

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4577985号  
(P4577985)

(45) 発行日 平成22年11月10日 (2010.11.10)

(24) 登録日 平成22年9月3日 (2010.9.3)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 277/20 (2006.01)** C O 7 D 277/34  
**C O 7 D 277/34 (2006.01)** A 6 1 K 31/427  
**A 6 1 K 31/427 (2006.01)** A 6 1 P 3/10  
**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

請求項の数 17 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2000-547978 (P2000-547978)	(73) 特許権者	500019960
(86) (22) 出願日	平成11年5月7日 (1999.5.7)		カリックス セラピューティックス イン
(65) 公表番号	特表2002-514598 (P2002-514598A)		コーポレイテッド
(43) 公表日	平成14年5月21日 (2002.5.21)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/009982		545 ハイワード ブレイクウォーター
(87) 国際公開番号	W01999/058127		アベニュー 3525
(87) 国際公開日	平成11年11月18日 (1999.11.18)	(74) 代理人	100059959
審査請求日	平成18年5月8日 (2006.5.8)		弁理士 中村 稔
(31) 優先権主張番号	09/074, 925	(74) 代理人	100067013
(32) 優先日	平成10年5月8日 (1998.5.8)		弁理士 大塚 文昭
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	09/287, 237		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成11年4月6日 (1999.4.6)	(74) 代理人	100065189
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 宍戸 嘉一

最終頁に続く

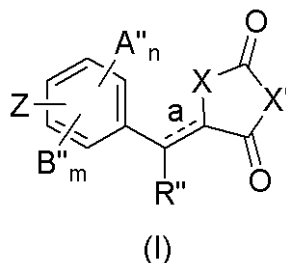
(54) 【発明の名称】 ジフェニルエチレン化合物の新規な複素環類似体

(57) 【特許請求の範囲】

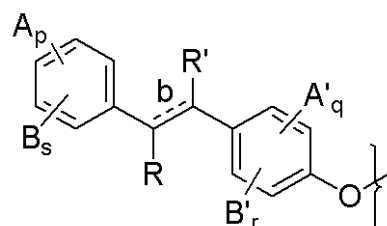
【請求項 1】

下記式 I :

【化 1】



式中 Z=



で示される化合物であって、

式中、n、m、q 及び r は、それぞれ独立に 0 ~ 4 の整数であり ; p 及び s は、それぞれ

独立に 0 ~ 5 の整数であり ; a 及び b でラベルされた結合はそれぞれ独立に単結合または二重結合であり ;

R、R' 及び R'' は、それぞれ独立に H、 $C_1 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルケニル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR''$ 、 $-NR''_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR''$ 、ハロ、置換  $C_1 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルキル又は置換  $C_2 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルケニルであり、前記置換  $C_1 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルキル又は置換  $C_2 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルケニルは、アルキル又はアルケニル基が、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、アミノ、アルコキシから選択される少なくとも 1 種で置換されており ; R'' は、 $C_1 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルキル又は  $C_2 \sim C_{20}$  直鎖又は分岐アルケニルであり ;

10

A、A' 及び A'' は、それぞれ独立に H、 $C_1 \sim C_{20}$  アシルアミノ ;  
 $C_1 \sim C_{20}$  アシルオキシ ;  $C_1 \sim C_{20}$  アルカノイル ;  
 $C_1 \sim C_{20}$  アルコキシカルボニル ;  $C_1 \sim C_{20}$  アルコキシ ;  
 $C_1 \sim C_{20}$  アルキルアミノ ;  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルカルボキシルアミノ ; カルボキシル ;  
 シアノ ; ハロ ; ヒドロキシ ;

B、B' 及び B'' は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_{20}$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_{20}$  アルケノイル、アロイル、またはアラルカノイル ;

X は S であり、X' は -NH である化合物。

【請求項 2】

A''、B''、B'、A、A'、R 及び R'' がすべて水素である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 3】

B がメトキシ、 $s = 2$  かつ R' がカルボメトキシである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

a でラベルされた結合が単結合である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

b でラベルされた結合が二重結合である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

5 - (4 - (4 - (1 - カルボメトキシ - 2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル)エテニル) - フェノキシ) - ベンジル) - 2, 4 - チアゾリジンジオンである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

30

生理学的に許容される担体中に、治療に有効な量の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物を含む糖尿病治療のための薬剤組成物。

【請求項 8】

生理学的に許容される担体中に、治療に有効な量の請求項 6 に記載の化合物を含む糖尿病治療のための薬剤組成物。

【請求項 9】

治療に有効な量の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物の、糖尿病治療用薬剤組成物の製造における使用。

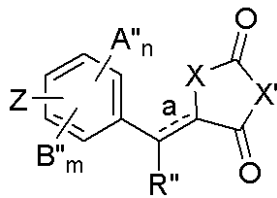
【請求項 10】

治療に有効な量の請求項 6 に記載の化合物の、糖尿病治療用薬剤組成物の製造における使用。

40

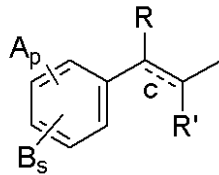
【請求項 11】

下記式 I :



(I)

式中 Z=



10

で示される化合物であって、

式中、n 及び m は、それぞれ独立に 0 ~ 4 の整数であり；p 及び s は、それぞれ独立に 0 ~ 5 の整数であり；a 及び c でラベルされた結合はそれぞれ独立に単結合または二重結合であり；

R 及び R' は、それぞれ独立に H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルケニル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R'''、-NH<sub>2</sub>、-NHR'''、-NR'''<sub>2</sub>、-OH、-OR'''、ハ口、置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル又は置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルケニルであり、前記置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル又は置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルケニルは、アルキル又はアルケニル基が、ハ口、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、アミノ、アルコキシから選択される少なくとも 1 種で置換されており；

