

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3885115号
(P3885115)

(45) 発行日 平成19年2月21日(2007.2.21)

(24) 登録日 平成18年12月1日(2006.12.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 59/305 (2006.01)
 A 6 1 K 31/19 (2006.01)
 A 6 1 K 31/22 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C O 7 C 59/305
 A 6 1 K 31/19
 A 6 1 K 31/22
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10

請求項の数 22 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-529342
 (86) (22) 出願日 平成8年2月5日(1996.2.5)
 (65) 公表番号 特表平11-502532
 (43) 公表日 平成11年3月2日(1999.3.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/001639
 (87) 国際公開番号 W01996/030328
 (87) 国際公開日 平成8年10月3日(1996.10.3)
 審査請求日 平成14年12月18日(2002.12.18)
 (31) 優先権主張番号 08/409,780
 (32) 優先日 平成7年3月24日(1995.3.24)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

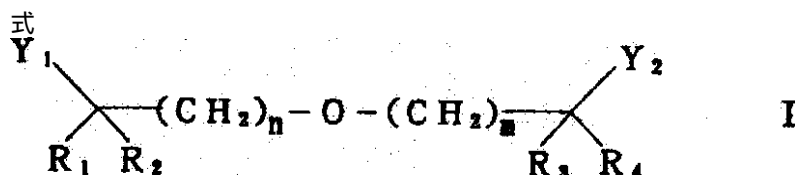
(73) 特許権者
 ワーナー・ランバート カンパニー リミ
 ティド ライアビリティー カンパニー
 アメリカ合衆国, ニュージャージー O
 7 9 5 0, モリス プレインズ, テイ
 バー ロード 2 0 1
 (74) 代理人
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人
 弁理士 佐藤 辰男
 (74) 代理人
 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 末端カルボキシまたはテトラゾール基を含有するジアルキルエーテル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】



[式中、n および m は独立して 2 ~ 6 の整数であり、
 R₁、R₂、R₃ および R₄ は独立して (C₁ ~ C₆) アルキルであり、
 Y₁ および Y₂ は独立して COOH 又は COOR₅ { ここで R₅ は (C₁ ~ C₆) アルキルである } である]
 で表される化合物又はその医薬的に許容し得る塩。

10

【請求項 2】

R₁、R₂、R₃ および R₄ がそれぞれ同じアルキルであり、そして Y₁ および Y₂ が両方とも COOH である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R₁、R₂、R₃ および R₄ がそれぞれメチルである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

n および m が同じ整数である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

n および m が両方とも 4 である請求項 4 記載の化合物。

20

【請求項 6】

6,6' - オキシビス(2,2 - ジメチルヘキサン酸)である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

n および m の両方が 2、3、5 または 6 である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 8】

4,4' - オキシビス(2,2 - ジメチルブタン酸)；

5,5' - オキシビス(2,2 - ジメチルペンタン酸)；

7,7' - オキシビス(2,2 - ジメチルヘプタン酸)；または

8,8' - オキシビス(2,2 - ジメチルオクタン酸)である請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

Y_1 および Y_2 が両方とも $COOR_5$ である請求項 7 記載の化合物。

10

【請求項 10】

R_5 がメチルである請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

メチル 2,2 - ジメチル - 8 - (7 - メチル - 7 - メトキシカルボニルオクチルオキシ)オル
タノエートである請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

R_5 がエチルである請求項 9 記載の化合物。

【請求項 13】

エチル 2,2 - ジメチル - 5 - (4 - メチル - 4 - エトキシカルボニルペンチルオキシ)ペン
タノエートまたはエチル 2,2 - ジメチル - 6 - (5 - メチル - 5 - エトキシカルボニルヘキ
シルオキシ)ヘキサノエートある請求項 12 記載の化合物。

20

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物を医薬的に許容し得る希釈剤、担体または賦形剤とともに含有する
医薬製剤。

【請求項 15】

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 がそれぞれメチルである化合物を用いる請求項 14 記載の製剤。

【請求項 16】

n および m が同一である化合物を用いる請求項 15 記載の製剤。

【請求項 17】

n および m の両方が 4 である化合物を用いる請求項 16 記載の製剤。

30

【請求項 18】

6,6' - オキシビス(2,2 - ジメチルヘキサン酸)を用いる請求項 16 記載の製剤。

【請求項 19】

血漿 Lp(a)、血漿トリグリセリド、LDL - コレステロール、VLDL - コレステロールまたはア
ポリポタンパク質 B を低下させるための請求項 14 記載の製剤。

【請求項 20】

血管性疾患の予防または治療のための請求項 14 記載の製剤。

【請求項 21】

非インスリン依存性糖尿病の予防または治療のための請求項 14 記載の製剤。

40

【請求項 22】

血漿 HDL - コレステロール、血漿アポリポタンパク質 A-I またはアポリポタンパク質 E を高
めるための請求項 14 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は末端カルボキシまたはテトラゾール基を有するジアルキルエーテルの化合物に関
する。該化合物は動物中のある種の血漿脂質例えば Lp(a)、トリグリセリド、VLDL - コレ
ステロールおよび LDL - コレステロールを低下させ、そして例えば HDL - コレステロールのよう
なその他の脂質を高めるのに有用である。該化合物は例えばインスリン感受性を増加させ
ることにより血管性疾患および糖尿病を予防し、治療するのに有効である。

50

発明の背景

血管性疾患例えば冠動脈性心臓疾患、卒中、再発狭窄症および末梢血管性疾患は世界において死亡および障害の主要原因である。米国だけで毎年約150万人が鬱血性心機能不全により生起する心筋梗塞で死亡している。食事およびライフスタイルは血管性疾患の発病を促進し得るが、異常脂血症になる発生的な疾病素質が血管関係における障害および死亡の重要な因子である。“異常脂血症”は血漿中リポタンパク質の異常レベルを意味する。

いくつかの危険因子が、増加する血管性疾患の危険に関連している。これらの中には高レベルの低密度リポタンパク質(LDL)および低レベルの高密度リポタンパク質(HDL)からなる異常脂血症がある。HDL-コレステロール対LDL-コレステロールの比率は血管性疾患の危険を評価するのに使用することが多い。HDL/LDLコレステロールの比率が高いことが望ましい。すなわち、LDLを低下させるかまたはHDLを増加させるかのいずれかまたは両方によりこの比率を増加させる化合物が有利である。最近の研究では高レベルのリポタンパク質(a)、

10

“Lp(a)”と称されるLDLの変形した形態のものが有害であることが示されている。Lp(a)-コレステロールは望ましくないようである。その理由は高レベルのLp(a)はアテローム性動脈硬化症、冠動脈性心臓疾患、心筋梗塞、卒中、脳梗塞およびバルーンによる血管形成外科処置後の再発狭窄症の発症に関連しているからである。実際、Lp(a)は卒中についての優れた予報物質であるようである。従って、Lp(a)形態のコレステロールの高濃度は心臓病による死亡をもたらす主要な危険因子の一つである。

本発明によれば、ある種のエーテルはLp(a)の血漿濃度を低下させるのに有効であるということが見いだされた。すなわち、本発明はジアルカン酸エーテルまたはそのエステルを投与することからなるLp(a)の血漿濃度を低下させる方法を提供する。これらの型の化合物は血管性疾患の治療に今まで使用されたことはない。例えば米国特許第3,320,079号には可塑剤としての3,3'-オキシビス(2,2-ジメチルプロピオン酸)が開示されている。米国特許第3,930,024号には血清トリグリセリドを低下させると云われている一連のアルカンジオールが開示されている。米国特許第3,674,836号にはトリグリセリドを減少させると云われているフェノキシアルカン酸が開示されている。米国特許第4,711,896号には脂質を低下させると云われているある種の α, ω -ジカルボン酸が開示されている。

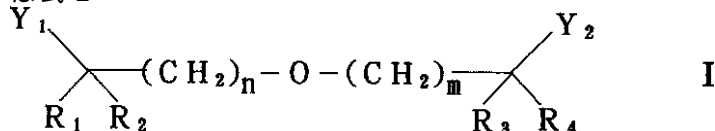
20

本発明の目的は、血漿Lp(a)を低下させるのに有効な一連のカルボキシ置換されたジアルキルエーテルを提供することである。さらに別の目的は、該化合物を含有する製剤および該化合物を使用する血管性疾患の治療方法を提供することである。

30

発明の要旨

本発明はカルボキシまたはテトラゾール置換されたジアルキルエーテルとしての特徴を有する新規化合物ならびにその塩およびエステルを提供する。さらに詳しく云えば、本発明は式 I



[式中、nおよびmは独立して2～9の整数であり、

40

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は独立して $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルであり、 R_1 と R_2 はそれらが結合している炭素と一緒にになり、そして R_3 と R_4 はそれらが結合している炭素と一緒になって3～6個の炭素を有する炭素環式環を完成することができ、

Y_1 および Y_2 は独立して COOH 、 CHO 、テトラゾールおよび COOR_5 { ここで R_5 は $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルまたは $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルである } であり、

そしてここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルの基はハロ、ヒドロキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシおよびフェニルから選択される1個または2個の基で置換されてもよい]で定義される化合物を提供する。

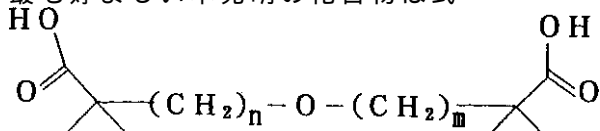
本発明の好ましい化合物は、nおよびmが同一の整数であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 がそれ

50

ぞれアルキルである前記式を有する。

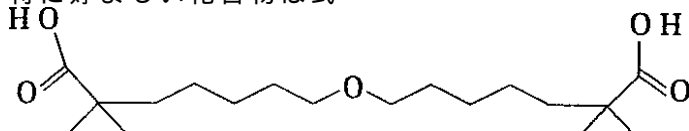
さらに好ましいのは式中、 Y_1 および Y_2 が独立してCOOHまたはCOOR₅(ここでR₅はアルキルである)である化合物である。

