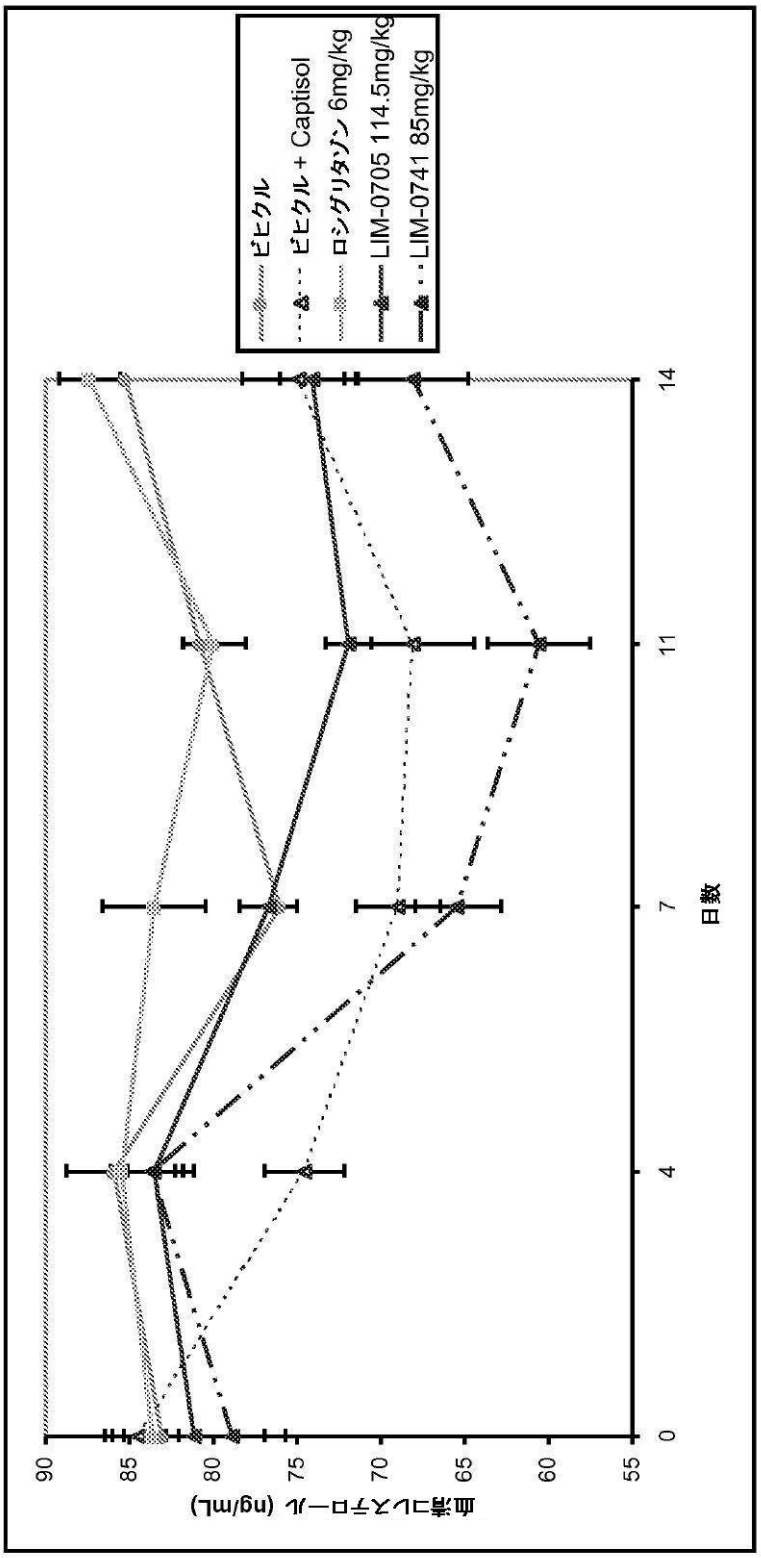
【図２４】

Figure 24



【図２５】

Figure 25



【図２６】

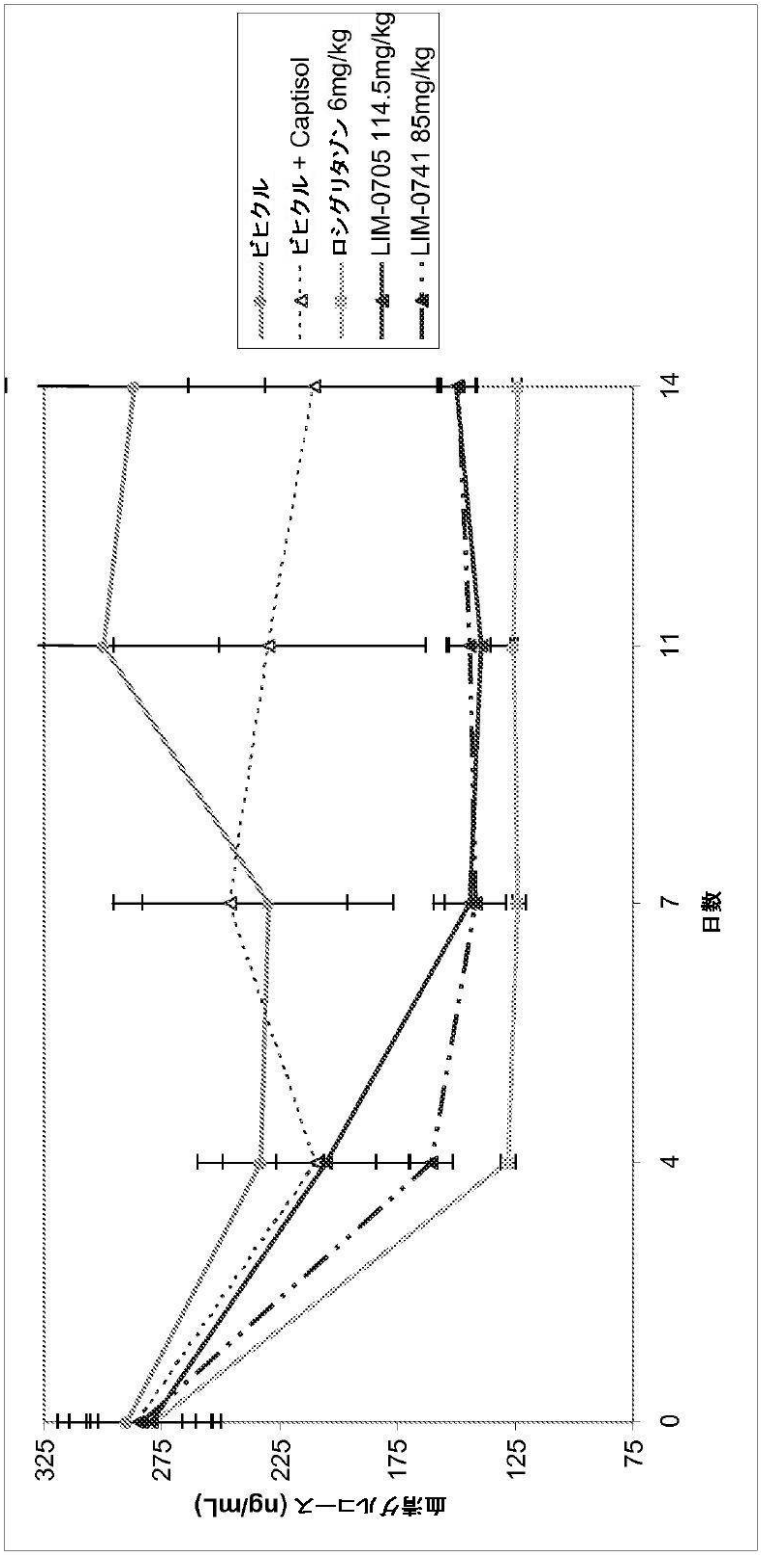
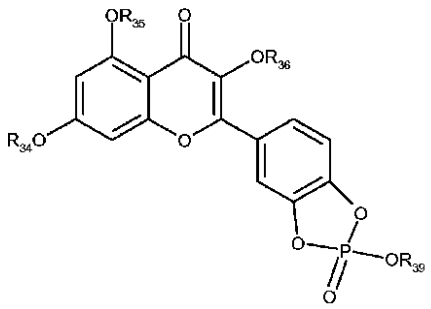


Figure 26

【手続補正書】
【提出日】平成23年6月9日(2011.6.9)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】

【特許請求の範囲】
【請求項１】
被験体において脂質濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、インスリン濃度またはグルコース濃度を調節するための組成物であって、式（ＸＸＸＶＩＩ）の構造を有する化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量を含み、
【化５１－３】

式(XXXVIII)



式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zから選択され、WおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、そしてR_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}のうち少なくとも１つが、－PO_3WYまたは－PO_3Zである、組成物。
【請求項２】
前記化合物が、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはその医薬的に許容される塩である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはその医薬的に許容される塩が、約９０％より大きな純度を有する、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
前記ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはその医薬的に許容される塩が、約９８％より大きな純度を有する、請求項２に記載の組成物。
【請求項５】
前記ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはその医薬的に許容される塩が、約９９％より大きな純度を有する、請求項２に記載の組成物。
【請求項６】
前記ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートまたはその医薬的に許容される塩が、約９９．８％より大きな純度を有する、請求項２に記載の組成物。
【請求項７】
糖尿病、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、微小血管の網膜症、血管狭窄症、炎症、水腎症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪肝疾患、メタボリック症候群および膵炎から選択される疾患の処置のための、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記疾患が、糖尿病である、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
前記疾患が、高血糖である、請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
前記疾患が、インスリン抵抗性である、請求項７に記載の組成物。
【請求項１１】
前記疾患が、高インスリン血症である、請求項７に記載の組成物。