20

R' は、それぞれ独立に H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルケニル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R'''、-NH<sub>2</sub>、-NHR'''、-NR'''<sub>2</sub>、-OH、-OR'''、ハ口、置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル又は置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルケニルであり、前記置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル又は置換 C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルケニルは、アルキル又はアルケニル基が、ハ口、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、アミノ、アルコキシから選択される少なくとも 1 種で置換されており；

R''' は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> 直鎖又は分岐アルキル又は直鎖又は分岐アルケニルであり；

A 及び A' は、それぞれ独立に H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アシルアミノ；

30

C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アシルオキシ；C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルカノイル；

C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルコキシカルボニル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルコキシ；

C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルアミノ；C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルカルボキシルアミノ；カルボキシル；シアノ；ハ口；ヒドロキシ；

B 及び B' は、それぞれ独立に、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルケノイル；アロイル；アラルカノイル；

X は S であり、X' は -NH である化合物。

【請求項 12】

A'、B'、A、R 及び R' がすべて水素である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

40

B がメトキシ、s = 2 かつ R' がカルボメトキシである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

a でラベルされた結合が単結合である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

c でラベルされた結合が二重結合である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

生理学的に許容される担体中に、治療に有効な量の請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる糖尿病治療のための薬剤組成物。

【請求項 17】

治療に有効な量の請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物の、糖尿病治療用薬剤

50

組成物の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願のクロスレファレンス)

本出願は、1998年5月8日提出の米国特許出願第09/074,925号の一部継続出願である。

【0002】

(発明の背景)

本出願は、ジフェニルエチレン化合物が、チアゾリジン又はオキサゾリジン中間体と化学的に結合することによって形成された新規な抗糖尿病性化合物に関する。これらの化合物は、II型糖尿病の動物モデルの血糖、血清インスリン及びトリグリセリドレベルを低減させる効果がある。しかし、驚くべきことに、これら化合物はレプチン(leptin)レベルを高め、肝臓毒性がない。

10

【0003】

I型及びII型糖尿病の原因は未だに知られていないが、遺伝と環境の両方が因子のようである。インスリン依存性のI型と非インスリン依存性のII型が知られている。I型は自律神経性免疫疾患であり、原因である自己抗原はまだわかっていない。I型の患者は、生きるためにはインスリンを静脈内に摂取する必要がある。しかし、より一般的な形態であるII型糖尿病は、十分な量のインスリンを作る又は生成されたインスリンを適切に使用する体の能力が無いことによる代謝異常である。インスリン分泌及びインスリン抵抗性が主な欠陥とみなされているが、その機序に関与する正確な遺伝的因子は未知のままである。糖尿病患者は、一般的に以下の欠陥：

20

膵臓によるインスリン生成が少ないこと；

肝臓による過剰なグルコースの分泌；

非依存性の骨格筋によるグルコース摂取；

グルコース輸送、インスリン受容体の除感作の欠損；及び

ポリサッカリドの代謝分解の欠損；

を1つ以上持っている。

【0004】

インスリンの静脈投与以外に、4種類の経口血糖降下薬が使用されている。

30

【表1】

種類	認可薬	作用機序	制限
スルホニル尿素	4 (第1世代) 及び 2 (第2世代)	膵臓に作用してさらにインスリンを放出する	抵抗性の発生
ビグアナイド	メトホルミン	肝臓によるグルコース分泌を低減する；インスリン感受性を改良する	肝臓の問題、乳酸アシドーシス
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	消化プロセスを妨害する；グルコースの吸収を減らす	食後 (post-prandiandio) レベルにおいてのみ有用
チアゾリジンジオン	トログリタゾン	インスリン抵抗性を低減する	インスリンと”併用”；心臓及び肝臓病の人には有用でない

10

20

## 【0005】

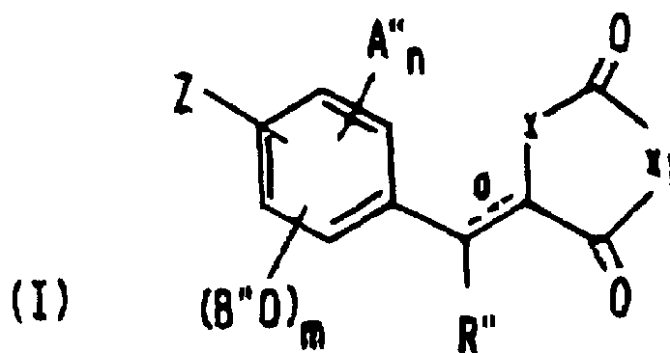
上記の表より明らかなように、現在使用可能な薬はどれも何らかの欠点がある。従って、新薬、特に糖尿病の治療用の経口投与可能な水溶性の薬の同定及び開発についての興味が存続している。

## 【0006】

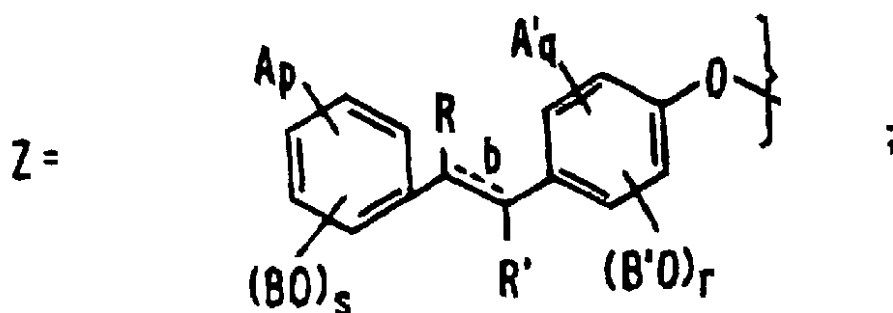
(発明の概要)