最も好ましい本発明の化合物は式



(式中、nおよびmはそれぞれ2、3、4または5から選択される整数、理想的には4または5である)を有する。

特に好ましい化合物は式



を有する。

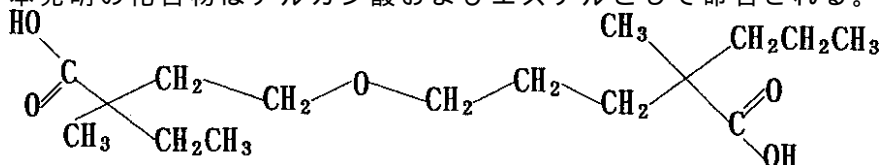
また、本発明の酸の医薬的に許容し得る塩も提供される。

本発明のさらに別の態様、は医薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤とともに式Iの化合物を含有する製剤である。

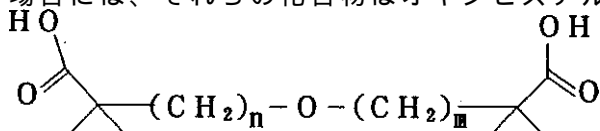
さらに本発明により末梢血管性疾患、冠状動脈性心臓疾患、卒中および再発狭窄症のような血管性疾患の治療方法も提供される。本発明はLP(a)、血漿トリグリセリド、超低密度リポタンパク質(VLDL)コレステロール、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールおよびアポリポタンパク質Bを低下させる方法を提供する。本発明はさらに、血漿高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール、アポリポタンパク質A-Iおよびアポリポタンパク質Eを高める方法を提供する。本発明はまた、式Iの化合物を投与することによりインスリン感受性を増加させて非インスリン依存性糖尿病を治療および予防する方法も提供する。

発明の詳述

本発明の化合物はアルカン酸およびエステルとして命名される。例えば式



で表される化合物はペンタン酸、具体的には2-メチル-2-n-プロピル-5-(3-メチル-3-ヒドロキシ-カルボニル)-ペントキシペンタン酸として命名される。前述のように、好ましい化合物は、式Iにおいてnおよびmが同一であり、R₁、R₂、R₃およびR₄が全て同一のアルキル基である化合物である。 Y_1 および Y_2 の両方がカルボキシ基である場合には、それらの化合物はオキシビスアルカン酸として命名される。例えば、式



(式中、nおよびmは両方とも4である)を有する好ましい化合物は6,6'-オキシビス(2,2-ジメチルヘキサン酸)と命名することができる。

式IにおいてR₁、R₂、R₃およびR₄は“(C₁~C₆)アルキル”を包含するものとして定義され、この用語はメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシルおよび2-メチルペンチルを意味する。このアルキル基はハロ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシおよびフェニルで置換されることが出来る。“ハロ”はクロロ、ブromoおよびヨードを意味する。“(C₁~C₆)アルコキシ”は酸素を介して結合した(C₁~C₆)アルキル基例えばエトキシ、イソプロポキシ、n-ヘキシルオキシ等である。代表的な置換アルキル基はクロロメ

チル、3 - ヒドロキシヘキシル、4 - フェニルブチル、2 - ヨードペンチル、イソプロポキシメチル等である。

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 はまた ($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび置換アルケニルならびに ($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよび置換アルキニルを包含することができる。代表的な基としては例えばビニル、2 - プロペニル、3 - クロロ - 4 - ヘキセニル、2 - フェニル - 3 - ペンテニル、エチニル、2 - メトキシエチニル、2 - ブロモエチニル、6 - フェニル - 3 - ヘキシニル等を挙げるができる。

R_1 と R_2 はそれらが結合している炭素と一緒に、炭素環式環例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびシクロペンチルを完成することができる。同様に、 R_3 と R_4 はそれらが結合している炭素と一緒に、($C_3 \sim C_6$) 炭素環式環例えばシクロプロピル、シクロヘキシル等を完成することができる。

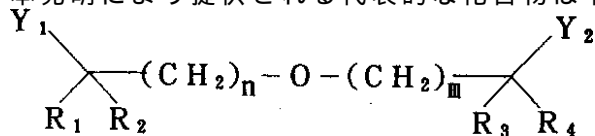
10

式 I における Y_1 および Y_2 は独立して基 $COOR_5$ (ここで R_5 はアルキル、アルケニルもしくはアルキニルまたは置換アルキル、アルケニルもしくはアルキニルである) を包含する。これらの基は R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 について前記で説明したとおりである。

少なくとも 1 個のカルボン酸基を有する本発明の化合物(すなわち Y_1 および Y_2 のうちの 1 つが $COOH$ である)は有機塩基または無機塩基との反応により医薬的に許容し得る塩を容易に形成する。塩の形成に通常用いる代表的な塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、アンモニア等を挙げるができる。

本発明により提供される代表的な化合物は下記のとおりである。

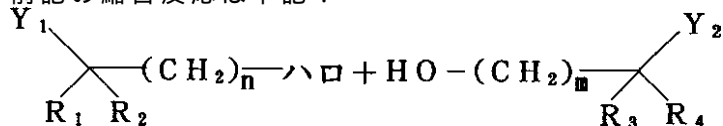
20



<u>n</u>	<u>m</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>Y₁</u>	<u>Y₂</u>	
2	3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH	COOH	
3	3	CH ₃	CH ₃	Et	Et	COOCH ₃	COOH	
2	4	Et	i-Pr	Et	Et	COOH	COOCH ₃	
3	4	3-クロロ プロピル	CH ₃	CH ₃	2-ヒドロキ シエチル	COOH	CHO	
4	4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH	COOH	10
4	4	Et	Et	Et	Et	COO ⁻ Na ⁺	COO ⁻ Na ⁺	
4	4	Et	CH ₃	<u>n</u> -Bu	<u>n</u> -Bu	COOH	COOCH ₃	
4	4	HOCH ₂	HOCH ₂	HOCH ₂	HOCH ₂	COOEt	COOEt	
4	4	nPr	nPr	nPr	nPr	テトラ ゾリル	CHO	
4	4					COOH	COOH	
4	4			CH ₃	CH ₃	CHO	CHO	20
4	4	フェニル チメル	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CHO	CHO	
4	5	CH ₃	CH ₃	Et	Et	COOH	CHO	
4	5	Et	iPr	iPr	Et	COOH	COOH	
2	5	n-ヘキ シル	n-ヘキ シル	n-ヘキ シル	n-ヘキ シル	COOH	COOH	
2	6	iBu	iBu	nPr	nPr	COO ⁻ K ⁺	COO ⁻ K ⁺	30
3	6	CH ₃	CH ₃	Et	Et	COOH	COOH	
3	7	HOCH ₂	ClCH ₂	BrCH ₂	ICH ₂	COOH	COOH	
4	7	n-ペン チル	n-ペン チル	CH ₃ OCH ₂ -	CH ₃ OCH ₂ -	COO ⁻ Et ₃ N ⁺	COOH	
4	8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CHO	COOH	
4	9	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COO n-ヘ キシル	COOEt	40
5	8	Et	Et	Et	Et	テトラ ゾリル	テトラ ゾリル	
9	9	Et	Et	ClCH ₂	フェニル メチル	COOH	COOH	

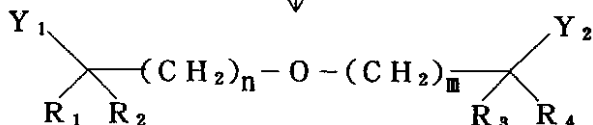
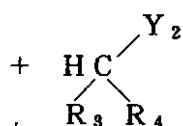
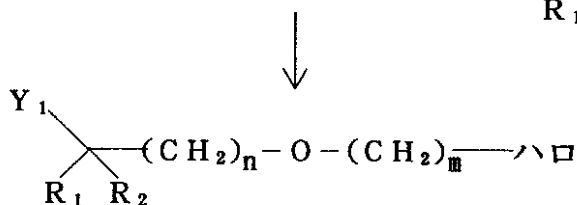
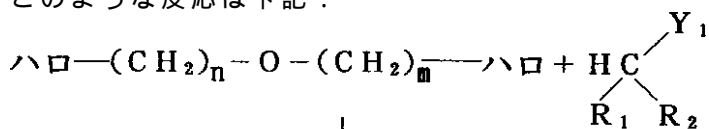
本発明の化合物は有機化学の分野でよく知られている方法を用いて製造される。典型的な合成では、カルボキシ置換アルキルハライドを塩基の存在下でカルボキシ置換アルカノールと反応させて縮合を行うことにより本発明化合物を得る。典型的にはカルボキシエステルを使用することにより、Y₁およびY₂の両方がCOOR₅である本発明化合物が得られる。所望により、簡単なケン化でそれらのエステル基の一方または双方は遊離酸に変換される。

前記の縮合反応は下記：



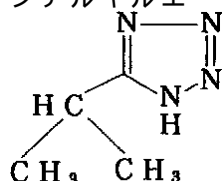
のように記述される。ここで、ハロはブロモ、クロロ、ヨード等である。 Y_1 および Y_2 が独立してテトラゾリルまたは CHO である場合にもこの反応は同じように十分行われるけれども、 Y_1 および Y_2 は COOR_5 であるのが好ましい。この反応は一般的には、最初にアルコールを、一般には非反応性有機溶媒例えばベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン等の中で、約等モル量の塩基例えば水素化ナトリウムまたは金属ナトリウムと反応させることにより実施される。これによりアルコールのオキシド形態が得られ、次いでこれは容易に等モル量のアルキルハライドと反応して本発明化合物になる。この反応は一般的には、約50～約120の高められた温度で実施すると約2～約10時間で実質的に完了する。本発明化合物は反応溶媒を例えば蒸発により簡単に除去することにより容易に単離される。生成物は必要により、常套の方法例えば酢酸エチル、ベンゼン、ヘキサン等のような溶媒からの結晶化、または例えばシリカゲルのような固形担体でのクロマトグラフィーにより精製することができる。

本発明化合物を製造するための別法は、ハロ置換されたジアルキルエーテルと α, α -ジ置換酢酸またはエステル、エタナールまたはメチルテトラゾールとの反応を必要とする。このような反応は下記：



