

(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2010-522762

(P2010-522762A)

(43) 公表日 平成22年7月8日 (2010. 7. 8)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)

(21) 出願番号	特願2010-501185 (P2010-501185)	(71) 出願人	509266974
(86) (22) 出願日	平成20年3月26日 (2008. 3. 26)		サルトリア・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月18日 (2009. 11. 18)		エル・エル・シー
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/058245		アメリカ合衆国、ジョージア・30004
(87) 国際公開番号	W02008/118948		、アルファレッタ、ウエストサイド・パー
(87) 国際公開日	平成20年10月2日 (2008. 10. 2)		クウェイ・8995
(31) 優先権主張番号	60/920, 099	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成19年3月26日 (2007. 3. 26)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教

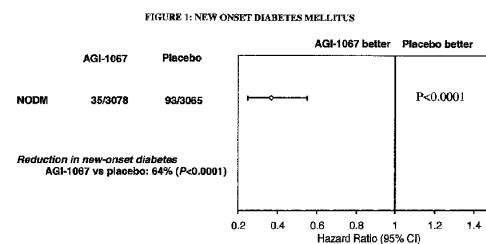
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病の治療のための方法及びプロブコール誘導体の組成物

(57) 【要約】

本発明は、糖尿病及び関連する障害の治療又は予防のための方法並びに医薬組成物を提供し、その方法は、プロブコールのモノエステル、特にモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩若しくは誘導体の有効量を投与することを含む。

【選択図】 図 1

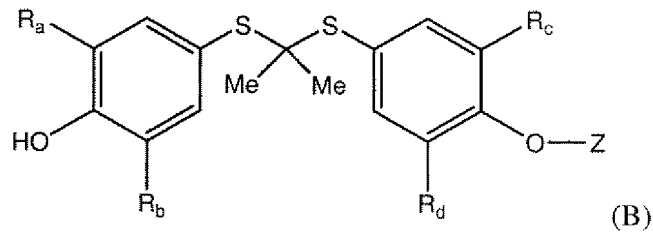


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法であって、式 (B) の化合物を投与することを含み、

【化 1】



10

式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、置換されていてもよい直鎖状、分岐鎖状（例えば、*tert*-ブチル）、若しくは環状アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルカリール、置換アルカリール、アラルキル、又は置換アラルキルであり、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 基上の置換基は、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、ハロアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、及びアシルオキシから成る群より選択され、

Z は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、炭水化物基、 $-(CH_2)_n-R_e$ 、 $-C(O)-R_g$ 、及び $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ から成る群より選択され、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d の各々が*tert*-ブチルの場合、 Z は水素とはなり得ず、並びに n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり；

20

R_e は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R_k$ 、ヒドロキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、 $C(O)NR_2$ 、及びエポキシから成る群より選択され、

30

R_g は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから成る群より選択され、

R_h は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R_k$ 、ヒドロキシ、 O -ホスフェート、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、 $C(O)NR_2$ 、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -（グリシン）、 $C(O)$ -（アルギニン）、 $C(O)$ -（グルタミン酸）、及び $C(O)$ -（リジン）から成る群より選択され、

40

R_k は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R$ 、ヒドロキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、及び $C(O)NR_2$ から成る群より選択され、

R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル- $C(O)OH$ 、アル

50

キル-C(O)O-アルキル、アルキル-C(O)O-アリール、ヘテロアリール（これらの基のいずれも任意に置換されていてよい。）であり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、並びに、式Bにおいて上記で定義された基上の置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アリール、ヘテロアリール、COOR、CONH₂、CONHR、CONR₂、ハロアルキル、アルコキシアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシアルキル、CH₂-OR、CH₂-OH、OCOR、O-ホスフェート、SO₂-NH₂、SO₂-NHR、SO₂-NR₂、スルホン酸、及びホスホン酸から成る群より選択され、これらのいずれもさらに置換されていてもよい、方法。

10

【請求項2】

R_a、R_b、R_c、及びR_dがアルキルである、請求項1の方法。

【請求項3】

Zが、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、炭水化物基、-(CH₂)_n-R_e、-C(O)-R_g、及び-C(O)-(CH₂)_n-R_h、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される、請求項1の方法。

【請求項4】

Zが、アルキル、置換アルキル、-C(O)-R_g、及び-C(O)-(CH₂)_n-R_h、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される、請求項1の方法。

20

【請求項5】

ホストが、糖尿病と診断されたものである、請求項1の方法。

【請求項6】

ホストが、糖尿病のリスクを有するか又は糖尿病と診断され、2型糖尿病のリスクを有するか若しくは2型糖尿病と診断されるか、又は前糖尿病状態である、請求項1の方法。

【請求項7】

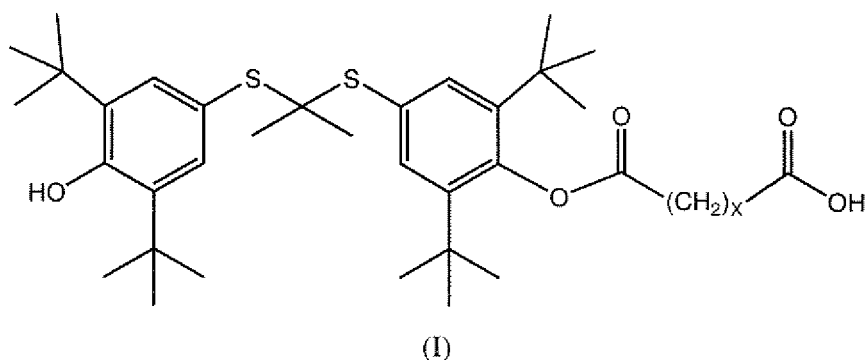
ホストのインスリン感受性を改善する、請求項1の方法。

【請求項8】

ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法であって、式Iの化合物

30

【化2】



40

（式中、xが、1、2、3、又は4より選択される。）

又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む方法。

【請求項9】

xが2又は3である、請求項8の方法。

【請求項10】

ホストが、糖尿病と診断されたものである、請求項8の方法。

【請求項11】

50

ホストが、糖尿病のリスクを有するか又は糖尿病と診断され、2型糖尿病のリスクを有するか若しくは2型糖尿病と診断されるか、又は前糖尿病状態である、請求項8の方法。

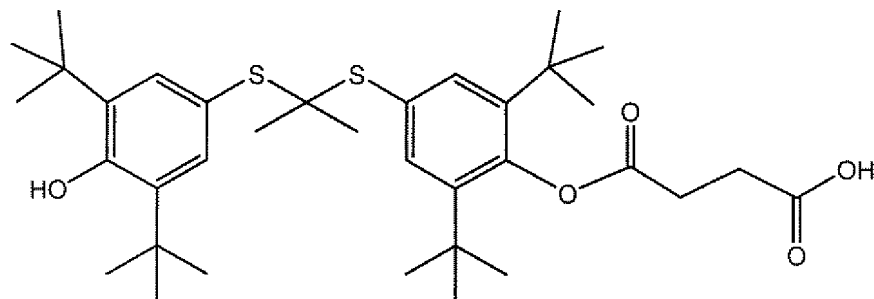
【請求項12】

ホストのインスリン感受性を改善する、請求項8の方法。

【請求項13】

ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法であって、構造

【化3】



10

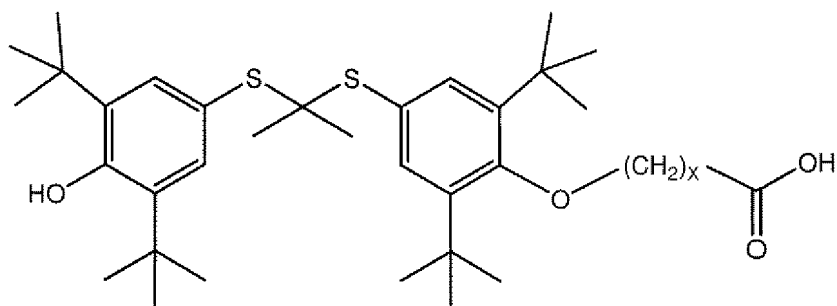
のプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその塩の有効量を投与することを含む、方法。

【請求項14】

ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法であって、式 I I の化合物

20

【化4】



(II)

30

(式中、x が、1、2、3、又は4より選択される。)
又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項15】

x が1である、請求項14の方法。

【請求項16】

ホストが、糖尿病と診断されたものである、請求項14の方法。

【請求項17】

ホストが、糖尿病のリスクを有するか又は糖尿病と診断され、2型糖尿病のリスクを有するか若しくは2型糖尿病と診断されるか、又は前糖尿病状態である、請求項14の方法。

40

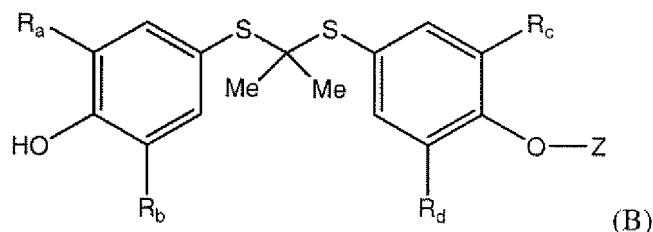
【請求項18】

ホストのインスリン感受性を改善する、請求項14の方法。

【請求項19】

血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法であって、式(B)の化合物の有効量を投与することを含み、

【化 5】



式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、置換されていてもよい直鎖状、分岐鎖状（例えば、*tert*-ブチル）、若しくは環状アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルカリール、置換アルカリール、アラルキル、又は置換アラルキルであり、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 基上の置換基は、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、ハロアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、及びアシルオキシから成る群より選択され、

Z は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、炭水化物基、 $-(CH_2)_n-R_e$ 、 $-C(O)-R_g$ 、及び $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ から成る群より選択され、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d の各々が*tert*-ブチルの場合、 Z は水素とはなり得ず、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

R_e は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R_k$ 、ヒドロキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、 $C(O)NR_2$ 、及びエポキシから成る群より選択され、

R_g は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから成る群より選択され、

R_h は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R_k$ 、ヒドロキシ、 O -ホスフェート、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、 $C(O)NR_2$ 、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -（グリシン）、 $C(O)$ -（アルギニン）、 $C(O)$ -（グルタミン酸）、及び $C(O)$ -（リジン）から成る群より選択され、

R_k は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R$ 、ヒドロキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、及び $C(O)NR_2$ から成る群より選択され、

R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル- $C(O)OH$ 、アルキル- $C(O)O$ -アルキル、アルキル- $C(O)O$ -アリール、ヘテロアリール（これらの基のいずれも任意に置換されていてよい。）であり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つの R 基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、並びに、式Bにおいて上記で定義された基上の置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキ

シ、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アリール、ヘテロアリール、 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 、 CONR_2 、ハロアルキル、アルコキシアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシアルキル、 $\text{CH}_2\text{-OR}$ 、 $\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 OCOR 、 O-ホスフェート 、 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{-NHR}$ 、 $\text{SO}_2\text{-NR}_2$ 、スルホン酸、及びホスホン酸から成る群より選択され、これらのいずれもさらに置換されていてもよい方法が提供される。

【請求項 20】

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d がアルキルである、請求項 19 の方法。

【請求項 21】

Z が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、炭水化物基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_e$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_g$ 、及び $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_h$ 、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される、請求項 19 の方法。

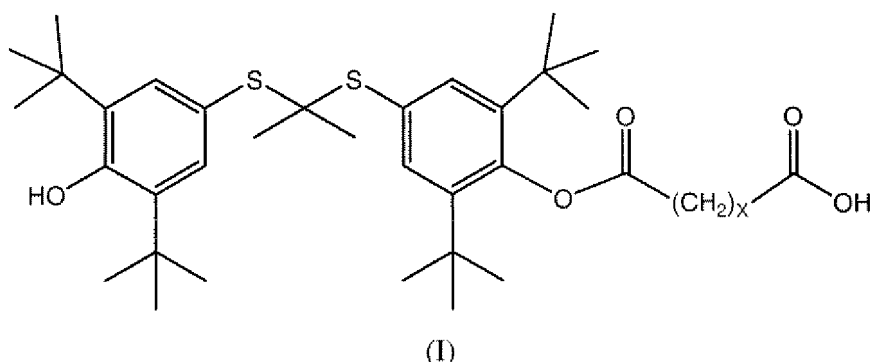
【請求項 22】

Z が、アルキル、置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_g$ 、及び $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_h$ 、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される、請求項 19 の方法。

【請求項 23】

血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法であって、式 I の化合物

【化 6】



(式中、x が、1、2、3、又は 4 より選択される。)

又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む方法が提供される。

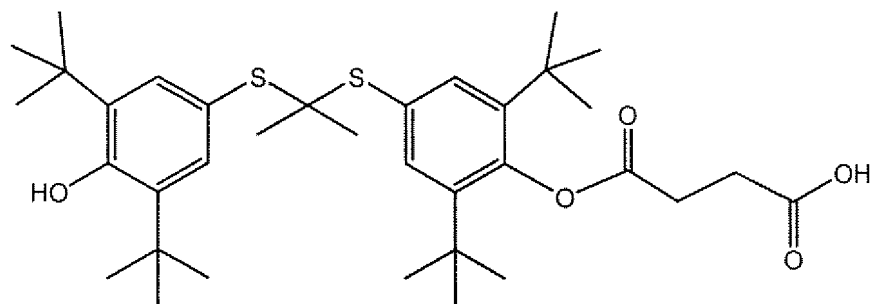
【請求項 24】

x が 2 又は 3 である、請求項 23 の方法。

【請求項 25】

血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法であって、構造が

【化 7】

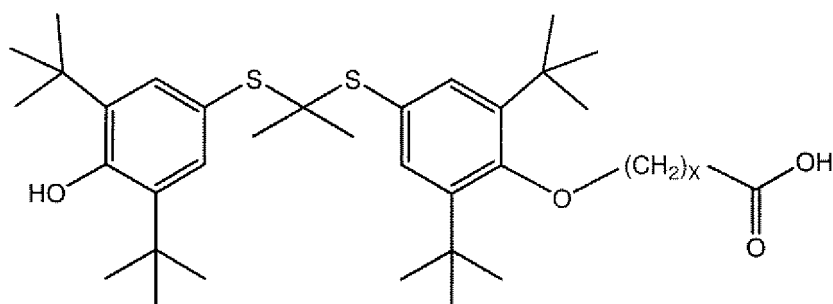


であるプロブコールのモノコハク酸エステルの化合物、又はその塩の有効量を投与することを含む、方法が提供される。

【請求項 26】

血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法であって、式 I I の化合物

【化 8】



(II)

10

(式中、x が、1、2、3、又は4より選択される。)

又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む方法が提供される。

【請求項 27】

x が 1 である、請求項 26 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2007年3月26日出願の米国特許仮出願第60/920,099号の優先権を主張するものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、糖尿病及び関連する障害の治療又は予防のための方法並びに医薬組成物を提供し、その方法は、プロブコールのモノエステル、特にモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩若しくは誘導体の有効量を投与することを含む。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

30

糖尿病は真性糖尿病とも称され、インスリンの分泌及び／若しくはインスリンの作用の絶対的な又は相対的な異常に起因する高血糖症を特徴とする症候群である (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Ed, Section 2, Chapter 13; Berkow, R., Beers, M. H., and Burs, M., Eds.; John Wiley & Sons, 1999)。インスリンに関連するグルコースの正常な使用が徐々に崩壊するという特徴を有する。適切に機能するためには、身体によるグルコースの使用が、他の器官及び組織へ効果的にグルコースが輸送されて貯蔵されるように、膵臓からのインスリンのバランスの取れた分泌を含んでいる必要がある。いかなるインスリンの不均衡又は感受性の喪失も慢性的なグルコースの過剰を引き起こす可能性があり、糖尿病の原因となる。

40

【0004】

世界保健機構によると、2006年には世界中で少なくとも1億7100万人が糖尿病を患っている。その罹患率は急速に増加しており、2030年までにはこの数字が倍増すると推定されている。真性糖尿病は世界中で発生しているが、先進国でより多く見られる(特に2型)。

【0005】

少なくとも20年の間、北米における糖尿病率は著しく増加してきた。米国糖尿病学会 (American Diabetes Association) によると、米国において総計2080万人、人口の約7.0%が何らかの形の糖尿病を患っており、この中の約620万人が診断を受けていないと推定される (<http://www.diabet>

50

es.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp)。さらに、約5400万人が現時点で前糖尿病状態であると予想される。

【0006】

前糖尿病又は糖尿病の診断には、空腹時血漿グルコース試験（FPG）又は経口グルコース負荷試験（OGTT）が用いられる。FPG試験では、100及び125mg/dlの間の空腹時血中グルコースレベルが、前糖尿病のシグナルとなる。126mg/dl又はそれより高い空腹時血中グルコースレベルは、糖尿病であることを示す。OGTT試験では、絶食後、およびグルコースに富む飲料を飲んだ2時間後に血中グルコースレベルを測定する。2時間後の血中グルコースレベルが140及び199mg/dlの間であれば、検査を受けた人は前糖尿病である。2時間後の血中グルコースレベルが200mg/dl又はそれより高い場合、検査を受けた人は糖尿病である。

