

(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2013-523746

(P2013-523746A)

(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-502706 (P2013-502706)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成23年3月29日 (2011. 3. 29)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成24年11月28日 (2012. 11. 28)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/030234		3 5
(87) 国際公開番号	W02011/123401	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成23年10月6日 (2011. 10. 6)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/318, 814	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成22年3月30日 (2010. 3. 30)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 D G A T 1 阻害剤の使用

(57) 【要約】

本発明は、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延、または治療のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルに関する。本発明は、さらに、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延または治療のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを含む医薬組成物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステル。

【請求項 2】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、食後トリグリセリドレベルの低減における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステル。

10

【請求項 3】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、脾炎の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステル。

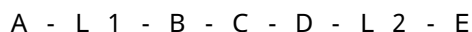
【請求項 4】

脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形で皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド（網膜脂血症）、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステル。

20

【請求項 5】

前記 D G A T 1 阻害剤が、以下の構造



[式中、

- A は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基であり、

- L 1 は、

* アミン基 - NH -

* 式 - N (CH₃) - 、 - CH₂ - NH - または - CH₂ - CH₂ - NH - の置換アミン基、

30

* アミド基 - C (O) - NH - 、

* スルホンアミド基 - S (O)₂ - NH - 、または

* 尿素基 - NH C (O) - NH -

から成る群から選択され、

- B は、置換または非置換の 5 または 6 員単環式の 2 価ヘテロアリール基であり、

- C - D は、以下の環構造：

* C - D が一緒になって置換または非置換の 2 価ビフェニル基である、

* C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、D が単結合である、

* C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、D が飽和もしくは不飽和 2 価シクロアルキル基または飽和もしくは不飽和 2 価ヘテロシクロアルキル基から選択される置換または非置換の 2 価非芳香族単環式環である、

40

* C - D が一緒になってスピロ残基である（ここで

・第 1 の環成分は、ベンゾ縮合環成分であり、ここで、フェニル部分に縮合した環は、1 つまたは複数のヘテロ原子を必要に応じて含む 5 または 6 員環であり、第 1 の環成分がそのフェニル部分を介して B 部分に結合しており、

・第 2 の環成分は、L 2 に結合しているシクロアルキルまたはシクロアルキリデニル残基である）

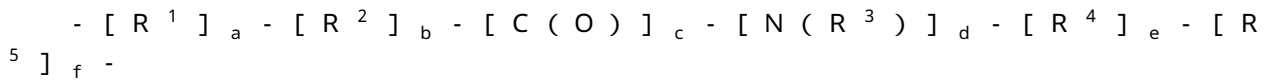
から選択され、

- L 2 は、

* 単結合、

50

* 以下の構造を有する 2 価の残基：



[式中、

a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

c は、0 または 1 であり、

d は、0 または 1 であり、

e は、0 または 1 であり、

f は、0 または 1 であり、

10

ただし、 $(a + b + c + d + e + f) > 0$ であり、 $d = 1$ の場合 $c = 1$ であり、

R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、同一であっても異なってもよく、置換または非置換の 2 価アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アリールまたはヘテロシクリル残基であり、

R^3 は、H またはヒドロカルビルであるか、

または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し、

ただし、 R^1 および R^2 は、 $c = 1$ かつ $d = e = f = 0$ かつカルボニル炭素原子が E 部分に結合している場合、両方がアルキルであることはない]、

* 二重結合を介して D 部分に連結しているアルキリデニル基

20

から成る群から選択され、そして、

- E は、

* スルホン酸基およびその誘導体、

* カルボキシ基およびその誘導体（ここで、カルボキシ炭素原子は、L 2 に結合している）、

* ホスホン酸基およびその誘導体、

* アルファ - ケトヒドロキシアルキル基、

* ヒドロキシアルキル基（ここで、ヒドロキシ基に結合している炭素原子は、1 個または 2 個のトリフルオロ - メチル基でさらに置換されている）、

* 環中に少なくとも 2 個のヘテロ原子および少なくとも 1 個の炭素原子を有する置換または非置換の 5 員ヘテロシクリル残基（ここで、

30

・ 環の少なくとも 1 個の炭素原子は、2 個のヘテロ原子に結合しており；

・ 環の炭素原子が結合しているヘテロ原子の少なくとも 1 個は、環の一員であり；

・ かつ、環の炭素原子が結合しているヘテロ原子の少なくとも 1 個または環のヘテロ原子の少なくとも 1 個は、水素原子を有している）

から成る群から選択され、

ただし、

- L 2 は、D 部分が単結合である場合、単結合でも 2 価アルキル基でもなく、

- L 2 は、D 部分が非置換 2 価フェニル基であり、かつ E がカルボン酸またはその誘導体である場合、単結合ではなく、

40

- E は、L 2 がアミド基を含む場合、カルボキサミド基ではなく、

- E は、D が単結合であり、かつ L 2 が $-N(CH_3)-C(O)-$ 基である（ここで、カルボニル炭素原子は、E 部分に結合している）場合、 $-COOH$ 基ではなく、

- L 2 は、E 部分がピリジニル - 1, 2, 4 - トリアゾリル基である場合、2 価 N - メチルピベリジニル基ではなく、

- L 2 は、C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、かつ D が単結合である場合、 $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f-$ ではない]

を有する化合物、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用のための D G A T 1 阻害剤。

【請求項 6】

50

前記 D G A T 1 阻害剤が、

t r a n s - 4 - [4 - [5 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] アミノ] - 2 - ピリジニル] フェニル] シクロヘキサン酢酸、

(4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 酢酸、

(3 , 5 - ジクロロ - 4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - フェノキシ) - 酢酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (3 - クロロフェニルアミノ) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシフェニルアミノ) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 5 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸、

[3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピル] - ホスホン酸、

(3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [6 - (5 - フェニル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - フェニル } - プロピル) - ホスホン酸、

[3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピル] - ホスホン酸、

3 - { 4 - [6 - (5 - メトキシ - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 , 5 - ジメチルフェニル } - プロピオン酸および

3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - フェニル) - プロピオン酸

から選択される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用のための D G A T 1 阻害剤。

【請求項 7】

前記 D G A T 1 阻害剤が、 t r a n s - 4 - [4 - [5 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] アミノ] - 2 - ピリジニル] フェニル] シクロヘキサン酢酸、またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の使用のための D G A T 1 阻害剤。

【請求項 8】

前記 D G A T 1 阻害剤が、 t r a n s - 4 - [4 - [5 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジニル] アミノ] - 2 - ピリジニル] フェニル] シクロヘキサン酢酸ナトリウム塩：

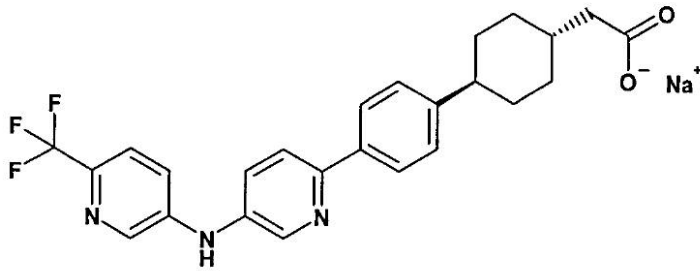
10

20

30

40

【化 1】



10

である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の使用のための D G A T 1 阻害剤。

【請求項 9】

前記 D G A T 1 阻害剤が、5 ~ 40 mg の用量で使用される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための D G A T 1 阻害剤。

【請求項 10】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む医薬組成物。

20

【請求項 11】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、食後トリグリセリドレベルの低減における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 12】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、脾炎の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む医薬組成物。

30

【請求項 13】

脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド（網膜脂血症）、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む医薬組成物であって、D G A T 1 阻害剤が、請求項 5 から 9 のいずれか一項において定義した通りである、医薬組成物。

40

【請求項 15】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延または治療のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体に、治療有効量の D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法。

【請求項 16】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リボタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、食後トリグリセリドレベルの低減のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体に、治療有効量の D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与すること

50

を含む方法。

【請求項 17】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、および V 型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、脾炎の予防、進行遅延または治療のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体に、治療有効量の D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法。

【請求項 18】

脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド（網膜脂血症）、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体に、治療有効量の D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法。

【請求項 19】

被験体がヒトである、請求項 15 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

D G A T 1 阻害剤が、請求項 5 から 9 のいずれか一項において定義した通りである、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症（familial chylomicronemia）症候群および V 型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の治療、または予防、進行遅延、または治療のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルの使用に関する。本発明は、さらに、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群および V 型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延、または治療のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを含む医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

高脂血症、すなわち血流中の上昇レベルの脂質の存在は、高コレステロール血症（コレステロール上昇）、高トリグリセリド血症（トリグリセリド上昇）またはその 2 つの組合せの形をとる可能性がある。高コレステロール血症は、さらに細別することができ、一般的には、アテローム性動脈硬化症の心臓血管疾患（atherosclerosis cardiovascular disease）のリスクの増加と関連している。高トリグリセリド血症は、トリグリセリドの体内産生または摂取が、トリグリセリドを代謝するか、または血流から除去する身体能力を超える場合に生じる。高トリグリセリド血症の最も重度の形は、カイロミクロン血症（高カイロミクロン血症（hyperchylomicronemia）とも呼ばれる）であり、脾炎のリスクの増加と関連している。カイロミクロンは、吸収された食事性脂肪を腸から他の身体組織へ血流を通して輸送するリポタンパク質粒子であり、一般的には、食事時間中にのみ存在する。カイロミクロン血症は、空腹時に、血流中にカイロミクロンの存在を有することと定義され、一般的には、1000 mg / d L を超える総血漿トリグリセリドレベルと関連している。

【0003】

カイロミクロン血症症候群は、高カイロミクロンレベルと関連している一連の臨床的合併症を表す。一般的には、カイロミクロン血症症候群を有する患者は、著しく上昇した空腹時トリグリセリドレベル（1000 ~ 2000 mg / d L）を有し、経口による脂肪摂取後は大きく逸脱する（5000 mg / d L 以上にまで）。血漿トリグリセリドレベルの大幅な上昇は、脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管のミルクピークの外見（a milky pink appearance）

rance of the blood vessels in the back of the eye) (網膜脂血症)、および軽度の神経認知障害 (mild neuro-cognitive deficits) を含めた、いくつかの臨床所見および合併症と関連している。

【0004】

カイロミクロン血症症候群は、リポタンパク質種の超遠心分離法に基づいて、2つの群にさらに細別することができる(図1) (“A system for phenotyping hyperlipoproteinemia”, Fredrickson D.S., Lees R.S. Circulation, 1965 Mar; 31, pp. 321-327を参照されたい)。家族性カイロミクロン血症症候群(FCS)としても知られているFredrickson分類I型患者は、血流中のカイロミクロンのみの蓄積を有し、他方、V型高リポタンパク血症としても知られているFredrickson分類V型患者は、血流中のカイロミクロンおよび超低密度リポタンパク質(VLDL)の両方の蓄積を有する。

10

【0005】

家族性カイロミクロン血症症候群(FCSまたはI型高リポタンパク血症)は、血流からのカイロミクロンのクリアランスにおける、ホモ接合性または複合ヘテロ接合性(compound heterozygous)の欠損によって起こる。FCSの最も一般的な原因は、カイロミクロン上に含まれたトリグリセリドを加水分解するタンパク質である、リポタンパク質リパーゼ(LPL)の欠損である。FCSの他の原因は、アポリポタンパク質CII(a po CII、LPLのコアクチベーター)またはグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型の高密度リポタンパク質結合タンパク質1(glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1)(GPIHBP1、LPLのアンカータンパク質)の欠損を含む。

20

【0006】

I型患者は、通常、高トリグリセリド血症および膵炎の青年期における早期発症によって同定される。したがって、FCSを有する患者は、一般的には、小児期におけるトリグリセリドレベルの大幅な上昇($> 2,000 \text{ mg/dL}$)、および膵炎による腹痛の再発性の発作を呈する。成人期まで、トリグリセリドレベルは上昇したままであり、患者は、一般的には、腹痛および膵炎のエピソードを多発し、それにより入院および死亡に至る可能性がある。患者は、発疹状黄色腫、網膜脂血症、肝脾腫大症、および軽度の神経認知障害を含む他の徴候も経験する。FCS治療における主要な治療目標は、トリグリセリドの低減を通して、膵炎を予防または治療することである。