のように記述される。

上記方法は R_1 および R_2 がそれぞれ R_3 および R_4 と同一であり、そして Y_1 および Y_2 が同一である本発明化合物を製造するのに使用するのが好ましい。このような場合、ハロ置換されたジアルキルエーテルを、2当量またはそれ以上の酢酸誘導体またはテトラゾール例えば



で表される化合物と反応させる。

この反応は一般的には、相互の溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等において、塩基例えば水素化ナトリウム、金属ナトリウム、ブチルリチウム等の存在下で実施される。この反応は一般的には、約0～約50の温度で実施すると約

2～約10時間で完了する。生成物の本発明化合物は反応溶媒を除去することにより容易に単離され、それ以上の精製は所望により、常套の方法例えばクロマトグラフィー、結晶化等により遂行することができる。

望ましくない副反応をを予防するために、ある種の反応性基を除去可能な有機基で保護することが時には望ましいこともある。例えばヒドロキシ基および遊離カルボキシ基は、実施する化学反応の中に入ることができないようにする基で誘導化し、次いでその基を所望により容易に除去して遊離のヒドロキシ基またはカルボキシ基を再生することができる。代表的なヒドロキシおよびカルボキシ保護基、およびそれらの結合方法およびその後の除去はGreene and Wirts著、“Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991に十分に論述されている。例えば、ヒドロキシ基はo-ベンジル基への変換により容易に保護され、次いでそれは所望の場合には水素化分解により容易に分裂される。カルボキシ基は一般的にはエステル例えばp-ニトロベンジルエステルまたは2,2,2-トリクロロエチルエステルに変換される。所望によりこのようなエステル基は容易に加水分解されて遊離カルボキシ基になる。

前述のように、本発明のカルボン酸は無機塩基または有機塩基との反応により容易に塩を形成する。好ましい塩としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のような塩基で製造される無機塩がある。代表的な有機塩基としては例えばトリエチルアミン、ピリジン、メチルアミン等がある。

以下に本発明化合物の合成を詳細な例によりさらに説明する。これらの実施例は単に説明のためであって、決して本発明を限定するものとして解釈すべきではない。

実施例 1

6,6'-オキシビス(2,2-ジメチルヘキサン酸)

ジイソプロピルアミン61g(600mmol)を含有する乾燥テトラヒドロフラン600mL中に溶解した水素化ナトリウム(鉱油中に分散した60%の28g、700mmol)の攪拌溶液にイソ酪酸52.9g(600mmol)を加えた。反応混合物を24℃で30分間攪拌し、次いで氷/アセトン浴中で0℃に冷却した。この冷却溶液にn-ブチルリチウム(600mmol)の2.1M溶液286mLを加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。この冷却した攪拌反応混合物に4,4'-ジクロロブチルエーテル59.7g(297mmol)を15分かけて滴加した。この混合物を24℃に加温し、48時間攪拌した。反応混合物を水600mLの添加により希釈した。水性層を分離し、ジエチルエーテル200mLで洗浄し、次いで6N塩酸約150mLで酸性化してpH5.0にした(コンゴレッド使用)。この酸水溶液を300mLずつのジエチルエーテルで3回抽出した。これらのエーテル抽出物を合

し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下での蒸発により除去して生成物を油状物として得た。この油状物を160℃、3mmHgで蒸留して6,6'-オキシビス(2,2-ジメチルヘキサン酸)66.7gを得た。mp 49～51℃。

元素分析値(C₁₆H₃₀O₅として)：

C 63.47；H 9.88

実測値：C 63.75；H 10.00

実施例 2～9

実施例1の一般的操作にしたがって、下記の化合物が製造された。

7,7'-オキシビス(2,2-ジメチルヘプタン酸)、

5,5'-オキシビス(2,2-ジメチルペンタン酸)、

4,4'-オキシビス(2,2-ジメチルブタン酸)、

8,8'-オキシビス(2,2-ジメチルオクタン酸)、

エチル2,2-ジメチル-5-(4-メチル-4-エトキシカルボニルペンチルオキシ)ペンタノエート、

エチル2,2-ジメチル-6-(5-メチル-5-エトキシカルボニルヘキシルオキシ)ヘキサノエート、

メチル2,2-ジメチル-8-(7-メチル-7-メトキシカルボニルオクチルオキシ)オクタノエート、および

7-(4-メチル-4-ヒドロキシカルボニルペンチルオキシ)-2,2-ジメチルヘプタン酸

。

前述のように、本発明のジアルキルエーテルは、トリグリセリド濃厚のリポタンパク質例えばLDLの血漿コレステロールレベルを低下させそしてHDLのコレステロールレベルを上昇させることができるために、冠動脈性心臓疾患、卒中、再発狭窄症等のような血管性疾患の治療および予防に有用である。該化合物は特にLp(a)を低下させるとともにHDL-コレステロールを高めるのに有効である。

Lp(a)を低下させそしてHDL-コレステロールを高めることができる式Iのジアルキルエーテル誘導体の能力は、当業者が常套的に使用するインビボ調査で測定した。ラットの動物調査は下記のプロトコルに従って遂行した。

雄性スプラグ・ダウレイ (Sprague-Dawley) ラット (100 ~ 200g) をチャールズリバー研究所 (Charles River Laboratories) から入手し、1つのケージ当たり3 ~ 6匹のラットを収容し、午前6時に明かりをつけて開始する12時間の明/暗サイクルの下で温度調整された部屋においてプリナ (Purina) 社製のラット食および水を自由に与えた。毎日午後6 ~ 9時の間にラットに0.2% Tween-20および1.5% カルボキシメチルセルロース (水中の) 賦形剤中に溶解または懸濁した試験化合物または賦形剤だけを経口胃管栄養法で投与した。全ての調査において、賦形剤の容量は体重の0.25%であり、ジェムフィブロジル (gemfibrozil) (100mg / kg / 日) を標準剤として使用した。試験化合物を100mg / kg / 日まで7 ~ 14日間投与した。絶食させてない状態のラットをエーテル吸入により安楽死させ、計量し、心臓から血液を抜き取り次いで肝重量測定のために肝管切除を施した。血液は血漿単離のためにEDTA含有バキュティナー (vacutainer) 管に移した。カニクイザルの血液を直接採って、血清および血漿の単離のためバキュティナー管に入れた。

雄性カニクイザル (macaca fascicularis) はチャールズリバー研究所 (Wilmington, MA) から入手し、個々に収容し、通常のサル食用のビスケット (Ralston Purina, St. Louis, MO) 20個および果物 (バナナ1本およびぶどう12) からなる1日当たりの食餌を与えた。これらのサルは基本的な霊長類動物用拘束器 (Primate Products, Woodside, CA) で予め訓練し、そしてまた血液試料を得るための血管導入の出入り口 (Norfolk Medical Products, Skokie, IL) を具備した。実施例1の化合物の作用効果は投与量を増加させる方法で調べた。3週間以内にわたり、予備調査用の基礎血液試料3個を椅子に拘束したサルの前記血管部分から得た。実施例1に関する調査では、各サルを椅子に拘束し、午前5 ~ 7時の間に0.2% Tween-20および1.5% カルボキシメチルセルロース賦形剤中に懸濁した実施例1の化合物3mg / kg (1週目)、10mg / kg (2週目) および30mg / kg (3週目) を胃管栄養法で毎日経口投与した。調査期間中、絶食させた動物から投与後24時間目に週1回各血液を採取した。絶食させたサルからさらに別の血液試料を実施例1による処置の停止後1週間目に得た。食物の消費および観察した行動は調査中正常であった。

サルの血漿試料を氷上に保持し、適量を多数のマイクロフュージ管に入れ、直ちに凍結し次いで-70℃に貯蔵した。血清試料は4℃に貯蔵し、次いで後記のように特異的血清酵素またはアルブミンについて分析を行った。

試料分析

トリグリセリドは商業的に入手し得るキット (Triglyceride G, Wako Pure Chemical Industries, Ltd; 大阪、日本) を用いて測定した。全血漿コレステロールはAllain, et al., *Clin. Chem.*, 20:470-474 (1974) に記載のように酵素的に測定した。血漿の全コレステロールリポタンパク質プロファイルはRainin HPLCでのSuperose 6 高性能ゲルクロマトグラフィー (HPGC) によるオンラインポスト-カラム分析により測定した (Kieft, et al., *J. Lipid Res.*, 32:859-866 (1991) 参照)。リポタンパク質コレステロールは全コレステロール測定値およびHPGCにより測定されたコレステロールの面積分布%により測定した。

全血漿中のアポリポタンパク質A-IおよびEは、ラットアポA-Iに対してウサギで産生した抗体およびラットアポEに対してヤギで産生した抗体 (Dr Patrick Tso, LSU Medical Center, Shreveport, LAから入手) を用いて、Laurell et al., *Methods Enzymol.*, 73:339-369 (1981) に記載の方法によるロケット免疫電気泳動により定量した。血漿試料を4 M 尿素

、1% Triton X-100、12mMトリシン(Tricine)、40mMトリス(Tris)、0.6mM乳酸カルシウム、0.01%アジ化ナトリウム、pH8.2中で希釈し、52℃で60分間インキュベートし、その後免疫電気泳動を実施した。ラット血漿を適当に希釈して、アポリポタンパク質をその分析の線形範囲内で測定した。免疫電気泳動は1%アガロース、24mMトリシン中の2%ポリエチレングリコール6000、80mMトリスおよび1.2mM乳酸カルシウム中にラットアポA-Iに対するウサギの抗血清4%またはラットアポEに対するヤギの抗血清2%のいずれかを通常含有するゲルボンド(GelBond)フィルム(Cat 53748, FMC Bioproducts, Rockland, ME)で実施した。ロケットの高さはアミドブラックで染色したゲルで測定した。データ分析については、対照群の各動物からの血漿中のアポリポタンパク質を任意に100に設定した。