10

【0007】

糖尿病にはいくつかの種類がある。1型糖尿病（インスリン依存性真性糖尿病（IDDM）、又は若年発症糖尿病、又は自己免疫性糖尿病とも称される）では、グルコースの利用を制御するホルモンであるインスリンを患者がほとんど又はまったく作り出さず、これはインスリンを生産して放出する膵臓内の細胞を免疫系が攻撃するからである。このような細胞が死滅するに従って血糖レベルが上昇する。一般に、1型糖尿病は臨床的に、高血糖症、及び糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）を発症しやすい性質によって特徴付けられ、ここで、膵臓はインスリンをほとんど又はまったく生産しない。従って、1型糖尿病患者にはインスリン注射が必要である。1型糖尿病は、糖尿病と診断されたすべてのケースの5%乃至10%を占めており、通常は小児が罹患するが、成人が発症する場合もある。この種類の糖尿病の発症には、自己免疫的、遺伝的、及び環境的な要因が関与している。

20

【0008】

2型糖尿病、又はインスリン非依存性真性糖尿病（NIDDM）、又は成人発症型糖尿病は、通常は人生の後期に発症する。インスリンは依然として体内で生産されるが、器官及び組織がインスリンに対して効果的に反応する能力を失う。2型糖尿病も高血糖症及びインスリン抵抗性によって特徴付けられるが、内臓／腹部肥満に付随する 경우가多く、ケトアシドーシスを発症しやすい性質はほとんど又はまったくない。通常は30歳を超える年齢の患者が診断され、血漿グルコースレベルと比較して、多いが変動するインスリン分泌レベルを有する。CDC（米国疾病対策予防センター）の推計によると、2型糖尿病は、糖尿病と診断されたすべてのケースの約90%乃至95%を占めている可能性がある。2型糖尿病のリスク因子としては、高齢、肥満、糖尿病の家族歴、妊娠糖尿病の前病歴、耐糖能異常、身体的不活動、及び人種／民族が挙げられる。アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系／ラテン系アメリカ人、アメリカンインディアン、並びにアジア系アメリカ人及び太平洋諸島民の一部が、2型糖尿病に対して特に高いリスクを有する。

30

【0009】

妊娠糖尿病は、全妊娠の約4%で発症する第三の種類の糖尿病であり、米国では毎年約135,000のケースがあり、通常は妊娠と共に終了する。特定の遺伝的症候群、手術、薬剤、栄養失調、感染、及びその他の疾患に起因し得る糖尿病も少ない割合で存在する。

40

【0010】

さらに、前糖尿病と称される状態の人が何百万人も存在する。これらの人は、血糖レベルが正常よりも高いが、臨床的に糖尿病と定めるほどには高くない。これらの人は、2型糖尿病を発症する極めて高いリスクを有している。空腹時血糖異常（IFG）及び耐糖能異常（IGT）が共に、正常耐糖能（NGT）から2型糖尿病への移行における中間状態であることが示唆されており、「前糖尿病」と称されている。これらは2型糖尿病へ進行する高いリスクと関連付けられている。肝臓のグルコース生産（HGP）は、空腹時血漿グルコース（FPG）の主たる決定因子である。非糖尿病範囲において、空腹時血漿グルコース（FPG）濃度の上昇は、肝臓のグルコース生産（HGP）のゆるやかな低下及び

50

グルコースのクリアランス速度の著しい低下を伴うことが実証されている。空腹状態では、グルコースのクリアランスの低下は、基礎インスリンの分泌を促進するFPG濃度の上昇を引き起こす。続いて空腹時血漿インスリン濃度の上昇は、HGPを阻害し、従ってFPGの上昇が抑えられる。このような対象における高い空腹時血中グルコースは、従ってグルコースのクリアランスの低下によって説明することができる(Rucha Jani, abstract of American Association of Clinical Endocrinologists Sixteenth Annual Meeting and Clinical Congress, April 11-16, 2007, Washington State Convention & Trade Center in Seattle)。

10

【0011】

糖尿病に伴う慢性的なグルコースの過剰状態は、身体の血管を損傷し、関連する多くの障害を引き起こし得る。一般に、血漿中のグルコースレベルが高いと(高血糖症)、特定のヘモグロビン、HbA1cの量が正常よりも高くなり得る。糖尿病と共に発生する持続的な又はコントロールされない(uncontrolled)高血糖症は、早期の罹患及び死亡の増加を伴う。グルコース恒常性の異常は、直接的にも間接的にも、肥満、高血圧症、並びに脂質、リポタンパク質、及びアポリポタンパク質の代謝の変化、さらにはその他の代謝疾患及び血行動態疾患(hemodynamic disease)を伴うことが多い。2型真性糖尿病の患者は、大血管性及び微小血管性の合併症のリスクが著しく高まっている。極端な場合、糖尿病は手足の切断及び死亡という結果になり得る。

20

【0012】

米国では、糖尿病は腎不全の主因でもある(American Kidney Fund, 2007; Middleton, et al. (2006) The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrology Dialysis Transplantation 21(1):88-92を参照)。実際、すべての腎不全のケースのほぼ45%の原因が糖尿病である。薬剤及び食事療法は、糖尿病に対処して合併症を予防する手助けとなり得るが、良好な医療をもってしても腎不全を発症する可能性のある人が存在する。

【0013】

CDCによって報告されている糖尿病と関連するその他の状態としては、多くの場合感覚不全又は足若しくは手の痛み、胃における食物消化の遅延、手根管症候群、及びその他の神経の障害を含む神経系疾患、歯の脱落を引き起こし得る歯肉疾患の一種である歯周病、先天性奇形及び胎児の死亡を含む妊娠合併症、並びに糖尿病性ケトアシドーシス及び高浸透圧性非ケトン性昏睡等のその他の合併症、が挙げられる。インスリン抵抗性又は2型糖尿病を有する患者の多くは、まとめてX症候群又はメタボリックシンドロームと称されるいくつかの症状を有することも多い。

30

【0014】

糖尿病に対する現行の治療法

グルコース恒常性、脂質代謝、肥満、及び高血圧症を治療によってコントロールすることは、真性糖尿病の臨床管理及び治療において極めて重要であると考えられてきた。膵臓がインスリンを産生しない場合、1型糖尿病のコントロールは特に困難となる。治療は一般に、1日に複数回のインスリン注射を含む厳格な生活様式の計画を必要とする。

40

【0015】

2型糖尿病に対処するための現行の薬剤は、一般に5種類の化合物、すなわちビグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、安息香酸誘導体、及びアルファグルコシダーゼ阻害薬、の範囲内に分類される。メトホルミン等のビグアニドは、過剰の肝糖新生を防止すると考えられる。チアゾリジンジオンの作用は、末梢グルコース処理(peripheral glucose disposal)速度の上昇であると考えられる。トルブタミド及びグリブリド等のスルホニルウレア、レバグリニド等の安息香酸誘導体、並

50

びにアカルボース等のアルファーグルコシダーゼ阻害薬は、主にインスリン分泌を促進することによって血漿グルコースを下げる。

【0016】

広く用いられている薬剤治療は、メグリチニド又はスルホニルウレア（例：トルブタミド又はグリピジド）の投与を含み、これらはインスリンの分泌促進物質である。このような薬剤は、膵臓のβ細胞を刺激してインスリンの分泌を増加させることによってインスリンの血漿中レベルを上昇させる。インスリン及び／又はインスリン分泌促進物質の投与によって危険なほどの血漿グルコースレベルの低下が引き起こされる可能性があり、そしてインスリン抵抗性のレベルが上昇し得る。

【0017】

ビグアニドは、2型糖尿病の治療に広く用いられている別の種類の薬剤である。最もよく知られている2種類のビグアニドであるフェンホルミン及びメトホルミンは、低血糖症を引き起こすリスクなしに高血糖症をある程度治療するものである。しかし、フェンホルミン及びメトホルミンは、乳酸アシドーシス及び嘔気／下痢を誘発する可能性がある。

【0018】

グリタゾン（すなわち、5-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン）は、高血糖症及び2型糖尿病のその他の症状を寛解し得るものである。これらの薬剤は、2型糖尿病のいくつかの動物モデルにおける筋肉、肝臓、及び脂肪組織内で実質的にインスリン感受性を高め、その結果、低血糖症を発症することなく、上昇した血漿グルコースレベルが部分的に又は完全に治療される。現在市販されているグリタゾン（ロシグリタゾン及びピオグリタゾン）は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマサブタイプのアゴニストである。PPAR-ガンマのアゴニズムは、グリタゾンと共に観察されるインスリン感受性の改善の要因であると一般に考えられる。

【0019】

プロブコール誘導体

プロブコールの誘導体は、例えば心血管疾患の治療のための治療薬として、及び抗炎症薬として開発された。プロブコールは2個のヒドロキシル基を持ち、修飾によって一置換又は二置換誘導体を形成することができる。プロブコールのモノエステル及びエーテルは、関節リウマチ、変形性関節症、喘息、及び皮膚炎等の炎症性疾患の治療に有用であると報告されている。プロブコールの一置換誘導体を用いた移植片拒絶の治療方法も報告されている。米国特許第6, 670, 398号及び第7, 087, 645号を参照されたい。

【0020】

Part hasa r a t h yによる米国特許第5, 262, 439号には、水溶性が高められたプロブコールの類似体が開示されており、これは、一方若しくは両方のヒドロキシル基がこの化合物の水溶性を高めるエステル基で置換されたものである。一連のフランス特許には、以下の特定のプロブコール誘導体がコレステロール低下薬及び脂質低下薬であることが開示されている。FR 2 1 6 8 1 3 7（ビス4ヒドロキシフェニルチオアルカンエステル）、FR 2 1 4 0 7 7 1（プロブコールのテトラリニルフェノキシアルカン酸エステル）、FR 2 1 4 0 7 6 9（プロブコールのベンゾフリルオキシアルカン酸誘導体）、FR 2 1 3 4 8 1 0（ビス-（3-アルキル-5-tert-アルキル-4-チアゾール-5-カルボキシ）フェニルチオ）アルカン、FR 2 1 3 3 0 2 4（ビス-（4ニコチノイルオキシフェニルチオ）-プロパン、及び、FR 2 1 3 0 9 7 5（ビス（4-フェノキシアルカノイルオキシ）フェニルチオ）アルカン）。

【0021】

塩野義製薬株式会社による欧州特許第0 3 4 8 2 0 3号には、LDLの変性及びマクロファージによるLDLの取り込みを阻害するフェノール系チオエーテルが開示されている。これらの化合物のヒドロキサム酸誘導体が、塩野義製薬株式会社による欧州特許第0 4 0 5 7 8 8号に開示されており、動脈硬化症、潰瘍、炎症、及びアレルギーの治療に有用であると主張している。フェノール系チオエーテルのカルバモイル及びシアノ誘導体が、K i t a, e t a l.による米国特許第4, 954, 514号に開示されている。

【0022】

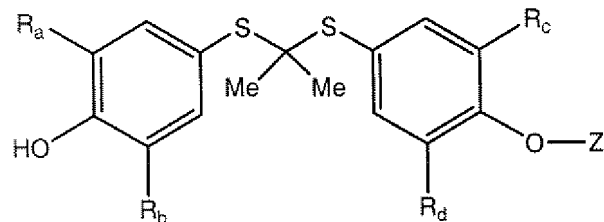
AtheroGenics, Inc. によるWO98/51662（さらに米国特許第6,121,319号）及びWO98/51289（さらに米国特許第6,147,250号）には、特定のプロブコール誘導体、並びに炎症性及び心血管障害を含む媒介される障害の治療のためのその使用について記載されている。

【0023】

AtheroGenics, Inc. によるWO01/70757（さらに米国特許第6,852,878号）にも、以下の式の特定のチオエーテル及びその薬学的に許容される塩の使用について記載されており、

【0024】

【化1】



式中、

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、この分子の所望の特性に悪影響を及ぼさない任意の基であり、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルカリール、置換アルカリール、アラルキル、若しくは置換アラルキルを含み、並びに、Zは、(i) 置換若しくは無置換炭水化物、(ii) 置換若しくは無置換アルジトール、(iii) スルホン酸末端である C_{1-10} アルキル若しくは置換 C_{1-10} アルキル、(iv) ホスホン酸末端である C_{1-10} アルキル若しくは置換 C_{1-10} アルキル、(v) 置換若しくは無置換 C_{1-10} アルキル-O-C(O)- C_{1-10} アルキル、(vi) 直鎖状ポリヒドロキシ化 C_{3-10} アルキル、(vii) -(CR₂)₁₋₆-COOHであって、ここで、Rは、独立して、水素、ハロ、アミノ、若しくはヒドロキシであり、及び、ここで、R置換基の少なくとも1つが水素ではなく、又は、(viii) -(CR₂)₁₋₆-Xであって、ここで、Xは、アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロ環であり、及びRは、独立して、水素、ハロ、アミノ、若しくはヒドロキシである。

【0025】

Meng et al., は、抗酸化特性及び脂質調節特性を同時に有する、VCAM-1のTNF-誘導発現の一連のフェノール系阻害薬を開示している。この開示された化合物は、アテローム性動脈硬化及び高脂血症の動物モデルにおいての効力が実証されている(Novel Phenolic Antioxidants as Multifunctional Inhibitors of Inducible VCAM-1 Expression for Use in Atherosclerosis, Bioorganic & Med. Chem. Ltrs. 12(18), 2545-2548, 2002)。

【0026】

AtheroGenics, Inc. によるWO2006/007508（さらに米国特許公開公報第20060058268号）には、哺乳類の神経障害、腎障害、又は網膜症を含む糖尿病に関連する特定の微小血管疾患の治療方法が記載されており、この方法は、特定のプロブコール誘導体の有効量を哺乳類へ投与することを含む。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0027】

【特許文献1】米国特許第6,670,398号

10

20

30

40

50

【特許文献2】米国特許第7, 087, 645号
【特許文献3】米国特許第5, 262, 439号
【特許文献4】仏国特許発明第2, 168, 137号
【特許文献5】仏国特許発明第2, 140, 771号
【特許文献6】仏国特許発明第2, 140, 769号
【特許文献7】仏国特許発明第2, 134, 810号
【特許文献8】仏国特許発明第2, 133, 024号
【特許文献9】仏国特許発明第2, 130, 975号
【特許文献10】欧州特許第0348203号
【特許文献11】欧州特許第0405788号
【特許文献12】米国特許第4, 954, 514号
【特許文献13】国際公開第98/51662号
【特許文献14】米国特許第6, 121, 319号
【特許文献15】国際公開第98/51289号
【特許文献16】米国特許第6, 147, 250号
【特許文献17】国際公開第01/70757号
【特許文献18】米国特許第6, 852, 878号
【特許文献19】国際公開第2006/007508号
【特許文献20】米国特許出願公開第2006/0058268号

10

【非特許文献】

20

【0028】

【非特許文献1】The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Ed, Section 2, Chapter 13; Berkow, R., Beers, M. H., and Burs, M., Eds.; John Wiley & Sons, 1999

【非特許文献2】American Kidney Fund, 2007; Middleton, et al. (2006) The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrology Dialysis Transplantation 21 (1): 88-92を参照

30

【非特許文献3】Novel Phenolic Antioxidants as Multifunctional Inhibitors of Inducible VCAM-1 Expression for Use in Atherosclerosis, Bioorganic & Med. Chem. Ltrs. 12 (18), 2545-2548, 2002

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0029】

糖尿病の発生率が世界中で高く、及び増加しているという状況から、その治療のための新規な治療法の提供が求められている。

40

【0030】

従って、本発明の目的は、糖尿病及び関連する障害の治療又は予防のための医薬組成物並びに方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0031】

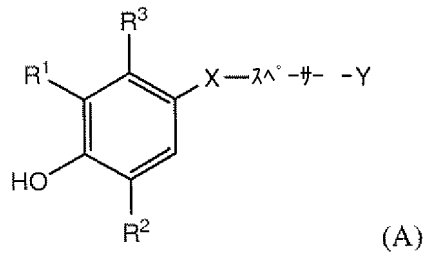
概要

一つの実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式(A)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

50

【 0 0 3 2 】

【 化 2 】



10

式中、

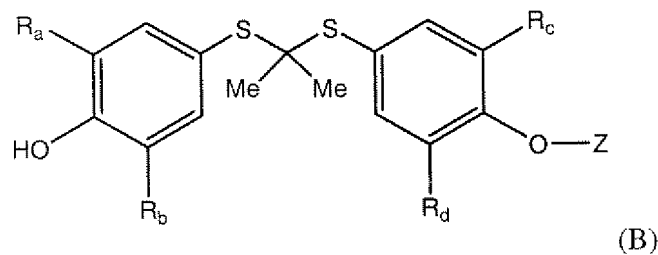
X 、 Y 、spacer、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、本明細書で定義される。

【 0 0 3 3 】

さらなる実施形態では、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法が提供され、その方法は、式 (B) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

【 0 0 3 4 】

【 化 3 】



20

式中、 Z 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、本明細書で定義される。

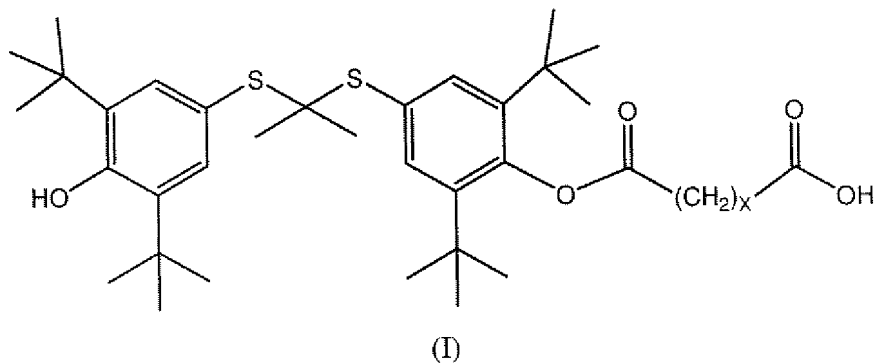
【 0 0 3 5 】

一つのより特定の実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式中、 x は、1、2、3、若しくは4から選択される、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグを投与することを含む。