30

【0007】

残念ながら、フィブラート、3脂肪酸、スタチン、およびニコチン酸誘導体(ナイアシン)などの、標準的な脂質低下治療薬は、FCSを有する患者においてトリグリセリドを低下させるのに効果的ではない。したがって、FCS患者のためのケア療法の標準は、生涯を通じて従い続けるのが非常に困難なものである超低脂肪食(カロリーで10%)である[The Familial Chylomicronemia Syndrome. Santamarina-Fojo S. Lipid Disorders 1998. 27(3): 551-567]。

【0008】

FCSを治療するための研究中的の別の手法は、LPLの天然に存在する「有益な」変異体を筋肉内に送達するための複製欠損型アデノ随伴ウイルス(Adeno-Associated Viral)ベクター(Glybera(登録商標))を使用した遺伝子治療である。しかしながら、この治療は、一過性でのみ効果的であり、ミコフェノレート、シクロスポリン、およびステロイドでの免疫抑制を必要とする[Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. Burnett JR., Hooper AJ. Curr Opin Mol Ther 2009. 6:681-691]。

40

【0009】

したがって、現在のところ、FCSを治療するための効果的な薬物療法はなく、したがって、I型高リポタンパク血症としても知られている家族性カイロミクロン血症症候群(

50

FCS)を治療する新規な方法が必要とされている。

【0010】

V型高リポタンパク血症患者は、カイロミクロン血症症候群のリスクがある第2群を代表し、通常、成人としての、重度の高トリグリセリド血症によって診断される。これは、多因子の高トリグリセリド血症の範囲の極端にある混成の群である。V型高リポタンパク血症を有する患者は、一般に、高トリグリセリド血症の根底的な遺伝的原因および1つまたは複数の後天的原因の両方を有する。根底的な遺伝的原因としては、家族性複合高脂血症(IIA型)、異リポタンパク血症(III型)および家族性高トリグリセリド血症(VI型)などのよく特徴付けられた脂質代謝異常(dyslipidemia)、ならびにあまり特徴付けられていない脂質代謝異常(例えばヘテロ接合性LP L欠損、apo Aおよびapo C遺伝子における欠損、脂肪酸結合および輸送タンパク質における欠損)の群が挙げられる。高トリグリセリド血症の後天的原因としては、合併性の疾患(例えば2型糖尿病、肥満、インスリン抵抗性、リポジストロフィー、甲状腺機能低下症)、薬(例えば遮断薬、チアジド系利尿薬、エストロゲン、グルココルチコイド、移植薬剤(transplant medication))、および他の因子(例えば妊娠、アルコール摂取)が挙げられる。

10

【0011】

V型患者における療法の主要な目標は、トリグリセリドレベルを低減することであり、したがって、膵炎のリスクを低減することである。大部分の患者は、食事性脂肪摂取の量を低減すること、T2DM(2型糖尿病)などの制御されていない合併性の疾患を治療すること、障害を起こす薬剤を中断すること、およびフィブラート、3脂肪酸、またはニコチン酸誘導体(ナイアシン)などの脂質低下薬剤を開始することなど、トリグリセリドの上昇の根底的な後天的原因(複数可)に対処することによって治療に成功することができる[Chylomicronemia Syndrome. Chait A., Brunzell J. Adv Intern Med 1992. 37:249-73.]。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

最適の療法にもかかわらず、一部のV型患者は、トリグリセリドレベルの上昇を有し続ける。したがって、V型高リポタンパク血症を治療する新規な方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

30

【0013】

発明の要旨

本発明者らは、DGAT1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルが、患者において、特にカイロミクロン血症症候群を有する患者(家族性カイロミクロン血症症候群を有する患者およびV型高リポタンパク血症を有する患者を含む)において、食後トリグリセリドレベルを臨床的に意味のある程度まで低減することを見出した。

【0014】

したがって、本発明は、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延、または治療における使用のための、DGAT1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを提供する。

40

【0015】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、食後トリグリセリドレベルの低減における使用のための、DGAT1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルも提供される。

【0016】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、膵炎の予防、進行遅延または治療における使用のための、DGAT1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な

50

塩もしくはエステルも提供される。

【 0 0 1 7 】

脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド (milky white triglyceride in the blood vessels in the back of the eye) (網膜脂血症)、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルも提供する。別の実施形態において、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド (網膜脂血症)、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤を提供する。

10

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様において、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延または治療における使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 9 】

上記で定義した使用のための、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩、もしくはエステルを含む、医薬組成物も提供する。

20

【 0 0 2 0 】

別の態様において、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延、または治療のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体、例えばヒト被験体に、治療有効量または予防有効量のD G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法も提供する。

【 0 0 2 1 】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、食後トリグリセリドレベルの低減のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体、例えばヒトに、治療有効量のD G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法も提供する。

30

【 0 0 2 2 】

カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、脾炎の予防、進行遅延または治療のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体、例えばヒトに、治療有効量のD G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法も提供する。

【 0 0 2 3 】

脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド (網膜脂血症)、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療のための方法であって、かかる治療を必要としている被験体、例えばヒトに、治療有効量のD G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法も提供する。

40

【 0 0 2 4 】

別の実施形態において、脾炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド (網膜脂血症)、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療のための方法であって、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、お

50

よびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っているヒト被験体に、治療有効量のD G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを投与することを含む方法を提供する。

【0025】

したがって、本発明は、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延、または治療のための医薬の製造のための、D G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルの使用を提供する。

【0026】

したがって、本発明は、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延、または治療のための医薬の製造のための、D G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルの使用を提供する。

10

【0027】

以下の目的のうちの1つまたは複数のための医薬の製造のための、D G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルの使用も提供する：

(a) カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、食後トリグリセリドレベルの低減；

(b) カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、膵炎の予防、進行遅延または治療；

20

(c) 膵炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド（網膜脂血症）、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療；

(d) カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態に罹っている患者における、膵炎の再発エピソード、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリド（網膜脂血症）、および軽度の神経認知障害から選択される症状の予防、進行遅延または治療。

30

【0028】

別の態様において、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症から選択される疾患または状態の予防、進行遅延または治療のための医薬組成物であって、活性成分として、D G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを含む医薬組成物を提供する。

【0029】

本発明は、患者、特にカイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群またはV型高リポタンパク血症を有する患者において、食後トリグリセリドレベルを低減するための、D G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルの使用にも関する。

40

【0030】

本発明の別の態様において、本発明は、特に、カイロミクロン血症症候群、家族性カイロミクロン血症症候群、およびV型高リポタンパク血症に罹っている患者における、膵炎（例えば膵炎の再発エピソード）、発疹状黄色腫の形での皮膚におけるトリグリセリドの沈着、肝脾腫大症、眼底における血管中の乳白色のトリグリセリドの沈着（網膜脂血症）、および軽度の神経認知障害の予防、進行遅延、または治療のための、D G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルの使用；またはD G A T 1阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを含む医薬組成物に関する。

発明の詳細な説明

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 3 1 】

【 図 1 】 高トリグリセリド血症およびカイロミクロン血症の分類を示す図である。

【 図 2 】 重度の高トリグリセリド血症のモデルにおける血漿トリグリセリドに及ぼす D G A T 1 阻害剤の効果を示す図である。

【 図 3 】 トリグリセリドクリアランス障害のモデルにおける血漿トリグリセリドに及ぼす D G A T 1 阻害剤の効果を示す図である。

【 図 4 】

【 図 5 】

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 2 】

10

本発明の方法および組成物は、D G A T 1 阻害剤、またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルを含む。本発明の組成物において有用な D G A T 1 阻害剤は、当該分野で公知の任意の D G A T 1 阻害剤とすることができる。

【 0 0 3 3 】

例えば、D G A T 1 阻害剤は、W O 2 0 0 7 / 1 2 6 9 5 7 および W O 2 0 0 9 / 0 4 0 4 1 0 において記載されているものから選択することができる。

【 0 0 3 4 】

D G A T 1 阻害剤は、天然にペプチダル (peptidal) または非ペプチダルであってもよいが、しかしながら、非ペプチダル D G A T 1 阻害剤の使用が好ましい。

【 0 0 3 5 】

20

代わりに、D G A T 1 阻害剤は、
W O 2 0 0 4 0 4 7 7 5 5 ; W O 0 2 0 4 6 8 2 : Polymorphisms In A Diacylglycerol
Acyltransferase Gene, And Methods Of Use Thereof ; W O 9 7 4 5 4 3 9 : DNA Encodi
ng Acylcoenzyme A : Cholesterol Acyltransferase And Uses Thereof ; U S 2 0 0 3 0
1 5 4 5 0 4 : Methods And Compositions For Modulating Carbohydrate Metabolism ;
U S 2 0 0 3 0 1 6 7 4 8 3 : Diacylglycerol O-acyltransferase ; W O 9 9 6 7 4 0 3
: Diacylglycerol O-acyltransferase ; W O 9 9 6 7 2 6 8 : Diacylglycerol O-acyltra
nsferase ; W O 0 5 0 1 3 9 0 7 : Pyrrolo[1,2-b]pyridazine Derivatives ; W O 0 5 0
4 4 2 5 0 : Use Of Sulfonamide Compounds For The Treatment Of Diabetes And/or Ob
esity ; W O 0 6 0 6 4 1 8 9 : Oxadiazole Derivatives As DGAT Inhibitors ; W O 0 6
0 0 4 2 0 0 : Urea Derivative ; W O 0 6 0 1 9 0 2 0 : Substituted Ureas ; U S 2 0
0 4 0 2 0 9 8 3 8 : Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression ;
U S 2 0 0 4 0 1 8 5 5 5 9 : Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expre
ssion ; W O 0 4 0 4 7 7 5 5 : Fused Bicyclic Nitrogen-containing Heterocycles ; U
S 2 0 0 4 0 2 2 4 9 9 7 : Preparation And Use Of Aryl Alkyl Acid Derivatives For
The Treatment Of Obesity ; W O 0 5 0 7 2 7 4 0 : Anorectic Compounds ; J P 2 0 0
6 0 4 5 2 0 9 : Urea Derivative ; W O 0 6 0 4 4 7 7 5 : Preparation And Use Of Bi
phenyl-4-yl-carbonylamino Acid Derivatives For The Treatment Of Obesity ; J P 2
0 0 4 0 6 7 6 3 5 : DGAT Inhibitor ; J P 2 0 0 5 2 0 6 4 9 2 : Sulfonamide Compou
nd ; および U S 6 1 0 0 0 7 7 : Isolation Of A Gene Encoding Diacylglycerol Acyltr
ansferaseにおいて記載されている D G A T 1 阻害剤またはその医薬的に許容可能なもの
(a pharmaceutically acceptable thereof) から選択することができる。

30

40

【 0 0 3 6 】

代わりに、D T A G T 1 阻害剤は、

【表 1】

WO2004047755;
 WO2005013907;
 WO2006082952; WO2006004200; WO2006044775; WO2006113919;
 WO2006120125; WO2006134317;
 WO2007060140; WO2007071966; WO2007137103; WO2007137107;
 WO07138304; WO07138311; WO07141502;
 WO07141517; WO07141538; WO07141545; WO07144571;
 WO2008011130; WO 2008011131; WO08129319; WO08067257;
 WO08134690; WO08134693; WO2008141976; WO08148840;
 WO2008148849; WO08148851; WO2008148868;
 WO2009011285; WO2009016462; WO2009024821; WO2009071483;
 WO2009081195; WO2009119534; WO2009126624; WO2009126861;
 WO2009147170;
 WO2010059602; WO 2010059606; WO2010059611;
 WO2010084979; WO 2010086820; WO2010146395;
 JP 2010132590; JP 2010132590;
 US20090076275; US20090093497; US20090105273 US20090170864 および
 US2010152445

10

20

において記載されている D G A T 1 阻害剤から選択することができる。

【0037】

30

本発明の化合物は、当業者に公知の一般的な合成技法を用いて、市販の試薬から調製することができる。

【0038】

本発明の化合物を説明するために使用する様々な用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、例えば、ある基の結合点はその基内の特定の原子に限定されるなど、特定の例における別段の限定がない限り、単独でもより大きい基の一部でも、本明細書を通して使用されるとき、それらの用語に適用される。