ラットアポBはRifai, et al., Clin. Chem., 32:957-961(1986)に記載の僅かな変形を伴って、すなわちラットアポBと交差反応するヒツジで産生するマウスアポBに対する抗体を用いる免疫比濁法によりマイクロタイタープレート中で評価した。実験動物からの各血漿試料(5、10、20および30μL)またはプールしたラット血漿標準(0~50μL)を全容量200μLのリン酸塩緩衝塩中で2M尿素、抗マウスアポBに対するの10%ヒツジ血清、1.6%ポリエチレングリコール8000(最終濃度)と合一した。濁度(OD=340nm)は最初と、Titertek Multiscan MCC/340MK II(Flow Laboratories)の96-ウェル吸光分光光度計を用いて室温で一晩かけてインキュベーションした後に測定した。ラット血漿の適当な希釈液(通常は10μL)を用いてアポBをその分析の線形範囲内で測定した。データ分析では、薬物処理した動物の血漿中のアポBレベルを、各実験で任意に100に設定した対照群で得られたレベルと比較した。

各サルのLp(a)レベルは、ヒトLp(a)の検出のために開発された商業的に入手し得るLp(a)ELISAキット(Apo-Tek Lp(a)Elisa Test System, Organon Teknika, Biotechnology Research Institute)を用いて評価した。Lp(a)は、抗アポ(a)(コーティングしたマイクロタイタープレート)により捕捉されたアポ(a)を、可溶性の酵素的に結合された抗体による、アポ(a)のアポBとの会合により測定するサンドイッチ法により定量した。ヒト血漿およびカニクイザル血漿に関して得られる標準曲線は平衡であった。これはこのアッセイを使用してカニクイザルLp(a)を定量できることを示唆している。全てのカニクイザルの血漿に関するLp(a)測定値は、たった1回だけ解凍した各試料について3重に行った単一アッセイで測定した。

食餌を与えたラットにおいて、種々の脂質因子に影響するその可能性についてジェムフィプロジルを実施例1の化合物と比較した。これらのデータはいくつかの個別の1週間の調査およびたった1つの2週間の調査(N=8ラット/群)からのプールしたデータを示した。各調査データを、賦形剤処置のラットで各調査から得られた値に照らして正常化した。ジェムフィプロジル(100mg/kg/日)は血漿アポA-Iに全く作用を及ぼさなかったが、実施例1の化合物の比較的高い投与量では大部分それを増加させた。アポEはジェムフィプロジルの場合には僅かだけ高められたが、実施例1の場合には投与量に依存して顕著に高められた。これらのデータは大部分1週間の調査に重点が置かれており(1週間、N=30; 2週間、N=8)、従って2週間でのジェムフィプロジルに関して観察した血漿アポEの著しい高さを反映してはいない。ジェムフィプロジルと実施例1の化合物の両者は有意にアポBを減少させた。これらアポリポタンパク質の変化はまた、アポE対アポBの比率またはアポA-I対アポBの比率としても評価することができる。全コレステロール、リポタンパク質コレステロールおよびトリグリセリドを包含する血漿脂質因子はまた、実施例1の化合物により好ましい影響を受ける(図2)。全血漿コレステロールはジェムフィプロジル100mg/kgにより僅かに減少したが、投与量依存の方法で実施例1の化合物により高められた。この作用効果は主としてHDL-コレステロールの高さに反映された。ジェムフィプロジルと実施例1の化合物の両者はVLDL-およびLDL-コレステロールを減少させた。これらの作用効果はHDL-コレステロール対VLDL-およびLDL-コレステロールの比率として評価することができる。それによればジェムフィプロジル100mgはこの比率を実施例1の10mgの比率と同じ水準(1~2倍)に高めたが、一方実施例1のより高いレベル(30~100mg)はこの比率を増加させ、試験した最高濃度で8~9倍の高さに達した。ジェムフィプロジルと

実施例 1 の化合物の両者は血漿トリグリセリドを減少させた。

高性能ゲルクロマトグラフィー (HPGC) を使用して、ラットのリポタンパク質コレステロールプロフィール (図 3) として実施例 1 の化合物で処置したカニクイザルのリポタンパク質コレステロールプロフィール (図 4) を特性化した。図 3 は賦形剤だけ、ジェムフィブロジル 10 mg / kg / 日、または実施例 1 の化合物 1、3、10、30 または 100 mg / kg / 日で 2 週間処置したラット (8 / 群) からのリポタンパク質コレステロールプロフィールである。各プロフィールはたった 1 匹のラットからのものである。全てのプロフィールは同じ目盛りで描かれており、対照群の第 1 ラットのプロフィール (黒ずんだプロフィール) は比較のために各処置群の前に重ねて示されている。100 mg / kg / 日でのジェムフィブロジルのプロフィールは、3 ~ 10 mg / kg / 日での実施例 1 のものと同様である。実施例 1 の各処置投与量ではリポタンパク質コレステロールに及ぼす作用効果はさらに際立っており、VLDL-および LDL-コレステロールの減少および HDL-コレステロールの増加を達成している。

また HPGC を使用して、実施例 1 の化合物での処置前、処置中および処置後の 3 匹の雄性カニクイザルにおけるリポタンパク質コレステロールプロフィールを特性化した。各動物を LDL-コレステロール対 HDL-コレステロールの比率が高いか、平均であるかまたは低いのかのいずれかを有する動物を得るために予め選択した。各サルからの上記 3 種の基礎プロフィールは本質的に同一でありそしてそれ故にプールし、平均化して代表の基礎プロフィールを作成した。実施例 1 の化合物 3 mg / kg / 日での 1 週間処置はリポタンパク質コレステロールプロフィールに影響を及ぼさなかった。しかし、実施例 1 の化合物 10 mg / kg / 日での第 2 週間の処置および 30 mg / kg / 日での第 3 週間の処置は VLDL-、LDL-および HDL-コレステロールを累進的に減少させたが、それらのコレステロールは 1 週間の洗浄期間後に 3 匹のサルのうち 2 匹では対照群レベルに戻り始めた。

霊長類において Lp(a)-コレステロールは LDL ピークの上昇するショルダー部分に寄与している。処置の進行につれて LDL ピークはより対称的になったが、それはおそらく Lp(a) の減少を反映していると思われる。すなわち、Lp(a) は ELISA により直接測定された (図 5)。直接的 Lp(a) 定量化は Lp(a) レベルの投与量依存減少を示し、3 匹のサルの各基礎レベルとは無関係に実施例 1 の化合物 30 mg / kg の投与量で 62%、83% および 89% 減少 ($78 \pm 8\%$ 平均) を達成した (図 5)。1 週間の洗浄期間後に Lp(a) は予備治療に近づくかまたはそれを越えた。

実施例 1 の化合物での処置中 HDL が顕著に高められているラットとは違って、カニクイザルではその化合物が HDL-コレステロールの減少をもたらした。カニクイザルでの HDL の減少は、この種におけるコレステリルエステル転移タンパク質 (CETP) の高レベルを反映している。ラット血漿は CETP 活性をほとんどまたは全く有していない。従って、高い CETP レベルが HDL-コレステロールの LDL および LDL プレカーサへの転移速度を速め、その結果減少した HDL-コレステロールレベルをもたらす。ウサキおよび種々の霊長類の CETP 活性レベルの分析ではカニクイザルの血漿 CETP レベルがヒトの場合よりも顕著に高い (10 ~ 12 倍) ということが証明されている (図 6)。すなわち、ヒト治療についての本発明化合物の予想結果は VLDL-、LDL-および Lp(a)-コレステロールの低下および HDL-コレステロールの増加を包含している。

図 1 ~ 6 は本発明化合物の生物学的評価の結果を示している。結果は実施例 1 の好ましい化合物について記載されている。図 1 は実施例 1 の好ましい化合物の構造を示しており、それを “PD 72953” として取り扱っている。その用語は実施例 1 の化合物を意味するのにいくつかの図中で使用されている。標準剤はジェムフィブロジルであり、図中、“CI-719” として示されていることもある。

図 2 は食餌を与えたラットに投与した場合の実施例 1 の化合物の効果を示している。雄性スプラグーダウレイラットにカルボキシメチルセルロース / Tween 賦形剤、ジェムフィブロジル、または実施例 1 の化合物を示された濃度で午前 6 ~ 9 時の間に 7 日間毎日経口投与した。1 つの実験において対照群では 8 匹のラット、ジェムフィブロジル群では 8 匹のラットそして 1、3、10、30 および 100 mg / kg / 日で投与する実施例 1 の化合物群では各々 8 匹のラットを 14 日間処置した。動物に食物と水を自由に与え、最後の投与の約 12 時間

10

20

30

40

50

後にエーテル吸入により死なせた。全てのコレステロールおよびトリグリセリドを酵素的に測定した。リポタンパク質プロファイルは定量高性能ゲルクロマトグラフィー (HPGC) により測定した。HPGCピーク (例えば図3参照) 面積および全血漿コレステロールデータを使用してリポタンパク質フラクション中のコレステロールを測定した。アポリポタンパク質A-IおよびEは免疫電気泳動により測定した。アポリポタンパク質Bは免疫比濁法により測定した。14日の実験において肝カルニチンアシルトランスフェラーゼ活性はペルオキシソームの酵素活性の表示として測定した。この方法はKrause, et al., *Pharmacol. Res.*, 29: 345-357(1994)に記載されている。これらのデータは実施例1の化合物が投与量依存的にこの活性を増加させ、100mg/kg/日の投与量でのジェムフィプロジルで見られるのと同様の活性化を有することを示している。データは9個の別個の実験から対照群に関して測定した各値についての平均±SEMを示している。

10

ラットは図2で前述したように処置した。血漿をHPGCにかけてリポタンパク質間のコレステロール分布を測定した。8匹のラットからなる各群からの全てのプロファイルは1つの群の中および各群の間で同じ目盛りで描いた。対照群の第1ラットの基準プロファイルは8匹のラットの各処置群に重ねて記載してある。

HPGCを使用して、実施例1の化合物による処置前、処置中および1週間の洗浄後における3種のカニクイザル(サル90-98, 90-122, 90-182)血漿10μL中のリポタンパク質コレステロールプロファイルを分析した。週毎に上昇する投与量での処置期間中、示された投与量の実施例1の化合物をカルボキシメチルセルロース/Tween賦形剤中に入れて、経口胃管栄養法により絶食状態で午前5~6時の間に毎日投与した。血液は投与前で絶食状態において、示された日付に採取した。各動物にサル用の通常食餌のビスケット20個、ブドウ12個およびバナナ1本を毎日与えた。各サル当たりの3種の基礎試料のプロファイルは本質的に同一であり、従って各サル当たりのこれら3種のプロファイルを平均化して代表プロファイルを得た。治療の進行とともにLp(a)の減少を示唆しつつ、LDLピークは減少し、より対称的になることが注目されよう。