30

【 0 0 3 6 】

【 化 4 】



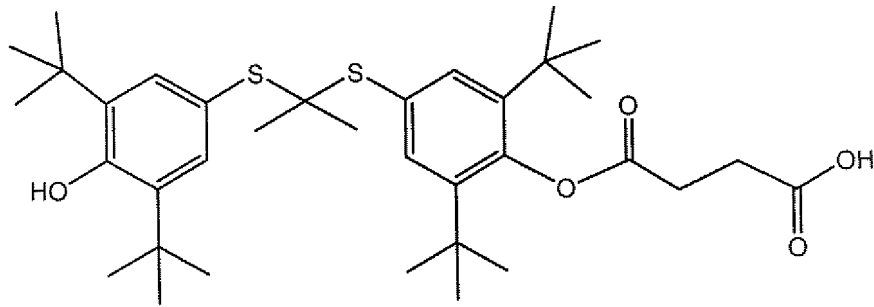
40

【 0 0 3 7 】

具体的な副実施形態では、この化合物は、構造が

【 0 0 3 8 】

【化 5】



である、プロブコールのモノコハク酸エステルである。

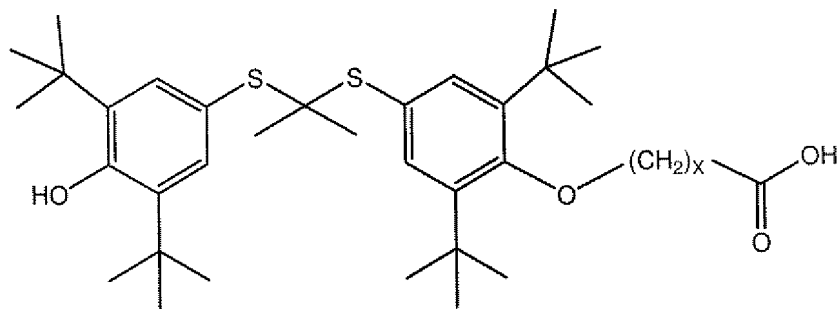
10

【0039】

別のより特定の実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式中、 x は、1、2、3、若しくは4から選択される、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグを投与することを含む。

【0040】

【化 6】



20

(II)

具体的な一つの実施形態では、 x は 1 である。別の実施形態では、 x は 2 である。別の実施形態では、 x は 3 である。別の実施形態では、 x は 4 である。

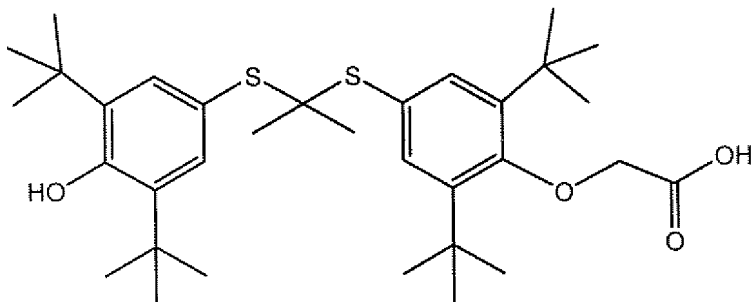
【0041】

30

一つの実施形態では、この化合物の構造は

【0042】

【化 7】



40

である。

【0043】

一つの実施形態では、糖尿病を発症するリスクを有するホストに予防を施す方法が提供され、式 A、B、I、若しくは I I の化合物、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0044】

一つの実施形態では、糖尿病と診断されたホストの治療方法が提供され、式 A、B、I、若しくは I I の化合物、又はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に

50

許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0045】

一つの実施形態では、糖尿病のリスクを有するか又は糖尿病と診断されるホストは、2型糖尿病のリスクを有するか又は2型糖尿病と診断されるものである。

【0046】

一つの実施形態では、血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法が提供され、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

10

【0047】

一つの実施形態では、インスリン感受性の改善を、それを必要とするホストにおいて行う方法が提供され、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0048】

別の実施形態では、前糖尿病状態と診断されたホストの治療方法が提供され、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

20

【0049】

一つの実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病関連障害の予防又は治療のための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0050】

一つの実施形態では、本発明は、ホスト、特にヒトの腎不全の治療又は予防のための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

30

【0051】

本発明の一つの態様では、糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害の治療又は予防のための、方法又は組成物が提供され、その方法は、そのような治療を必要とする患者に対して、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を、ビッグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、安息香酸誘導体、及びアルファールグロシダーゼ阻害薬から選択される少なくとも1種類の化合物と組み合わせて、又はそれと交替で投与することを含む。

【0052】

特定の実施形態では、治療を必要とするホストは、低耐糖能、インスリン抵抗性、網膜症、腎障害、神経障害、X症候群、又はインスリン抵抗性が構成要素であるその他の障害と診断されたものである。

40

【0053】

特定の実施形態では、メタボリック症候群に付随する有害な続発症のリスクの低減を、そのような治療を必要とするホストに行うための方法が提供され、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの治療有効量をその患者に投与することを含む。具体的な実施形態では、この化合物はプロブコールのモノコハク酸エステルである。

【0054】

本発明の一つの態様では、糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害の治療又は

50

予防のための、方法又は組成物が提供され、その方法は、そのような治療を必要とする患者に対して、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む

【0055】

本発明の別の態様では、糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害の治療又は予防のための、方法又は組成物が提供され、その方法は、そのような治療を必要とする患者に対して、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を、ビッグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、安息香酸誘導体、及びアルファグルコシダーゼ阻害薬から選択される少なくとも1種類の化合物と組み合わせて、又はそれと交替で投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】AGI1067（プロブコールのモノコハク酸エステル）及びプラセボの試験における新規発症真性糖尿病のグラフである。

【図2】糖尿病患者及び非糖尿病患者の血中グルコースの平均値の変化を示すグラフである。

【図3】糖尿病患者及び非糖尿病患者の血中グルコースの絶対値の変化を示すグラフである。

【図4】ベースラインにおける空腹時血糖異常である対象の状態の変化を示すグラフである。

【図5】ベースラインにおいてコントロールされていなかった糖尿病患者である対象のコントロールの達成度を示すグラフである。

【図6】ベースラインにおけるインスリン投与対象中のHbA1cの変化を示す図である。

【図7】ベースラインにおけるピオグリタゾン投与対象中のHbA1cの変化を示す図である。

【図8】ベースラインにおけるメトホルミン投与対象中のHbA1cの変化を示す図である。

【図9】ベースラインにおけるロシグリタゾン投与対象中のHbA1cの変化を示す図である。

【図10】ベースラインにおけるグリベンクラミド投与対象中のHbA1cの変化を示す図である。

【図11】ベースラインにおける種々の薬剤を投与した対象中のHbA1cの変化を示す図である。

【図12】プロブコールのモノコハク酸エステル投与対プラセボ投与の対象に対する推計糸球体ろ過速度の変化を示す図である。

【図13】eGFRのベースラインからの変化のパーセントを示す図である。

【図14】糖尿病患者のeGFRのベースラインからの変化（％）を示すグラフである。

【図15】糖尿病のコントロールと関連している可能性のある特定の事象の割合を示す表である。

【図16】eGFRの絶対値の変化を示すグラフである。

【図17】糖尿病及び非糖尿病の対象を比較したeGFRの絶対値の変化を示すグラフである。

【図18】非糖尿病の対象に対するFPGのベースラインからの変化を示すグラフである。

【図19】糖尿病の対象に対するFPGのベースラインからの変化を示すグラフである。

【図20】非糖尿病及び糖尿病の対象に対するグルコースのベースラインからの変化を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0057】

発明の詳細な説明

特定のプロブコールモノエステルが、糖尿病及び関連する障害の治療又は予防、特に2型糖尿病の治療に有用であることが見出された。これらの化合物が、糖尿病の発症さらには進行の低減、全血中グルコースの低下、及びHbA1cのレベルの低下に有用であることが見出された。

【0058】

化合物

本発明は、全般的には、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための、式(A)若しくは(B)、又はより具体的な式(I)若しくは(II)、並びに以下の副実施形態の化合物を投与することを含む方法を提供する。一般的には、本発明で用いることができる化合物は、米国特許第6,147,250号に開示された化合物を含む。

10

【0059】

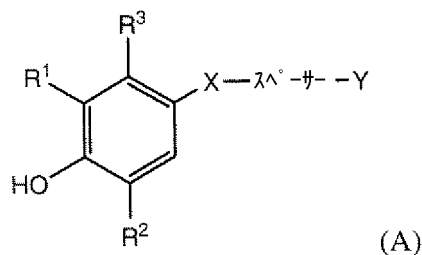
式A

一つの実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式(A)の化合物を投与することを含み、

20

【0060】

【化8】



—O—、及び—C(S)—S—から成る群より選択される基であり、

30

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

Yは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル（これらの基はいずれも任意に置換されていてよい）、NH₂、NHR、NR₂、SO₂—OH、OC(O)R、C(O)OH、C(O)OR、C(O)NH₂、C(O)NHR、C(O)NR₂、SO₂NH₂、SO₂NHR、SO₂NR₂であり、

Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル—C(O)OH、アルキル—C(O)O—アルキル、アルキル—C(O)O—アリール、アルカリール、アラルキル、ヘテロアリールであり、ここで、これらの基のいずれも任意に置換されていてよく、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、

40

R¹及びR²は、独立して、直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状のアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルカリール、又はアラルキルであり、ここで、これらの基のいずれも、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、またはアシルオキシで任意に置換されていてよく、並びに、

R³及びR⁴は、独立して、この分子の所望の特性に特に悪影響を及ぼさない基であり、H、ハロゲン、又はR¹を含む。

【0061】

より具体的な実施形態では、化合物は式Aであり、ここで、Xは、S、SO、又はSO

50

₂であり、「スペーサー」は、 $-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_nCO-$ であり、Yは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アシルオキシ（これらの基はいずれも任意に置換されていてよい）、 NH_2 、NHR、又は NR_2 であり、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、直鎖状、分岐鎖状、又は環状の C_{1-10} アルキルであり、並びに、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、又は R^1 である。

【0062】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_nCO-$ であり、Yは、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アシルオキシ（これらの基はいずれも任意に置換されていてよい）、 NH_2 、NHR、又は NR_2 であり、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、直鎖状、分岐鎖状、又は環状の C_{1-5} アルキルであり、並びに、 R^3 及び R^4 は、独立して、Hである

【0063】

式Aのさらに別の実施形態では、Xは、S、SO、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_nCO-$ であり、Yは、直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状の、無置換又は $OC(O)R$ 、 SO_2OH 、 $C(O)OH$ 、若しくは $C(O)OR$ の1つ以上で置換されたアルキル、無置換又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、COOH、COOR、CONH₂、CONHR、CONR₂、mが0乃至10である $-(CH_2)_m-OH$ 、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、若しくは $OCOR$ の1つ以上で置換されたアリール、無置換又はアルキル、アルケニル、アルキニル、 CH_2NH_2 、 CH_2NHR 、 CH_2NR_2 、COOH、COOR、 NH_2 、NHR、NR₂、若しくは $OCOR$ の1つ以上で置換されたヘテロアリールであり、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキルであり、並びに、 R^3 及び R^4 は、独立して、Hである。

【0064】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_nCO-$ であり、Yは、アリールであり、アリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、COOH、COOR、CONH₂、CONHR、CONR₂、mが0乃至10である $-(CH_2)_m-OH$ 、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、若しくは $OCOR$ によって一置換又は多置換されており、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキルであり、並びに、 R^3 及び R^4 は、独立して、Hである。

【0065】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(CH_2)_n-$ 又は $-(CH_2)_nCO-$ であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、フェニルであり、フェニルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ

10

20

30

40

50

、ニトロ、ヒドロキシ、 COOH 、 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 、 CONR_2 、 m が0乃至10である $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、若しくは OCOR によって一置換又は多置換されており、ここで、 R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル- COOH 、アルキル- COO アルキル、アルキル- COO アリール、アリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つの R 基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキルであり、 R^3 及び R^4 は、独立して、 H である。

【0066】

式Aの化合物の別の実施形態では、 X は、 S 、 SO 、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(\text{CH}_2)_n-$ であり、ここで、 n は、0乃至10であり、 Y は、フェニルであり、フェニルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、 COOH 、 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 、 CONR_2 、 m が0乃至10である $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、若しくは OCOR によって一置換又は多置換されており、 R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル- COOH 、アルキル- COO アルキル、アルキル- COO アリール、アリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つの R 基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、この R 基は、アルキル、アルキル- COOH 、アルキル- COO アルキル、又はアルキル- COO アリールでさらに置換されていてもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキルであり、 R^3 及び R^4 は、独立して、 H である。

【0067】

式Aの化合物の別の実施形態では、 X は、 S 、 SO 、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ であり、ここで、 n は、0乃至10であり、 Y は、無置換、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、 COOH 、 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 、 CONR_2 、 m が0乃至10である $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、若しくは OCOR の1つ以上によって置換されたフェニルであり、 R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル- COOH 、アルキル- COO アルキル、アルキル- COO アリール、アリール、ヘテロアリール、ニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つの R 基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキルであり、 R^3 及び R^4 は、独立して、 H である。

【0068】

式Aの化合物の別の実施形態では、 X は、 S 、 SO 、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ であり、ここで、 n は、0乃至10であり、 Y は、フェニルであり、フェニルは、アルキル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、 COOH 、 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 、 CONR_2 、 m が0乃至10である $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、若しくは OCOR によって一置換又は多置換されており、 R は、アルキル、アルキル- COOH 、アルキル- COO アルキル、アルキル- COO アリール、アリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つの R 基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、 R^1 及び R^2 は、独立して、 C_{1-5} アルキルであり、 R^3 及び R^4 は、独立して、 H である。

【0069】

式Aの化合物の別の実施形態では、 X は、 S 、 SO 、又は SO_2 であり、「スペーサー」は、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 又は $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ であり、ここで、 n は、0乃至10

10

20

30

40

50

であり、Yは、フェニルであり、フェニルは、アルキル、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、COOH、COOR、CONH₂、CONHR、CONR₂、mが0乃至10である-(CH₂)_m-OH、ハロアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシ置換分岐鎖アルキル、炭水化物基、SO₂OH、SO₂NH₂、SO₂NHR、SO₂NR₂、若しくはOCORによって一置換又は多置換されており、Rは、アルキル、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、若しくはニトロ置換フラニルであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0070】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、CH₂NH₂、CH₂NHR、CH₂NR₂、COOH、COORによって一置換又は多置換されており、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、ニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0071】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、CH₂NH₂、CH₂NHR、CH₂NR₂、COOH、COORによって一置換又は多置換されており、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、ニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0072】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-CO-であり、nは、0乃至10であり、Yは、無置換、又はアルキル、アルケニル、アルキニル、CH₂NH₂、CH₂NHR、CH₂NR₂、COOH、COORの1つ以上によって置換されたヘテロアリールであり、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、ニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0073】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、nは、0乃至10であり、Yは、アルキル、アルケニル、アルキニル、CH₂NH₂、CH₂NHR、CH₂NR₂、COOH、COORによる一置換若しくは多置換によって任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル又はフラニルであり、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

。

10

20

30

40

50

【0074】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、アルキル、アルケニル、アルキニル、CH₂NH₂、CH₂NHR、CH₂NR₂、COOH、COORによる一置換若しくは多置換によって任意に置換されていてもよいイソオキサゾリルであり、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

10

【0075】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、アルキル、アルケニル、アルキニル、CH₂NH₂、CH₂NHR、CH₂NR₂、COOH、COORによる一置換若しくは多置換によって任意に置換されていてもよいフラニルであり、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

20

【0076】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、NH₂、NHR、又はNR₂であり、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル-COOH、アルキル-COOアルキル、アルキル-COOアリール、ヘテロアリール、若しくはニトロ置換ヘテロアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

30

【0077】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、NH₂、NHR、又はNR₂であり、ここで、Rは、アルキルであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0078】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、NH₂、NHR、又はNR₂であり、ここで、Rは、アルキルであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

40

【0079】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、NH₂、NHR、又はNR₂であり、ここで、Rは、アルキルであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

50

【0080】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル、OCOR、SO₂OH、COOH若しくはCOOR、及びOCORで置換された直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキルから成る群より選択され、ここで、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアリールであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0081】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル、OCOR、SO₂OH、COOH若しくはCOOR、及びOCORで置換された直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキルから成る群より選択され、ここで、Rは、アルキルであり、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つのR基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

10

【0082】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル、OCOR、SO₂OH、COOH、及びCOORで置換された直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキルから成る群より選択され、ここで、Rは、アルキルであり、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

20

【0083】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル、及びOCORで置換された直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキルから成る群より選択され、ここで、Rは、アルキルであり、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

30

【0084】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-又は-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、OCORであり、ここで、Rは、アルキルであり、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0085】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、OCORであり、ここで、Rは、アルキルであり、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

40

【0086】

式Aの化合物の別の実施形態では、Xは、S、SO、又はSO₂であり、「スペーサー」は、-(CH₂)_n-CO-であり、ここで、nは、0乃至10であり、Yは、OCORであり、ここで、Rは、アルキルであり、R¹及びR²は、独立して、C₁₋₅アルキルであり、並びに、R³及びR⁴は、独立して、Hである。