【請求項１２】
前記疾患が、高脂質血症である、請求項７に記載の組成物。
【請求項１３】
前記被験体の血中低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）濃度に対する血中高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）濃度の比率が増加する、請求項１～１２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記組成物は、前記被験体中の脂質濃度を下げる化合物と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１～１３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１５】
前記脂質濃度を下げる化合物が、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、メビノリン、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、コレスチラミン、コレスチポール、プロブコール、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、クロフィブラート、コレスチポール、フェノフィブラートまたはω－３脂肪酸を含む、請求項１４に記載の組成物。
【請求項１６】
前記組成物は、前記被験体におけるグルコース濃度を下げる化合物と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１～１３のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１７】
前記グルコース濃度を下げる化合物が、グリピザイド、エクセナチド、インクレチン、シタグリプチン、ピオグリタゾン、グリメピリド、ロシグリタゾン、メトホルミン、エクセナチド、ビルダグリプチン、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、レパグリニド、アカルボース、トログリタゾンまたはナテグリニドを含む、請求項１６に記載の組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４９】
上述の実施形態の新しい特徴は、添付の特許請求の範囲に記載されている。実施形態の原理を利用している、実例となる実施形態に示されている以下の詳細な記載、および添付の図面を参照することによって、この実施形態の特徴および利点をよりよく理解することができるだろう。
本発明は、例えば以下の項目を提供する。
（項目１）
細胞のトランスポーターの活性を調節するピロン類似化合物の有効量を被験体に投与することを含む、細胞を生存させるために、細胞の生理学的状態を維持する方法。
（項目２）
前記ピロン類似化合物が、インスリン濃度、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、体重、脂肪重量、アディポネクチン濃度、コレステロール濃度、高密度リポタンパク質の濃度、中間密度リポタンパク質の濃度、低密度リポタンパク質の濃度、超低密度リポタンパク質の濃度、プロスタグランジンの濃度、炎症メディエーターの濃度、サイトカインの濃度、泡沫細胞の濃度、アテローム硬化性線条、アテローム硬化性プラーク、血管狭窄、脂質の濃度、リン脂質の濃度、ＨｂＡ１Ｃの濃度、またはこれらの組み合わせを調節する、項目１に記載の方法。
（項目３）
前記ピロン類似化合物が、インスリン濃度、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、体重、アディポネクチン濃度、コレステロール濃度、高密度リポタンパク質の濃度、中間密度リポタンパク質の濃度、低密度リポタンパク質の濃度、超低密度リポタンパク質の濃度、プロスタグランジンの濃度、炎症メディエーターの濃度、サイトカインの濃度、泡沫細

胞の濃度、アテローム硬化性線条、アテローム硬化性プラーク、血管狭窄、またはこれらの組み合わせを調節する、項目２に記載の方法。
（項目４）
前記ピロン類似化合物が、インスリン濃度、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、コレステロール濃度または脂質の濃度を調節する、項目２に記載の方法。
（項目５）
前記ピロン類似化合物が、脂肪親和性分子の輸送を調節する、項目１に記載の方法。
（項目６）
前記脂肪親和性分子が、脂質、ステロール、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質またはトコフェロール分子である、項目５に記載の方法。
（項目７）
膵臓島細胞の生存が維持される、項目１に記載の方法。
（項目８）
前記膵臓島細胞が、損傷を受けているか、破壊されている、項目７に記載の方法。
（項目９）
前記細胞が、アポトーシス、壊死、自食作用、またはこれらの組み合わせによって破壊される、項目８に記載の方法。
（項目１０）
膵細胞のストレスまたは損傷を処理することによって、前記細胞の生存が維持される、項目１に記載の方法。
（項目１１）
有効量のピロン類似化合物を被験体に投与する工程を含み、このピロン類似化合物が、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する、疾患を処置する方法。
（項目１２）
前記疾患が代謝性疾患である、項目１１に記載の方法。
（項目１３）
前記疾患が、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症に関連する疾患である、項目１１に記載の方法。
（項目１４）
前記疾患が、高脂質血症、高トリグリセリド血症または高コレステロール血症であり、前記ピロン類似化合物が、高脂質血症、高トリグリセリド血症もしくは高コレステロール血症、および／または、高脂質血症、高トリグリセリド血症もしくは高コレステロール血症に関連する１つ以上の症状を軽減する、項目１１に記載の方法。
（項目１５）
前記被験体が、糖尿病、高血糖、創傷治癒の遅延、ニューロパチー、インスリン抵抗性、高インスリン血症、低インスリン血症、高血圧、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、微小血管の網膜症、血管狭窄症、炎症および水腎症からなる群から選択される状態を患っている、項目１１に記載の方法。
（項目１６）
有効量のピロン類似化合物を被験体に投与する工程を含み、このピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、脂肪親和性分子の輸送を調節する方法。
（項目１７）
前記脂肪親和性分子が、脂質、ステロール、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質またはトコフェロール分子である、項目１６に記載の方法。
（項目１８）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体の脂質濃度、コレステロール濃度またはトリグリセリド濃度を調節する、項目１６に記載の方法。
（項目１９）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体のコレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞において、コレステロールトランスポーターを調節する、項目１６に記載の方