【0039】

「置換または非置換のアルキル」という用語は、0～3個の置換基を含有する、1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を表す。例示的な非置換アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチルなどが挙げられる。置換アルキル基としては、以下の基：ハロ、ヒドロキシ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルファモイル、スルホンアミド、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、アシル、アリール、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アラルカノイル、アラルキルチオ、アリールスルホニル、アリールチオ、アロイル、アロイルオキシ、アリールオキシカルボニル、アラルコキシ、グアニジノ、必要に応じて置換されたアミノ、ヘテロシクリルのうちの1つまたは複数で置換されたアルキル基が挙げられるが、これらに限

40

50

定されない。

【0040】

「低級アルキル」という用語は、1～7個、好ましくは2～4個の炭素原子を有する上記のアルキル基を表す。

【0041】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

【0042】

「アルケニル」という用語は、少なくとも2個の炭素原子を有し、結合点で炭素-炭素二重結合をさらに含有する上記のアルキル基のいずれかを表す。2～4個の炭素原子を有する基が好ましい。

10

【0043】

「アルキニル」という用語は、少なくとも2個の炭素原子を有し、結合点で炭素-炭素三重結合をさらに含有する上記のアルキル基のいずれかを表す。2～4個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0044】

「アルキレン」という用語は、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR（式中、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、カルバモイル、スルホニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルなどとして行うことができる）から選択される1つまたは複数のヘテロ原子で中断されていてもよい、単結合、例えば、-(CH₂)_x-（式中、xは、4～6である）によって接続された4～6の炭素原子の直鎖架橋を表し；アルキレンは、必要に応じて置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニルなどから選択される1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

20

【0045】

「シクロアルキル」という用語は、それぞれが1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含有することができる、3～12個の炭素原子の必要に応じて置換された単環式、二環式または三環式炭化水素基を表すか、またはシクロアルキルは、アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ヘテロシクリルなどの、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0046】

「カルボキサミド」という用語は、-C(O)-NHR（式中、Rは、水素、C₁～C₈アルキル基、シクロアルキル基、置換または非置換のアリール基、置換または非置換のヘテロシクリル基から選択される）を表し、カルボキサミドは、好ましくは、-C(O)-NH₂である。

【0047】

例示的な単環式炭化水素基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0048】

例示的な二環式炭化水素基としては、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチルなどが挙げられる。

【0049】

例示的な三環式炭化水素基としては、アダマンチルなどが挙げられる。

【0050】

50

「アルコキシ」という用語は、アルキル - O - を表す。

【0051】

「アルカノイル」という用語は、アルキル - C (O) - を表す。

【0052】

「アルカノイルオキシ」という用語は、アルキル - C (O) - O - を表す。

【0053】

「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれ、アルキル - NH - および (アルキル)₂N - を表す。

【0054】

「アルカノイルアミノ」という用語は、アルキル - C (O) - NH - を表す。

10

【0055】

「アルキルチオ」という用語は、アルキル - S - を表す。

【0056】

「アルキルチオノ」という用語は、アルキル - S (O) - を表す。

【0057】

「アルキルスルホニル」という用語は、アルキル - S (O)₂ - を表す。

【0058】

「アルコシカルボニル」という用語は、アルキル - O - C (O) - を表す。

【0059】

「アルコシカルボニルオキシ」という用語は、アルキル - O - C (O) O - を表す。

20

【0060】

「カルバモイル」という用語は、H₂NC (O) - 、アルキル - NHC (O) - 、(アルキル)₂NC (O) - 、アリール - NHC (O) - 、アルキル(アリール) - NC (O) - 、ヘテロアリール - NHC (O) - 、アルキル(ヘテロアリール) - NC (O) - 、アラルキル - NHC (O) - 、アルキル(アラルキル) - NC (O) - などを表す。

【0061】

「スルファモイル」という用語は、H₂NS (O)₂ - 、アルキル - NHS (O)₂ - 、(アルキル)₂NS (O)₂ - 、アリール - NHS (O)₂ - 、アルキル(アリール) - NS (O)₂ - 、(アリール)₂NS (O)₂ - 、ヘテロアリール - NHS (O)₂ - 、アラルキル - NHS (O)₂ - 、ヘテロアラルキル - NHS (O)₂ - などを表す。

30

【0062】

「スルホンアミド」という用語は、アルキル - S (O)₂ - NH - 、アリール - S (O)₂ - NH - 、アラルキル - S (O)₂ - NH - 、ヘテロアリール - S (O)₂ - NH - 、ヘテロアラルキル - S (O)₂ - NH - 、アルキル - S (O)₂ - N (アルキル) - 、アリール - S (O)₂ - N (アルキル) - 、アラルキル - S (O)₂ - N (アルキル) - 、ヘテロアリール - S (O)₂ - N (アルキル) - 、ヘテロアラルキル - S (O)₂ - N (アルキル) - などを表す。

【0063】

「スルホニル」という用語は、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアラルキルスルホニルなどを表す。

40

【0064】

「必要に応じて置換されたアミノ」という用語は、アシル、スルホニル、アルコシカルボニル、シクロアルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、ヘテロアリールオシカルボニル、アラルコシカルボニル、ヘテロアラルコシカルボニル、カルバモイルなどの置換基で必要に応じて置換されていてもよい、一級または二級アミノ基を表す。

【0065】

「アリール」という用語は、それぞれが、必要に応じて置換されたアルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、必要に応じて置換されたアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アルキ

50

ルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリルなどの 1 ~ 4 個の置換基で必要に応じて置換されていてもよい、フェニル、ピフェニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルなどの、環部分中に 6 ~ 12 個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基を表す。

【0066】

「単環式アリール」という用語は、アリールの下で記載した、必要に応じて置換されたフェニルを表す。

【0067】

「アラルキル」という用語は、ベンジルなどのアルキル基を通して直接的に結合したアリール基を表す。

10

【0068】

「アラルカノイル」という用語は、アラルキル - C (O) - を表す。

【0069】

「アラルキルチオ」という用語は、アラルキル - S - を表す。

【0070】

「アラルコキシ」という用語は、アルコキシ基を通して直接的に結合したアリール基を表す。

【0071】

「アリールスルホニル」という用語は、アリール - S (O)₂ - を表す。

【0072】

「アリールチオ」という用語は、アリール - S - を表す。

20

【0073】

「アロイル」という用語は、アリール - C (O) - を表す。

【0074】

「アロイルオキシ」という用語は、アリール - C (O) - O - を表す。

【0075】

「アロイルアミノ」という用語は、アリール - C (O) - NH - を表す。

【0076】

「アリールオキシカルボニル」という用語は、アリール - O - C (O) - を表す。

【0077】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロ」という用語は、例えば、4 ~ 7 員の単環式、7 ~ 12 員の二環式または 10 ~ 15 員の三環式環系である、少なくとも 1 個の炭素原子含有環中に少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された、完全に飽和したまたは不飽和の、芳香族または非芳香族環式基を表す。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有することができ、ここで、窒素および硫黄のヘテロ原子はさらに、必要に応じて酸化されていてもよい。複素環式基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよい。

30

【0078】

例示的な単環式複素環式基としては、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2 - オキソペペラジニル、2 - オキソペペリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ペペリドニル、ピリジル、ピリジル N - オキシド、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキサランおよびテトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、1, 1, 4 - トリオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イルなどが挙げられる。

40

50

【 0 0 7 9 】

例示的な二環式複素環式基としては、インドリル、ジヒドロインドリル (dihydroindolyl)、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロピリジニル、フロピリジニル (フロ [2 , 3 - c] ピリジニル、フロ [3 , 2 - b] - ピリジニル) またはフロ [2 , 3 - b] ピリジニル) など)、ジヒドロイソインドリル、1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、ジヒドロキナゾリニル (3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニルなど)、フタラジニルなどが挙げられる。

10

【 0 0 8 0 】

例示的な三環式複素環式基としては、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、キサンテニル、カルボリニルなどが挙げられる。

【 0 0 8 1 】

「ヘテロシクリル」という用語は、置換複素環式基を含む。置換複素環式基は、1、2または3個の置換基で置換された複素環式基を表す。例示的な置換基としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

20

- (a) 必要に応じて置換されたアルキル；
- (b) ヒドロキシル (または保護されたヒドロキシル) ；
- (c) ハロ；
- (d) オキソ、すなわち、= O ；
- (e) 必要に応じて置換されたアミノ ；
- (f) アルコキシ ；
- (g) シクロアルキル ；
- (h) カルボキシ ；
- (i) ヘテロシクロオキシ ；
- (j) 非置換低級アルコキシカルボニルなどの、アルコキシカルボニル ；
- (k) メルカプト ；
- (l) ニトロ ；
- (m) シアノ ；
- (n) スルファモイル ；
- (o) アルカノイルオキシ ；
- (p) アロイルオキシ ；
- (q) アリールチオ ；
- (r) アリールオキシ ；
- (s) アルキルチオ ；
- (t) ホルミル ；
- (u) カルバモイル ；
- (v) アラルキル ；または
- (w) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロで必要に応じて置換されたアリール。

30

40

【 0 0 8 2 】

「ヘテロシクロオキシ」という用語は、酸素架橋を通して結合した複素環式基を意味する。

【 0 0 8 3 】

「飽和または不飽和ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上記の非芳香族複素環式またはヘテロシクリル基を表す。

50

【 0 0 8 4 】

「ヘテロアリール」という用語は、例えば、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロで必要に応じて置換されている、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリジルN - オキシド、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリルなどの、芳香族複素環、例えば、単環式または二環式アリールを表す。

【 0 0 8 5 】

「ヘテロアリールスルホニル」という用語は、ヘテロアリール - S (O) ₂ - を表す。

10

【 0 0 8 6 】

「ヘテロアロイル」という用語は、ヘテロアリール - C (O) - を表す。

【 0 0 8 7 】

「ヘテロアロイルアミノ」という用語は、ヘテロアリール - C (O) N H - を表す。

【 0 0 8 8 】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキル基を介して結合したヘテロアリール基を表す。

【 0 0 8 9 】

「ヘテロアラルカノイル」という用語は、ヘテロアラルキル - C (O) - を表す。

【 0 0 9 0 】

「ヘテロアラルカノイルアミノ」という用語は、ヘテロアラルキル - C (O) N H - を表す。

20

【 0 0 9 1 】

「アシル」という用語は、アルカノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイルなどを表す。

【 0 0 9 2 】

「アシルアミノ」という用語は、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、ヘテロアロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、ヘテロアラルカノイルアミノなどを表す。

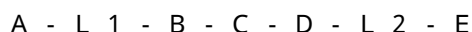
【 0 0 9 3 】

「2価の」という用語は、少なくとも2個の残基に連結しており、かつ必要に応じてさらなる置換基を有する残基を表す。例として、本発明の文脈内で、「置換または非置換の2価フェニル残基」という表現は、「置換または非置換のフェニレン残基」という表現と同等であるとみなされる。

30

【 0 0 9 4 】

本発明の一実施形態において、本発明の組成物において有用なD G A T 1阻害剤は、以下の構造



[式中、

- A は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基であり、

40

- L 1 は、

* アミン基 - N H -

* 式 - N (C H ₃) - 、 - C H ₂ - N H - または - C H ₂ - C H ₂ - N H - の置換アミン基、

* アミド基 - C (O) - N H - 、

* スルホンアミド基 - S (O) ₂ - N H - 、または

* 尿素基 - N H C (O) - N H -

から成る群から選択され、

- B は、置換または非置換の5または6員単環式の2価ヘテロアリール基であり、

- C - D は、以下の環構造：

50

* C - D が一緒になって置換または非置換の 2 価ビフェニル基である、

* C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、D が単結合である、

* C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、D が飽和もしくは不飽和 2 価シクロアルキル基または飽和もしくは不飽和 2 価ヘテロシクロアルキル基から選択される置換または非置換の 2 価非芳香族単環式環である、

* C - D が一緒になってスピロ残基である（ここで

・第 1 の環成分は、ベンゾ縮合環成分であり、ここで、フェニル部分に縮合した環は、1 つまたは複数のヘテロ原子を必要に応じて含む 5 または 6 員環であり、第 1 の環成分がそのフェニル部分を介して B 部分に結合しており、