【0087】

特定の実施形態では、糖尿病、前糖尿病性障害、若しくは糖尿病関連状態の治療又は予防に有用である化合物としては、以下に示すような式(A)の化合物が、挙げられる。

【0088】

50

A-1. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -カルボキシメチルフェニル、

A-2. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -ニトロフェニル、

A-3. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -(CH_2)_2-$ 、 $Y = 4$ -ニトロフェニル、

A-4. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 2$ -カルボキシエチル、

A-5. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 3$ 、5-ジ- t -ブチル-4-カルボキシプロパノイルオキシフェニル、

A-6. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -カルボキシフェニル、

A-7. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 1$ -アセチルオキシ-1-メチルエチル、

A-8. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 3$ -ニトロフェニル、

A-9. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 2$ 、4-ジニトロフェニル、

A-10. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -トリフルオロメチルフェニル、

A-11. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 2$ -カルボキシフラニル、

A-12. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -(N, N-ジメチル)スルホンアミドフェニル、

A-13. $X = SO$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -ニトロフェニル、

A-14. $X = SO_2$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -ニトロフェニル、

A-15. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -アセチルオキシフェニル、

A-16. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ ：「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -メチルフェニル、

A-17. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -フルオロフェニル、

A-18. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y =$ エチルスルホン酸、

A-19. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 2$ -ジメチルアミノメチル、

A-20. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -(CH_2)_3-$ 、 $Y =$ ジメチルアミノ、

A-21. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -(CH_2)_5-$ 、 $Y =$ アセチルオキシ、

A-22. $X = S$ 、 $R^1 = t$ -ブチル、 $R^2 = t$ -ブチル、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 、「スペーサー」 $= -CH_2-$ 、 $Y = 4$ -(2-ヒドロキシ)エチルフェニル

【0089】

式B

一つの実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式(B)の化合物を投与することを含み

10

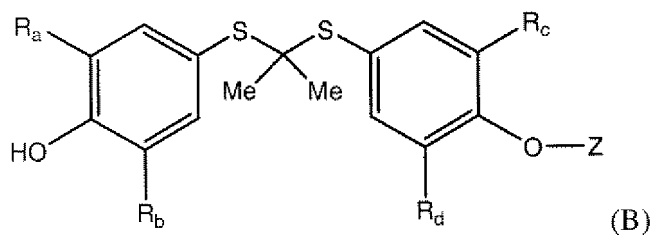
20

30

40

【0090】

【化9】



式中、

10

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、置換されていてもよい直鎖状、分岐鎖状（例えば、*tert*-ブチル）、若しくは環状アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アルカリール、置換アルカリール、アラルキル、又は置換アラルキルであり、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 基上の置換基は、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、ハロアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、及びアシルオキシから成る群より選択され、

Z は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、アラルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、炭水化物基、 $-(CH_2)_n-R_e$ 、 $-C(O)-R_g$ 、及び $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ から成る群より選択され、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d の各々が*tert*-ブチルの場合、 Z は水素とはなり得ず、並びに n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であり、

20

R_e は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R_k$ 、ヒドロキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、 $C(O)NR_2$ 、及びエポキシから成る群より選択され、

R_g は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから成る群より選択され、

30

R_h は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R_k$ 、ヒドロキシ、 O -ホスフェート、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、 $C(O)NR_2$ 、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -（グリシン）、 $C(O)$ -（アルギニン）、 $C(O)$ -（グルタミン酸）、及び $C(O)$ -（リジン）から成る群より選択され、

40

R_k は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、置換アルコキシアルキル、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、モノ若しくはポリヒドロキシ置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アシルオキシ、置換アシルオキシ、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $-CH(OH)R$ 、ヒドロキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR$ 、及び $C(O)NR_2$ から成る群より選択され、

R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキル- $C(O)OH$ 、アルキル- $C(O)O$ -アルキル、アルキル- $C(O)O$ -アリール、ヘテロアリール、ここで、これらの基のいずれも任意に置換されていてもよく、又は窒素原子と結合する場合は、隣接する2つの R 基が組み合わさって5乃至7員環を形成してもよく、並びに、式Bにお

50

いて上記で定義された基上の置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、アリール、ヘテロアリール、 COOR 、 CONH_2 、 CONHR 、 CONR_2 、ハロアルキル、アルコキシアルキル、モノ若しくはポリヒドロキシアルキル、 $\text{CH}_2\text{—OR}$ 、 $\text{CH}_2\text{—OH}$ 、 OCOR 、 O—ホスフェート 、 $\text{SO}_2\text{—NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{—NHR}$ 、 $\text{SO}_2\text{—NR}_2$ 、スルホン酸、及びホスホン酸から成る群より選択され、これらのいずれもさらに置換されていてもよい。

【0091】

式Bの別の選択肢としての実施形態では、 R_e 、 R_g 、及び R_h は、独立して、この化合物の水溶性を向上させる置換基であってよく、これらに限定されないが、 $\text{C(O)—スパーサー—SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C(O)—スパーサー—SO}_3\text{M}$ 、 $\text{C(O)—スパーサー—PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{C(O)—スパーサー—PO}_3\text{M}_2$ 、 $\text{C(O)—スパーサー—PO}_3\text{HM}$ 、 $\text{C(O)—スパーサー—PO}_4\text{H}$ 、 $\text{C(O)—スパーサー—PO}_4\text{M}$ 、 SO_3M 、 $\text{—PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{—PO}_3\text{M}_2$ 、 $\text{—PO}_3\text{HM}$ 、環状ホスフェート、ポリヒドロキシアルキル、炭水化物基、 $\text{C(O)—スパーサー—(O(C}_{1-3}\text{アルキル})_p)_q$ 、 $\text{—(O(C}_{1-3}\text{アルキル})_p)_q$ 、ここで、 q 若しくは p は、独立して1、2、若しくは3、 M は、薬学的に許容される塩を形成するために用いられる金属であり、カルボキシ低級アルキル、低級アルキルカルボニル低級アルキル、 N 、 N —ジアルキルアミノ低級アルキル、ピリジル低級アルキル、イミダゾリル低級アルキル、モルホリニル低級アルキル、ピロリジニル低級アルキル、チアゾリニル低級アルキル、ピペリジニル低級アルキル、モルホリニル低級ヒドロキシアルキル、 N —ピリル、ピペラジニル低級アルキル、 N —アルキルピペラジニル低級アルキル、トリアゾリル低級アルキル、テトラゾリル低級アルキル、テトラゾリルアミノ低級アルキル、又はチアゾリル低級アルキル、が挙げられる。

【0092】

式Bの化合物の一つの実施形態では、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、又は直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状 C_{1-10} アルキルであり、 Z は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、炭水化物基、 $\text{—(CH}_2)_n\text{—R}_e$ 、 —C(O)—R_g 、及び $\text{—C(O)—(CH}_2)_n\text{—R}_h$ 、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される。

【0093】

式Bの化合物の一つの実施形態では、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、又は直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状 C_{1-5} アルキルであり、 Z は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、炭水化物基、 $\text{—(CH}_2)_n\text{—R}_e$ 、 —C(O)—R_g 、及び $\text{—C(O)—(CH}_2)_n\text{—R}_h$ 、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される。

【0094】

式Bの化合物の一つの実施形態では、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、又は直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状 C_{1-5} アルキルであり、 Z は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、 $\text{—CH}_2\text{—アリール置換アルキニル}$ 、炭水化物基、 $\text{—CH}_2\text{—NR}_2$ 、 $\text{—CH}_2\text{—アルコキシ}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—CHOH}$ 、 $\text{—CH}_2\text{置換アリール}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—アルキル}$ 、 $\text{—CH}_2\text{置換アルキル}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—OCO—アルキル}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—OCO置換アルキル}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—COOR}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—CH(OH)CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOR}$ 、 $\text{—CH}_2\text{—CH(OH)置換オキシラニル}$ （ここで、置換基は、水素、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{OCHOH—オキシラニル}$ から成る群より選択される）、 —CO—アリール 、 —CO置換アリール 、 —CO—ヘテロアリール 、 —CO置換ヘテロアリール 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—COOR}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—OH}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—O—ホスフェート}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—CO—NR}_2$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—アリール}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{置換アリール}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—ヘテロアリール}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{置換ヘテロアリール}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—CONH(CH}_2)_n\text{COOR}$ 、 $\text{—CO—(CH}_2)_n\text{—CON((CH}_2)_n\text{COOR)}_2$ 、モノサッ

カライド、及び環状モノサッカライド、並びにこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される。

【0095】

式Bの化合物の一つの実施形態では、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、独立して、水素、又は直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状 C_{1-5} アルキルであり、Zは、アルキル、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アルケニル、ヒドロキシアルケニル、アシル置換アルケニル、アルコキシアルキル、ニトロフェニルアルキル、アミノフェニルアルキル、アルキルアミノフェニルアルキル、ジアルキルアミノフェニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アシルオキシアルキル、オキシラニル置換ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキル置換オキシラニルメチレン、オキシラニル置換ヒドロキシアルコキシアルキルオキシラニルメチレン、オキシラニルメチレン、カルボキシアルキルアミノヒドロキシアルキル、アルコキシヒドロキシアルキル、グルコピラノシル、ガラクトピラノシル、N、N-ジアシルアルキルアミノヒドロキシアルキル、カルボキシアルキルアミノポリヒドロキシアルキル、(アミノ)(カルボキシ)アルキルアミノヒドロキシアルキル、アシルオキシヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキルアミノヒドロキシアルキル、CO-カルボキシアルキル、CO-ニトロフラニル、CO-ヒドロキシアルキル、CO-ポリヒドロキシアルキル、CO-アミドアルキル、CO-アミノアルキル、CO-アルキルアミノアルキル、CO-ジアルキルアミノアルキル、CO-アシルアルキル、CO-アルコキシカルボニルアルキル、CO-テトラゾリルアルキル、CO-(アシル)(アミノ)アルキルアミノ、ジアルコキシカルボニルアルキルアミドアルキル、及びCO-ヒドロキシフェニルオキシホスホノキシアルキル、又はこれらの薬学的に許容される塩から成る群より選択される。

【0096】

式Bの一つの実施形態では、Zは、(i)スルホン酸を末端とする C_{1-10} アルキル若しくは置換 C_{1-10} アルキル、(ii)ホスホン酸を末端とする C_{1-10} アルキル若しくは置換 C_{1-10} アルキル、(iii)置換若しくは無置換 C_{1-10} アルキル-O-C(O)- C_{1-10} アルキル、(iv)直鎖状ポリヒドロキシ化 C_{3-10} アルキル、(v) R_m が独立して、水素、ハロ、アミノ、若しくはヒドロキシである-(CR_{m2}) $_{1-6}$ -COO、；又は(vi)Xが、アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロ環である-(CR_{m2}) $_{1-6}$ -Xであり、ここで、 R_m は、独立して、水素、ハロ、アミノ、又はヒドロキシである。

【0097】

糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害の治療に用いるための式Bの化合物の特定の実施形態では、

B-1. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = 4-ニトロフェニル、

B-2. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = CO-(CH₂)₂-COOH、

B-3. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = CO-(5-ニトロフラン-2-イル)、

B-4. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = 3-カルボキシプロピル、

B-5. R_a = 1-メチルエチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = メチル、及び R_d = メチル、Z = 4-アミノブチル、

B-6. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = 4-アミノブチル、

B-7. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = 3-ヒドロキシプロパノイル、

B-8. R_a = t-ブチル、 R_b = t-ブチル、 R_c = t-ブチル、及び R_d = t-ブチル、Z = t-ブチルカルボニルオキシメチル、

B-9. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = H$ 、及び $R_d = H$ 、 $Z = 4$ -アミノブチル、

B-10. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = H$ 、及び $R_d = H$ 、 $Z = 3$ -カルボキシプロピル、

B-11. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ カルボキシメチル、

B-12. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -(CONH₂)エタノイル、

B-13. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = CO$ -アミノメチル、

B-14. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = CO$ -(3-カルボキシプロピル)、

B-15. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = CO$ -(2-メトキシカルボニルエチル)、

B-16. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = CO$ -アミノエチル、

B-17. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = CO$ -4-カルボキシブチル、

B-18. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -カルボキシエチル、

B-19. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = H$ 、及び $R_d = H$ 、 $Z = CO$ -2-カルボキシエチル、

B-20. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = CO$ -アンモニウムメチル(クロリド)、

B-21. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -ヒドロキシ-2-オキシラニル-エチル、

B-22. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 3$ -ヒドロキシメチルオキシラニル-2-イルメチル、

B-23. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 3$ -(2-ヒドロキシ-2-オキシラニル)エトキシオキシラン-2-イルメチル、

B-24. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ オキシラニルメチル、

B-25. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -ヒドロキシ-3-カルボキシメチルアミノプロピル、

B-26. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2, 3, 4$ -トリヒドロキシブチル、

B-27. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -ヒドロキシ-3-エトキシプロピル、

B-28. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2, 3$ -ジヒドロキシプロピル、

B-29. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ エチル、

B-30. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -エトキシカルボニルエテニル、

B-31. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 4-N$ 、 N -ジメチルアミノフェネチル、

B-32. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = H$ 、及び $R_d = H$ 、 $Z = CO$ -3-カルボキシプロピル、

B-33. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -

10

20

30

40

50

ブチル、 $Z = \text{CO}-2$ -カルボキシエチル (L-アルギニンエステル)、

B-34. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 3$ -メトキシカルボニルプロピル、

B-35. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -カルボキシエチル、

B-36. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ ガラクトピラノシルメチル、

B-37. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 3$ -(N-N-ジエチルアミノ)プロピル、

B-38. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 3$ -エトキシカルボニルプロペニル、10

B-39. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ カルボキシメチルアミノカルボニルメチル、

B-40. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 1, 3$ -ジカルボキシプロピルアミノカルボニルメチル、

B-41. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -ヒドロキシ-3-(1, 3-ジエトキシカルボニル)プロピルアミノプロピル、

B-42. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2, 3$ -ジヒドロキシ-4-カルボキシメチルアミノブチル、20

B-43. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -ヒドロキシ-3-(5-アミノ-5-カルボキシ)プロピルアミノプロピル、

B-44. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 4$ -エチルカルボニルオキシブチル、

B-45. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 4$ -ヒドロキシブチル、

B-46. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ グルコピラノシルメチル、

B-47. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = \text{CO}-3$ -テトラゾリルプロピル、30

B-48. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 3$ -ヒドロキシプロペニル、

B-49. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = \text{CH}_2\text{CONH}-(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 、

B-50. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = \text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{COOEt})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{COOEt})$ 、

B-51. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z =$ グルコピラノシルメチル、

B-52. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2, 3, 4, 5, 6$ -ペンタヒドロキシヘキサン、40

B-53. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = \text{CO}-3$ -(2-ヒドロキシフェニルオキシホスホキシ)プロピル、

B-54. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = \text{CO}-2, 2$ -ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、

B-55. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -ヒドロキシ-3-アセトキシプロピル、

B-56. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -ブチル、 $Z = 2$ -アセトキシ-3-ヒドロキシプロピル、

B-57. $R_a = t$ -ブチル、 $R_b = t$ -ブチル、 $R_c = t$ -ブチル、及び $R_d = t$ -50

ブチル、 $Z = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}(2, 3, 4, 5, 6)\text{-ペンタヒドロキシヘキサン}$ 。

【0098】

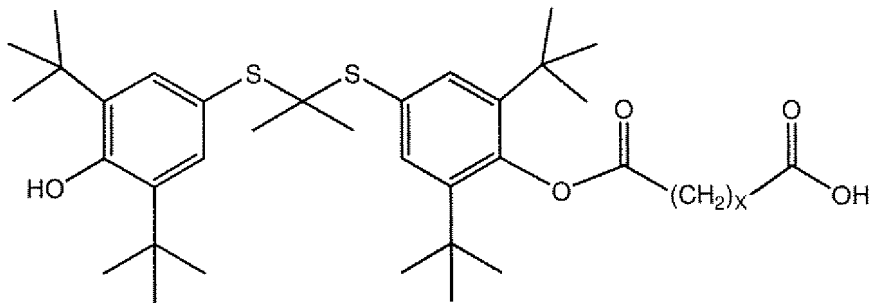
式 I

一つの実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式中、 x が、1、2、3、又は4より選択される、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0099】

【化10】

10



(I)

20

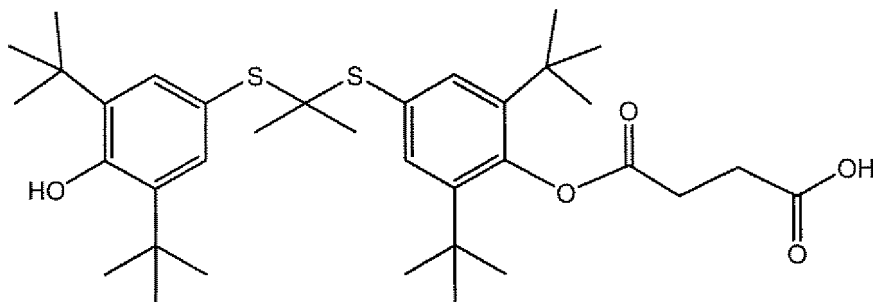
一つの副実施形態では、 x は2である。別の副実施形態では、 x は3である。一つの副実施形態では、ホストはヒトである。特定の副実施形態では、この化合物はプロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグである。