下記式 I の抗糖尿病性化合物が提供される。

## 【化10】



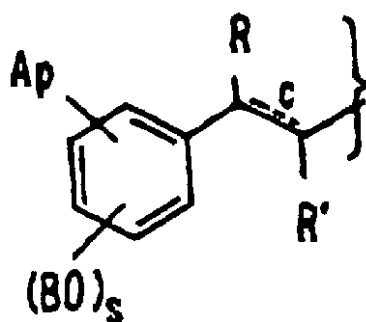
10



20

H; A''; -OB''; 又は

30



40

式中、n、m、q及びrは、それぞれ0～4の整数であり；p及びsは、それぞれ0～5の整数であり；a、b及びcは二重結合であり、存在してもしなくてもよく；

R、R'及びR''は、それぞれH、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>直鎖又は分岐アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>直鎖又は分岐アルケニル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R''', -NH<sub>2</sub>、-NHR''', -NR<sub>2</sub>'', -OH、-OR''', 八口、置換C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>直鎖又は分岐アルキル又は置換C<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>直鎖又は分岐アルケニルであり、R'''は、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>直鎖又は分岐アルキル又は直鎖又は分岐アルケニルであり；

A、A'及びA''は、それぞれH、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アシルアミノ；

C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アシルオキシ；C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルカノイル；

C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルコキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルコキシ；

50

$C_1 \sim C_{20}$ アルキルアミノ； $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボキシルアミノ；カルボキシル；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；

B、B'及びB''は、それぞれH；

$C_1 \sim C_{20}$ アシルアミノ； $C_1 \sim C_{20}$ アシルオキシ； $C_1 \sim C_{20}$ アルカノイル；

$C_1 \sim C_{20}$ アルケノイル； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシカルボニル；

$C_1 \sim C_{20}$ アルコキシ； $C_1 \sim C_{20}$ アルキルアミノ；

$C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボキシルアミノ；アロイル、アラルカノイル；カルボキシル；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；

X、X'は、それぞれ - NH、- NR'''、O又はSである。

【0007】

式Iの化合物を含む薬剤組成物が、糖尿病治療のために提供され、生理学的に許容される担体中に治療に有効量の化合物を含んでいる。

【0008】

また、糖尿病症状を患う患者に、治療に有効量の式Iの化合物を経口投与する工程を含む糖尿病の治療方法をも提供される。

【0009】

(好ましい実施態様の説明)

本発明のジフェニルエチレン化合物は、種々の賦形剤及び結合剤を有する錠剤又はカプセル形態の凍結乾燥粉末のように、薬剤組成物中に生理学的に許容されるビヒクルを混ぜてよい。組成物中の化合物の有効投与量は、当業者によって選択され、経験的に決定されるだろう。本発明の化合物は、血糖レベルの上昇、すなわちI型及びII型の両方を含む糖尿病のような高血糖障害を特徴とする糖尿病の治療に有用である。肥満症、コレステロールの増加、腎臓関連障害等のような高血糖に関連した障害にも有用である。

【0010】

「治療」とは、高血糖障害を患う患者に化合物を投与して血糖レベルを少なくとも減少させることの意である。化合物は、血糖レベル、遊離脂肪酸レベル、コレステロールレベル等を許容範囲に減少させるのに有効な量投与される。ここで、許容範囲とは、被験者の正常な平均血糖レベルの+又は-10%、通常は+又は-5%を意味する。本化合物は、ヒトのみでなく家畜、野生動物又は珍動物、ペットのような種々の被験者を治療して血糖レベルを減少させ得る。本化合物は、静脈内、皮内、筋肉内皮下、経口等を含む従来の投与法で、高血糖障害を患う被験者に投与してよい。しかし、経口投与が好ましい。被験者に供給される投与量は、化合物が供給される経路に必然的に依存するが、一般的には、約5~500mg/kgヒトの体重又は、典型的には、約50~200mg/kgヒトの体重である。

【0011】

I型及びII型を含む糖尿病のようなヒトの高血糖障害の治療法は特に利益があり、高血糖障害を患うヒトに本化合物を投与して、その被験者の血糖レベルを少なくともヒトの正常な血糖範囲まで減少させる。