・第 2 の環成分は、L 2 に結合しているシクロアルキルまたはシクロアルキリデニル残基である）

から選択され、

- L 2 は、

* 単結合、

* 以下の構造を有する 2 価の残基：

- $[R^1]_a - [R^2]_b - [C(O)]_c - [N(R^3)]_d - [R^4]_e - [R^5]_f$ -

[式中、

a は、0 または 1 であり、

b は、0 または 1 であり、

c は、0 または 1 であり、

d は、0 または 1 であり、

e は、0 または 1 であり、

f は、0 または 1 であり、

ただし、 $(a + b + c + d + e + f) > 0$ であり、 $d = 1$ の場合 $c = 1$ であり、

R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、同一であっても異なってもよく、置換または非置換の 2 価アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アリールまたはヘテロシクリル残基であり、

R^3 は、H またはヒドロカルビルであるか、または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し、

ただし、 R^1 および R^2 は、 $c = 1$ かつ $d = e = f = 0$ かつカルボニル炭素原子が E 部分に結合している場合、両方がアルキルであることはない、

* 二重結合を介して D 部分に連結しているアルキリデニル基

から成る群から選択され、

- E は、

* スルホン酸基およびその誘導体、

* カルボキシル基およびその誘導体（ここで、カルボキシル炭素原子は、L 2 に結合している）、

* ホスホン酸基およびその誘導体、

* アルファ - ケトヒドロキシアルキル基、

* ヒドロキシアルキル基（ここで、ヒドロキシ基に結合している炭素原子は、1 個または 2 個のトリフルオロ - メチル基でさらに置換されている）、

* 環中に少なくとも 2 個のヘテロ原子および少なくとも 1 個の炭素原子を有する置換または非置換の 5 員ヘテロシクリル残基（ここで、

・環の少なくとも 1 個の炭素原子は、2 個のヘテロ原子に結合しており；

・環の炭素原子が結合しているヘテロ原子の少なくとも 1 個は、環の一員であり；

・かつ、環の炭素原子が結合しているヘテロ原子の少なくとも 1 個または環のヘテロ原子の少なくとも 1 個は、水素原子を有している）

から成る群から選択され、

ただし、

10

20

30

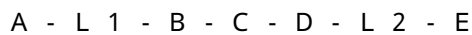
40

50

- L 2 は、D 部分が単結合である場合、単結合でも 2 価アルキル基でもなく、
 - L 2 は、D 部分が非置換 2 価フェニル基であり、かつ E がカルボン酸またはその誘導体である場合、単結合ではなく、
 - E は、L 2 がアミド基を含む場合、カルボキサミド基ではなく、
 - E は、D が単結合であり、かつ L 2 が $-N(CH_3)-C(O)-$ 基である（ここで、カルボニル炭素原子は、E 部分に結合している）場合、 $-COOH$ 基ではなく、
 - L 2 は、E 部分がピリジニル - 1, 2, 4 - トリアゾリル基である場合、2 価 N - メチルピペリジニル基ではない]
- を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルである。

【0095】

本発明の一実施形態において、本発明の組成物において有用な D G A T 1 阻害剤は、以下の構造



[式中、

- A は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基であり、
- L 1 は、
 - * アミン基 $-NH-$
 - * 式 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-NH-$ または $-CH_2-CH_2-NH-$ の置換アミン基、
 - * アミド基 $-C(O)-NH-$ 、
 - * スルホンアミド基 $-S(O)_2-NH-$ 、または
 - * 尿素基 $-NHC(O)-NH-$

から成る群から選択され、

- B は、置換または非置換の 5 または 6 員単環式の 2 価ヘテロアリール基であり、
- C - D は、以下の環構造：
 - * C - D が一緒になって置換または非置換の 2 価ビフェニル基である、
 - * C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、D が単結合である、
 - * C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、D が飽和もしくは不飽和 2 価シクロアルキル基または飽和もしくは不飽和 2 価ヘテロシクロアルキル基から選択される置換または非置換の 2 価非芳香族単環式環である、
 - * C - D が一緒になってスピロ残基である（ここで

・第 1 の環成分は、ベンゾ縮合環成分であり、ここで、フェニル部分に縮合した環は、1 つまたは複数のヘテロ原子を必要に応じて含む 5 または 6 員環であり、第 1 の環成分がそのフェニル部分を介して B 部分に結合しており、

・第 2 の環成分は、L 2 に結合しているシクロアルキルまたはシクロアルキリデニル残基である）

から選択され、

- L 2 は、
 - * 単結合、
 - * 以下の構造を有する 2 価の残基：
 - $[R^1]_a - [R^2]_b - [C(O)]_c - [N(R^3)]_d - [R^4]_e - [R^5]_f -$

[式中、

- a は、0 または 1 であり、
- b は、0 または 1 であり、
- c は、0 または 1 であり、
- d は、0 または 1 であり、
- e は、0 または 1 であり、
- f は、0 または 1 であり、

10

20

30

40

50

ただし、 $(a + b + c + d + e + f) > 0$ であり、 $d = 1$ の場合 $c = 1$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、同一であっても異なってもよく、置換または非置換の 2 価アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アリールまたはヘテロシクリル残基であり、

R^3 は、H またはヒドロカルビルであるか、または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5 または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し、

ただし、 R^1 および R^2 は、 $c = 1$ かつ $d = e = f = 0$ かつカルボニル炭素原子が E 部分に結合している場合、両方がアルキルであることはない」、

* 二重結合を介して D 部分に連結しているアルキリデニル基

から成る群から選択され、

- E は、

* スルホン酸基およびその誘導体、

* カルボキシル基およびその誘導体（ここで、カルボキシル炭素原子は、L2 に結合している）、

* ホスホン酸基およびその誘導体、

* アルファ - ケトヒドロキシアルキル基、

* ヒドロキシアルキル基（ここで、ヒドロキシ基に結合している炭素原子は、1 個または 2 個のトリフルオロ - メチル基でさらに置換されている）、

* 環中に少なくとも 2 個のヘテロ原子および少なくとも 1 個の炭素原子を有する置換または非置換の 5 員ヘテロシクリル残基（ここで、

・ 環の少なくとも 1 個の炭素原子は、2 個のヘテロ原子に結合しており；

・ 環の炭素原子が結合しているヘテロ原子の少なくとも 1 個は、環の一員であり；

・ かつ、環の炭素原子が結合しているヘテロ原子の少なくとも 1 個または環のヘテロ原子の少なくとも 1 個は、水素原子を有している）

から成る群から選択され、

ただし、

- L2 は、D 部分が単結合である場合、単結合でも 2 価アルキル基でもなく、

- L2 は、D 部分が非置換 2 価フェニル基であり、かつ E がカルボン酸またはその誘導体である場合、単結合ではなく、

- E は、L2 がアミド基を含む場合、カルボキサミド基ではなく、

- E は、D が単結合であり、かつ L2 が $-N(CH_3)-C(O)-$ 基である（ここで、カルボニル炭素原子は、E 部分に結合している）場合、 $-COOH$ 基ではなく、

- L2 は、E 部分がピリジニル - 1, 2, 4 - トリアゾリル基である場合、2 価 N - メチルピペリジニル基ではなく、

- L2 は、C が置換または非置換の 2 価フェニル基であり、かつ D が単結合である場合、 $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f-$ ではない」

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩もしくはエステルである。

【0096】

本発明の一実施形態において、本発明の組成物において有用な D G A T 1 阻害剤は、以下の構造

A - Q - B - C - D

[式中、

A は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換のヘテロシクリルであり；

Q は、2 価または 3 価の 5 員の複素環またはヘテロアリールであり；

B は、以下の群の 1 つから選択される置換または非置換の 2 価ヘテロアリール基であり；

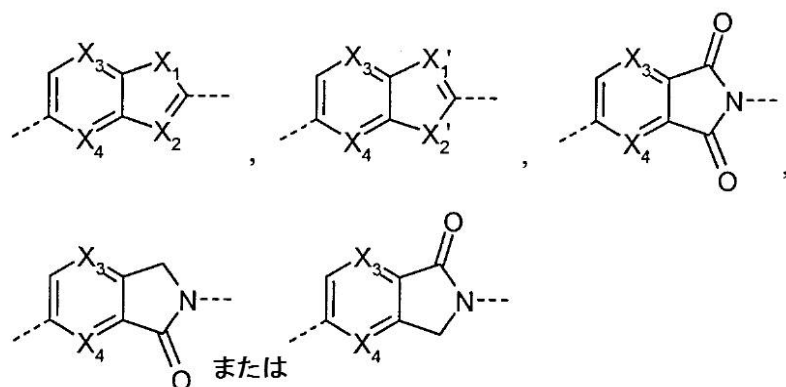
10

20

30

40

【化 2】



10

[式中、

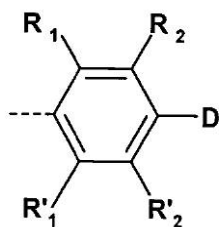
X_1 および X_2 ' は、独立に、O、NH、NR₉ または S から選択され、ここで、R₉ は、低級アルキル、低級アルキルアミノ、低級アルコシアルキル、低級ヒドロシアルキルから選択され、

X_1 '、 X_2 、 X_3 および X_4 は、独立に、N、または CH から選択される]、

C は、

20

【化 3】



30

であり、

[式中、

- R₁ は、水素、シアノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アルカノイルアミノ、ハロゲン、低級アルキル、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、および NO₂ から選択され、

- R' ₁、R₂ および R' ₂ は、独立に、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アリールオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級ジアルキルアミノ、および NO₂ から選択される] であるか、または

- C は、置換または非置換の二環式アリールまたはヘテロアリール基ともすることができ、

40

- D は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アルカノイルアミノ、カルボキシ、カルバモイル、- O - L₂ - E、- S - L₂ - E'、- C (O) - O - L₂ - E、- L₂ - E' '、および - NR₆ - L₂ - E' から選択され、

- L₂ は、- (CH₂)_n、- (CR₅ R₅ ')_p、- (CH₂)_m、- であり、

- E は、アルキル、アシル、アルコシカルボニル、ホスホン酸、ホスホネート、シクロアルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、ヘテロシクリルオシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、スルホニル、- SO₂ - OH、スルファモイル、スルホニルカルバモイル、スルホニルオキシ、スルホンアミド、- C (O) - O - R - PRO、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換もしくは

50

は非置換のヘテロアリールであり、かつ $n' + m' + p'$ が 0 に等しい場合、E は、スルホニルオキシでもスルホンアミドでもなく、

- E' は、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、スルホニルカルバモイル、スルホニル、 $-SO_2-OH$ 、スルファモイル、スルホンアミド、ホスホン酸、ホスホネート、スルホニルオキシ、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、かつ $n' + m' + p'$ が 0 に等しい場合、E' は、スルファモイル、スルホンアミド、ホスホン酸、ホスホネートでもスルホニルオキシでもなく、

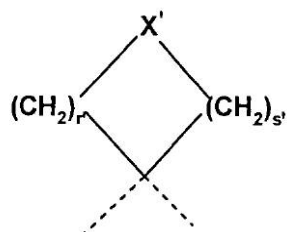
- E'' は、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、ホスホン酸、ホスホネート、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、スルホニル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルホンアミド、 $-SO_2-OH$ 、スルホニルカルバモイル、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロシクリル、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

- m' 、 n' および p' は、互いに独立に、0 から 4 の整数であり、

- $m' + n' + p'$ は、0 から 12 の間であり、

- R_5 および $R_{5'}$ は、互いに独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、または低級アルキルであるか、または R_5 および $R_{5'}$ は、一緒になって結合して、以下の式のスピロ残基を形成する

【化 4】



[式中、

- X' は、 NR_x 、O、S または CR_x 、 R_x であり、

- r' および s' は、互いに独立に、0 または 1 から 3 の整数であり、

- R_x は、水素または低級アルキルであり、

- $R_{x'}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、または低級アルキルであり、

- $R_{x''}$ は、水素または低級アルキルである]]

を有する化合物；あるいは

その立体異性体、鏡像異性体もしくは互変異性体、その医薬的に許容可能な塩、またはそのプロドラッグである。

【0097】

別段の指示がない場合、上記の式において提供した化合物は、その医薬的に許容可能な塩、プロドラッグ、エステル、立体異性体、結晶形、または多形を含むものとする。

【0098】

さらなる実施形態において、上記で列挙した化合物は、それらの対応するカリウム酸塩、ナトリウム酸塩、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硫酸塩の形である。本発明による D G A T 1 阻害剤およびそれらの塩は、例えば W O 2 0 0 7 1 2 6 9 5 7 および W O 2 0 0 9 / 0 4 0 4 1 0 において記載されている方法によって調製することができ