【0100】

具体的な副実施形態では、この化合物は、

【0101】

【化11】



30

の構造であるプロブコールのモノコハク酸エステルである。

【0102】

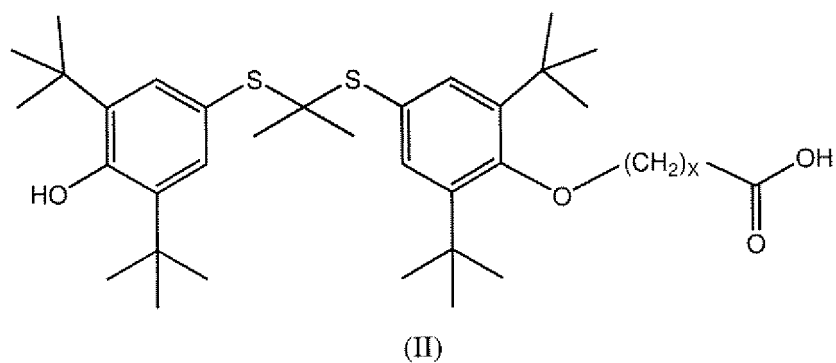
式 I I

40

より特定の実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害を治療又は予防するための方法を提供し、その方法は、式中、 x が、1、2、3、又は4より選択される、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグを投与することを含む。

【0103】

【化 1 2】



10

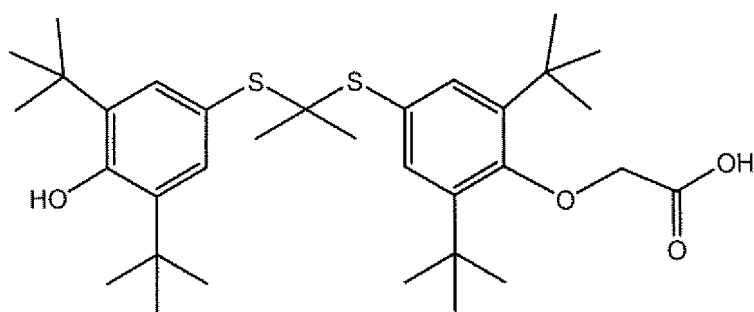
特定の実施形態では、 x は 1 である。一つの副実施形態では、 x は 2 である。別の副実施形態では、 x は 3 である。さらなる副実施形態では、 x は 4 である。

【0104】

一つの実施形態では、この化合物は、

【0105】

【化 1 3】



20

の構造の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグである。

【0106】

本発明の方法又は組成物に用いられるべき具体的な化合物としては、表 I に挙げるものが含まれる。

30

【0107】

【表 1】

表 I

2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (4' (メチル) フェニル酢酸) フェノール	ブタン酸, 4 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビ ス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロ キシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエ チル) フェノキシ] -
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (4' - ニトロベンジル) フェノール	ブタン二酸, (1 - メチルエチリジン) ビス [チオ [2, 6 - ビ (1, 1 - ジメチルエチ ル) - 4, 1 - フェニレン]] エステル,
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (4' - ニトロフェネチル) フェノール	グリシン, (1 - メチルエチリデン) ビス [ビ ス [チオ 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエ チル) - 4, 1 - フェニレン]] エステル, 二塩酸塩
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (ブタン酸) フェノール	オキシランメタノール, α - [[4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メ チルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] メチル] - ;
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (3', 5' - ジ t e r t - ブチル, 4' - ヒドロキシフェニル ブタン二酸エステル) フェノール	オキシランメタノール, 3 - [[4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メ チルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] メチル] - ;
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (4' (メチル) 安息香酸) フェノール	オキシランメタノール, α - [[[3 - [[4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチ ルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] メ チル] オキシラニル] メトキシ] メチル] -

10

20

30

40

2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (2' - アセトキシ, 2' - メチルプロピル) フェノール	フェノール, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - (オキシラニル メトキシ) フェニル] チオ] - 1 - メチルエ チル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) -	
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (3' - ニトロベンジル) フェノール	グリシン, N - [3 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエ チル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェノキシ] 2 - ヒドロキシブ ロピル] -	10
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (2', 4' - ジニトロベンジル) フェノー ル	1, 2, 3 - ブタントリオール, 4 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチル エチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル] -	20
(2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (4' - (トリフルオロメチル) ベンジル) フェノール	フェノール, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] チ オ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - ;	
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ ((2' - フランカルボン酸) - 5 - メチル) フェノール	1, 2 - プロパンジオール, 3 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチ ル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] -	30
2, 6 - ジ - t e r t - ブチル - 4 - チオ (4' - メチル - N, N - ジメチルベンゼン スルホンアミド) フェノール	フェノール, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - エトキシフェニ ル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) -	40

2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - スルフィニル (4' - ニトロベンジル) フェノール	2 - プロペン酸, 3 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] -, エチルエステル, (E) -	
2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - (スルホニル - (4' - ニトロベンジル)) フェノール	ブタン二酸, モノ [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - メトキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] エステル	10
2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - チオ (4' - アセトキシベンジル) フェノール	フェノール, 4 - [[1 - [[4 - [2 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] エトキシ] - 3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) -	20
2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - チオ (4' - メチルベンジル) フェノール	ベンゼンアミン, 4, 4' - [(1 - メチルエチリデン) ビス [チオ [2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4, 1 - フェニレン] オキシ - 2, 1 - エタンジイル]] ビス [N, N - ジメチル -	
2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - チオ (4' - フルオロベンジル) フェノール	L - アルギニン, モノ [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルブタンジオエート]	30
2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - チオ (3' - プロパンスルホン酸) フェノール	ペンタン二酸, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルメチルエステル	40

2, 6 - ジ - t e r t - プチル - 4 - チオ (5' - メチル - 2' - ((ジメチルアミノ) メチル) フラン) フェノール	2 - プロペン酸, 3 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエ チル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェノキシ] -, (E) -	
2, 6 - ジ - t e r t - プチル - 4 - チオ (3' - (ジメチルアミノ) プロピル)) フ ェノール	α - D - ガラクトピラノース, 6 - O - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチ ルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] - 1, 2 : 3, 4 - ビス - O - (1 - メチルエチリ デン)	10
2, 6 - ジ - t e r t - プチル - 4 - チオ ((1' - (アセトキシ)) ベンチル) フェノ ール	フェノール, 4 - [[1 - [[4 - [3 - (ジ メチルアミノ) プロポキシ] - 3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) -	20
2, 6 - ジ - t e r t - プチル - 1 - メトキシ - 4 - チオ (4' - トリフルオロメチル) ベンジル) ベンゼン	グリシン, N - [[4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒド ロキシフェニル] チオ] - 1, メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエ チル) フェノキシ] アセチル] -	
2, 6 - ジ - t e r t - プチル - 4 - チオ (4' - (メチル) フェニルエチルアルコー ル)) フェノール	グルタミン酸, N - [[4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエ チル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェノキシ] アセチル] -	30
フェノール, 4 - [[1 - [3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) 4 - [(4 - ニトロフ ェニル) メトキシ] フェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) -	L - グルタミン酸, N - [3 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチ ル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] - 2 - ヒ ドロキシプロピル] - ジ -, ジエチルエス テル	40

ブタン二酸, モノ [4 - [[1 - [3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒド ロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチ ル) フェニル] エステル	グリシン, N - [4 - [4 [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒ ドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチ ル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチ ルエチル) フェノキシ] - 2, 3 - ジヒドロ キシブチル] -
2 - フランカルボン酸, 5 - ニトロ -, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチル エチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] エス テル	L - リジン, N ⁶ - [3 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエ チル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェノキシ] - 2 - ヒドロキシ プロピル] -
ブタン酸, 4 - [4 - [[1 - [3, 5 - ビ ス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロ キシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] 2, 6 - ジメチルフェノキシ] -	2 - プロペン酸, 4 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエ チル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェノキシ] ブチルエステル
フェノール, 4 - [[1 - [[4 - (4 - アミ ノブトキシ) - 3, 5 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェニル] チオ] - 1 - メチル エチル] チオ] 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) -	フェノール, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - (4 - ヒドロキ シブトキシ) フェニル] チオ] - 1 - メチル エチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジ メチルエチル) -
フェノール, 4 - [[1 - [[4 - (4 - アミ ノブトキシ) - 3, 5 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) フェニル] チオ] - 1 - メチル エチル] チオ] 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメ チルエチル) -	β - D - グルコピラノース, 6 - O - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチル エチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] -
ブタン酸, 4 - ヒドロキシ -, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メ チルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルエステル	1 - H - テトラゾール - 1 - ブタン酸, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチル エチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルエステ ル

10

20

30

40

プロパン酸, 2, 2 - ジメチル -, [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] メチルエステル	フェノール, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - プロペニル] オキシ] フェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) -
フェノール, 4 - [[1 - [[4 - (4 - アミノブトキシ) フェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) -	L - リジン, N ⁶ - [[4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] アセチル] -
ブタン酸, 4 - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] フェノキシ -	D - グルコピラノース, 6 - O - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] -
酢酸, [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェノキシ] -	D - グルシトール, 6 - O - [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] -
ブタン酸, 4 - アミノ - 4 - オキソ, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルエステル	ブタン酸, 4 - [[ヒドロキシ (2 - ヒドロキシフェノキシ) ホスフィニル] オキシ] - 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルエステル
グリシン, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ジメチルフェニルエステル	ブタン酸, 4 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチル -, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニルエステル

10

20

30

40

ブタン二酸, モノ [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒド ロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] - 2, 6 - ジメチルフェニル] エステル	ブタン酸, 4 - (スルホキシ) -, 1 - [4 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチ ル) - 4 - ヒドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] エステル
ブタン二酸, モノ [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒド ロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチ ル) フェニルメチルエステル	ペンタン二酸, (1 - メチルエチリデン) ビ ス (チオ [2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチル エチル) - 4, 1 - フェニレン]) エステル
グリシン, 4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェ ニル] チオ] - 1 - メチルエチル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) フ ェニルエステル	ペンタン二酸, モノ [4 - [[1 - [[3, 5 - ビス (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒ ドロキシフェニル] チオ] - 1 - メチルエチ ル] チオ] - 2, 6 - ビス (1, 1 - ジメチ ルエチル) フェニル] エステル

10

20

【0108】

方法

一つの実施形態では、糖尿病を発症するリスクを有するホストに予防を施す方法が提供され、式 A、B、I、若しくは I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0109】

具体的な実施形態では、糖尿病を発症するリスクを有するホストに予防を施す方法が提供され、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0110】

一つの実施形態では、糖尿病であると診断されたホストの治療方法が提供され、式 A、B、I、若しくは I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

30

【0111】

具体的な実施形態では、糖尿病であると診断されたホストの治療方法が提供され、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0112】

一つの実施形態では、糖尿病のリスクを有するか、又は糖尿病であると診断されるホストは、2 型糖尿病のリスクを有するか、又は 2 型糖尿病であると診断されるものである。

40

【0113】

一つの実施形態では、血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法が提供され、その方法は、式 A、B、I、若しくは I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0114】

具体的な実施形態では、血糖管理を、それを必要とするホストにおいて行う方法が提供され、その方法は、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

50

【0115】

別の実施形態では、前糖尿病状態と診断されたホストの治療方法が提供され、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0116】

別の実施形態では、前糖尿病状態と診断されたホストの治療方法が提供され、その方法は、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0117】

特定の副実施形態では、この方法は、糖尿病性血管疾患、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、又は糖尿病性網膜症のいずれの治療のためのものでもない。

10

【0118】

一つの実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病関連障害の予防又は治療のための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0119】

具体的な実施形態では、本発明は、ホストの糖尿病関連障害の予防又は治療のための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

20

【0120】

一つの実施形態では、本発明は、ホスト、特にヒトの腎不全の治療又は予防のための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0121】

一つの実施形態では、本発明は、ホスト、特にヒトの腎不全の治療又は予防のための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、プロブコールのモノコハク酸エステル、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

30

【0122】

一つの実施形態では、本発明は、糖尿病のホスト、特にヒトのグルコースレベルを低下させるための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0123】

特定の実施形態では、本方法及び医薬組成物は、2型糖尿病を罹患している又はそのリスクを有するヒトのグルコースレベルを低下させるのに効果的である。

【0124】

一つの実施形態では、本発明は、糖尿病の哺乳類、特にヒトのインスリン抵抗性を治療するための方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。特定の実施形態では、この化合物はプロブコールのモノコハク酸エステルである。

40

【0125】

一つの実施形態では、本発明は、耐糖能異常を有する及び／又は前糖尿病状態である非糖尿病ホストのグルコースを低下させるのに効果的である方法及び医薬組成物を提供し、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

50

む。特定の実施形態では、この化合物はプロブコールのモノコハク酸エステルである。

【0126】

本発明の一つの態様では、糖尿病、前糖尿病状態、若しくは糖尿病関連障害の治療又は予防のための、方法又は組成物が提供され、その方法は、そのような治療を必要とする患者に対して、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量を、ビッグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、安息香酸誘導体、アルファーグルコシダーゼ阻害薬、SGLT2阻害薬、及びINGAPペプチドから成る群より選択される少なくとも1つの化合物と組み合わせて、又はこれらと交替で投与することを含む。別の実施形態では、式A、B、I、若しくはIIの化合物は、(a) DP-IV阻害薬、(b) (i) PPAR α アゴニスト及び(ii) ビッグアニドから成る群より選択されるインスリン感受性改善薬、(c) インスリン及びインスリン模倣薬、(d) スルホニルウレア及びその他のインスリン分泌促進物質、(e) α -グルコシダーゼ阻害薬、(f) グルカゴン受容体アンタゴニスト、(g) GLP-1、GLP-1模倣薬、及びGLP-1受容体アゴニスト、(h) GIP、GIP模倣薬、及びGIP受容体アゴニスト、(i) PACAP、PACAP模倣薬、及びPACAP受容体3アゴニスト、(j) (i) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、(ii) 捕捉剤、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸、及びその塩、(iv) PPAR α アゴニスト、(v) PPAR α/γ 二重アゴニスト(dual agonists)、(vi) コレステロール吸収阻害薬、(vii) アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬、及び(viii) 抗酸化薬から成る群より選択されるコレステロール低下薬、(k) PPAR δ アゴニスト、(l) 抗肥満化合物、(m) 回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬、(n) グルココルチコイドを除く抗炎症薬、(o) タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬、(p) SGLT2阻害薬、並びに(q) INGAPEペプチドから成る群より選択される少なくとも1つの化合物と組み合わせて、又はこれらと交替で提供される。具体的な実施形態では、式A、B、I、又はIIの化合物は、プロブコールのモノコハク酸エステルである。

【0127】

式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩、エステル、又はプロドラッグは、ヒト若しくはその他の哺乳類の患者の糖尿病、又は関連障害を治療するための薬剤の製造に用いることができる。

【0128】

特定の実施形態では、治療を必要とするホストは、低耐糖能、インスリン抵抗性、網膜症、腎障害、神経障害、X症候群、又はインスリン抵抗性が構成要素であるその他の障害と診断されたものである。

【0129】

他の実施形態では、治療を必要とするホストは、低耐糖能、インスリン抵抗性、又はX症候群と診断されたものである。

【0130】

特定の実施形態では、メタボリックシンドロームに付随する有害な続発症のリスクの低減を、そのような治療を必要とするホストに行うための方法が提供され、その方法は、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの治療有効量をその患者に投与することを含む。具体的な実施形態では、この化合物はプロブコールのモノコハク酸エステルである。

【0131】

併用療法又は交替療法のための本明細書で述べるいずれの化合物も、レシピエントへ投与した際に直接若しくは間接的に親化合物を提供することができる任意のプロドラッグとして投与することができる。限定されない例は、薬学的に許容される塩(あるいは、「生理学的に許容される塩」と称される)及び適切な位置でアルキル化又はアシル化された化合物である。このような修飾によって化合物の生物学的活性に影響を与えることができ、親化合物よりも活性が高められる場合もある。

【0132】

定義

本明細書内の用語が範囲として認識される場合（すなわち、 $C_1 - 4$ アルキル）はいずれも、その範囲は、独立して、その範囲内の各要素を表す。限定されない例として、 $C_1 - 4$ アルキルは、独立して、 C_1 、 C_2 、 C_3 、又は C_4 アルキルを意味する。同様に、1若しくは2つ以上の置換基が、ある群より「独立して選択される」として表される場合、これは、各置換基がその群のいずれの要素であり得、これらの基のいずれの組み合わせもその群から選別することができることを意味する。例えば、 R^1 及び R^2 を独立して X、Y、及び Z から選択することができる場合、これには、 R^1 が X で R^2 が X、 R^1 が X で R^2 が Y、 R^1 が X で R^2 が Z、 R^1 が Y で R^2 が X、 R^1 が Y で R^2 が Y、 R^1 が Y で R^2 が Z、 R^1 が Z で R^2 が X、 R^1 が Z で R^2 が Y、並びに R^1 が Z で R^2 が Z という群の各々が含まれる。

10

【0133】

「アルキル」という用語は、特に断りのない限り、直鎖状、分岐鎖状、又は環状で、一級、二級、又は三級の、 C_1 乃至 C_{10} 飽和炭化水素を意味し、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、及び 2, 3-ジメチルブチルが挙げられる。アルキル基は、アルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、及びホスホネートから成る群より選択される1若しくは2つ以上の部分によって任意に置換することができ、これらは、例えば、参照することで本明細書に組み入れられる、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991、にて教示されるように、当業者に公知のようにして、必要に応じて非保護又は保護される。「低級アルキル」とは、 C_1 乃至 C_5 の直鎖状、分岐鎖状、又は、該当する場合は環状（例えば、シクロプロピル）の飽和アルキル基を意味する。