【0012】

本発明の代表的な化合物は、以下のスキームIA、IB、II及びIIIに示した方法で合成できる。

【0013】

スキームIA：

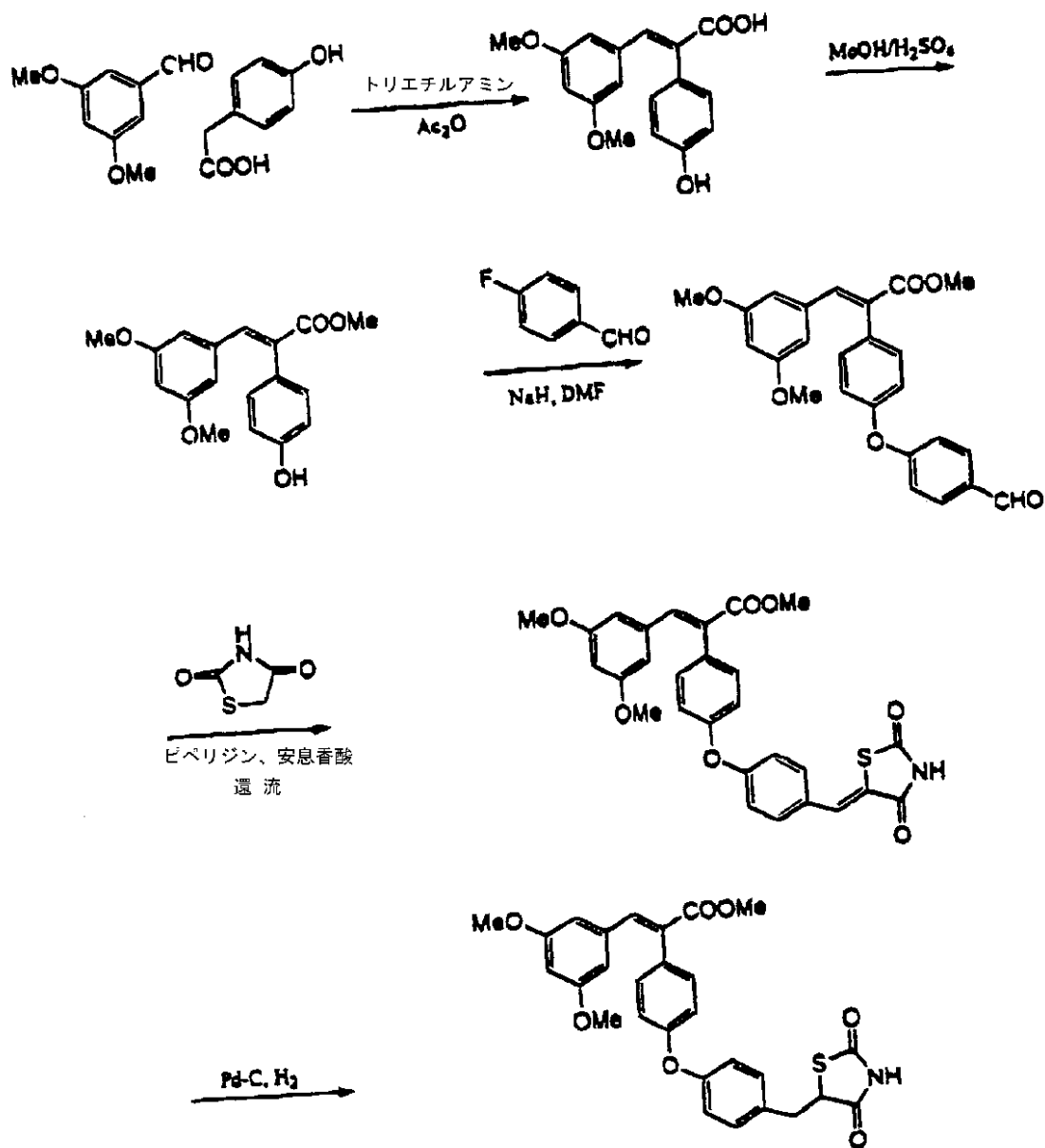
【化11】

10

20

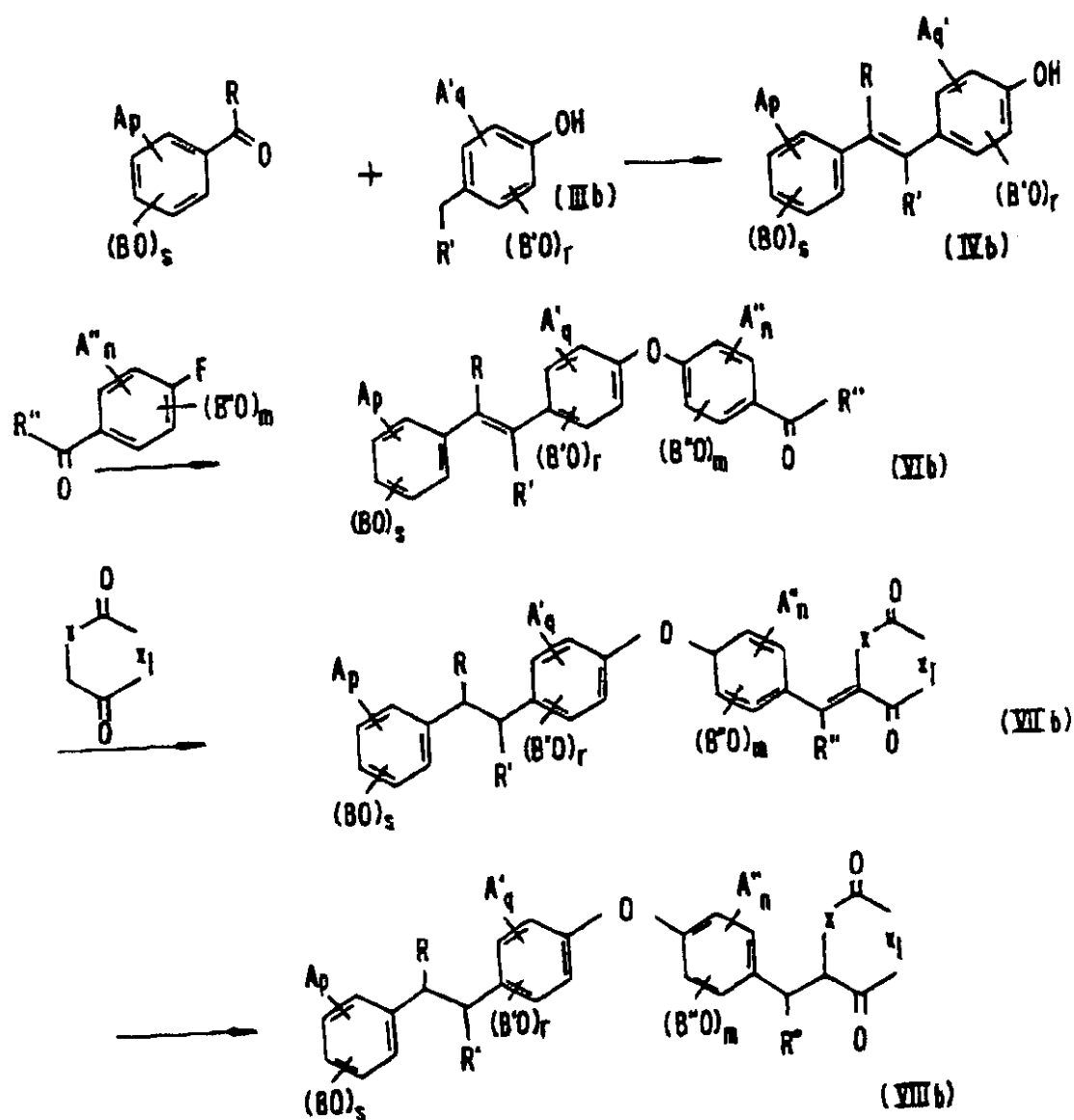
30

40



【 0 0 1 4 】  
 スキーム I B :  
 【 化 1 2 】



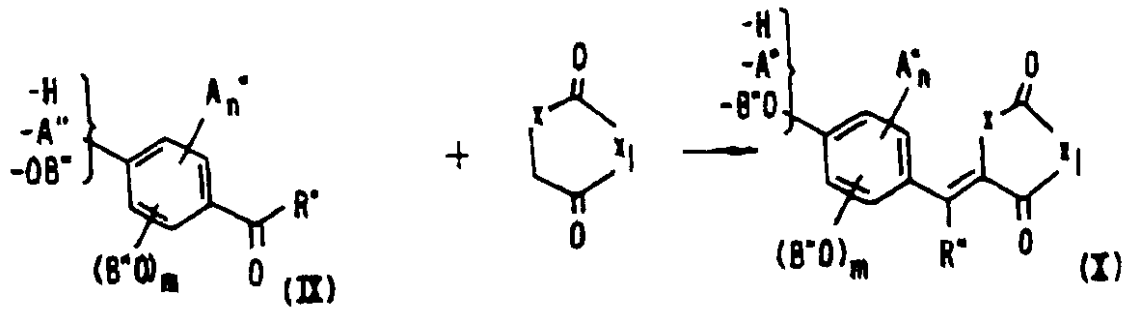


10

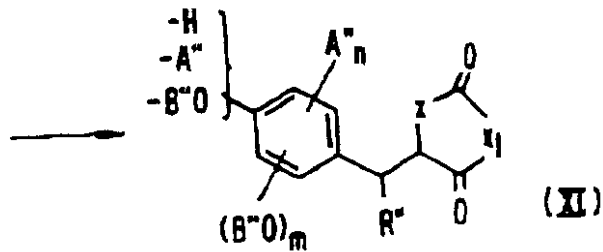
20

30

【 0 0 1 5 】  
 スキームII：  
 【 化 1 3 】

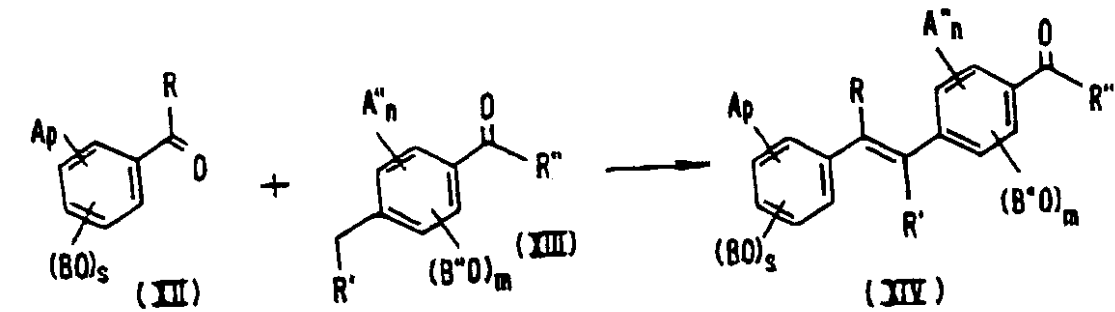


10

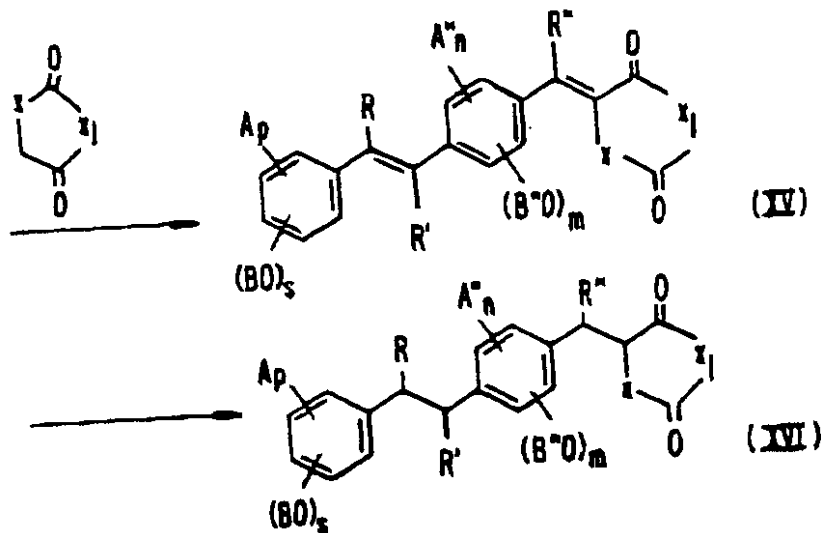


【 0 0 1 6 】  
スキームIII:  
【 化 1 4 】

20



30



40

【 0 0 1 7 】  