20

Lp(a)は商業的に入手し得るELISAキットで測定した。各採血からの血漿試料を小容量(100μL)に分け、-70℃で凍結した。全ての血漿試料についてのLp(a)は同じアッセイで測定した。図5に示されたデータは、図4に記載の3種のサルの絶対的(頂上部パネル)Lp(a)レベルおよび基礎(底部パネル)に対する相対的Lp(a)レベルを示している。

図6に示されているコレステリルエステル転移タンパク質(CETP)活性は種々の霊長類、食餌を与えたおよびコレステロールを与えたウサギで測定した。CETP活性は全血漿中でBisgaard, et al., *Lipid Res.*, 34:1625-1634(1993)に記載の方法により、ミクロエマルジョン中に含有された蛍光性合成コレステリルエステル同族体の転移速度を測定することにより測定した。

30

本発明の他の化合物に対する実施例1の化合物の相対的有効性を比較するために、1週間の実験を食餌供給したラットで実施した。雄性スプラグ・ダウレイラットにカルボキシメチルセルロース/Tween賦形剤または図7に示した本発明化合物(構造については図のチャート参照)を30mg/kg/日で午前6~9時の間に7日間経口投与した。動物に食物と水を自由に与え、最後の投与の約12時間後にエーテル吸入により死なせた。血漿トリグリセリド、血漿中の全コレステロールおよびリポタンパク質間のコレステロール分布、ならびにアポリポタンパク質を前述のようにして測定した。

40

図7は前記試験の結果を示している。この図は実施例1の好ましい化合物が血漿トリグリセリドおよびVLDL-コレステロールを非常に低下させ、HDL-コレステロールを高めるということを示している。

本発明のジアルキルエーテルはまたインスリン感受性を増加させることも分かった。そしてそのまま糖尿病動物のグルコース利用を増加させ、糖尿病特に非インスリン依存性糖尿病を治療するのに有用である。本発明化合物は、特にインスリンに反応性である、すなわち、糖吸収がインスリンにより急性に15~20倍活性化される3T3-L1脂肪細胞を用いる標準アッセイで評価した。このアッセイに用いた方法はFrost, et al., *J. Biol. Chem.*, 260:2646-2652(1985)に詳記されている。

50

具体的には、3T3-L1繊維芽細胞はアメリカタイプ培養菌収集機関(ATCC, Rockville, MD)から入手した。細胞を増殖させて集合体にし、分化して脂肪細胞にした。0日目に集合細胞を10%胎児ウシ血清(FBS)含有のダルベコの変形イーグル培地(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(DMEM)中の167nmインスリン、0.25μMデキサメタゾンおよび0.5mMメチルイソブチルメチルキサンチンで処理した。2日後にその培地を167nmインスリンおよび10%FBSを含有するDMEMに変えた。次いでその培地を10%DMEMに変え、そして収穫まで1日おきに変えた。ジメチルスルホキシド中に溶解した実験化合物を0日目に培地に入れ、培地をそれぞれ変えながら補給した。分化は細胞中の脂肪飛沫の蓄積を視覚化することにより評価した。グルコース輸送はSandouk, et al., *Endocrinology*, 133:352-359(1993)に記載の方法に従って9日目に、分化した細胞中における $[^{14}\text{C}]$ デオキシグルコースの混入を定

10

量化することにより測定した。
図8は本発明の代表化合物の細胞評価の結果を示している。グルコース輸送はこれらの培養した脂肪細胞中のグルコース輸送体Glut 1の表示を示す基準レベルで評価した。動物およびヒトでグルコース利用を増加させる剤として臨床的に開発された化合物であるトログリタゾン(米国特許第4,572,912号の実施例2に詳記されている)は標準化合物として包含されており、これらの細胞中5μMでグルコース輸送の70%増加をもたらした。トログリタゾンのこの活性はそのインスリン感受性作用を予言している。試験した本発明化合物のうち、実施例1および2の両方の試験化合物はグルコース輸送活性を顕著に増加させた。実施例2の化合物は2倍の刺激を与えた。本発明化合物は100μMで評価した。

前記データから分かるように、本発明のジアルキルエーテルはLp(a)、トリグリセリド、アポリタンパク質B、VLDL-コレステロールおよびLDL-コレステロールを低下させるのに有効である。また該化合物はアポリタンパク質A-I、アポリタンパク質E、HDL-コレステロール、およびHDL/(VLDL+LDL)の比率を高める。そのままで、これらの化合物は血管性疾患および非インスリン依存性糖尿病を治療しそして予防するのに有用である。本発明のさらに別の態様は、治療を必要とする哺乳動物に有効量の式Iの化合物を投与することからなる血管性疾患および糖尿病の治療および予防の方法である。“有効量”とは哺乳動物の血管性疾患または糖尿病を治療および予防するのに必要とされる用量である。該化合物は典型的には約50~約5000mg/日、より一般的には約50~約2000mg/日で投与される。普通使用する用量範囲は1日に1~4回で約50~約300mgである。これらの同じ用量レベルは血管性疾患の治療および予防のため、ならびに具体的にはLp(a)の血漿レベルを低下させ血漿HDL-コレステロールを高めるために、そして糖尿病の治療および予防のために用いられる。

20

30

本発明のさらに別の態様は、式Iの化合物を医薬的に許容し得る賦形剤、担体または希釈剤とともに含有する製剤である。該化合物は好都合の経口または非経口投与用に処方することができる。経口デリバリーがより好ましい。経口製剤に使用する典型的な製薬担体および賦形剤としては、ラクトース；スクロース；デンプン例えばコーンスターチおよび馬鈴薯デンプン；セルロース誘導体例えばメチルおよびエチルセルロース；ゼラチン；タルク；油例えば植物油、ヒマシ油、綿実油；およびグリコール例えばポリエチレングリコールがある。経口製剤は典型的には錠剤、カプセル剤、乳剤、溶液等の形態である。また、例えば重合体状マトリックスまたは浸透圧ポンプ等を使用する制御された徐放製剤を用いることができる。典型的な製剤は、賦形剤または担体とともに投与する約5~約95重量%のジアルキルエーテルを含有する。香味剤例えばチェリーフレーバおよびオレンジフレーバを混入させることができる。

40

非経口投与の場合には、好都合な筋肉内および静脈内デリバリーのために該化合物を希釈剤例えば等張性塩水、5%グルコース水溶液等を用いて処方することができる。該化合物はまたワックスおよびゲルを用いて坐薬の形態に処方することもできる。該化合物はまた経皮デリバリーに十分適しており、浸透剤等を用いてパッチの形態に処方することもできる。以下に、本発明で得られる代表的な製剤を実施例によりさらに説明する。

実施例 10

成 分	量
2,2-ジメチル-6-(3-メチル-3-ヒドロキシ-1-カルボニルブチルオキシ)ヘキサン酸	1000 g
ラクトース	960 g
ステアリン酸マグネシウム	40 g

各成分をブレンドして均一にし、#4ハードゼラチンカプセル中に充填する。各カプセルはブレンドした混合物200mgで充填し、活性ジアルキルエーテル100mgを含有する。カプセルを毎日1～3回の割合で成人に投与すると血漿Lp(a)を低下させる。

10

実施例 11

成 分	量
2,2-ジメチル-6-(6-メチル-6-エトキシ-カルボニルヘブチルオキシ)ヘキサン酸	3000 g
ラクトース	750 g
コーンスターチ	300 g
ゼラチン	120 g
水	1000cc
ステアリン酸マグネシウム	20 g

20

ジアルキルエーテル、ラクトースおよびコーンスターチ150gを水中のゼラチン溶液とともにブレンドする。湿った顆粒を篩にかけ、乾燥し次いで再び篩にかける。乾燥した顆粒をステアリン酸マグネシウムおよび残りのコーンスターチとともにブレンドし、その混合物を15/32インチの標準凹穴あけ器を用いて698mg錠剤に圧縮成形する。各錠剤はジアルキルエーテル500mgを含有する。

30

実施例 12

成 分	量	
6,6'-オキシビス(2,2-ジメチルヘキサン酸)	4.0 g	
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	0.1cc	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.3 g	
複合体マグネシウムアルミニウムシリケート	0.5 g	
砂 糖	10.0 g	10
グリセリン	2cc	
安息香酸ナトリウム	0.5 g	
クエン酸ナトリウム	0.2 g	
認可された赤色色素	1mg	
チェリーフレーバ	0.02cc	20
蒸留水で	100ccまで	

ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートは例えばポリソルベート60またはTween 60のような製品である。複合体マグネシウムアルミニウムシリケートはゲル形成剤である。Veegum H.V.のような製品を使用することができる。この物質は蒸留水10cc中で一晩かけて水和させる。

ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、合成のチェリーフレーバ、蒸留水30ccおよびジアルキルエーテルから混合物を調製し、ホモゲナイザーに通過させた。激しく攪拌しながら砂糖、グリセリン、クエン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースを加え、次いで水和された複合体マグネシウムアルミニウムシリケートおよび水2cc中に溶解した赤色色素の溶液を加える。得られた懸濁液をホモゲナイズし、クエン酸でpH5.0に調整し、次いで蒸留水で希釈して最終用量100ccにする。この懸濁液の55cc経口投与量単位はジアルキルエーテル200mgを含有する。所望により、赤色色素および人工チェリーフレーバは省くこともできるし、または他の接着剤および香味剤により置き換えることもできる。

本発明の好ましい態様は非インスリン依存性糖尿病およびそれに先立つ状態を予防しかつ治療するのにジアルキルエーテルを使用することである。

非インスリン依存性糖尿病(NIDDM)またはII型糖尿病と云われるものは、適当に産生されるインスリンが使用されるが、末梢組織のグルコースのインスリン仲介による利用および代謝に欠陥が存在する成人に主として起こる糖尿病の形態である。明白なNIDDMは3つの主要な代謝異常すなわちインスリン仲介のグルコース処分に対する抵抗、栄養刺激によるインスリン分泌の欠陥、および肝臓によるグルコースの過剰産生を有する点に特徴を有する。