法。
（項目２０）
前記コレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞が、マクロファージ、筋肉細胞または脂肪細胞である、項目１９に記載の方法。
（項目２１）
前記コレステロールが蓄積した細胞または脂質が蓄積した細胞がマクロファージである、項目２０に記載の方法。
（項目２２）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体のコレステロールが蓄積した細胞において、コレステロールの取り込みを阻害する、項目１９に記載の方法。
（項目２３）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体のコレステロールが蓄積した細胞からの、コレステロールの排出を増加させる、項目１６に記載の方法。
（項目２４）
前記ピロン類似化合物が増加させるコレステロールの排出が、循環アポリポタンパク質Ａ－Ｉの分泌を増加させることを介して行われる、項目２３に記載の方法。
（項目２５）
前記ピロン類似化合物が増加させるコレステロールの排出が、ＡＢＣＡ１による、コレステロールが蓄積した細胞から血中のアポリポタンパク質Ａ－Ｉへのコレステロール移動量を増やすことを介して行われる、項目２３に記載の方法。
（項目２６）
前記ピロン類似化合物が誘導させるコレステロールの排出が、前記ピロン類似化合物によって、コレステロールが蓄積した細胞膜にＡＢＣＡ１を安定化することを介して行われる、項目２３に記載の方法。
（項目２７）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体の脂質が蓄積した細胞においてトリグリセリドトランスポーターを調節する、項目１６に記載の方法。
（項目２８）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体の脂質が蓄積した細胞からの、リン脂質の排出を増加させる、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記ピロン類似化合物が増加させるリン脂質の排出が、ＡＢＣＡ１によって、脂質が蓄積した細胞からリン脂質の移動量を増やすことを介して行われる、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
前記被験体の血中低密度リポタンパク質濃度に対する血中高密度リポタンパク質濃度の比率が増加する、項目１６に記載の方法。
（項目３１）
前記被験体の血中グルコース濃度が減少する、項目１６に記載の方法。
（項目３２）
前記被験体がヒトである、項目１６に記載の方法。
（項目３３）
脂質濃度を下げる化合物を前記被験体に投与する工程をさらに含む、項目１６に記載の方法。
（項目３４）
前記脂質濃度を下げる化合物が、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニコチン酸、メビノリン、メバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、コレスチラミン、コレスチポール、プロブコール、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、クロフィブラート、コレスチポール、フェノフィブラートまたはω－３脂肪酸を含む、項目３３に記載の方法。

（項目３５）
前記被験体におけるグルコース濃度を下げる化合物を前記被験体に投与する工程をさらに含む、項目１６に記載の方法。
（項目３６）
前記グルコース濃度を下げる化合物が、グリピザイド、エクセナチド、インクレチン、シタグリプチン、ピオグリタゾン、グリメピリド、ロシグリタゾン、メトホルミン、エクセナチド、ビルダグリプチン、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、ビグアニド、レパグリニド、アカルボース、トログリタゾンまたはナテグリニドを含む、項目３５に記載の方法。
（項目３７）
有効量のピロン類似化合物を被験体に投与する工程を含み、このピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、前記被験体において脂質濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、インスリン濃度またはグルコース濃度を調節する方法。
（項目３８）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体において脂質濃度を調節する、項目３７に記載の方法。
（項目３９）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてコレステロール濃度を調節する、項目３７に記載の方法。
（項目４０）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてトリグリセリド濃度を調節する、項目３７に記載の方法。
（項目４１）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてインスリン濃度を調節する、項目３７に記載の方法。
（項目４２）
前記ピロン類似化合物が、前記被験体においてグルコース濃度を調節する、項目３７に記載の方法。
（項目４３）
（ｉ）コントロールサンプルと比較して、あるサンプルにおける１つ以上の生体分子の濃度に基づいて処置する患者を選択する工程と；
（ｉｉ）有効量のピロン類似化合物を前記患者に投与する工程と；
（ｉｉｉ）前記患者における前記１つ以上の生体分子の濃度をモニタリングする工程とを含む、膵臓島細胞における細胞保護効果を評価する方法。
（項目４４）
前記ピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、項目４３に記載の方法。
（項目４５）
前記生体分子が、インスリン、ソマトスタチン、アディポネクチン、グルコース、グルカゴン、トリグリセリド、グレリン、ＶＩＰ、コレステロール、高密度リポタンパク質、中間密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、超低密度リポタンパク質、プロスタグランジン、炎症メディエーター、サイトカイン、泡沫細胞、またはこれらの組み合わせである、項目４３に記載の方法。
（項目４６）
前記インスリン濃度が、安定であり、減少しない、項目４５に記載の方法。
（項目４７）
有効量の少なくとも１つのピロン類似化合物を被験体に投与することを含み、ストレスまたは損傷の少なくとも１つの影響が、前記被験体の１つ以上の細胞型で向上している、膵細胞のストレスまたは損傷を処理する方法。
（項目４８）

前記ピロン類似化合物が、細胞のトランスポーターの活性を調節する、項目４７に記載の方法。

（項目４９）

前記トランスポーターが、ＡＴＰが介在するトランスポーターである、項目１、１１、１６、３７、４３および４７のいずれか１項に記載の方法。

（項目５０）

前記ＡＴＰが介在するトランスポーターがＡＢＣトランスポーターである、項目４９に記載の方法。

（項目５１）

前記ＡＢＣトランスポーターが、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８である、項目５０に記載の方法。