スキームIAに示したように、酸無水物及びトリエチルアミン中でアルデヒド(II)と酸(II I)が縮合して不飽和酸(IV)が生成する。酸のエステル化後、フェノール性ヒドロキシ基が、p-フルオロベンズアルデヒドによってエーテル(VI)になる。そして、アルデヒド(VI)はチアゾリジンジオンと縮合され、水素で2つの非環状二重結合が還元されて目的の化合物(VIII)を生成する。

【 0 0 1 8 】

50

スキームI Aの工程はスキームI Bで一般化される。一般式IIIB、IVB、VIB、VII B及びVIII Bは、それぞれスキームI Aの式III、IV、VI、VII及びVIIIに相当する。

【0019】

スキームIIでは、 $Z = -H$ 、 $-A''$ 又は $-OB''$ である化合物の一般的な合成が示される。アルデヒド又はケトン(IX)が複素環ジオンと縮合されて二環式化合物(X)が生成するが、任意に水素化して生成物(XI)を得ることができる。

【0020】

スキームIIIでは、三環式生成物(XV)及び(XVI)の一般的合成が示される。アルデヒド又はケトン(XII)が、(XIII)と縮合されて二環式化合物(XIV)が生じる。その化合物(XIV)が複素環ジオンと縮合されて三環式生成物(XV)を生成するが、任意に水素化して(XVI)を得ることができる。