20

【0134】

30

「アリール」という用語は、特に断りのない限り、水素を一つ除去することによって芳香族化合物から誘導されるラジカルを意味する。アリール基は、置換されていても又は置換されていなくてもよい。用語アリールの範囲内に含まれる具体的なものとしては、フェニル、ピフェニル、ナフチル、フェニルメチル、フェニルエチル、3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリエトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3, 5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロ-1-ナフチル、2-メチル-1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、4-クロロフェニルメチル、4-*tert*-ブチルフェニル、及び 4-*tert*-ブチルフェニルメチル等である。アリール基は、アルキル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、及びホスホネートから成る群より選択される1若しくは2つ以上の部分によって任意に置換することができ、これらは、例えば、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991、にて教示されるように、当業者に公知のようにして、必要に応じて非保護又は保護される。

40

【0135】

「アラルキル」という用語は、特に断りのない限り、アルキル基を通して分子と結合するアリール基を意味する。「アルカリール」という用語は、特に断りのない限り、アリー

50

ル基を通して分子と結合するアルキル基を意味する。

【0136】

本明細書で用いる「ヘテロアリール」又は「ヘテロ芳香族」という用語は、少なくとも1つの硫黄、酸素、窒素、若しくはリンをその芳香環に有する芳香族又は不飽和環状部分を意味する。限定されない例としては、フリル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、カルバゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、キナゾリニル、ピリダジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、キサンチニル、ハイポキサンチニル、及びプテリジニルである。ヘテロアリール基上の官能酸素及び窒素基は、必要に応じて又は所望であれば保護することができる。適切な保護基は当業者に公知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、及びtert-ブチルジフェニルシリル、トリチル若しくは置換トリチル、アルキル基、アセチル及びプロピオニル等のアシル基、メタンスルホニル、並びにp-トルエンスルホニルが挙げられる。ヘテロアリール基は、ヒドロキシル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、及びホスホネートから成る群より選択される1若しくは2つ以上の部分によって任意に置換することができ、これらは、例えば、参照することで本明細書に組み入れられる、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991、にて教示されるように、当業者に公知のようにして、必要に応じて非保護又は保護される。「ヘテロ環」という用語は、置換されていてもよいアルキル部分を含むことができる非芳香族環状基を意味し、及び、ここで、酸素、硫黄、窒素、又はリン等の少なくとも1つのヘテロ原子を環内に有する。限定されない例としては、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼチジン、及びテトラヒドロフランである。ヘテロ環基は、ヒドロキシル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、サルフェート、ホスホン酸、ホスフェート、及びホスホネートから成る群より選択される1若しくは2つ以上の部分によって任意に置換することができ、これらは、例えば、参照することで本明細書に組み入れられる、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991、にて教示されるように、当業者に公知のようにして、必要に応じて非保護又は保護される。

【0137】

「ハロ」という用語は、クロロ、ブロモ、ヨード、及びフルオロを意味する。

【0138】

「アルコキシ」という用語は、特に断りのない限り、-O-アルキルの構造である部分を意味する。

【0139】

「アシル」という用語は、特に断りのない限り、式C(O)R'の基を意味し、式中、R'は、置換若しくは無置換のアルキル、アリール、アルカリール、又はアラルキル基である。

【0140】

本明細書で用いる「保護される」という用語は、特に断りのない限り、さらなる反応を防ぐために、又はその他の目的のために、酸素、窒素、又はリン原子に付加される基を意味する。広範囲にわたる酸素及び窒素保護基が、有機合成の当業者に公知である。

【0141】

特に断りのない限り、式Iの化合物の種々の考えられる立体異性体が、個々の用語及び

10

20

30

40

50

例の意味するところの範囲内であることは理解されるべきである。説明のための例としては、「1-メチルブチル」は、(R)体及び(S)体の両方が存在し、従って、特に断りのない限り、「1-メチルブチル」という用語には、(R)-1-メチルブチル及び(S)-1-メチルブチルの両方が含まれる。

【0142】

「プロドラッグ」という用語は、加水分解又は酸化を例とする代謝をホスト内で受けて本発明の化合物を形成する化合物を記述し意味するために用いられる。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能部分に生物学的に不安定である保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグは、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱水分解 (dehydrolyzed)、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化によって活性化合物を生成することができる化合物を含む。これらには、一般に、患者へ投与した際に本明細書で述べる化合物を提供する、化合物の薬学的に許容されるいかなる形態をも含まれる (エステル、リン酸エステル、エステル又は関連する基の塩等)。限定されない例としては、適切な位置でアルキル化又はアシル化された化合物であり、例えば、プロブコール様分子の二級ヒドロキシル基のアルキル化又はアシル化である。

【0143】

「薬学的に許容される誘導体」という用語は、レシピエントへ投与した際に直接若しくは間接的に親化合物を提供することができる、又は活性自体を示す活性化合物の誘導体を意味する。

【0144】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」という用語は、上記で明らかにされた化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒物学的影響が最小限である塩又は複合体を意味する。そのような塩の限定されない例としては、(a) 硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、及び炭酸塩等の無機酸と形成される酸付加塩 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、及び硝酸等)、並びにトシレート、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、及び α -グリセロリン酸塩を含む有機酸と形成される酸付加塩であり、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸塩、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクトン酸等、(b) 亜鉛、カルシウム、ビスマス、バリウム、マグネシウム、アルミニウム、銅、コバルト、ニッケル、カドミウム、ナトリウム、カリウム、及びリチウム等の金属カチオンと、又はアンモニア、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、D-グルコサミン、テトラエチルアンモニウム、若しくはエチレンジアミンから形成されるカチオンと形成される塩基付加塩、又は、(c) (a) と (b) との組合せであり、例えばタンニン酸亜鉛等である。本定義にさらに含まれるのは、当業者に公知の薬学的に許容される四級塩であり、具体的には、式-NR⁺A⁻の四級アンモニウム塩を含み、式中、Rは、上記で定義される通りであり、Aは、クロリド、ブロミド、ヨージド、-O-アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、又はカルボキシレート (ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グリコレート、マリエート、マレート、シトレート、タータレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナモエート、マンデロエート、ベンジロエート、及びジフェニルアセテート等) を含む対イオンである。薬学的に許容される塩は、本技術分野で公知の標準的な手順を用いて得ることができ、例えば、アミン等の十分に塩基性である化合物を、生理学的に許容されるアニオンを提供する適切な酸と反応させる。

【0145】

障害

糖尿病、前糖尿病、及び関連する障害を治療する、予防する、又はその発生を遅延させるための方法及び医薬組成物が提供される。糖尿病の関連する障害としては、これらに限定されないが、高血糖症、グルコース恒常性の異常、インスリン抵抗性、X症候群、代謝

10

20

30

40

50

障害、糖尿病性脂質代謝異常が挙げられる。

【0146】

一つの実施形態では、治療又は予防すべき疾患は2型糖尿病である。糖尿病に伴う慢性的なグルコースの過剰状態は、身体の血管を損傷し、関連する多くの障害を引き起こし得る。一般に、血漿中のグルコースレベルが高いと（高血糖症）、特定のヘモグロビン、HbA1cの量が正常よりも高くなり得る。糖尿病と共に発生する持続的な又はコントロールされない高血糖症は、早期の罹患及び死亡の増加を伴う。グルコース恒常性の異常は、肥満、高血圧症、並びに脂質、リポタンパク質、及びアポリポタンパク質の代謝の変化、さらにはその他の代謝疾患及び血行動態疾患を伴うことが多い。2型真性糖尿病の患者は、アテローム性動脈硬化、冠動脈心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧症、腎障害、神経障害、微小血管障害、腎障害若しくは腎不全、腎臓及び神経の損傷、心疾患、糖尿病性網膜症及び失明を含むその他の眼障害、を含む大血管性及び微小血管性の合併症のリスクが著しく高まる。極端な場合、糖尿病は手足の切断及び死亡という結果になり得る。

10

【0147】

CDCによって報告されている糖尿病と関連するその他の状態としては、多くの場合感覚不全又は足若しくは手の痛み、胃における食物消化の遅延、手根管症候群、及びその他の神経の障害を含む神経系疾患、歯の脱落を引き起こし得る歯肉疾患の一種である歯周病、先天性奇形及び胎児の死亡を含む妊娠合併症、並びに糖尿病性ケトアシドーシス及び高浸透圧性非ケトン性昏睡等のその他の合併症、が挙げられる。

【0148】

インスリン抵抗性又は2型糖尿病を有する患者の多くは、まとめてX症候群又はメタボリック症候群と称されるいくつかの症状を有することが多い。このシンドロームを有する患者は、以下に示す5つの症状の群、（1）腹部肥満、（2）高トリグリセリド血症、（3）低高密度リポタンパク質コレステロール（HDL）、（4）高血圧、及び（5）空腹時血糖の上昇、から選択される3若しくは4つ以上を有することを特徴とし、患者が糖尿病でもある場合は、これらは2型糖尿病の一連の特徴であり得る。これらの症状の各々は、最近発表された、Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670、にて定義されている。

20

30

【0149】

一つの実施形態では、式A、B、I、若しくはIIの化合物、又は具体的にはプロブコールのモノコハク酸エステルは、ホストに提供されて胆汁酸塩の除去を促進する。胆汁酸塩は界面活性剤の特性を有するステロイドであり、これを用いて腸を通過する食物中の脂質が乳化され、油脂の消化及び腸壁を通しての吸収が可能となる。これは、肝臓から分泌されて胆嚢に貯蔵され、食物が通過する時に胆管を通して腸内へ送られる。ヒトの中に最も豊富に存在する胆汁酸塩は、コール酸塩及びデオキシコール酸塩であり、これらは通常、グリシン又はタウリンのいずれかと接合し、それぞれグリココール酸塩又はタウロコール酸塩となる。コール酸塩及びデオキシコール酸塩を含む胆汁酸塩を除去することにより、肝臓にコレステロールを再吸収させて新たに胆汁を産生させることになる。

40

【0150】

一つの実施形態では、糖尿病を発症するリスクを有する患者に予防的な治療を施して発症を防ぐ。糖尿病であるか又は糖尿病を発症するリスクを有する患者は、いくつかのリスク因子を通して識別することができる。重要なリスク因子の一つは、年齢と肥満である。一般に、45歳以上で肥満（体型指数が25以上）の患者は、糖尿病を発症するリスクを有する。

【0151】

50

2型糖尿病に対するさらなるリスク因子としては、家族歴、民族（アラスカ原住民、アメリカンインディアン、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系／ラテン系、アジア系アメリカ人、若しくは太平洋諸島民がより高いリスクを有する）、妊娠糖尿病を患ったか若しくは9ポンドを超える体重の乳児を出産したこと、高血圧若しくは140／90 mmHg以上の血圧の前病歴、正常ではないコレステロールレベル（35 mg／dLよりも低いHDL、若しくは250 mg／dLを超えるトリグリセリドレベルを含む）、相当に非活動的であること（運動が週3回未満）、多嚢胞性卵巣症候群の診断、耐糖能異常（IGT）若しくは空腹時血糖異常（IFG）を示すいずれかの試験、黒色表皮腫等のインスリン抵抗性と関連する臨床状態、又は心血管疾患の病歴が挙げられる。実施すべき試験としては、空腹時血中グルコース試験又は経口グルコース負荷試験を挙げることができる。

10

【0152】

空腹時血漿グルコース試験（FPG）におけるおよそ100乃至126 mg／dLのグルコースレベル、又は経口グルコース負荷試験（OGTT）におけるおよそ140乃至200 mg／dLのグルコースレベルは、前糖尿病を示す。FPGにおける126 mg／dLと等しいかそれを超えるレベル、又はOGTTにおける200 mg／dLと等しいかそれを超えるレベルは、糖尿病を示す。

【0153】

糖尿病の症状としては、口渇の増大、空腹感の増大、疲労感、特に夜間の排尿の増加、体重減少、かすみ目、治まることのないひりひり感が挙げられる。

【0154】

20

医薬組成物

糖尿病又は関連する障害に罹患している哺乳類、及び具体的にはヒトは、本明細書で述べる化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、薬学的に許容される誘導体、若しくはプロドラッグの有効量が、任意に薬学的に許容される担体若しくは希釈剤中に含まれる組成物を、吸入、全身、経口、局所、又は経皮投与することによって治療することができる。活性物質は、適切ないかなる経路でも投与することができ、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、又は局所である。

【0155】

この化合物又は組成物は、通常、経口又は吸入投与によって投与される。別の選択肢として、化合物は、標的とする状態を治療するのに効果的である投与量範囲にて、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、非経口、経口、粘膜下、吸入、徐放性パッチによる経皮、又は局所投与することができる。

30

【0156】

活性化合物は、治療を受ける患者に深刻な有毒作用を引き起こすことのない、治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。一つの実施形態では、上述の状態のすべてに対する活性化合物の投与量は、約0.1乃至500 mg／kg、1日あたり約0.1乃至100 mg／kg、1日あたり約0.1乃至50 mg／kg、1日あたり約0.1乃至20 mg／kg、1日あたり約0.1乃至10 mg／kg、1日あたり約0.1乃至5 mg／kg、又は1日あたり約0.5乃至2 mg／kgの範囲である。薬学的に許容される誘導体の効果投与量範囲は、送達すべき親化合物の重量に基づいて算出することができる。誘導体がそれ自体で活性を示す場合、効果投与量は誘導体の重量を用いて上記のように、又は当業者に公知のその他の手段によって算出することができる。

40

【0157】

効果投与量は、従来技術を用いることで、及び類似の状況下で得られた結果を観察することで容易に決定することができる。効果投与量の決定に際しては、これらに限定されないが、患者の種、その大きさ、年齢、及び一般的健康状態、関連する具体的な疾患、その疾患の関連の度合い又は重症度、個々の患者の反応、投与される特定の化合物：投与モード、投与される製剤のバイオアベイラビリティ特性、選択された投与レジメン、並びに併用薬剤の使用、を含む数多くの因子が考慮される。

50

【0158】

一つの実施形態では、本発明の化合物は経口投与される。一つの実施形態では、この化合物は1日に3回未満投与される。一つの実施形態では、この化合物は1日に1若しくは2回投与される。一つの実施形態では、この化合物は1日に1回投与される。ある実施形態では、この化合物は、1日に1回、単一の経口投与量で投与される。

【0159】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤又は食用担体を含む。これらは、ゼラチンカプセル中に封入してもよく、又は圧縮して錠剤としてもよい。治療用経口投与の目的のために、活性化合物を賦形剤と混合して、錠剤、トローチ、又はカプセルの形で用いることができる。薬学的に適合性のある結合剤及び／又はアジュバント物質を組成物の一部として含むことができる。

10

【0160】

錠剤、ピル、カプセル、及びトローチ等は、以下の成分のいずれをも、又は類似の性質の化合物を含むことができる。微結晶性セルロース、トラガカントガム、若しくはゼラチン等の結合剤、デンプン、ラクトース、若しくはポビドン等の賦形剤、アルギン酸、Pr im o g e l、若しくはコーンスターチ等の崩壊剤（d i s i n t e g r a t i n g a g e n t）、ステアリン酸マグネシウム若しくはS t e r o t e s等の滑剤、コロイド状二酸化ケイ素等の流動促進剤（g l i d a n t）、スクロース若しくはサッカリン等の甘味料、又は、ペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香味料等の香味料である。単位剤形がカプセルである場合、上記の種類の物質に加えて、固定油（f a t t y o i l）等の液体担体を含むことができる。さらに、単位剤形は、単位剤形の物理的形態を変化させる種々の他の物質を含むことができ、例えば、糖、シェラック、又はその他の腸溶剤のコーティングである。

20

【0161】

特定の実施形態では、この化合物はポビドンと混合される。

【0162】

活性化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは誘導体は、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハ、又はチューインガム等の成分として投与することができる。シロップは、活性化合物に加えて、甘味料としてのスクロース、並びに、特定の保存料、色素及び着色剤、並びに香味料を含んでもよい。

30

【0163】

全身投与に対しては、この化合物は、1乃至3000mg、5乃至500mg、10乃至400mg、10乃至300mg、10乃至200mg、25乃至150mg、又は10乃至100mgの活性成分を単位剤形あたり含有するものを含むがこれらに限定されない適切ないかなる単位剤形にても都合よく投与される。25乃至350mgの経口投与量が通常は好都合である。単位剤形は、1日に1回、1日に2回、1日に3回、又は1日に4回投与してもよい。活性成分は、約0.1乃至100mM、好ましくは約1乃至10mMの活性化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与すべきである。これは、例えば、任意に食塩水若しくは水性媒体中の活性成分の溶液又は製剤の静脈内注射により、又は活性成分のボーラスとして投与することによって達成することができる。

40

【0164】

別個の実施形態では、本発明の化合物は、吸入投与剤の形である。本実施形態では、この化合物は、エアロゾル懸濁液、乾燥粉末、又は液体粒子の形であってよい。この化合物は、点鼻スプレーとしての、又は定量噴霧式吸入器等の吸入器を用いての送達用に調製することができる。加圧式定量噴霧式吸入器（「MDI」）は、一般に、CFC-11、CFC-12、若しくは非クロロフルオロカーボン等のクロロフルオロカーボン噴射剤、又はフルオロカーボン、HFC-134A、若しくはHFC-227等の代替噴射剤中に、界面活性剤及び適切な架橋剤を含んで若しくは含まずに懸濁したエアロゾル化粒子を送達する。呼吸で作動する、又は空気圧若しくはガス圧で送達される乾燥粉末吸入器を用いることもでき、Schering Corporationによる1993年1月7日出願