（項目５２）

前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＡ１である、項目５１に記載の方法。

（項目５３）

前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ１である、項目５１に記載の方法。

（項目５４）

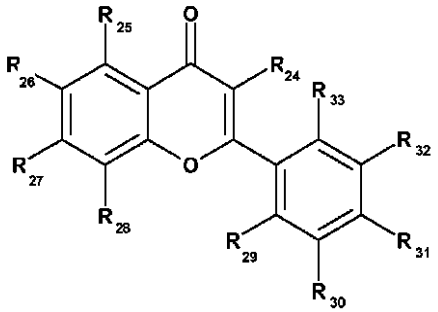
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ８である、項目５１３に記載の方法。

（項目５５）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶ）の構造を有する化合物を含み、

【化５１－１】

式 (XXXV)



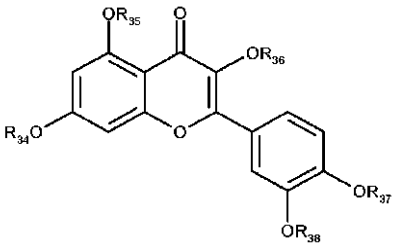
式中、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およびR_{33}は、独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＯＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}またはR_{33}のうち、少なくとも１つが－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである、項目１、１１、１６、３７、４３および４７のいずれか１項に記載の方法。

（項目５６）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩ）の構造を有する化合物を含み、

【化５１－２】

式(XXXVII)



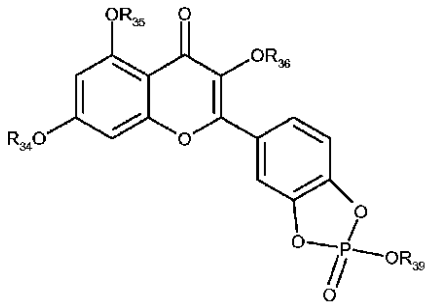
式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、XおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンであり；R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが－PO_3WYまたは－PO_3Zである、項目５５に記載の方法。

（項目５７）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を含み、

【化５１－３】

式(XXXVIII)



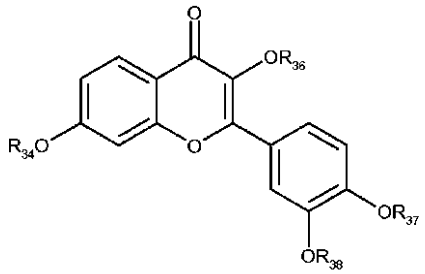
式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}およびR_{39}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、XおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンであり；R_{39}は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、項目５５に記載の方法。

（項目５８）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸ）の構造を有する化合物を含み、

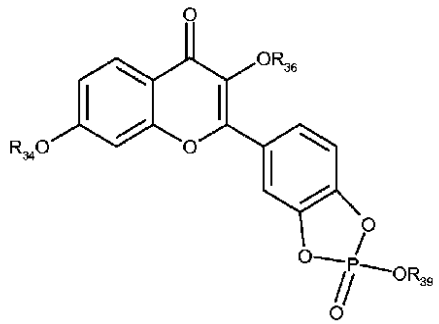
【化５２】

式(XXXX)



式中、R_{34}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、XおよびYは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Zは多価カチオンであり；R_{34}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが－PO_3WYまたは－PO_3Zである

、項目５５に記載の方法。
（項目５９）
前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸＩ）の化合物を含み、
【化５３】
式(XXXXI)

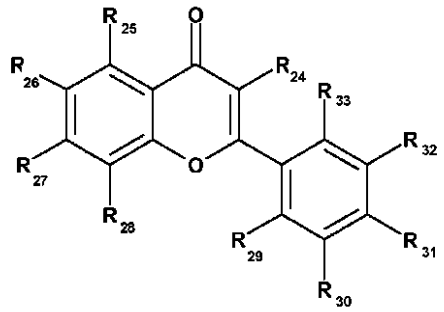


式中、R_{34}、R_{36}およびR_{39}は、独立して、水素、－PO_3WYおよび－PO_3Zからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R_{39}は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、項目５５に記載の方法。
（項目６０）
前記ピロン類似化合物が、リン酸化ピロン類似化合物である、項目１、１１、１６、３７、４３および４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目６１）
前記リン酸化ピロン類似化合物が、リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体である、項目６０に記載の方法。
（項目６２）
前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチン、リン酸化イソケルセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキンおよびリン酸化エピカテキンからなる群から選択される、項目６１に記載の方法。
（項目６３）
前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である、項目６１に記載の方法。
（項目６４）
前記リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体が、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、５，７－ジデオキシケルセチンホスフェート、またはこれらの組み合わせである、項目６３に記載の方法。
（項目６５）
前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、項目６４に記載の方法。
（項目６６）
前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、項目６４に記載の方法。
（項目６７）
前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとケルセチン－４’