10

【0021】

式Iにおける、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖又は分岐アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、イソペンチル、ネオペンチル等のような基を意味する。 $C_2 \sim C_{20}$ 直鎖又は分岐アルケニルは、エテニル、プロペニル、 $n$ -ブテニル、イソブテニル等のような基を意味し、1,3-ブタジエン等のような複数の不飽和部分を有する基を含む。ハロ基は、フルオロ、ブロモ、ヨードを含む。置換 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖又は分岐アルキル又は置換 $C_2 \sim C_{20}$ 直鎖又は分岐アルケニルは、アルキル又はアルケニル基が、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシル、シアノ、アミノ、アルコキシ等で置換されることを意味する。 $C_1 \sim C_{20}$ アシルアミノ又はアシルオキシ基は、アシル基(RCO)に結合された酸素又はアミノ基を意味し、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルキル又は $C_2 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルケニルであり得る。アルケニル基は、 $-C=C-$ であり、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルキル又は $C_2 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルケニルであり得る。アルコキシカルボニルは、基 $ROCO-$ を意味し、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルキル又は $C_2 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルケニルであり得る。 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルカルボキシルアミノ基は、基 $RCON(R)-$ を意味し、Rは、それぞれ、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルキル又は $C_2 \sim C_{20}$ 直鎖若しくは分岐アルケニルであり得る。カルボキシル基は、基 $HO C_2-$ であり、アルカノイルは、基 $RCO-$ であり、Rは直鎖又は分岐炭素鎖である。アロイル基は、 $Ar-CO-$ であり、Arは、フェニル、ナフチル、置換フェニル等のような芳香族基である。アラルカノイル基は、 $Ar-R-CO-$ であり、Arは、フェニル、ナフチル、置換フェニル等のような芳香族基であり、Rは直鎖又は分岐アルキル鎖である。

20

30

【0022】

図を参照して説明すると、図1 Aに示されるように、本発明の化合物、5-(4-(4-(1-カルボメトキシ-2-(3,5-ジメトキシフェニル)-エテニル)-フェノキシ)-ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン(VIII)を、db/dbメスマウスに15日間1回の経口量(50mg/kg体重)で投与した。血糖レベルのかなりの低下が観察された。活性成分のないピヒクルで処理した対照に比べて治療グループの体重増加はなかった。

【0023】

本化合物を、1回の経口量(50mg/kg体重)でob/obマウスに経口投与した。図2 Aに示されるように、血糖レベルが62%下がり、db/dbマウスと同様に図2 Bに示されるように対照と治療グループとの間に体重の有意な増加はなかった。これは、体重の増加を伴うことが知られているチアゾリジン型化合物による糖尿病動物の治療と対照的である。Okunoら、J. Clin. Invest., 101, 1354-1361(1998)及びYoshiokaら、Metabolism, 42, 75-80(1993)を参照せよ。両モデルについて15日後に治療を中止すると、図3 A及び3 Bに示されるように糖レベルが増加した。薬の効果の時間経過は、図4に示されている。db/dbマウスについての本化合物の1回量の経口投与は、24時間以上有効であった。

40

【0024】

また、トリグリセリドレベルも測定した。脂肪酸とグリセロールのエステルであるトリグリセリドは、血漿中で自由に循環しないが、タンパク質と結合してリポタンパク質といわ

50

れる巨大分子複合体として輸送される。そのトリグリセリドは、McGowentら,1983,によって、db/dbマウス及びob/obマウスのトリグリセリドレベルを決定するための改良について記載された酵素法によって測定した。本化合物による15日の治療後、db/dbマウスについては(図5A)、対照と比較して24%のトリグリセリドレベルの低下が示され、ob/obマウスについては(図6B)、10日間の治療後、トリグリセリドが65%減少した。

#### 【0025】

遊離脂肪酸(FFA)は、アシルCoAシンターゼ(Wako Chemicals 米国)の存在下、補酵素Aを用いて測定した。本化合物で治療したdb/db及びob/obマウスの遊離脂肪酸レベルは、対照動物に比べてかなり低かった。db/dbマウスでは(図5B)、本化合物による15日の治療後、34%のFFAレベルの減少があった。ob/obマウスについては、10

10

#### 【0026】

血中のグリコヘモグロビン(GHb)の割合は平均血糖濃度を反映する。それは総合的な糖尿病コントロールの基準であり、平均血糖レベルの監視に使用できる。ヘモグロビンのグリコシル化は赤血球中で連続的に起こる。しかし、その反応は非酵素的で非可逆的なので、細胞中のグリコヘモグロビンの濃度は、その細胞が生存している間その細胞によって見られる平均血糖レベルを反映する。試験は、Abrahamらによる、J. Lab. Clin. Med., 102, 187(1983)に記載されているようなボロネート(boronate)を有するアフィニティークロマトグラフィーを使用して行った。本化合物による15日の治療後のdb/dbマウス(図5C)では、対照と比較して0.7%GHbレベルが減少し、14日の治療後のob/obマウスでは、GHbレベルが1.3%減少(図6D)した。

20

#### 【0027】

血液のインスリンレベルは、標準的な手順に従いELISAによって測定した。本化合物による10日の治療後、ob/obマウス(図6A)の血清インスリンは58%減少したので、本化合物のインスリン感作物質として作用する能力を示している。

#### 【0028】

肥満症は、糖尿病や心臓病のような種々の成人病の重要な危険因子と考えられている。レプチン(leptin)、肥満遺伝子産生物は、ob/obマウスの研究から確認されており、レプチンは遺伝子の変異によって欠乏する(Zhangら、Nature,372,425(1994))。レプチンは、脂肪組織中で発現される約16kDaのタンパク質であり、食欲を抑制して代謝を刺激することによって体重の減少を促進する。現在、レプチンは肥満症候群で重要な役割を演じると考えられている。本実験のdb/dbマウスについて、レプチンレベルはELISAにより、標準的な手順に従って測定した。本化合物による15日の治療後、対照と比べて血清のレプチンが23%増加(図5D)した。

30

#### 【0029】

肝臓の酵素グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT/GOT)及びグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/GPT)を、本試験化合物による21日の治療(経口で、50mg/kg)後のob/obマウスの血清中で分析した。また、試験はトログリタゾンを使用しても行った。これら酵素レベルは、数種の肝障害又は肝窩で増加することがわかっている。図7Aにおいて、未治療マウス又はトログリタゾンで治療したマウスに比し、マウス中のASATレベルは増加しなかった。同様に、図7Bは、未治療マウス又はトログリタゾンで治療したマウスに比べて、ALTレベルが増加しないことを示している。