実際にNIDDMを発症する人々は、彼らのB細胞が結果として、インスリン抵抗を補うのに十分なインスリン分泌を維持することができないがために発症するようである。B細胞機能不全の原因である機序は今までに確認されていないが、末梢のインスリン抵抗によるB細胞におかれた慢性の要求および/またはB細胞機能を損なう高血糖の作用に関連しているかもしれない。B細胞機能不全はまた“糖尿病前”の各個人の独立した生来の欠陥として起こることもあり得る。

NIDDMはある種の危険状態の集団から発症することが多い。そのような集団の1つは多嚢

卵巣症候群(PCOS)を有する人である。PCOSは生殖年齢の女性に最も一般的な内分泌疾患である。この症候群は、アンドロゲン過剰および排卵過小または無排卵をもたらすゴナドトロピン分泌異常の特徴を有する。

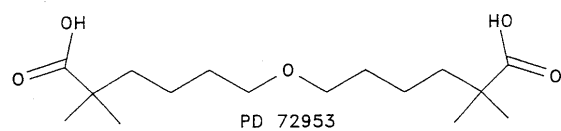
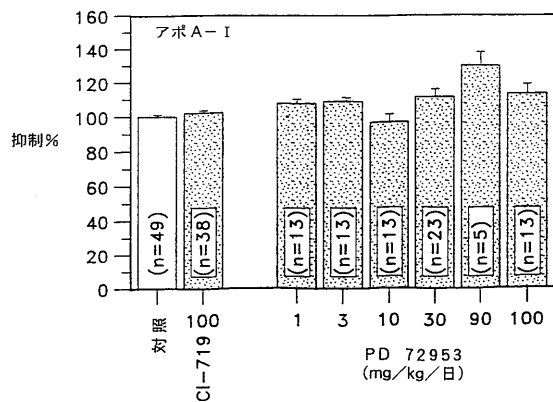
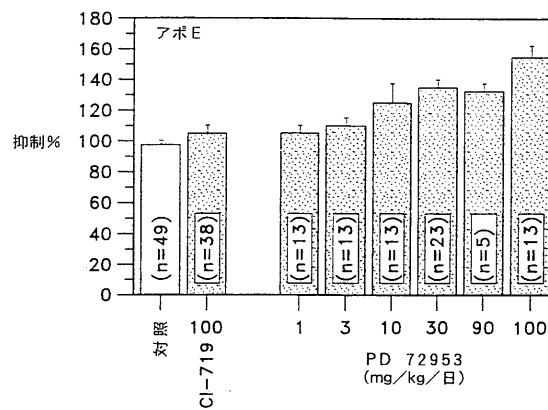
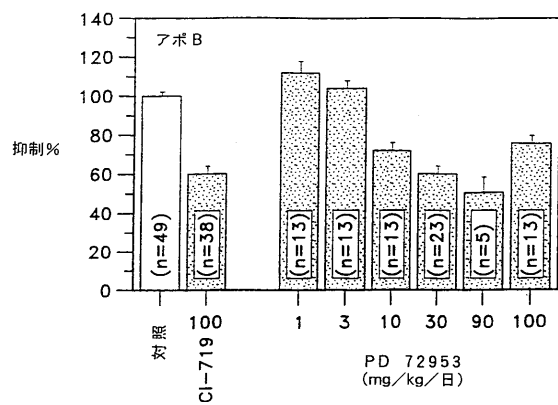
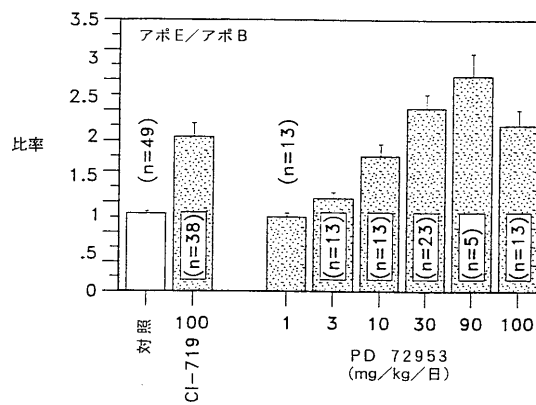
PCOSは、実質的なインスリン過剰症を生ずる根深いインスリン抵抗に関連している。それらのインスリン抵抗の結果として、PCOSの女性はNIDDMを発症する危険が増加している。PCOSの女性に普通見られる粗毛症、ざそう(アクネ)および脱毛症はアンドロゲン過剰の臨床的発現である。月経障害および不妊症はゴナドトロピン分泌異常に関連する卵巣機能不全の結果である。アンドロゲン過剰はまた、恐らくはアンドロゲンのエストロゲンへの最終的な変換により、PCOSでのゴナドトロピン放出を中断させるのに重要な役割を果たす。

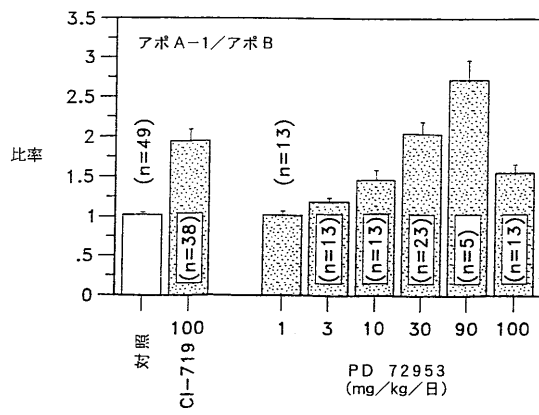
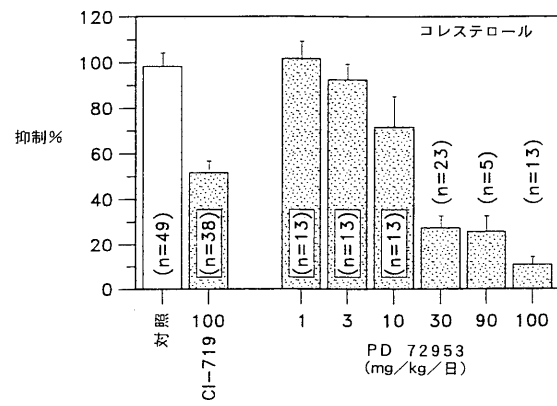
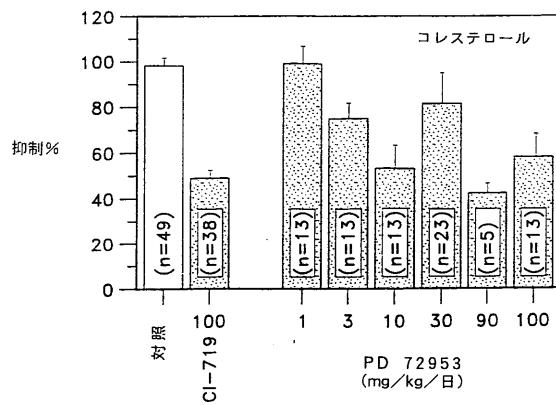
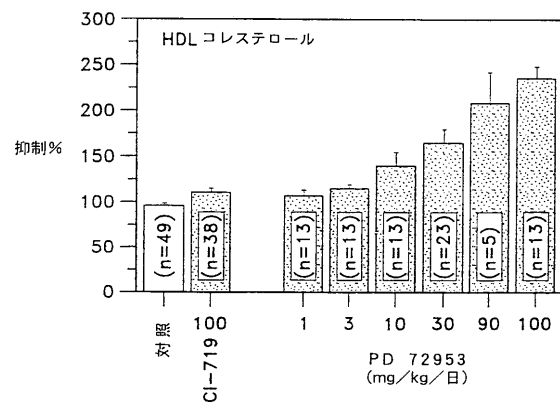
NIDDMはまた妊娠期の糖尿病(GDM)を有するという危険状態にある人の集団からも発症する。妊娠は通常インスリン仲介によるグルコース処分への累進的抵抗に関連している。実際、妊娠後期ではほぼ全ての他の生理学的状態中よりもインスリン感受性は低い。インスリン抵抗は例えば胎盤のラクタゲン、プロゲステロンおよびコルチソルのような循環性ホルモンの作用により大部分仲介されると考えられる。それらホルモンの全ては妊娠中高められている。インスリン抵抗に拘わらず、グルコースに対する膵臓B細胞の反応応答性は、通常妊娠後期に、循環するグルコース量へのインスリン抵抗の作用を最小にするのに働くもののほぼ3倍増加される。すなわち、妊娠はB細胞がインスリン抵抗を補うことができる能力の主要な“ストレス試験”を提供する。