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 9 9 】

別の実施形態において、D G A T 1 阻害剤は、

(4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 酢酸、

(3 , 5 - ジクロロ - 4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - フェノキシ) - 酢酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (3 - クロロフェニルアミノ) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシフェニルアミノ) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 5 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸、

[3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピル] - ホスホン酸、

(3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [6 - (5 - フェニル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - フェニル } - プロピル) - ホスホン酸、

[3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピル] - ホスホン酸、

3 - { 4 - [6 - (5 - メトキシ - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 , 5 - ジメチルフェニル } - プロピオン酸および

3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - フェニル) - プロピオン酸

から選択される化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 0 】

別の実施形態において、D G A T 1 阻害剤は、

(4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - 酢酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピオン酸、

3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - メトキシフェニルアミノ) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - プロピオン酸、

10

20

30

40

50

3 - (4 - { 5 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸および、

[3 - (4 - { 6 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピル] - ホスホン酸

から選択される化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 1 】

一実施形態において、D G A T 1 阻害剤は、trans - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸、またはその医薬的に許容可能な塩である。別の実施形態において、D G A T 1 阻害剤は、trans - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸ナトリウム塩である。

10

【 0 1 0 2 】

D G A T 1 阻害剤を含む医薬組成物の使用

本発明は、上記で定義した化合物および 1 つまたは複数の医薬的に許容可能な担体または賦形剤を含む医薬組成物の使用も提供する。

【 0 1 0 3 】

かかる医薬組成物は、治療有効量の D G A T 1 阻害剤を含む。各投薬量単位 (dosage unit) は、1 日用量を含有することができるか、またはその用量の 3 分の 1 などの、1 日用量のフラクションを含有することができる。

20

【 0 1 0 4 】

特に、上記の組成物は、0 . 1 から 1 0 0 0 m g の D G A T 1 阻害剤、好ましくは 0 . 1 から 3 0 0 m g の D G A T 1 阻害剤、より好ましくは 1 から 1 0 0 m g の D G A T 1 阻害剤を含む組成物を表す。

【 0 1 0 5 】

一実施形態において、D G A T 1 阻害剤を、5 ~ 4 0 m g 、1 0 ~ 4 0 m g 、または 2 0 ~ 4 0 m g の用量で使用する。別の実施形態において、D G A T 1 阻害剤を、5、1 0、1 5、2 0、2 5、3 0 または 4 0 m g の用量で使用する。好ましい実施形態において、D G A T 1 阻害剤を、5、1 0、または 2 0 m g の用量で使用する。

30

【 0 1 0 6 】

本明細書で示した用量は、D G A T 1 - 阻害剤それ自体を表すことが理解されよう。D G A T 1 - 阻害剤の医薬的に許容可能な塩を使用する場合、使用する用量は、それに応じて調整する必要がある。

【 0 1 0 7 】

組成物は、医薬的に許容可能な賦形剤、例えば希釈剤または担体を含むことができる。医薬的に許容可能な賦形剤は、増量剤、例えば糖および / または糖アルコール、例えばラクトース、ソルビトール、マンニトール、マルトデキストリンなど；界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、B r i j 9 6 または T w e e n 8 0；崩壊剤、例えばデンプン、グリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプンまたはその誘導体；結合剤、例えばポビドン、クロスポビドン、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；滑沢剤、例えばステアリン酸またはその塩；流動性向上剤 (flowability enhancer)、例えば二酸化ケイ素；甘味料、例えばアスパルテム；および / または着色料、例えば b - カロテンから成る群から選択することができる。

40

【 0 1 0 8 】

本発明における使用のための組成物は、a) 0 . 1 から 1 0 0 0 m g の D G A T 1 阻害剤ならびに必要に応じて、約 0 . 1 から約 1 0 g の増量剤、約 0 . 0 5 から約 3 . 0 g の界面活性剤、約 0 . 0 5 から約 2 . 0 g (preferred g) の崩壊剤、約 0 . 0 2 から約 2 . 0 g の結合剤、約 0 . 0 0 1 から約 1 . 0 g の滑沢剤、約 0 . 1 から約 5 . 0 g の流動

50

性向上剤、約 0.01 から約 4.0 g の甘味料、および約 0.001 から約 0.5 g の着色料の群から選択される、医薬的に許容可能な賦形剤を含むことができる。D G A T 1 阻害剤は、上記で列挙した好ましい化合物のいずれかである。

【0109】

別の実施形態において、組成物は、a) 0.1 から 1000 mg の D G A T 1 阻害剤ならびに必要なに応じて、約 0.05 から約 10 g の増量剤、約 0.05 から約 3.0 g の界面活性剤、約 0.05 から約 2.0 g の崩壊剤、約 0.005 から約 2.0 g の結合剤、約 0.001 から約 1.0 g の滑沢剤、約 0.005 から約 5.0 g の流動性向上剤、約 0.01 から約 4.0 g の甘味料、および約 0.001 から約 0.5 g の着色料の群から選択される、医薬的に許容可能な賦形剤を含むことができる。D G A T 1 阻害剤は、上記で列挙した好ましい化合物のいずれかである。

10

【0110】

経口剤形は、本発明における使用のための好ましい組成物であり、これらは、かかる投与のための既知の医薬品の形、例えば錠剤、カプセル剤、バー (bar)、小袋 (sachet)、顆粒剤、シロップ剤および水性または油性懸濁剤である。医薬的に許容可能な賦形剤 (希釈剤および担体) は、製薬の技術分野において既知である。錠剤は、活性化合物と、増量剤、例えばリン酸カルシウム；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば結晶セルロースまたはポリビニルピロリドン、および既知の方法によって混合物を錠剤にすることを可能にするための、当技術分野で既知の他の任意選択の成分との混合物から形成することができる。同様に、追加の賦形剤を有するか有さない活性化合物を含有するカプセル剤、例えば硬または軟ゼラチンカプセル剤を、既知の方法によって調製することができる。カプセル剤の内容物は、既知の方法を使用して、活性化合物の徐放を与えるように製剤化することができる。例えば、錠剤およびカプセル剤は、好都合に、上記の D G A T 1 阻害剤の量をそれぞれ含有することができる。

20

【0111】

経口投与のための他の剤形としては、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどの無毒性の懸濁剤の存在下で、水性媒質中に活性化合物を含有する水性懸濁剤、および適した植物油、例えばラッカセイ油中に活性化合物を含有する油性懸濁剤が挙げられる。活性化合物は、追加の賦形剤を有するか有さない顆粒剤に、製剤化することができる。顆粒剤は、患者が直接的に摂取してもよいし、またはそれらを、摂取前に、適した液体担体 (例えば水) に加えてもよい。顆粒剤は、崩壊剤、例えば、液体媒質中での分散を促進するための、酸および炭酸または重炭酸塩から形成される起沸性のペアを含有することができる。

30

【0112】

本発明の組成物において、活性化合物は、所望される場合、他の適合性の薬理学的に活性のある成分と結合していてもよい。必要なに応じて、ビタミン補給剤を、本発明の化合物とともに投与することができる。

【0113】

化合物または組成物は、食事中または食前もしくは食後 1 ~ 2 時間に投与する。一実施形態において、本発明の化合物は、食前 1 ~ 2 時間、好ましくは朝食前に投与する。別の実施形態において、本発明の化合物は、1 日 1 回、好ましくは食前 1 ~ 2 時間に投与する。

40

【0114】

上記の化合物は、本発明の組成物において使用することができる D G A T 1 阻害剤の単なる例示である。化合物の本列挙は、包括的であることは意味されていないので、本発明の方法は、任意の D G A T 1 阻害剤を用いることができ、化合物のいかなる特定の構造上のクラスにも限定されない。

【0115】

本発明の組成物は、本組成物を含む化合物が有用である、肥満、糖尿病、肥満に関連し

50

た糖尿病、および糖尿病関連障害の治療、予防、または制御においても有用であり得る他の薬物と組み合わせて使用することができる。

【0116】

かかる他の薬物は、一般に使用される経路および量で、したがって、本発明の組成物と同時にまたは連続的に投与することができる。本発明の組成物を、1つまたは複数の他の薬物と同時に使用する場合、かかる他の薬物および本発明の組成物を含有する単位剤形 (unit dosage form) での医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法は、本発明の組成物および1つまたは複数の他の薬物が、異なる重複するスケジュールで投与される療法も含む。1つまたは複数の他の活性成分と組み合わせて使用する場合、本発明の組成物および他の活性成分は、それぞれを単独で使用する場合よりも低い用量で使用することができることもまた企図される。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、1つまたは複数の他の活性成分を含有するものを含む。

10

【0117】

特に、組合せパートナーは、WO 2007 / 126957 および WO 2009 / 040410 において記載されているものから選択することができる。したがって、他の活性成分は、抗糖尿病薬、脂質低下薬 (hypolipidemic agent)、抗肥満薬および抗高血圧薬、またはペルオキシソーム増殖因子 - 活性化因子受容体のアゴニストから選択される化合物を含む医薬組成物から選択することができる。

【0118】

化合物「の投与」および/または化合物「を投与すること」という用語は、治療を必要としている被験体に、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味すると理解されるべきである。本治療方法を実施するための本発明の組成物の投与は、かかる治療または予防を必要としている被験体に、組成物中の治療有効量の化合物を投与することによって行う。本発明の方法に従った予防的投与の必要性は、よく知られている危険因子の使用を通して決定する。個々の化合物の有効量は、その症例を担当する医師によって、最終分析において決定されるが、治療する正確な疾患、疾患および患者が罹っている他の疾患または状態の重症度、選択された投与経路、患者が同時に要求することができる他の薬物および治療、ならびに医師の判断での他の因子などの因子に依存する。

20

【0119】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、研究者、獣医師、医師または他の臨床家によって探求されている組織、系、被験体、またはヒトにおいて、治療する障害の症状の軽減を含む、生物学的または医学的応答を誘発するであろう、組成物中の活性化合物の量を意味する。

30

【0120】

「予防有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、その障害にかかるリスクがある被験体において、カイルミクロン血症症候群または家族性カイルミクロン血症症候群の発症を予防するための、研究者、獣医師、医師または他の臨床家によって探求されている組織、系、被験体、またはヒトにおいて、生物学的または医学的応答を誘発するであろう、組成物中の活性化合物の量を意味する。

40

【0121】

組成物の活性成分の予防または治療用量の大きさは、当然、治療する状態の重症度の性質によって、ならびに組成物中の特定の化合物およびその投与経路によって変わるであろう。それは、個々の患者の年齢、体重および応答によっても変わるであろう。

【0122】

一般に、DGAT1 阻害剤の1日用量の範囲は、単一用量または分割用量で、約 0.0001 mg / kg から約 100 mg / kg、好ましくは約 0.0001 mg / kg から約 50 mg / kg 被験体の体重の範囲内にある。一実施形態において、DGAT1 阻害剤の1日用量の範囲は、単一用量または分割用量で、約 0.01 mg / kg から約 40 mg / kg、好ましくは約 0.01 mg / kg から約 20 mg / kg 被験体の体重である。他方で

50

は、いくつかの症例において、これらの限度を超えた投薬量を使用することが必要である場合がある。

【 0 1 2 3 】

経口組成物を用いる症例において、適した投薬量範囲は、1日当たり、例えば約0.001mg/kgから約100mg/kgの組成物中の各化合物、好ましくは1日当たり、約0.01mgから約2000mgである。経口投与に関して、組成物は、治療する被験体に対する投薬量の症状に基づく調整のために、0.01mgから2,000mg、例えば0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、75、100、125、150、175、200、225、250、500、750、850、1,000および2,000ミリグラムの各活性成分を含有する錠剤の形で好ましくは提供する。この投薬量レジメンは、最適の治療応答を提供するために調整することができる。例えば、DGAT1-阻害剤は、1日1回、数日間または数(1、2、3、4、またはそれ以上)週間の期間にわたって投与することができる。別の実施形態において、DGAT1-阻害剤を、1日当たり、1回、または数(例えば1、2、3)回投与する。