40

#### 【0030】

図8A及び8Bについて述べると、3T3-L1分化型脂肪細胞におけるグルコース摂取を、トログリタゾン又は本試験化合物で治療した後に測定した。分析は、Tafari,Endocrinology,137,4706-4712(1996)の方法に従って行った。血清不足の細胞を、本試験化合物(又はトログリタゾン)で48時間種々の濃度で治療し、洗浄後、グルコースのない培地中で30分間37℃でインキュベートした。そして、<sup>14</sup>C-デオキシグルコースを添加して、インキュベーション下、30分間、摂取を監視した。洗浄後、細胞を溶解させて(0.1

50

% S D S ) 数えた。図 8 A に示されるように、基準レベルに対して本試験化合物の指示濃度において、グルコース摂取が3.5 ~ 4 倍増加している。図 8 B に示されるように本試験化合物の 5 0 倍の濃度でトログリタゾンを使用した摂取では 2 ~ 2.7 倍しか増加しなかった。

【 0 0 3 1 】

従って、上述の試験が、本発明の化合物は、血糖レベル、トリグリセリドレベル、遊離脂肪酸レベル、グリコヘモグロビン及び血清インスリンを減少させるだけでなく、体重又は肝臓毒性の有意な増加を示さずにレプチンレベルを高めることを示していることがわかる。

【 図面の簡単な説明 】

10

【 図 1 】 本発明の化合物を 1 5 日間与えた db/db ( 自発性糖尿病の ) メスラットについて、図 1 A は血糖レベルのグラフ、図 1 B は体重のグラフを示す。

【 図 2 】 本発明の化合物を 1 5 日間与えた ob/ob ( 遺伝的肥満症及び自発性糖尿病の ) メスラットについて、図 2 A は血糖レベルのグラフ、図 2 B は体重のグラフを示す。

【 図 3 】 本発明の化合物を 2 0 ~ 2 5 日間与えたマウスの血糖レベルのグラフであり、図 3 A は db/db マウス、図 3 B は ob/ob マウスについて示す。

【 図 4 】 本化合物 1 回分の投薬後 7 2 時間に渡る db/db メスマウスの血糖レベルのグラフを示す。

【 図 5 】 本発明の化合物で治療した db/db マウスの血清中の各種レベルのグラフであり、図 5 A はトリグリセリドレベル、図 5 B は遊離脂肪酸レベル、図 5 C は glyc-H b レベル、図 5 D はレプチンレベルを示す。

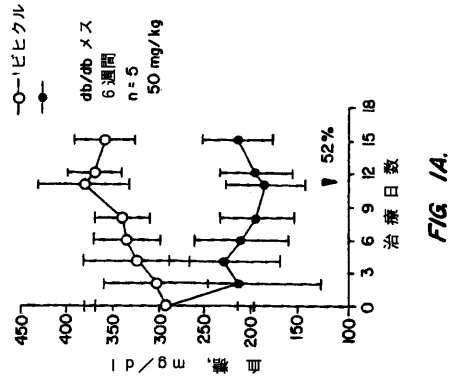
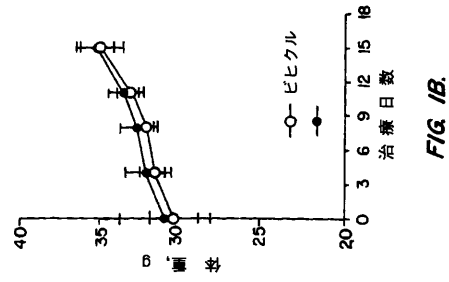
20

【 図 6 】 本発明の化合物で治療した ob/ob マウスの血清の各種レベルのグラフであり、図 6 A は血清インスリンレベル、図 6 B はトリグリセリドレベル、図 6 C は遊離脂肪酸レベル、図 6 D は Glyc-H b レベルを示す。

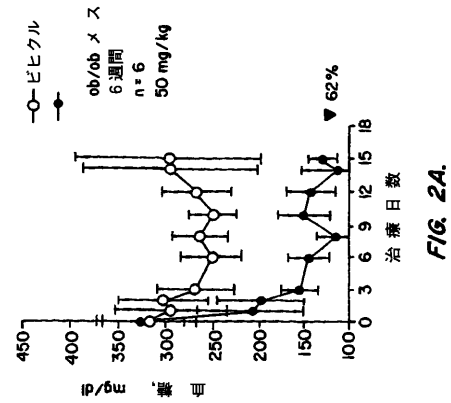
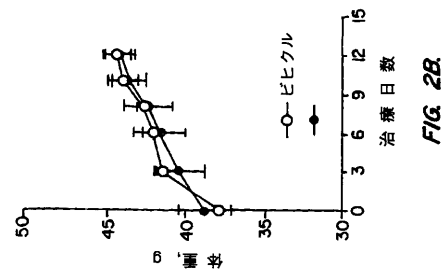
【 図 7 】 本発明の化合物による 2 1 日間の治療後のマウスにおける肝臓の酵素の分析を示す。

【 図 8 】 本発明の化合物及びトログリタゾンについての 3 T 3 - L 1 細胞におけるグルコース摂取の分析を示す。

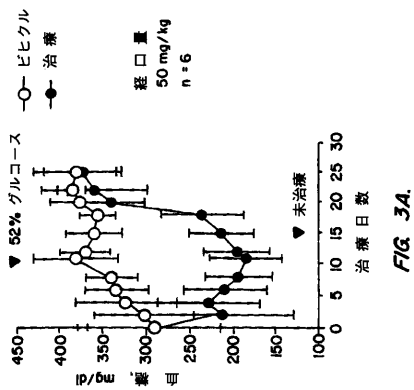
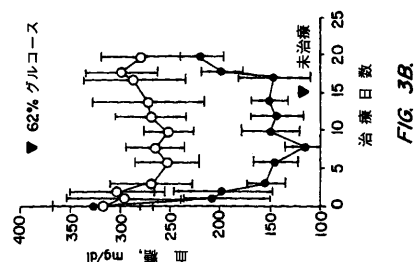
【図 1】