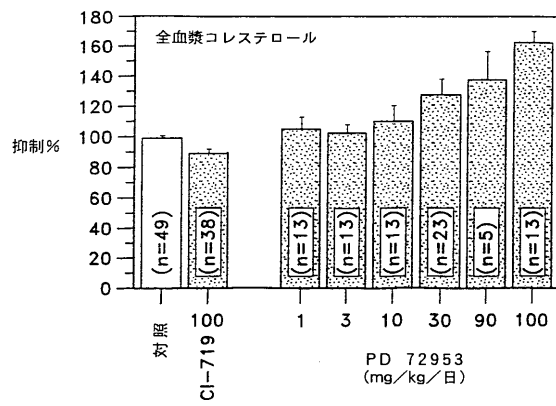
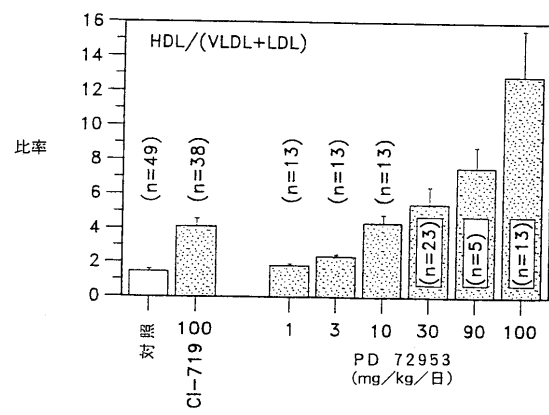
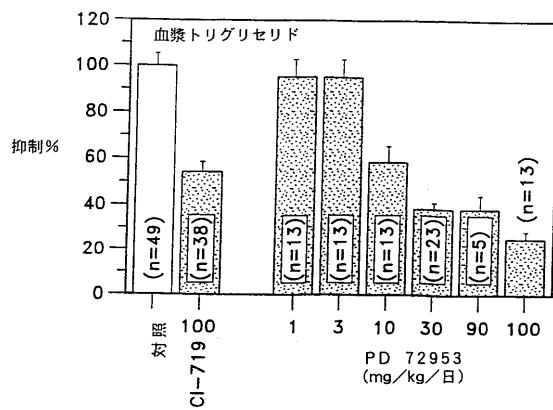
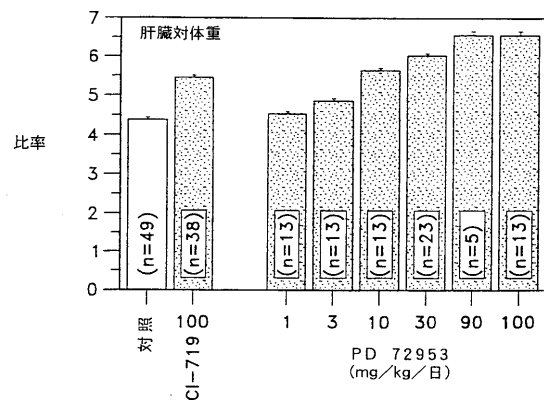
NIDDM発症の危険があると考えられる他の集団は症候群Xの人々；合併型インスリン過剰症の人々；インスリン過剰症および外因性インスリンにตอบสนองすることができないことを特徴とするインスリン抵抗を有する人々；および異常インスリンおよび/または過剰の循環性グルココルチコイド、生長ホルモン、カテコールアミン、グルカゴン、パラチロイドホルモンおよび他のインスリン抵抗性状態に関連するグルコース疾患の証拠のある人々である。

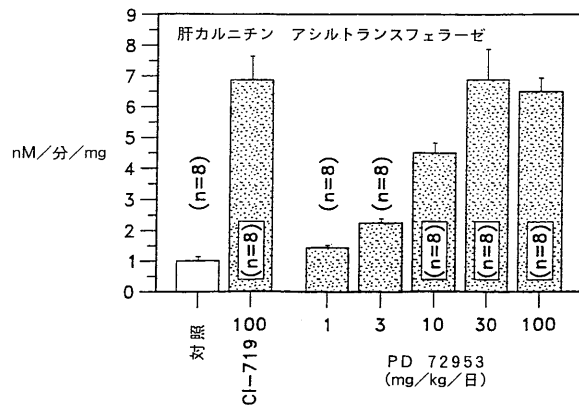
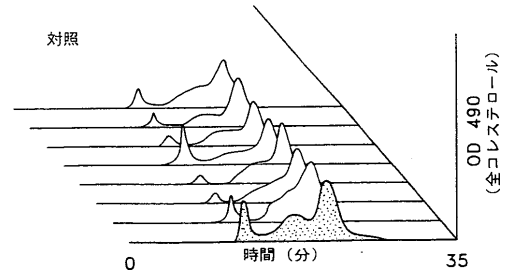
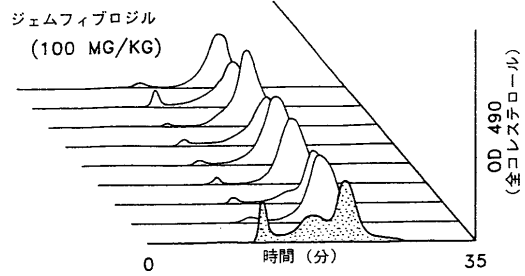
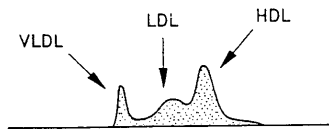
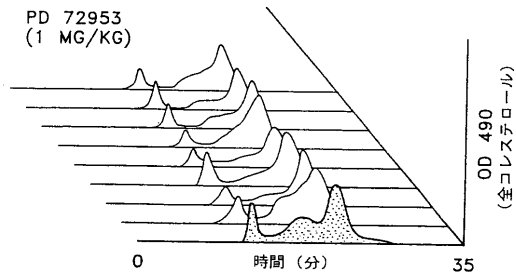
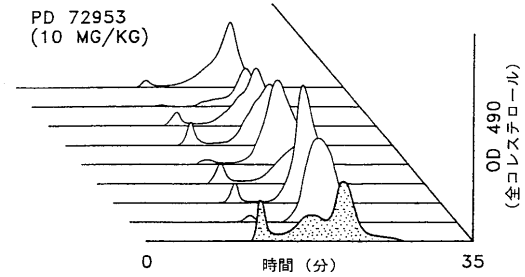
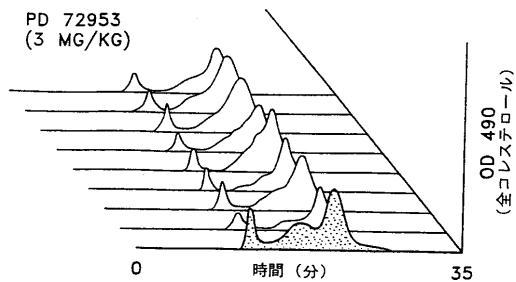
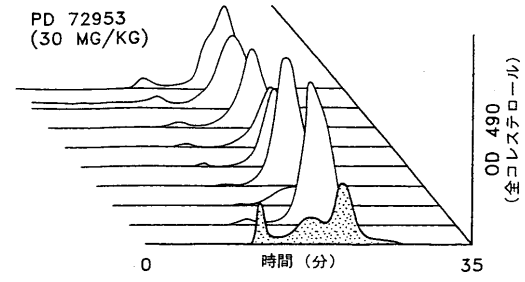
NIDDMの治療に失敗すると、心臓血管性疾患で死亡するかまたは他の糖尿病合併症例えば網膜症、腎臓病および末梢神経症になる。長年にわたりNIDDMの治療は食事療法と運動の組み合わせで血糖を低下させるのを目的としたプログラムからなった。別法として、NIDDMの治療は経口血糖降下剤例えば単独のまたはインスリン注射との組み合わせでのスルホニル尿素からなった。

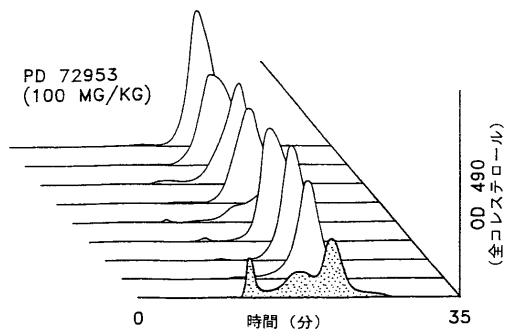
とにかく、必要なことは、NIDDMの発症を防止するかまたは遅延させ、それにより症状を軽減し、命の質を向上させ、急性および長期の合併症を予防し、死亡率を減少させ、そしてNIDDMの危険状態にある集団の随伴疾患を治療するために、危険状態の集団例えばPCOSおよびGDMの人々を治療する方法である。ここに教示されたように、NIDDMを予防するかまたはその発症を遅延させるためにPCOSおよびGDMのような危険状態にある集団を治療するために前記の開示された化合物を使用する方法は、これらの目的を適える。