50

の国際特許出願第PCT/US92/05225号に開示された乾燥粉末吸入器、さらには微細に粉碎された粉末の大きな凝集体としてのエアロゾル化粒子の、それ単独での若しくはラクトースを例とするある薬学的に許容される担体と組み合わせての送達に用いることができるTurbuhaler（商標）（Astra Pharmaceutical Products, Inc. より入手可能）若しくはRotahaler（商標）（Allien & Hanburysより入手可能）、並びにネブライザー等である。

【0165】

本発明の化合物は、ポンプスプレーボトルを用いることにより、水性懸濁液の形で特定の定められた量を投与することもできる。本発明の水性懸濁液組成物は、化合物を水及びその他の薬学的に許容される賦形剤と添加混合することによって調製することができる。本発明に従う水性懸濁液組成物は、とりわけ、水、補助剤、及び／又は1若しくは2種類以上の賦形剤を含むことができ、たとえば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを例とする懸濁剤、グリセリン及びプロピレングリコールを例とする湿潤剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、リン酸ナトリウム、さらにはクエン酸塩及びリン酸塩バッファの混合物を例とするpH調節のための酸、塩基、若しくはバッファ、Polysorbate 80を例とする界面活性剤、並びに、塩化ベンザルコニウム、フェニルエチルアルコール、及びソルビン酸カリウムを例とする抗菌性保存料等である。

【0166】

非経口、皮内、皮下、若しくは局所投与に用いられる溶液又は懸濁液は、以下の成分を含むことができ、それは、注射用水、食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、若しくはその他の合成溶媒等の滅菌希釈剤、ベンジルアルコール若しくはメチルパラベン等の抗菌剤、アスコルビン酸若しくは亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸等のキレート化剤、酢酸塩、クエン酸塩、若しくはリン酸塩等のバッファ、及び塩化ナトリウム若しくはデキストロース等の張性調節剤である。非経口製剤は、ガラス製若しくはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、又はマルチドーズバイアル（multiple dose vials）に封入することができる。

【0167】

局所投与のための適切な媒体又は担体は公知であり、ローション、懸濁液、軟膏、クリーム、ジェル、チンキ、スプレー、粉末、ペースト、徐放性経皮パッチ、喘息用のエアロゾル、及び直腸、膣、鼻、又は口腔の粘膜への投与のための坐薬を含む。全身投与のために本明細書で挙げられたその他の物質に加えて、増粘剤、軟化剤、及び安定剤を用いて局所用組成物を調製することができる。増粘剤の例としては、石油、蜜蝋、キサンタンガム、又はポリエチレンが挙げられ、湿潤剤はソルビトール等、軟化剤は鉱油、ラノリン及びその誘導体、若しくはスクアレン等である。

【0168】

自然の若しくは人工の香味料又は甘味料を添加することにより、粘膜表面への局所的な効果のために適用される局所用製剤の味を改良することができる。特に口腔粘膜表面への適用のために設計された製剤の場合、不活性色素又は着色剤を添加することができる。

【0169】

活性化化合物は、化合物の急速な放出を防ぐ担体と共に調製することができ、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む放出制御製剤等である。生分解性、生体適合性ポリマーを用いることができ、エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル、及びポリ乳酸等である。そのような製剤を調製するための多くの方法が特許となっているか、又は当業者に一般的に知られている。

【0170】

静脈内投与の場合、好ましい担体は生理食塩水若しくはリン酸バッファ食塩水（PBS）、静菌水、又はCremophor EL（商標）（BASF, パーシパニー, ニュージャージー州）である。

【0171】

活性化合物は、経皮パッチを通して投与することもできる。経皮パッチを作製する方法は当業者に公知である。例えば、参照することで本明細書に組み入れられる、Brown, L., and Langer, R., Transdermal Delivery of Drugs, Annual Review of Medicine, 39:221-229 (1988)、を参照されたい。

【0172】

別の実施形態では、活性化合物は、化合物の体内からの急速な排泄を防ぐ担体と共に調製することができ、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む放出制御製剤等である。生分解性、生体適合性ポリマーを用いることができ、エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル、及びポリ乳酸等である。そのような製剤を調製するための方法は当業者に明らかであろう。これらの物質は、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Inc. から購入することもできる。リポソーム懸濁液も薬学的に許容される担体であり得る。これらは、例えば米国特許第4,522,811号（参照することでその全文が本明細書に組み入れられる）に記載のように、当業者に公知の方法に従って調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、及びコレステロール）を無機溶媒中に溶解し、次に溶媒を蒸発させてその後に乾燥した脂質の薄膜を容器の表面上に残すことによって調製することができる。次に、活性化合物又はそのモノホスフェート、ジホスフェート、及び／又はトリホスフェート誘導体の水溶液をその容器へ導入する。次に、この容器を手で旋回させて容器の側部から脂質物質を遊離させ、脂質凝集体を分散させ、それによってリポソーム懸濁液を形成する。

【0173】

本明細書で述べた条件のすべてに対して、典型的な全身投与量は、単一の1日量又は分割した1日量として、1日あたり体重に対して0.1mg/kg乃至500mg/kgの範囲である。述べた条件に対する好ましい投与量は、1日あたり5乃至1500mgの範囲である。より詳細には、所望の条件に対する好ましい投与量は、1日あたり10乃至750、10乃至400、10乃至300、10乃至150、20乃至80、又は50乃至100mgの範囲である。局所投与に対する典型的な投与量は、0.001乃至100重量%の範囲の活性化合物である。一つの実施形態では、化合物は、約0.1及び10mg/kgの間の投与量で与えられる。一つの実施形態では、化合物は、約0.1及び3mg/kgの間の投与量で与えられる。投与期間の長さは、1回のみ与えられる単一投与から少なくとも6ヶ月、少なくとも1年、又はそれを超える期間与えられる1日2回の投与までの範囲である。

【0174】

化合物は、望ましくない症状、及び治療中の状態と関連する臨床徴候を軽減するのに十分な期間投与される。

【0175】

活性化合物は、深刻な有毒作用を引き起こすことなくin vivoで治療量の化合物を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。

【0176】

薬剤組成物中の活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、不活性化、及び排泄の速度、並びに当業者に公知のその他の因子に応じて異なる。投与量の数値も軽減すべき状態の重症度によって異なることに留意されたい。いずれの特定の対象に対しても、具体的な投与レジメンは、個々の必要性及び組成物の投与を管理又は監督する人物の専門的判断に従って経時で調節すべきであること、並びに本明細書で示した投与量範囲は単に典型例であり、請求された組成物の範囲又は実践を制限することを意図するものではないこともさらに理解されたい。活性成分は、一度に投与してもよく、又は時間間隔を変えて投与される数多くのより少ない投与量に分割してもよい。

【0177】

併用療法

化合物は、所望の作用を弱めることのないその他の活性物質と、又は所望の作用を補う物質と混合することもできる。活性化合物は、糖尿病及び関連する障害の治療に用いられるその他の薬剤と組み合わせて、すなわち、併用又は交替により、投与することができる。

【0178】

通常用いられる化合物としては、ビグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、安息香酸誘導体、アルファグルコシダーゼ阻害薬、SGLT2阻害薬、及びINGAPペプチドが挙げられる。メトホルミン（Glucophage（登録商標））等のビグアニドは、身体がインスリンをより効果的に利用する手助けとなる。これらは体重制御にも役立つことから、過体重である人々に用いられることが多い。チアゾリジンジオン（TZDs）の全体としての作用は、インスリンに対する細胞の感受性をより高めることである。薬剤としては、Avandia（登録商標）及びActos（登録商標）が挙げられる。Rezulin（登録商標）は最初のチアゾリジンジオンであったが、肝臓毒性を引き起こすことが明らかにされた後に市場から引き上げられた。この分類のその他の薬剤は安全で効果的であると考えられる。Glucotrol（登録商標）及びMicronase（登録商標）等のスルホニルウレアは、糖尿病治療で一般的に処方される薬剤である。スルホニルウレアの作用は、身体インスリンの生産を手助けすることである。これらは一般にほとんど副作用がないが、スルファ剤に対してアレルギーを有する人に用いることはできない。Precose（登録商標）及びGlyset（登録商標）等のアルファグルコシダーゼ阻害薬の作用は、消化管における糖の吸収を遅延させることである。これらはスルホニルウレア等の別の糖尿病治療薬と組み合わせて用いられることが多い。この種類の薬剤は、人によっては胃又は腸に問題を引き起こす場合がある。レパグリニド（Prandin（登録商標））の作用は、食後の血糖を制御することである。これは食事と共に服用し、各自の食事の回数に応じて調節する。これ単独でも又はその他の薬剤と共に服用してもよく、副作用はほとんどない。糖尿病の治療にはインスリンが用いられる場合もある。

【0179】

ナトリウムグルコースコトランスポーター2（SGLT2）は、ヒトの体内でのグルコース平衡の維持において重要な役割を担っており、2型糖尿病の治療においてグルコース排泄を直接誘発し、及び血漿グルコースを安全に正常化するための分子標的である。化学的には、SGLT2阻害薬のほとんどは原型であるフロリジンから誘導され、構造的にはグリコシドであり、Sanofi-Aventis（AVE2268）、GlaxoSmithKline（869682）、及びBristol-Myers Squibbによる臨床試験におけるもの等である。例外は、ISIS Pharmaceuticalsによる第二世代アンチセンスの手法、及びTheratechによるSGLTペプチドアンタゴニストであり、共に前臨床段階である。T-1095の田辺製薬等の日本企業は、SGLT阻害薬の分野を開拓してきた。SGLT2阻害薬は、身体からグルコースの形で正味のカロリーの減少を引き起こすことから、肥満等のその他の治療への使用に対しても有望である。SGLT2阻害薬のその他の例としては、セルグリフロジン（sergliflozin）及びダバグリフロジンが挙げられる。

【0180】

INGAPペプチドは、自然の175アミノ酸INGAP内に含まれるアミノ酸番号104乃至118から成る15アミノ酸配列である。INGAPペプチドは、本技術分野で公知の種々の方法のいずれによっても合成することができるが、好ましい合成方法は、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）固相合成によるものである。INGAPペプチドの好ましい形は、薬学的に許容される塩の形のINGAPペプチドであり、好ましくは酢酸塩である。ペプチドの塩の形成は本技術分野で公知である。

【0181】

INGAPペプチドは以下のアミノ酸配列を有する。 $\text{NH}_2 - \text{Ile} - \text{Gly} - \text{Leu} - \text{His} - \text{Asp} - \text{Pro} - \text{Ser} - \text{His} - \text{Gly} - \text{Thr} - \text{Leu} - \text{Pro} - \text{Asn} - \text{Gly} - \text{Ser} - \text{COOH}$ 。

【0182】

式A、B、I、又はIIの化合物と組み合わせて、そして別々に又は同一の医薬組成物で投与することのできるその他の活性成分の例としては、これらに限定されないが以下が挙げられる。(a)グリタゾン(例:トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、及びネトグリタゾン等)等の他のPPARガンマアゴニスト及び部分アゴニスト、並びにグリタゾン構造を持たないPPARガンマアゴニスト及び部分アゴニスト、(b)メトホルミン及びフェンホルミン等のビグアニド、(c)タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬、(d)ジペプチジルペプチダーゼIV(DP-IV)阻害薬、(e)インスリン又はインスリン模倣薬、(f)トルブタミド及びグリピジド等のスルホニルウレア、又は関連物質、(g) α -グルコシダーゼ阻害薬(アカルボース等)、(h)(i)HMG-CoAレダクターゼ阻害薬(ロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、ZD4522、及びその他のスタチン類)、(ii)胆汁酸捕捉剤(コレスチラミン、コレスチポール、及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii)ニコチンアルコール、ニコチン酸、又はその塩、(iv)フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィプロジル、クロフィブラート、フェノフィブラート、及びベザフィブラート)等のPPAR α アゴニスト、(v)例えばエゼチミブ等のコレステロール吸収阻害薬、(vi)アバシミブ等のアシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害薬、(vii)CETP阻害薬、及び(viii)プロブコール等のフェノール系抗酸化薬、等の患者の脂質プロファイルを改善する薬剤、(i)KRP-297等のPPAR α/γ 二重アゴニスト、(j)WO97/28149に開示のもの等のPPAR δ アゴニスト、(k)フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンチラミン(phentiramine)、スピトラミン(subitramine)、オーリスタット、ニューロペプチドY5阻害薬、Mc4rアゴニスト、カンナビノイド受容体1(CB-1)アンタゴニスト/インバースアゴニスト、及び β_3 アドレナリン受容体アゴニスト等の抗肥満化合物、(l)回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬、(m)アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、グルココルチコイド、アザルフィジン、及びシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬等の炎症状態に用いることを意図した薬剤、(n)グルカゴン受容体アンタゴニスト、(o)GLP-1、エキセンディン等のGLP-1類似体、GLP-1模倣薬、及びGLP-1受容体アゴニスト、(p)GIP-1、GIP模倣薬、及びGIP受容体アゴニスト、(q)PACAP、PACAP模倣薬、及びPACAP受容体3アゴニスト。

【0183】

組み合わせて使用することができる具体的な薬剤としてはさらに以下が挙げられる。Actos(登録商標)(ピオグリタゾン塩酸塩)、Amaryl(登録商標)(グリメピリド)、Avandamet(登録商標)(マレイン酸ロシグリタゾンとメトホルミン塩酸塩)、Avandia(登録商標)(マレイン酸ロシグリタゾン)、Cozaar(登録商標)(ロサルタンカリウム)、Diabinese(登録商標)(クロルプロパミド)、Glucophage(登録商標)(メトホルミン塩酸塩)、Glibenclamide(グリブリド)、Glucotrol(登録商標)(グリピジド)、Glucovance(登録商標)(グリブリド、メトホルミン)、インスリン、Metaglip(登録商標)(グリピジド、メトホルミン塩酸塩)、Micronase(登録商標)(グリブリド)、Orinase(登録商標)(トルブタミド)、Prandin(登録商標)(レバグリニド)、Precose(登録商標)(アカルボース)、Starlix(登録商標)(ナテグリニド)、Tolinase(登録商標)(トラザミド)、及びXenical(登録商標)(オルリスタット)、が挙げられる。

【0184】

式 I の化合物が有用である疾患若しくは状態の治療又は寛解にも有用であり得る本発明の化合物と合わせて用いられるその他の薬剤。そのようなその他の薬剤は、一般的に用いられる経路及び量で、従って、式 A、B、I、若しくは I I の化合物と同時に又は逐次的に投与することができる。式 A、B、I、若しくは I I の化合物が 1 若しくは 2 種類以上のその他の薬剤と同時に用いられる場合は、そのようなその他の薬剤と式 A、B、I、若しくは I I の化合物とを含有する単位剤形の医薬組成物が典型的である。しかし、併用療法には、式 A、B、I、若しくは I I の化合物及び 1 若しくは 2 種類以上のその他の薬剤を異なる重複するスケジュールで投与する治療も含まれる。1 若しくは 2 種類以上のその他の活性成分と組み合わせて用いられる場合、本発明の化合物及びその他の活性成分は、各々が単独で用いられる場合よりも少ない投与量で用いられる場合があることも意図している。従って、本発明の医薬組成物には、式 A、B、I、若しくは I I の化合物に加えて 1 若しくは 2 種類以上のその他の活性成分を含有するものも含まれる。

10

【0185】

上記の組み合わせには、本発明の化合物と 1 種類のその他の活性化合物との組み合わせだけでなく、2 若しくは 3 種類以上のその他の活性化合物との組み合わせも含まれる。限定されない例としては、式 I を有する化合物と、ビッグアニド、スルホニルウレア、HMG-CoA レダクターゼ阻害薬、その他の PPAR アゴニスト、PTP-1B 阻害薬、DP-IV 阻害薬、及び抗肥満化合物から選択される 2 若しくは 3 種類以上の活性化合物との組み合わせが挙げられる。

20

【実施例】

【0186】

図 1 乃至 20 に示す結果は、ARISE (Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events) 試験より得られるものである。ARISE 試験は、最近急性冠動脈症候群 (ACS) に罹患した 6100 を超える患者に対するフェーズ III、二重盲検、プラセボ対照試験であった。この試験は、米国、英国、カナダ、及び南アフリカの 259 ヶ所の心臓病センター (cardiac centers) で実施した。

【0187】

研究対象の集団には、14 日より長く、365 日より短い期間内にて過去に心筋梗塞又は不安定狭心症を罹患したが、最近の 14 日間に経皮的冠動脈形成術を受けていない 6144 人の患者を含めた。患者は標準的な治療を受け、試験の期間中それを維持した。最初、すべての患者が標準的な治療の上に「追加」して 14 日間のプラセボを受け、次に、本研究の目的のために、「AGI-1067」又は「サクシノブコール」と称されるプロブコールのモノコハク酸エステル 300mg/日を受ける患者との間で分けられた。研究は 3 年間継続した。患者には、脂質低下薬 (スタチン類 94%、その他 17%)、ACE 阻害薬又は ARB 79%、ベータ遮断薬 73%；及び、抗血小板薬 (アスピリン 90%、プラビックス 57%) を含む標準的な治療管理を維持した。