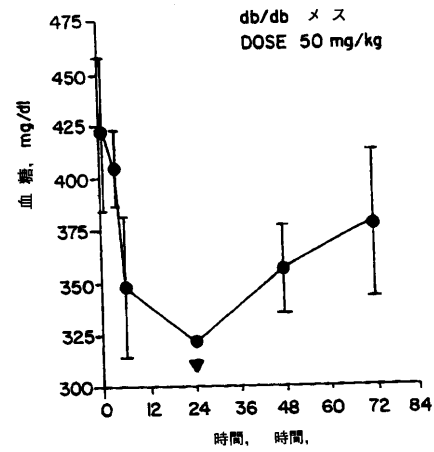
【図 2】



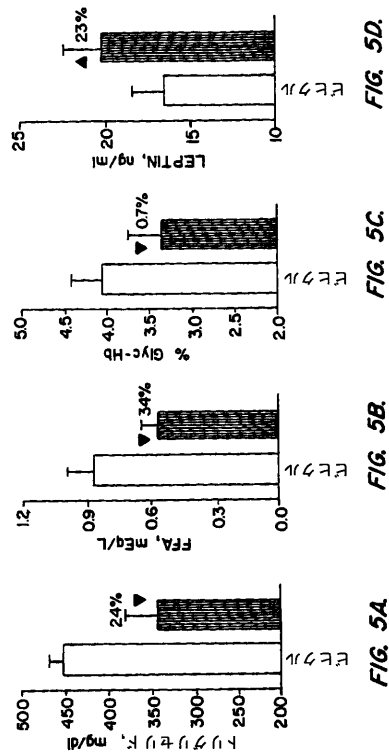
【図 3】



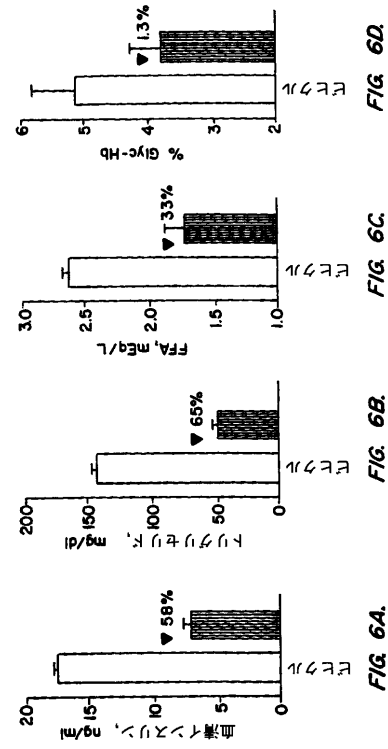
【図 4】



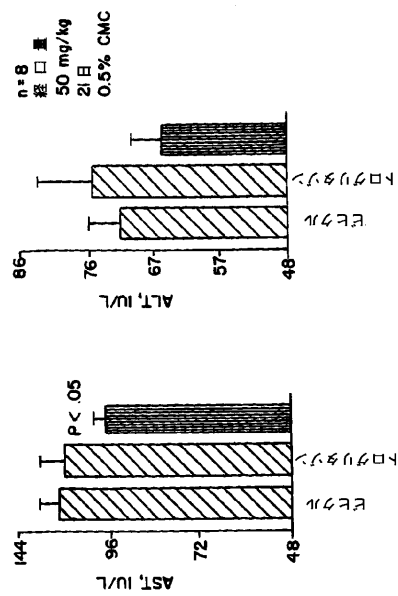
【図 5】



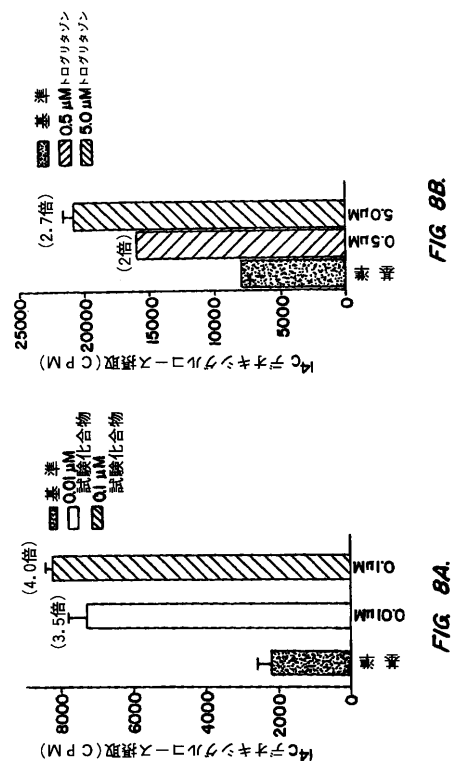
【図 6】



【図 7】



【図 8】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100096194  
弁理士 竹内 英人
- (74)代理人 100074228  
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009  
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821  
弁理士 村社 厚夫
- (74)代理人 100086771  
弁理士 西島 孝喜
- (74)代理人 100084663  
弁理士 箱田 篤
- (72)発明者 ネオギー パルサ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 5 5 フリーモント ジャスティン テラス 5 0 9  
1
- (72)発明者 ナグ ビシュワジト  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 5 5 フリーモント ユーカリプタス テラス 3 4  
3 5 3
- (72)発明者 メディチェルラ サチアナラヤナ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 0 1 4 クーパーティノ タンタウ アベニュー 1 0  
1 3 4
- (72)発明者 デイ ディベンドラナタ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 8 7 ユニオン シティー アルヴァラド ブールヴ  
ァード 3 1 7 7 0 アpartment 1 2 6

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 特開平08-143566(JP,A)  
J. Med. Chem. , 1992年, 35(10), pp.1853-1864

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
C07D 233/78-277/34  
CA/REGISTRY(STN)