10

【 0 1 2 4 】

DGAT1阻害剤の活性を評価する方法

DGAT1阻害剤としての本発明による化合物の活性は、例えば以下の方法またはWO2007/126957において記載されている方法によって評価することができる。

20

【実施例】

【 0 1 2 5 】

実施例1： 重度の高トリグリセリド血症のモデルにおける、血漿トリグリセリドに及ぼす化合物1の効果

実施例1は、DGAT1阻害剤が、重度の高トリグリセリド血症の動物(STZラット)において、食後トリグリセリドレベルを低減することが示されたことを実証している。

【 0 1 2 6 】

化合物1は、下記のように、重度の高トリグリセリド血症のモデルにおいて、血漿トリグリセリドの増加を鈍らせるのに効果的であることが示された。

【 0 1 2 7 】

材料および方法

30

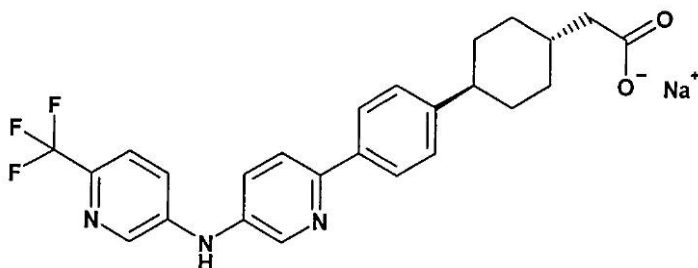
12週齢の雄のSprague Dawley(SD)ラットを試験した。オルリスタット(orlistat)(O4139-100MG)およびストレプトゾトシン(S0130-1G)を、Sigma(St. Louis, MO)から購入した。

【 0 1 2 8 】

化合物1、trans-4-[4-[5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]アミノ]-2-ピリジニル]フェニル]シクロヘキサン酢酸ナトリウム塩の化学構造を、以下に示す：

【化5】

40



化合物1を、WO2007126957において記載されている方法に従って、合成し

50

た。

【0129】

化合物調製

ビヒクル（0.1% Tween-80を含む0.5%メチルセルロース）に化合物を懸濁して、化合物1およびオルリスタット（Sigma、St. Louis、MO）の両方について、4 ml/kgの投薬容量（dosing volume）および10 mpkの投薬濃度（dosing concentration）を達成した。

【0130】

試験前の動物の準備

60%高脂肪食を2週間消費したところで、動物を、40 mpk用量のストレプトゾトシン（STZは、ノーマルセーライン（normal saline）中の10 mMクエン酸ナトリウム、pH = 4.5において静脈内に（iv）投与した）で処置した。9日後、動物を、6時間絶食したTG濃度に基づいて、3つの実験群（ビヒクル、10 mpkの化合物1、または10 mpkのオルリスタット）に割り当てた（n = 10/群）。動物を実験群に配置した14日後の、試験の朝、動物を、6時間絶食させ、その後11時00分（1100 hr）から、エチレンジアミン四酢酸を詰めた管（ethylenediaminetetraacetic acid-lined tube）（Sarstedt、Numbrecht、Germany）中にテイルニック（tail nick）により採取したベースライン血液を用いて、試験を開始した。

【0131】

薬物の投与および血液採取

化合物を投与する直前に、ベースライン血液試料（80 μl）を採取した。ラットへの、薬物またはビヒクル（4 ml/kg）の経口での強制投与を、11時00分から開始した。30分後、Intralipidを、10 ml/kgで、すべてのラットに経口で強制投与し、これはt = 0時間に相当する。Intralipid投与の2および4時間後に、テイルニック血液試料を採取して、血漿TGを評価した。

【0132】

血液試料取扱いおよび分析

血液試料を、採取後30分以内氷上に置いた後、遠心分離（10分、4℃、1000 g）し、得られた血漿を、血漿TG分析のためにアリコートに分けた。

【0133】

計算

血漿TG（トリグリセリド）（グリセロールに関して補正した）を、絶対ベースで、0～4時間（AABtg 0～4 h）にわたり、台形公式を使用して、ベースラインからのパーセント変化（%TG）として、およびベースラインを超える領域として、比較した。ベースラインからのパーセント変化を、以下のように計算した：

ベースラインからの%変化 = (2または4時間での[TG]) - (ベースラインでの[TG]) * 100 / ベースラインでの[TG]

【0134】

統計的分析

データを、平均値（mean）± SEMとして報告する。時間依存的ではない任意の比較を行った場合、一元配置ANOVA（分散分析）により、群間の差を評価した（体重、試験前血漿TG、AABtg 0～4 h）。Intralipidのボラスは、ビヒクル群における血漿TGの有意な増加を生じたことを評価するために、2および4時間での血漿パラメーター平均値を対処置前濃度で比較するために適用したTukeyの事後検定を用いて、反復測定（RM）一元配置ANOVAを使用した。RM二元配置ANOVAを使用して、血漿パラメーター（TGおよび%TG）に関する時間相互作用による処置の有意性を評価し、続いてボンフェローニのt検定を使用して、群間の差を比較した。グラブスの外れ値検定（Grubb's Test for Outliers）を使用して、異常値を決定した。有意性は、P 0.05で設定した。

【0135】

結果

10 ml / kg の Intralipid の経口での強制投与は、有意な血漿 TG 逸脱（図 2）を生じ、ビヒクル群において、2 および 4 時間での血漿 TG 濃度は、投薬前の値よりも高かった（ $P = 0.001$ ）。2 時間で、血漿 TG は、ビヒクルおよびオルリスタットの群と比較して、化合物 1 群において有意に低かった（ $P = 0.001$ 、図 2 においてアスタリスクで示す）。4 時間までに、血漿 TG は、化合物 1 処置群とビヒクル処置群との間で異ならなかったが、オルリスタット処置動物における血漿 TG は、他の 2 群よりも低かった（ $P = 0.001$ ）。

【表 2】

処置	投薬前 TG(mg/dL)	2 時間での血漿 TG(mg/dL)	4 時間での血漿 TG(mg/dL)
ビヒクル	339.2±42.8	966.2±74.9	531.3±108.6
化合物 1	346.1±49.6	494.5±54.2	461.5±52.5
オルリスタット	288.4±27.4	891.8±97.8	236.3±37.9

10

【0136】

実施例 2：トリグリセリドクリアランス障害のモデルにおける、血漿トリグリセリドの増加の鈍化

20

実施例 2 は、DGAT1 阻害剤が、動物におけるカイロミクロンの形成速度を低減する一方、LPL は、不活化されたことを実証している（Triton ラット）。

【0137】

材料および方法

雄の Sprague Dawley ラットを、9 および 10 週齢で試験し、試験の前夜、終夜絶食させた。化合物処置群には、4 mL / kg で 0.1% Tween-80 を含む 0.5% メチルセルロース中に投与された化合物 1 の懸濁剤を、10 mg / kg で与えた。ビヒクル処置群を、0.1% Tween-80 を含む 0.5% メチルセルロースで、量を一致させて投薬した。ビヒクルおよび化合物は、単回分で（in a single batch）、各試験の開始前日に作製した。オルリスタットを、0.1% Tween-80 を含む 0.5% メチルセルロース中の懸濁剤として 4 mL / kg で投与した。Intralipid を、高脂肪食として使用した。Triton WR-1339（10% 重量：重量）を、ノーマルセーラインに溶解し、1 mL / kg の容量で、100 mg / kg で投薬した（i.v.）。

30

【0138】

ベースライン血液試料を、化合物を投与する直前（08 時 30 分から 09 時 00 分の間）に、エチレンジアミン四酢酸を詰めた管（Sarstedt、Numbrecht、Germany）中に、テイルニックによって採取した。ラットへの、薬物またはビヒクル（4 mL / kg）を用いた強制投与を、08 時 30 分から開始した。30 分後、Intralipid を 10 mL / kg ですべてのラットに強制投与し、これは $t = -30$ 分に相当する。さらに、 $t = 0$ 分に相当する 30 分後、すべてのラットに、ノーマルセーライン中の Triton WR-1339（100 mg / kg および 1 mL / kg）を用いて、尾静脈を通して投薬した。血液試料を、-30 分（Intralipid / 水投薬の直前）、-15 分、0 分（Triton WR-1339 投与の直前）、ならびに Triton WR-1339 の投与後 30、60、90、120、および 240 分で採取した。血液試料を、採取後 30 分以内氷上に置いた後、遠心分離した。遠心分離（10 分、4、1000 × g）後、血漿を、血漿 TG 分析のためにアリコートに分けた。

40

【0139】

統計的分析

データを、平均値 ± SEM として報告する。反復測定二元配置 ANOVA を使用して、

50

血漿 T G における時間相互作用による処置の有意性を評価し、続いてチューキーの事後検定を使用して、群間の差を比較した。有意性は、 $P < 0.05$ で設定し、図 3 におけるアスタリスクとして表した。

【 0 1 4 0 】

結果

化合物 1 処置は、I n t r a l i p i d のボーラスに続く、T r i t o n W R - 1 3 3 9 投与後 9 0 および 1 2 0 分で、ビヒクルおよびオルリスタットの処置と比較して、血漿 T G 出現の有意な低下をもたらした ($P = 0.05$ 、図 3)。

【表 3】

処置	Triton TG(mg/dL)	前	90 分での血漿 TG(mg/dL)	120 分での血漿 TG(mg/dL)
ビヒクル	66.0±9.4		1053±377.8	1180±339.0
化合物 1	35.6±5.6		290.2±89.7	479.3±123.4
オルリスタット	114.5±13.0		747.3±203.7	984.9±251.7

10

【 0 1 4 1 】

これらのデータは、化合物 1 が、高脂肪食に起因するトリグリセリドの吸収速度を抑えることを示している。

20

【 0 1 4 2 】

実施例 3： D G A T 1 阻害剤を含む錠剤

以下のものは、本発明における使用に適した代表的な医薬剤形の例である：

D G A T 1 阻害剤を含む、被覆されていない錠剤、(化合物 1 の遊離酸に基づく、5 m g の活性成分)

成分 m g / t a b

t r a n s - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸ナトリウム塩 5 . 2 6

結晶セルロース 8 6 . 2 4

クロスボビドン 7 . 0

コロイド状二酸化ケイ素 0 . 5

ステアリン酸マグネシウム 1 . 0

総重量 1 0 0 m g

30

D G A T 1 阻害剤を含む、被覆されていない錠剤 (化合物 1 の遊離酸に基づく、1 0 m g の活性成分に基づく)

成分 m g / t a b

t r a n s - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘキシル) - 酢酸ナトリウム塩 1 0 . 5 1

結晶セルロース 1 7 2 . 4 9

クロスボビドン 1 4 . 0

コロイド状二酸化ケイ素 1 . 0

ステアリン酸マグネシウム 2 . 0

総重量 2 0 0 m g

40

【 0 1 4 3 】

調製プロセス

結晶セルロース (部分的) とともに t r a n s - (4 - { 4 - [5 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - シクロヘ

50

キシル) - 酢酸ナトリウム塩、およびクロスポビドン(粒内)を、低剪断撹拌機(low shear mixer)中で混合する。混合した内容物を、残りの結晶セルロースとともに、適したスクリーンを備えた振動ミルを通過させる。スクリーニングされた内容物を、適した時間、低剪断撹拌機中で混合する。適切なスクリーンを通してスクリーニングされた、コロイド状二酸化ケイ素を、前のステップからのブレンドと混合し、内容物を、適した時間、混合する。適したスクリーンサイズを通してスクリーニングされた、ステアリン酸マグネシウムを、プレブレンドに追加し、適した時間、混合する。潤滑した粒内プレブレンドを、供給速度、回転スピードおよび回転力に関して最適化されたパラメーターで、緻密化のためにローラー圧縮システムを通過させる。プロセスからのリボン状のものを採取し、適したスクリーンを備えた振動ミルを通過させて、所望の製粉された物質を得る。次いで、製粉された物質を、粒外の前もってスクリーニングされたクロスポビドンと混合し、適した時間、低剪断撹拌機中で混合する。混合物に、前もってスクリーニングされたステアリン酸マグネシウムを加え、適した時間、混合する。次いで、最終ブレンドを所望の錠剤重量まで加圧して、最適化された厚さ、硬度および分解時間を達成する。

10

【0144】

実施例 4

非盲検複数回投与並行群臨床試験を行って、カイロミクロン血症を有する12人の患者(FCSを有する6人およびV型を有する6人)における、化合物1の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学的性質を評価する。