－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、項目６４に記載の方法。
（項目６８）
前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体である、項目６１に記載の方法。
（項目６９）
前記リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体が、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェート、またはこれらの組み合わせである、項目６８に記載の方法。
（項目７０）
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、項目６９に記載の方法。
（項目７１）
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、項目６９に記載の方法。
（項目７２）
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとフィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、項目６９に記載の方法。
（項目７３）
前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートである、項目６９に記載の方法。
（項目７４）
細胞保護活性を有する有効量のピロン類似化合物と、医薬的に許容されるキャリア、賦形剤または希釈剤とを含み、前記ピロン類似化合物が、細胞表面のトランスポーターの活性を調節する、医薬組成物。
（項目７５）
前記細胞保護活性が、膵臓島細胞の破壊または損傷に対し有効である、項目７４に記載の組成物。
（項目７６）
前記トランスポーターが、ＡＴＰが介在するトランスポーターである、項目７４に記載の組成物。
（項目７７）
前記ＡＴＰが介在するトランスポーターが、ＡＢＣトランスポーターである、項目７６に記載の組成物。
（項目７８）
前記ＡＢＣトランスポーターが、ＡＢＣＡ１、ＡＢＣＡ２、ＡＢＣＡ７、ＡＬＤＰ、ＡＬＤＲ、ＡＢＣＧ１、ＡＢＣＧ４、ＡＢＣＧ５、ＡＢＣＧ６またはＡＢＣＧ８である、項目７７に記載の組成物。
（項目７９）
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＡ１である、項目７８に記載の組成物。
（項目８０）
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ１である、項目７８に記載の組成物。
（項目８１）
前記ＡＢＣトランスポーターがＡＢＣＧ８である、項目７８１に記載の組成物。
（項目８２）
前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶ）の構造を有する化合物を含み、

【化５４】

式(XXXV)



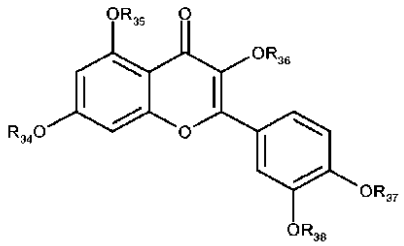
式中、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}およびR_{33}は、独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＯＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、R_{29}、R_{30}、R_{31}、R_{32}またはR_{33}のうち、少なくとも１つが－ＯＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＯＰＯ$_3$Ｚである、項目７４に記載の組成物。

（項目８３）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩ）の構造を有する化合物を含み、

【化５５】

式(XXXVII)



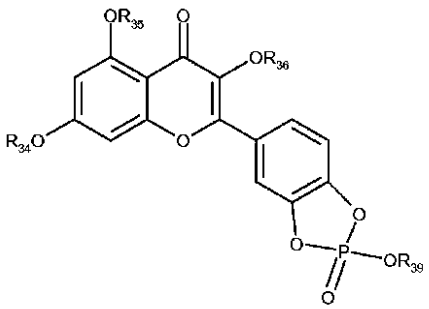
式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}およびR_{38}は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}またはR_{38}のうち、少なくとも１つが－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである、項目８２に記載の組成物。

（項目８４）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＶＩＩＩ）の化合物を含み、

【化５６】

式(XXXVIII)



式中、R_{34}、R_{35}、R_{36}およびR_{39}は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－

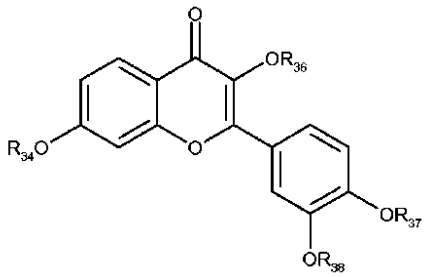
ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ$_{39}$は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、項目８２に記載の組成物。

（項目８５）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸ）の構造を有する化合物を含み、

【化５７】

式 (XXXX)



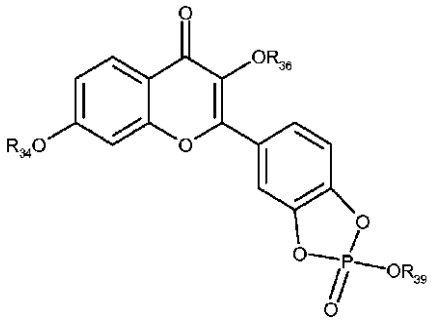
式中、Ｒ$_{34}$、Ｒ$_{36}$、Ｒ$_{37}$およびＲ$_{38}$は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ$_{34}$、Ｒ$_{36}$、Ｒ$_{37}$またはＲ$_{38}$のうち、少なくとも１つが－ＰＯ$_3$ＷＹまたは－ＰＯ$_3$Ｚである、項目８２に記載の組成物。

（項目８６）

前記ピロン類似化合物が、式（ＸＸＸＸＩ）の化合物を含み、

【化５８】

式(XXXXI)



式中、Ｒ$_{34}$、Ｒ$_{36}$およびＲ$_{39}$は、独立して、水素、－ＰＯ$_3$ＷＹおよび－ＰＯ$_3$Ｚからなる群から選択され、ＸおよびＹは、独立して、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンから選択され、Ｚは多価カチオンであり；Ｒ$_{39}$は、水素、メチル、エチル、アルキル、炭水化物およびカチオンからなる群から選択される、項目８２に記載の組成物。