30

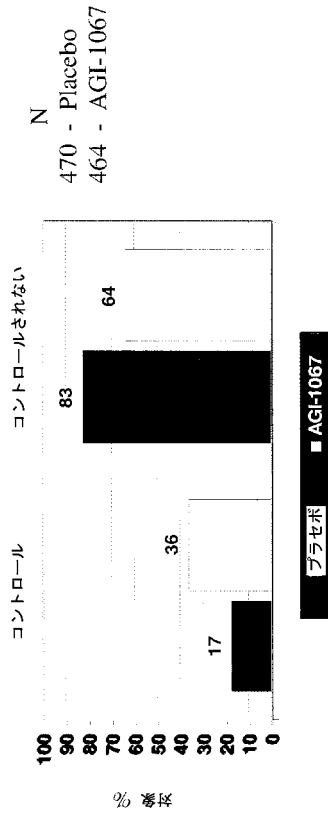
【0188】

本発明の変更及び変形は、上述の内容より当業者には明らかであろう。このような実施形態はすべて本発明の範囲内に含まれると見なされる。

40

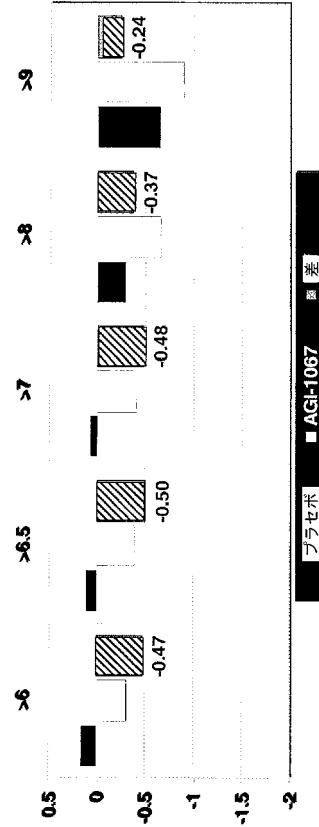
【図 5】

FIGURE 5: ベースラインにおける*コントロールされない糖尿病である対象に対するコントロールの達成度
(* ベースラインにおいてHbA1cが7%超)



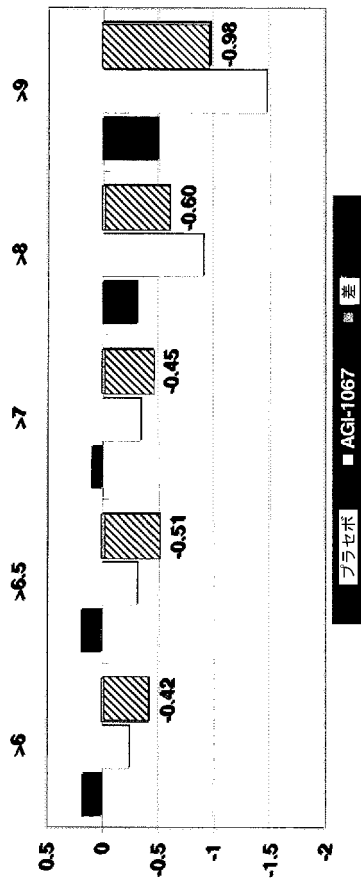
【図 6】

FIGURE 6: ベースラインにおけるインスリン投与対象のHbA1cの変化



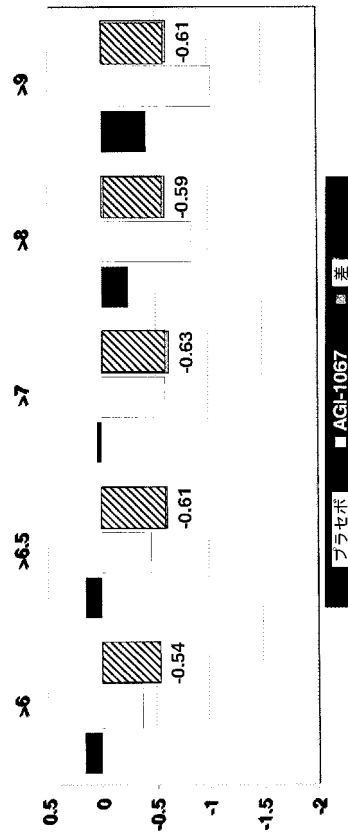
【図 7】

FIGURE 7: ベースラインにおけるピオグリタゾン投与対象のHbA1cの変化



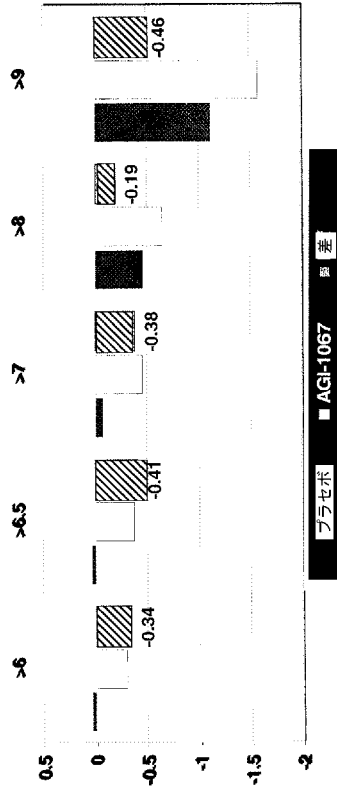
【図 8】

FIGURE 8: ベースラインにおけるメトホルミン投与対象のHbA1cの変化



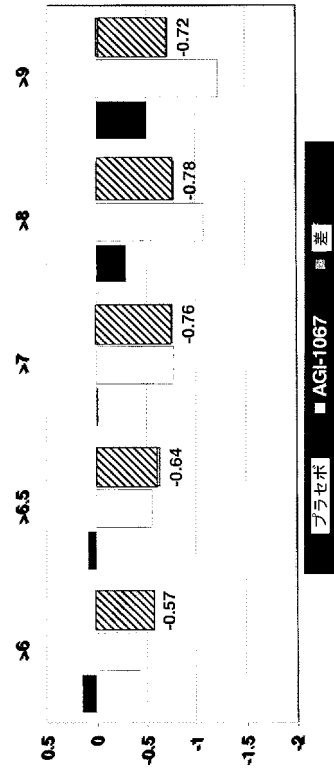
【図 9】

FIGURE 9: ベースラインにおけるロシグリタゾン投与対象のHbA1cの変化



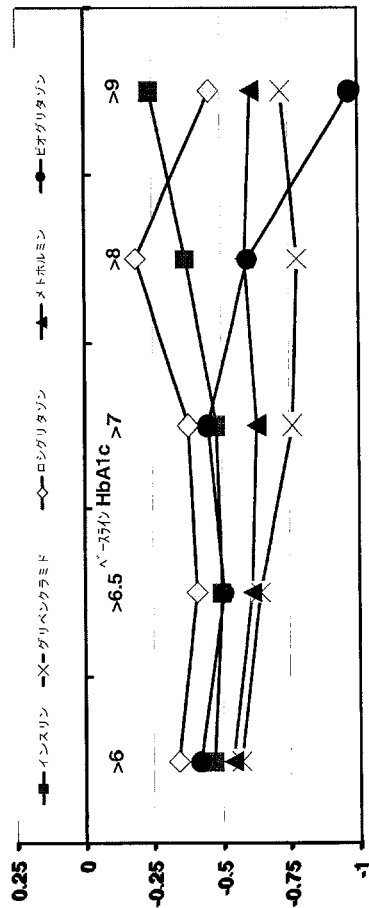
【図 10】

FIGURE 10: ベースラインにおけるグリベンクラミド投与対象のHbA1cの変化



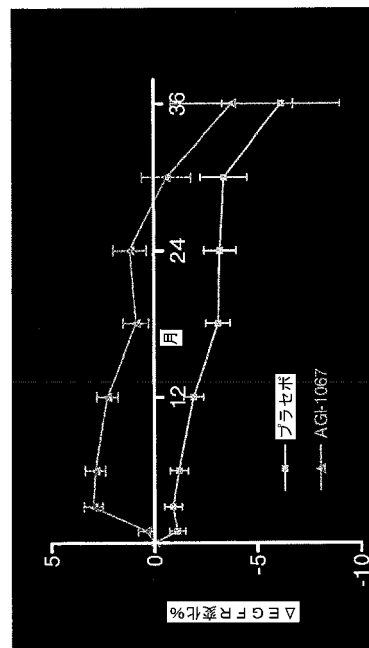
【図 11】

FIGURE 11: ベースラインにおける種々の薬剤を投与した対象のHbA1cの変化



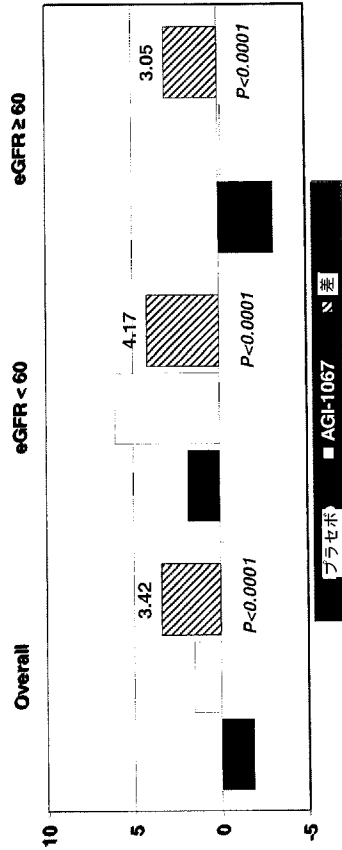
【図 12】

FIGURE 12: E G F R (推計糸球体ろ過速度) の変化



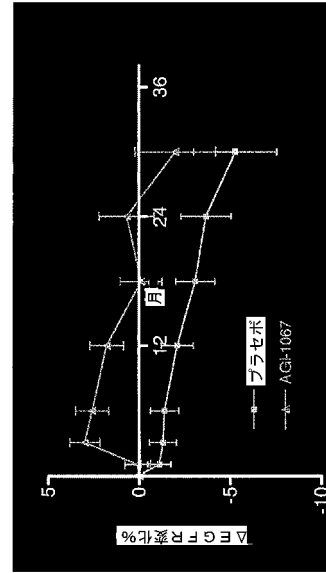
【図 13】

FIGURE 13: eGFR - ベースラインからの変化のパーセント



【図 14】

FIGURE 14: 糖尿病 - eGFR (推計糸球体ろ過速度) の変化



【図 15】

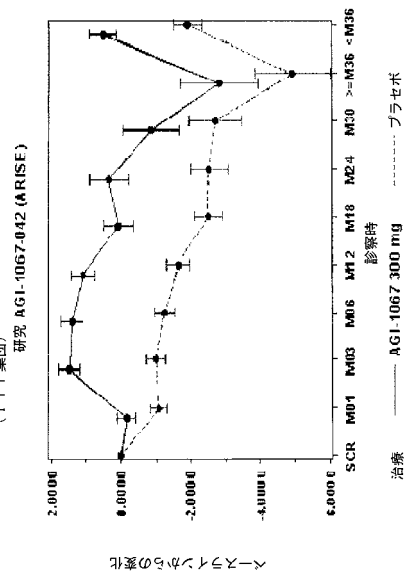
FIGURE 15: 糖尿病のコントロールと関連している可能性のある有害事象

	プラセボ (n=3038)	AGI-1067 (n=3049)
血中グルコース増加	108	64
真性糖尿病悪化	79	81
不十分な真性糖尿病のコントロール	43	31
高血糖症発化変奏シスターゼ	35	25
グリコヘモグロビン増加	33	18
真性糖尿病酸化変奏シスターゼ	14	9
血中グルコース変動	15	5
血中グルコース異常	9	4
尿中グルコース出現	11	1
耐糖能異常	4	2
血中グルコース減少	1	5
糖尿	2	0

【図 16】

FIGURE 16: EGFR (推計糸球体ろ過速度) の絶対値の変化

図: eGFRのベースラインからの変化の平均 (ITT集団)



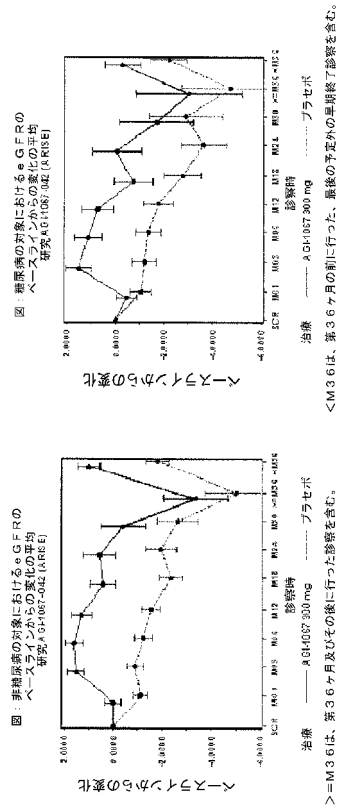
治療: AGI-1067 300 mg (solid line), Placebo (dashed line)

診察時: SCR, M01, M03, M06, M12, M18, M24, M30, M36

>M36は、第36ヶ月及びその後に行った診察を含む。
<M36は、第36ヶ月の前に行った、最後の予定外の早期終了診察を含む。

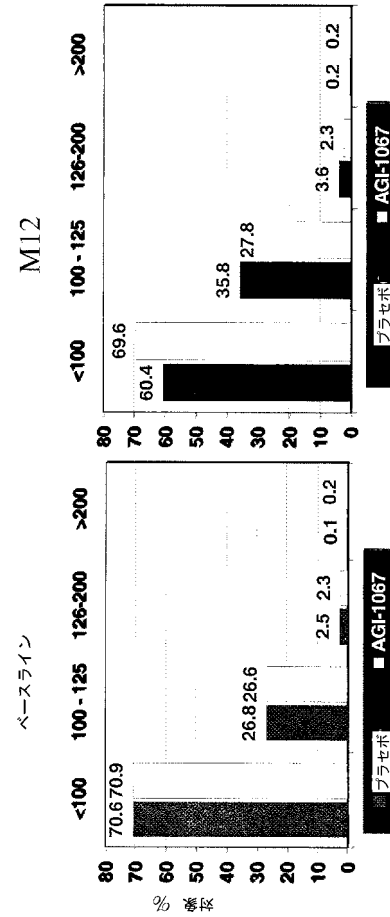
【図 17】

Figure 17: eGFR (推計糸球体ろ過速度) の絶対値の変化



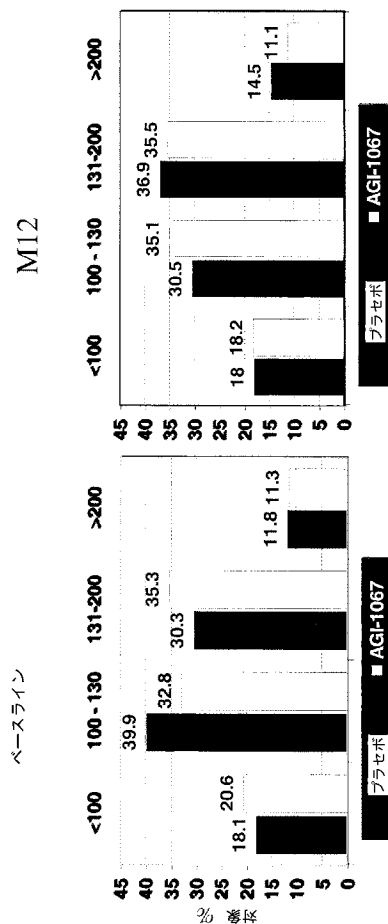
【図 18】

FIGURE 18: 非糖尿病の対象におけるベースラインからM12へのFFPGの変化



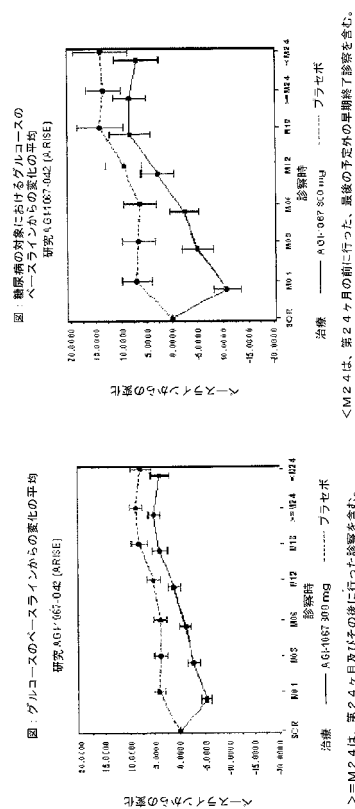
【図 19】

FIGURE 19: 糖尿病の対象におけるベースラインからM12へのFFPGの変化



【図 20】

FIGURE 20: ベースラインからのグルコースの変化 - 糖尿病及び空腹時血糖異常



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/58245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/04 (2008.04); A61K 31/70 (2008.04) USPC - 514/25 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) USPC - 514/25 (see search terms below)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/53; 514/54; 514/866; 530/387.2; 530/387.5; 530/388.1; 530/389.1; 536/17 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB keywords: VCAM-1, probucol ester, succinic acid, ester of succinic acid, glutaric acid, adipic acid, disease, treatment, mediated by VCAM-1, diabetes, type 1, diabetes mellitus, type 2, thiolactal, probucol. INTERNET search - Google - same		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/51662 A2 (MEDFORD et al.) 19 November 1998 (19.11.1998), pg 10, ln 11-14; pg 13, ln 1-3; pg 16, ln 26-29; pg 24, ln 4 - pg 25, ln 8; pg 25, ln 21-24.	1-27
Y	US 6,852,878 B2 (MENG et al.) 08 February 2005 (08.02.2005), col 6, ln 27-50; col 7, ln 1-31; col 22, ln 65 - col 23, ln 5.	1-27
Y	WO 03/039352 A2 (GLASS et al.) 15 May 2003 (15.05.2003), pg 13, ln 8-25; pg 42, ln 1-25.	13 and 25
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 application or patent 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 20 June 2008 (20.06.2008)		Date of mailing of the international search report 01 JUL 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7714

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 スコット, ロバート・エイ・デュー

アメリカ合衆国、ジョージア・30076、ロズウエル、ブレイワード・チエイス・310

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA32 NA14 ZC35