20

【0145】

材料および方法

カイロミクロン血症(FCSおよびV型の両方)を有する患者における、化合物1の複数回投与の安全性および忍容性、ならびに試験母集団における、空腹時および食後血漿トリグリセリドに及ぼす経口の化合物1の効果を、以下の方法を使用して決定する。

【0146】

臨床試験は、カイロミクロン血症(FCSおよびV型の両方)を有する患者において、1日1回21日間投与される化合物1の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学的性質を評価するための、非盲検外来患者並行群試験である。各表現型の6人の患者を登録し、1日当たり20mgで、21日間、化合物1で処置する。最大90日のスクリーニング期間後、適格の患者は、7日のベースライン期間、21日の処置期間、最後の処置日後14日の経過観察期間および試験完了評価を経る。

30

【0147】

V型患者に関する登録基準は、1000mg/dL以上の空腹時トリグリセリド(TG)のスクリーニングベースライン、およびヘテロ接合性リポタンパク質リパーゼ欠損の文書化された病歴(documented history)である。家族性カイロミクロン血症症候群(FCS)患者に関する登録基準は、1000mg/dL以上の空腹時トリグリセリドのスクリーニングベースライン、およびホモ接合性リポタンパク質リパーゼ欠損の文書化された病歴である。

【0148】

患者は、スクリーニング来診で面会し、登録基準を満たすことが発見された場合、試験に登録される。この時、この母集団のためのケアの標準であるように、試験期間中、非常に低い脂肪食(<15g/日)を固守する指示を患者に与える。ベースライン評価の前の3日間(Day-4、Day-3、およびDay-2)に消費する、3日分の標準の非常に低い脂肪食も患者に提供する。

40

【0149】

患者は、終夜の絶食後、Day-1の早朝、ベースライン食後トリグリセリド(TG)応答を評価するための食事耐性試験(meal tolerance test)(MTT)のために、試験場所に来る。MTTは、13%脂肪、65%炭水化物および22%タンパク質である、約700kcalの流動食である。MTTの前に、9時間を通して1時間ごとの時点で、トリグリセリドおよび他の代謝測定値のために血液試料を採取する。患者は、この評価を完

50

了した後、解放され、翌朝（Day 1）、試験薬物（化合物 1 の錠剤）の初回用量を投与する前に、食後約 24 時間で血液採取のために試験場所に戻る。

【0150】

Day 1 の朝、患者に、診療場所で、化合物 1 の初回用量を与える。21 日の処置期間の残りの部分のための薬物供給物を患者に提供し、その薬物を経口で 1 日 1 回 21 日間、朝食前約 1 時間に飲むように指示する。非常に低い脂肪食の固守を続けるようにも患者に指示する。次いで患者を家庭へと解放する。

【0151】

患者は、安全性および薬物動態評価、薬物アカウンタビリティならびに食事計画および食事日記の検討に関して、処置期間の間週 1 回、試験場所に報告する。さらに、現場スタッフは、診療来診の間に少なくとも 1 回、電話で患者に連絡して、患者の健康を調べ、薬物投与および低脂肪食の指示の順守をモニターする。

【0152】

Day 18、19 および 20 に消費する、前もって準備した非常に低い脂肪食を再び患者に与える。患者は、終夜の絶食後、Day 21 の早朝、食後 TG 応答を評価するための第 2 試験食（MTT）および頻回の血液試料採取のために、試験場所に戻る。MTT および関連する Day 21 評価後、患者を家庭へと解放する。患者は、Day 22 の朝、トリグリセリドに関する 24 時間の血液試料のために戻る。

【0153】

結果

化合物 1 処置は、安全であり、3 週間毎日 20 mg で処置を受けた 12 人の患者全員における忍容性が良好であった。

【0154】

化合物 1 での処置の 3 週間後、トリグリセリドレベルは、両方の患者の群において低下した。

【表 4】

表1: FCS患者におけるトリグリセリドに及ぼす化合物1の効果

I 型患者(n=6)に関するパラメーター	平均ベースライン	ベースラインからの平均 Δ
空腹時 TG	1968.0 mg/dL	-38.4%
食後ピーク TG	1913.1 mg/dL	-36.4%
食後 TG AUC ₀₋₉	15044.5 mg*h/dL	-35.4%

mg*h/dL=mg 時間/dL

【0155】

空腹時トリグリセリドは、FCS を有する患者において 38.4% 低下した（図 4 および表 1）。さらに、食後トリグリセリドは、これらの患者において、同様の規模で低減した。したがって、トリグリセリドレベルは、膵炎リスクの増加に関する閾値（約 1000 mg/dL）近くまで、約 40% 低下した。

【表 5】

表2: V型患者におけるトリグリセリドに及ぼす化合物1の効果

<u>V型患者(n=6)に関するパラメーター</u>	<u>平均ベースライン</u>	<u>ベースラインからの平均Δ</u>
<u>空腹時TG</u>	<u>745.8mg/dL</u>	<u>-23.6%</u>
<u>食後ピークTG</u>	<u>835.2mg/dL</u>	<u>-25.8%</u>
<u>食後TG AUC₀₋₉</u>	<u>6873.0mg*h/dL</u>	<u>-27.3%</u>

10

mg*h/dL=mg 時間/dL

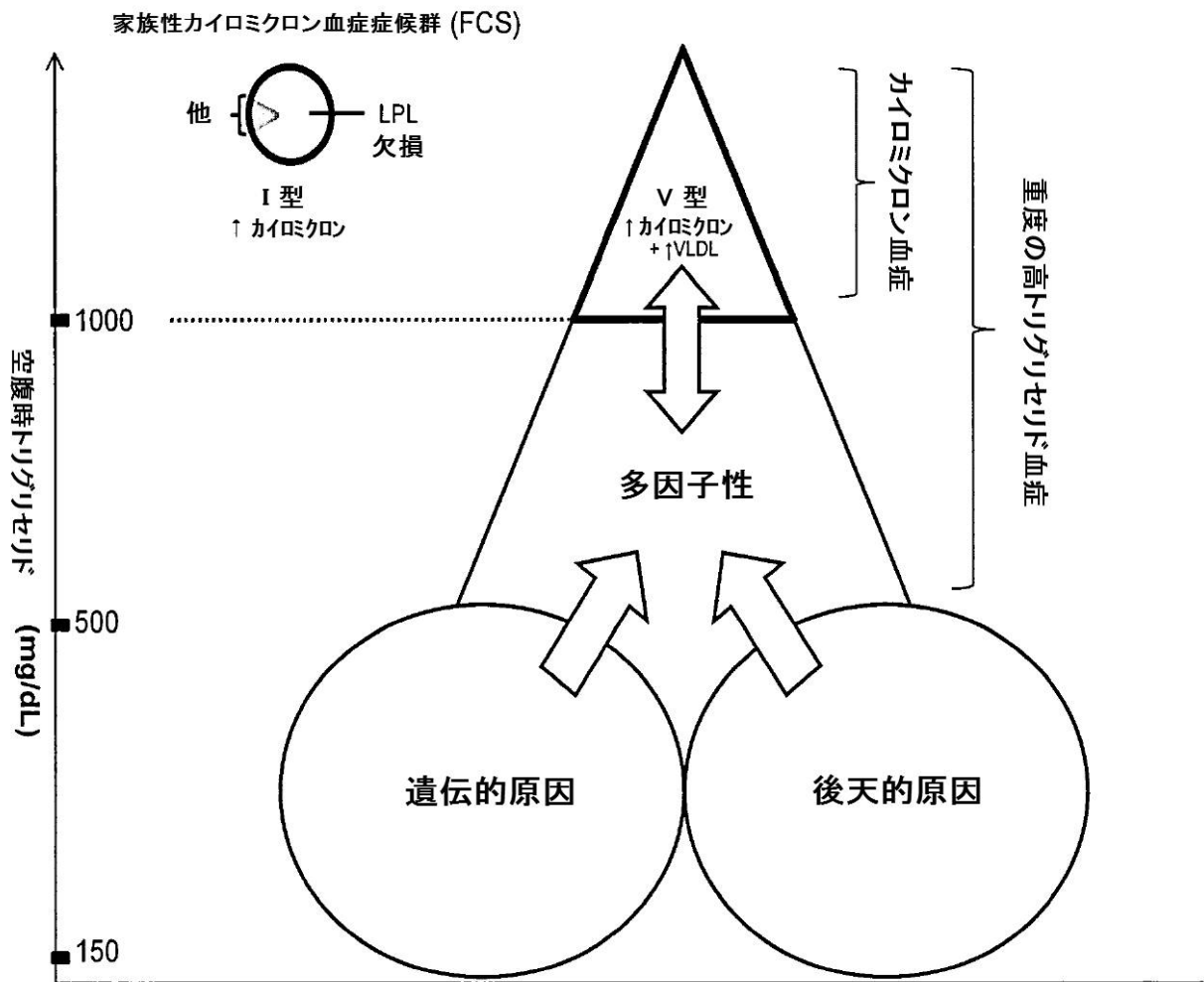
【 0 1 5 6 】

トリグリセリドレベルは、低下し、膵炎リスクの増加に関する閾値（約 1 0 0 0 m g / d L ）をはるかに下回り続けた。したがって、空腹時トリグリセリドは、V型患者において、23.6%低下した（図5および表2）。さらに、食後トリグリセリドは、これらの患者において、同様の規模で低減した。