（項目８７）

前記ピロン類似化合物が、リン酸化ピロン類似化合物である、項目７４に記載の組成物。

（項目８８）

前記リン酸化ピロン類似化合物が、リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体である、項目８７に記載の組成物。

（項目８９）

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチン

、リン酸化イソケルセチン、リン酸化フラボン、リン酸化クリシン、リン酸化アピゲニン、リン酸化ロイフォリン、リン酸化ジオスミン、リン酸化ガランギン、リン酸化フィセチン、リン酸化モリン、リン酸化ルチン、リン酸化ケンペロール、リン酸化ミリセチン、リン酸化タキシフォリン、リン酸化ナリンゲニン、リン酸化ナリンギン、リン酸化ヘスペレチン、リン酸化ヘスペリジン、リン酸化カルコン、リン酸化フロレチン、リン酸化フロリジン、リン酸化ゲニステイン、リン酸化バイオチャニンＡ、リン酸化カテキンおよびリン酸化エピカテキンからなる群から選択される、項目８８に記載の組成物。

（項目９０）

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体である、項目８８に記載の組成物。

（項目９１）

前記リン酸化ケルセチンまたはリン酸化ケルセチン誘導体が、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、５，７－ジデオキシケルセチンホスフェート、またはこれらの組み合わせである、項目９０に記載の組成物。

（項目９２）

前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、項目９１に記載の組成物。

（項目９３）

前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、項目９１に記載の組成物。

（項目９４）

前記リン酸化ケルセチンが、ケルセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとケルセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、項目９１に記載の組成物。

（項目９５）

前記リン酸化フラボノイドまたはリン酸化フラボノイド誘導体が、リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体である、項目８８に記載の組成物。

（項目９６）

前記リン酸化フィセチンまたはリン酸化フィセチン誘導体が、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェート、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェート、またはこれらの組み合わせである、項目９５に記載の組成物。

（項目９７）

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートである、項目９６に記載の組成物。

（項目９８）

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートである、項目９６に記載の組成物。

（項目９９）

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３’－Ｏ－ホスフェートとフィセチン－４’－Ｏ－ホスフェートとの混合物である、項目９６に記載の組成物。

（項目１００）

前記リン酸化フィセチンが、フィセチン－３－Ｏ－ホスフェートである、項目９６に記載の組成物。

（項目１０１）

項目７７に記載の組成物と、項目７７に記載の組成物を用いるための印刷した指示書類とを含む、キット。

（項目１０２）

１つ以上のさらなる薬剤をさらに含む、項目１０１に記載のキット。

（項目１０３）

前記１つ以上のさらなる薬剤が、脂質低下剤またはグルコース低下剤である、項目１０２に記載のキット。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/060265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/352 A61K31/661 A61K31/665 A61K45/06 A61P3/00
A61P3/06 A61P25/00 A61P3/10 A61P17/02 A61P9/12
A61P27/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/022994 A2 (SYNORX INC [US]) 20 March 2003 (2003-03-20) abstract page 13, line 30 - page 15, line 13 page 15, lines 17,29 page 16, line 3 page 19, line 4 - line 9 page 23, line 4 - line 9 examples 7,8,12 ----- -/--	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 2010	30/09/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Langer, Oliver

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/060265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/037193 A2 (JENKEN BIOSCIENCES INC [US]; YEN MAO-HSIUNG [CN]; WU EDWIN S C [US]) 6 May 2004 (2004-05-06) abstract page 24, line 20 claim 14 claim 17 page 24, line 12 - line 33 page 4 claim 46	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
A	WO 2006/094357 A1 (AND MEDICINE HOWARD FLOREY INS [AU]; NEUPROTECT PTY LTD [AU]; DUSTING) 14 September 2006 (2006-09-14) page 24 claims 22,23,25,26	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
A	US 3 549 662 A (IMAI SHUNJI ET AL) 22 December 1970 (1970-12-22) claims 7-15 column 1, line 37 - line 47	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
Y	WO 96/21440 A1 (ALPHA THERAPEUTICS INC [US]; TUFTS COLLEGE [US]; ANTONIADES NICHOLAS H) 18 July 1996 (1996-07-18) abstract page 5 - line 33 figure 10	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
Y	DATABASE WPI Week 200874 Thomson Scientific, London, GB; AN 2008-M50852 XP002587076 & CN 101 194 921 A (GUANGZHOU BAIYUNSHAN HEJI HUANGPU CHINES) 11 June 2008 (2008-06-11) abstract	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
Y	DATABASE WPI Week 199910 Thomson Scientific, London, GB; AN 1999-106640 XP002587077 & CN 1 196 185 A (HAN Z) 21 October 1998 (1998-10-21) abstract	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/060265