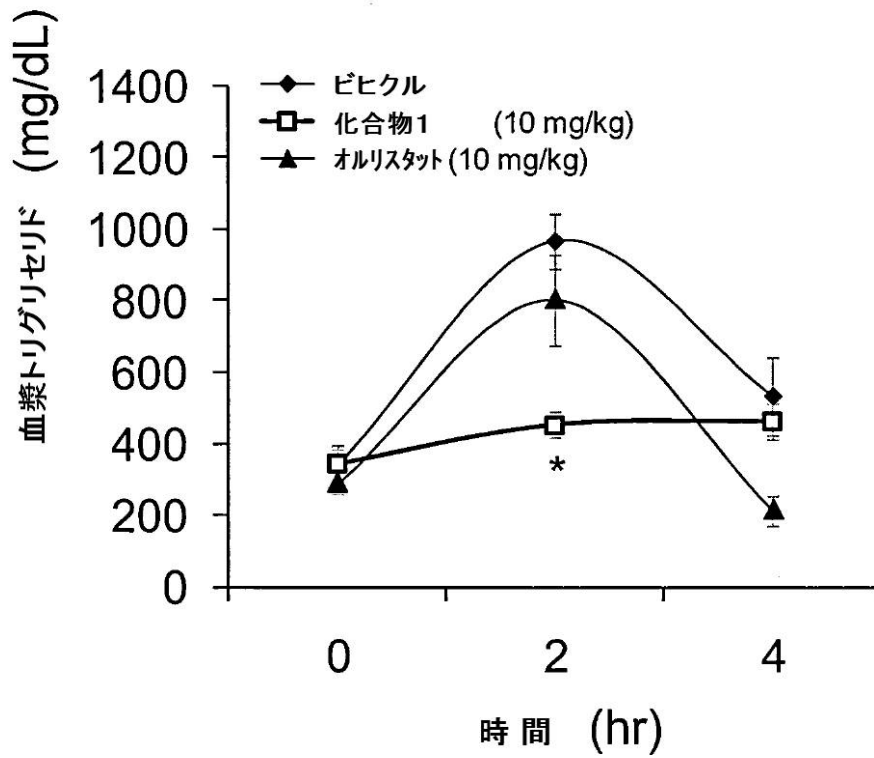
20

【図 1】

Figure 1 高トリグリセリド血症およびカイロミクロン血症の分類

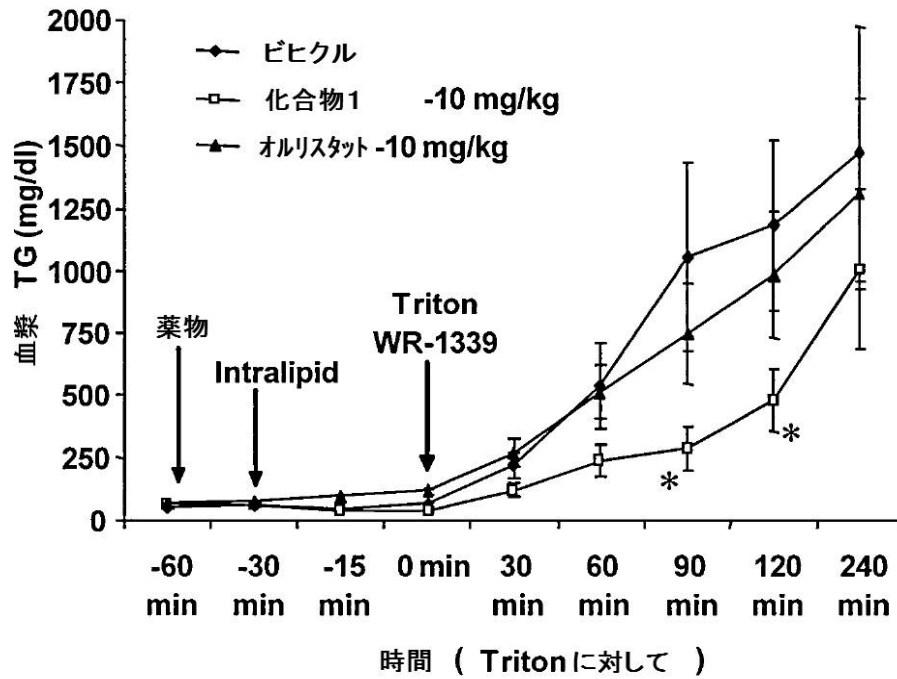


【 図 2 】

Figure 2: HF-STZラットにおける、Intralipidが誘発する血漿TG逸脱に及ぼす化合物1の効果

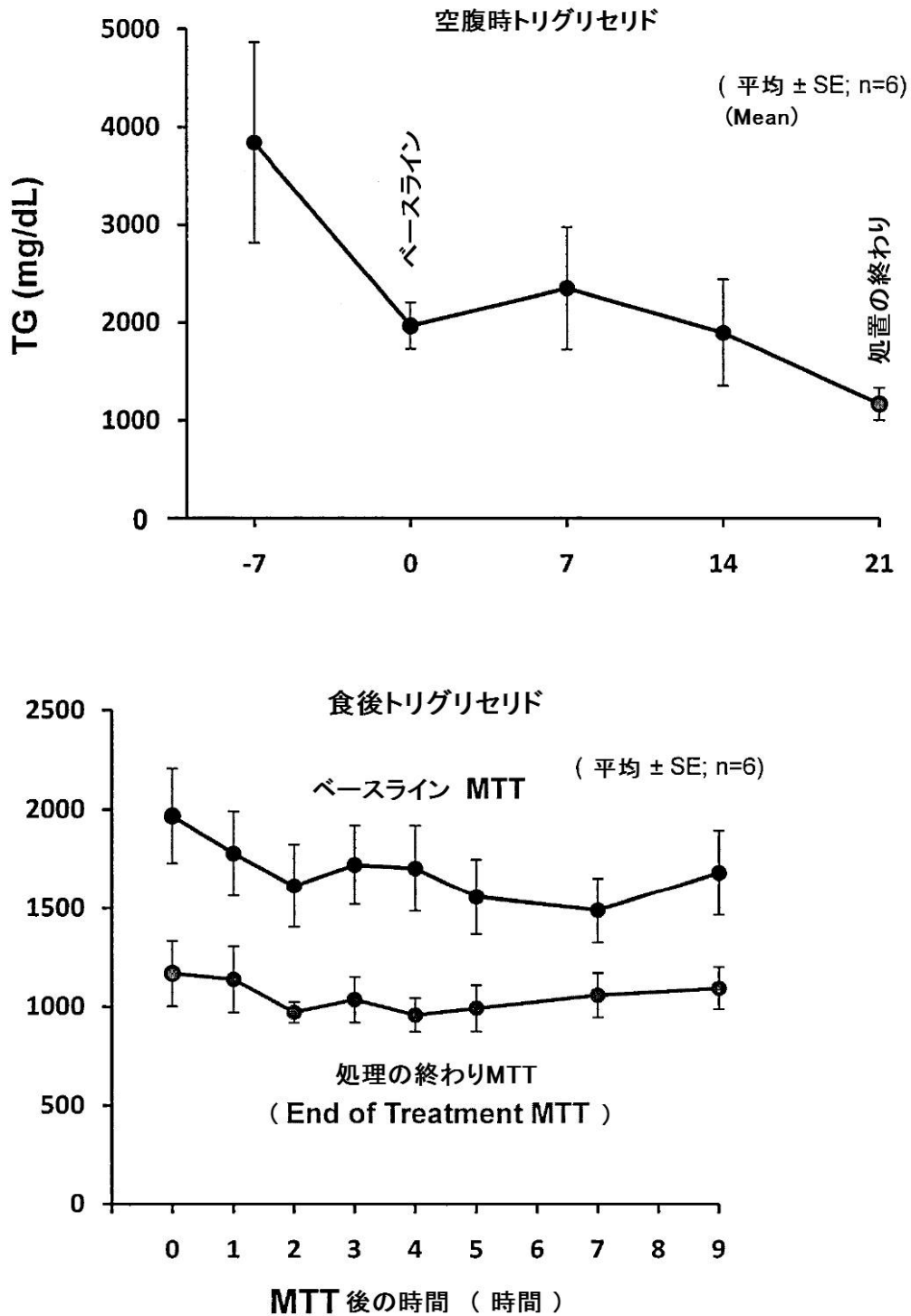
【 図 3 】

Figure 3: トリグリセリドクリアランス障害のモデルにおける血漿トリグリセリドに及ぼすDGAT1阻害剤の効果



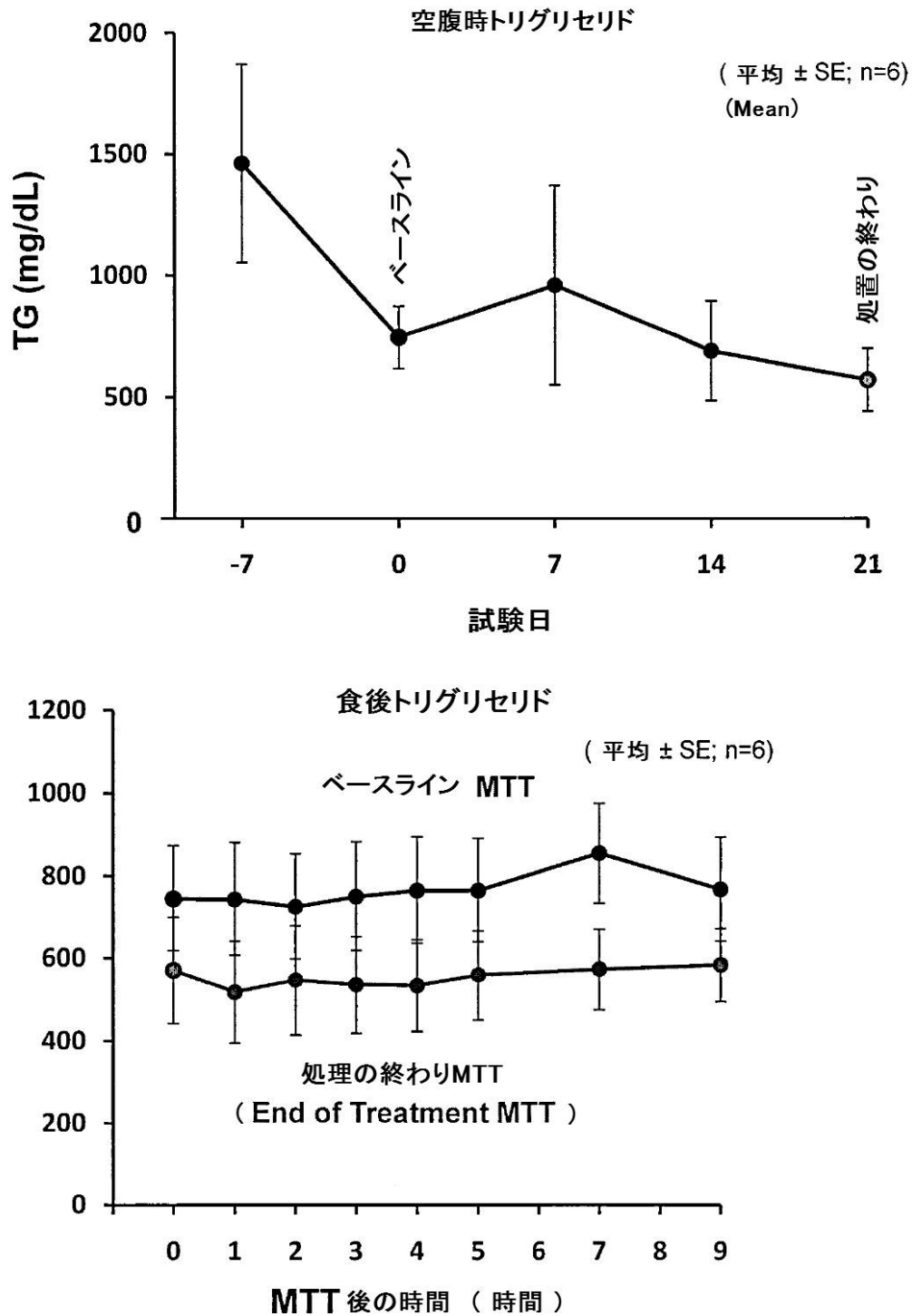
【 図 4 】

Figure 4 FCS患者におけるトリグリセリドに及ぼす化合物1の効果



【 図 5 】

Figure 5 V型患者におけるトリグリセリドに及ぼす化合物1の効果



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/030234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/42
ADD.

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, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHAO ETAL: "Validation of Diacyl glycerolacyltransferase I as a novel target for the treatment of obesity and dyslipidemia using a potent and selective molecule inhibitor.", J MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, 10 January 2008 (2008-01-10), pages 380-383, XP002645839, page 382; figure 1	1-20
X	WO 2007/126957 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SERRANO-WU MICHAEL H [US]) 8 November 2007 (2007-11-08) page 45, line 15; claim 1	4,12,18
A		1-3, 5-11, 13-17, 19,20
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2011

Date of mailing of the international search report

13/07/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/030234

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2009/040410 A1 (NOVARTIS AG [CH]; KWAK YOUNG-SHIN [US]; COPPOLA GARY MARK [US]) 2 April 2009 (2009-04-02) page 38, line 14; claim 1 -----	4,12,18 1-3, 5-11, 13-17, 19,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/030234

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007126957	A2	08-11-2007	AR 060220 A1 04-06-2008
		AU 2007245059 A1 08-11-2007	
		CA 2647819 A1 08-11-2007	
		CL 8852007 A1 23-05-2008	
		CN 101415683 A 22-04-2009	
		EC SP088782 A 31-10-2008	
		EP 2004607 A2 24-12-2008	
		EP 2301923 A1 30-03-2011	
		JP 2009532355 A 10-09-2009	
		KR 20080109784 A 17-12-2008	
		MA 30340 B1 01-04-2009	
		PE 00582008 A1 18-03-2008	
		RU 2008143057 A 10-05-2010	
		US 2009247534 A1 01-10-2009	
		ZA 200807383 A 24-06-2009	
WO 2009040410	A1	02-04-2009	AR 066169 A1 29-07-2009
		AU 2008303541 A1 02-04-2009	
		CA 2701053 A1 02-04-2009	
		CN 101932576 A 29-12-2010	
		CO 6251263 A2 21-02-2011	
		CR 11261 A 26-04-2010	
		EA 201000428 A1 29-10-2010	
		EC SP10010051 A 30-04-2010	
		EP 2205595 A1 14-07-2010	
		JP 2011501735 A 13-01-2011	
		KR 20100071048 A 28-06-2010	
		MA 31707 B1 01-09-2010	
		PE 07742009 A1 17-07-2009	
		US 2009186891 A1 23-07-2009	
		US 2011077277 A1 31-03-2011	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, 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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 マイヤース, チャールズ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, 2 2 0 マサチューセッツ
 アベニュー, ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル, リサーチ, インク

(72)発明者 セラーノ ウー, ミッチェル, エイチ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, 1 0 0 テクノロジー スク
 エア, ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル, リサーチ, インク.

(72)発明者 チューレン, トム
 アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 0 7 9 3 6, イースト ハノーバー, ワン ヘルス プ
 ラザ, ノバルティス ファーマ シューティカル コープ.

F ターム(参考) 4C084 AA17 ZA15 ZA33 ZA66 ZA75 ZC20 ZC33
 4C086 AA01 AA02 BC17 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA33 ZA66
 ZA75 ZC20 ZC33