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 200818 Thomson Scientific, London, GB; AN 2008-C41823 XP002587078 & JP 2008 007452 A (AJINOMOTO KK) 17 January 2008 (2008-01-17) abstract	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
Y	US 2006/063702 A1 (HU YINGHE [US]) 23 March 2006 (2006-03-23) abstract paragraph [0008] claim 21	1-57, 60-67, 74-84, 87-94, 101-103
X,P	WO 2009/018338 A2 (LIMERICK BIOPHARMA INC [US]; ROBBINS WENDYE [US]; LEE VING [US]) 5 February 2009 (2009-02-05) claims 1,2,4-8,83-94	74-84, 87-94, 101-103
E	WO 2009/158007 A2 (LIMERICK BIOPHARMA INC [US]; ROBBINS WENDYE [US]; LEE VING [US]) 30 December 2009 (2009-12-30) claims 1, 10, 14-18	74-84, 87-94, 101-103

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/060265

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009/060265

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 56, 57, 63-67, 83, 84, 90-94(completely); 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative selected from the group consisting of compounds according to the general formulae (XXXVII) and (XXXVIII), phosphorylated quercetin, phosphorylated isoquercetin and phosphorylated rutin.

---

2. claims: 58, 59, 68-73, 85, 86, 95-100(completely); 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative selected from the group consisting of compounds according to the general formulae (XXXX) and (XXXXI) and phosphorylated fisetin.

---

3. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated flavone.

---

4. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated chrysin.

---

5. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated apigenin or rhoifolin.

---

6. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated diosmin.

---

7. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated galangin.

---

8. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated morin.

---

9. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated kaempferol.

---

10. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated myricetin.

---

11. claims: 1-54, 60-62, 74-81, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated taxifolin.

---

12. claims: 1-54, 60-62, 74-81, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated naringenin or phosphorylated naringin.

---

13. claims: 1-54, 60-62, 74-81, 87-89, 101-103(all partially)

International Application No. PCT/US2009/060265

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated hesperetin or phosphorylated hesperidin.

---

14. claims: 1-54, 60-62, 74-81, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated chalcone.

---

15. claims: 1-54, 60-62, 74-81, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated phloretin or phosphorylated phlorizdin.

---

16. claims: 1-55, 60-62, 74-82, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated genistein or biochanin A.

---

17. claims: 1-54, 60-62, 74-81, 87-89, 101-103(all partially)

Methods, compositions and kits according to the indicated claims wherein the pyrone analog is a phosphorylated flavonoid or phosphorylated flavonoid derivative which is a phosphorylated catechin or phosphorylated epicatechin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/060265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03022994 A2	20-03-2003	AT 476178 T	15-08-2010
		AU 2002332878 A1	24-03-2003
		BR 0212354 A	30-11-2004
		CN 1668287 A	14-09-2005
		EP 1429750 A2	23-06-2004
		JP 2005504796 T	17-02-2005
		MX PA04002077 A	17-02-2005
WO 2004037193 A2	06-05-2004	AU 2003282999 A1	13-05-2004
		CA 2502975 A1	06-05-2004
		EP 1556031 A2	27-07-2005
		MX PA05004247 A	18-10-2005
WO 2006094357 A1	14-09-2006	BR PI0608402 A2	29-12-2009
		CA 2601028 A1	14-09-2006
		CN 101137639 A	05-03-2008
		EP 1856085 A1	21-11-2007
		JP 2008532951 T	21-08-2008
		KR 20070114315 A	30-11-2007
		SG 162773 A1	29-07-2010
		US 2009130051 A1	21-05-2009
		ZA 200707427 A	26-11-2008
US 3549662 A	22-12-1970	DE 1802569 A1	19-06-1969
		FR 7969 M	01-06-1970
		GB 1217029 A	23-12-1970
		NL 6814670 A	15-04-1969
WO 9621440 A1	18-07-1996	AU 4515996 A	31-07-1996
CN 101194921 A	11-06-2008	NONE	
CN 1196185 A	21-10-1998	NONE	
JP 2008007452 A	17-01-2008	NONE	
US 2006063702 A1	23-03-2006	CN 1615900 A	18-05-2005
		WO 2006029371 A2	16-03-2006
WO 2009018338 A2	05-02-2009	AU 2008282261 A1	05-02-2009
		CA 2693338 A1	05-02-2009
		EP 2182957 A2	12-05-2010
		GB 2464645 A	28-04-2010
		KR 20100051829 A	18-05-2010
		US 2009069273 A1	12-03-2009
		US 2010144612 A1	10-06-2010
		US 2010204089 A1	12-08-2010
WO 2009158007 A2	30-12-2009	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*1/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18		
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12		
Ａ６１Ｐ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/08		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｋ	*31/4965*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4965		
Ａ６１Ｋ	*31/165*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/165		
Ａ６１Ｋ	*31/155*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/155		
Ｃ０７Ｆ	*9/6574*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6574	Ｚ	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロビンズ, ウェンディー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ ブールバード ６０１, スイート ７００
(72)発明者 リー, ビン ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２４, ロス アルトス, カルボ コート １３３５
(72)発明者 リー, メイ ディーン－ミン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２４, ロス アルトス, カルボ コート １３３５

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC48 DA37 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA20 ZA39
ZA42 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB11 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75
4C206 AA01 AA02 GA09 GA22 HA31 MA02 MA04 NA14 ZA20 ZA39
ZA42 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB11 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75
4H050 AA03 AB20 AB22 AB27