【図 1】
FIG-1【図 2 A】
FIG-2A【図 2 B】
FIG-2B【図 2 C】
FIG-2C【図 2 D】
FIG-2D

【図 2 E】
FIG-2E【図 2 F】
FIG-2F【図 2 G】
FIG-2G【図 2 H】
FIG-2H

【図 2 I】
FIG-2I【図 2 J】
FIG-2J【図 2 K】
FIG-2K【図 2 L】
FIG-2L

【図 2 M】
FIG-2M【図 3 A】
FIG-3A【図 3 B】
FIG-3B【図 3】
FIG-3【図 3 C】
FIG-3C【図 3 E】
FIG-3E【図 3 D】
FIG-3D【図 3 F】
FIG-3F

【図 3 G】
FIG-3G

【図 4】

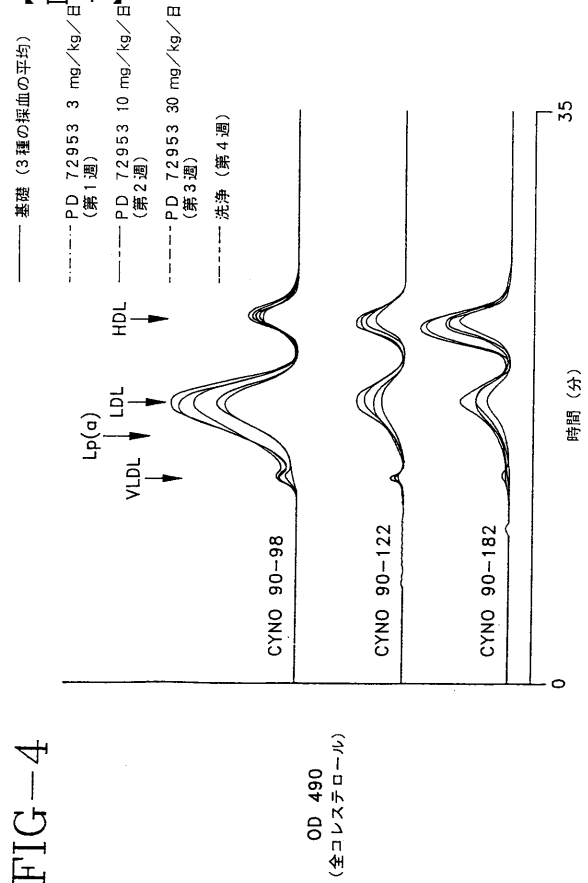
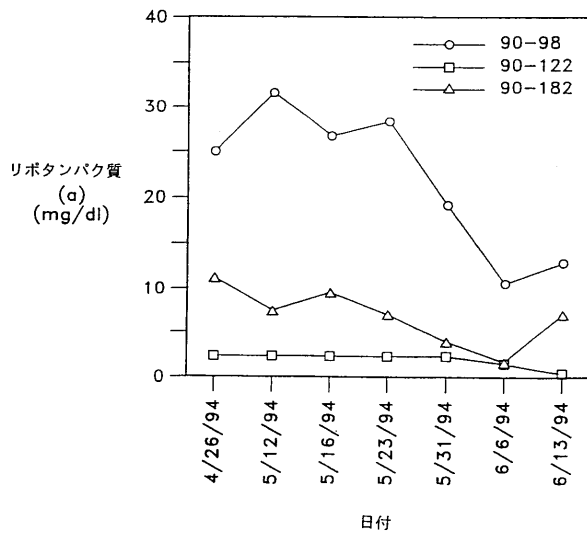
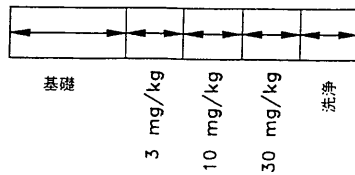
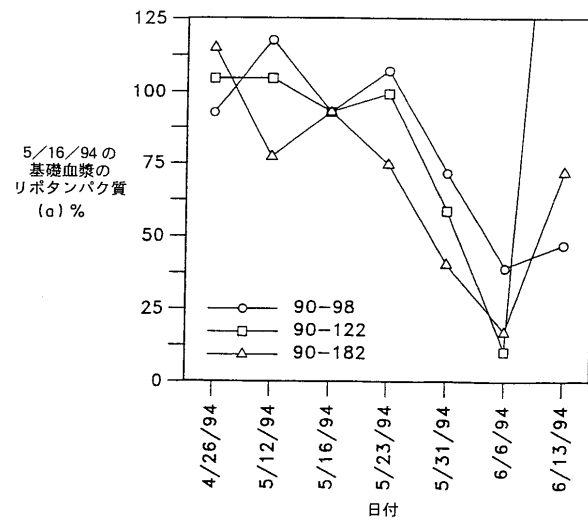


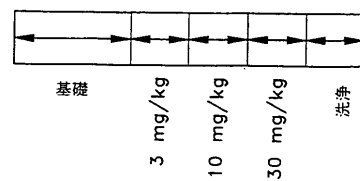
FIG-4

【図 5 A】
FIG-5A

1日当たりの投与量

【図 5 B】
FIG-5B

1日当たりの投与量



【図 6】

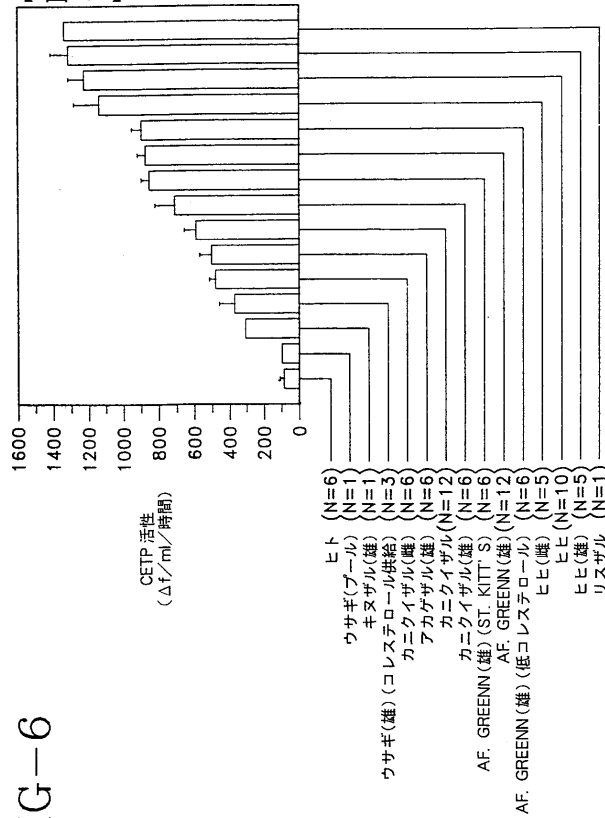
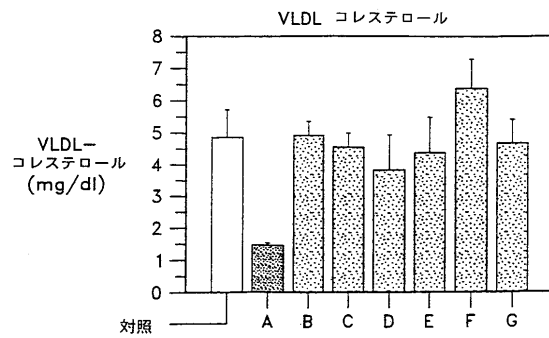
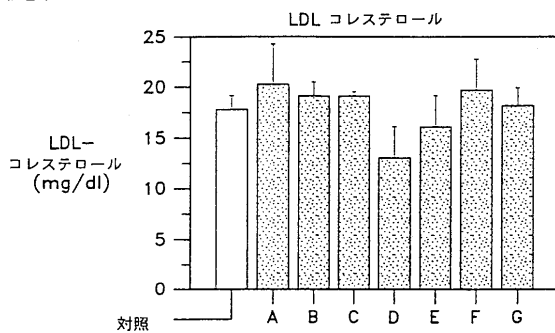
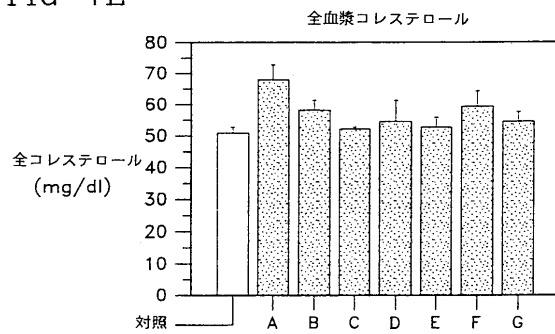
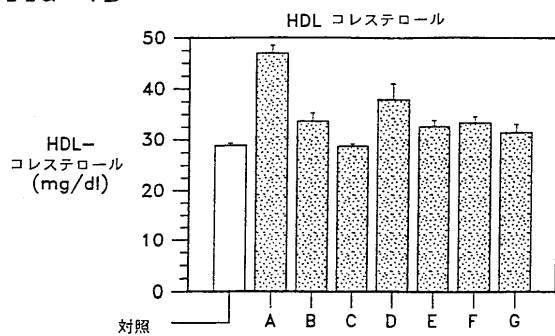
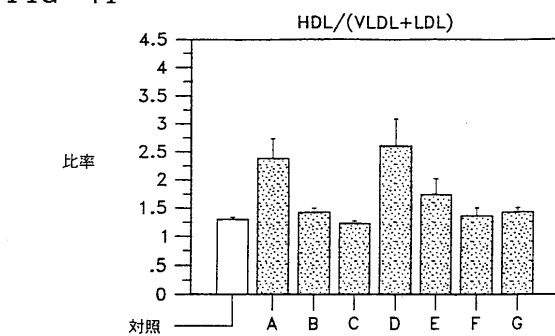
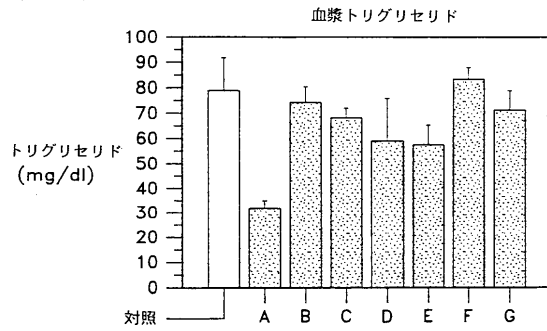
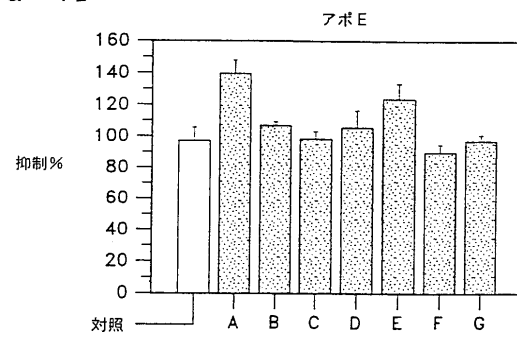
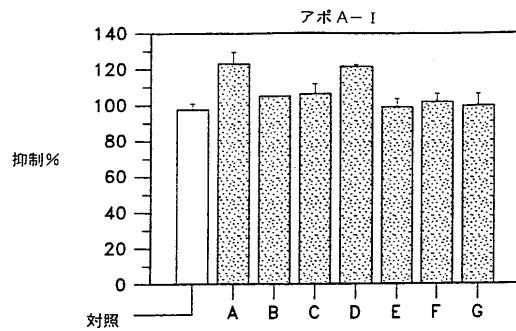
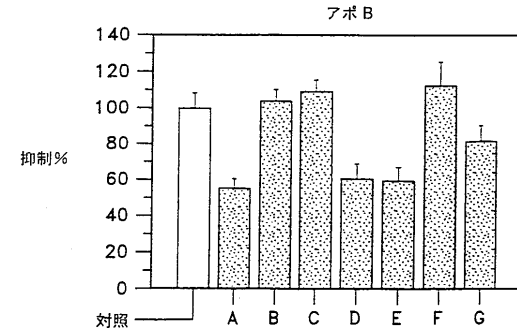
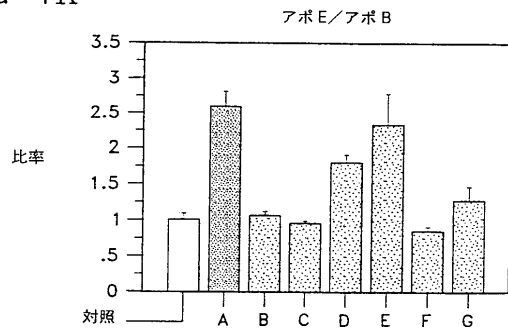
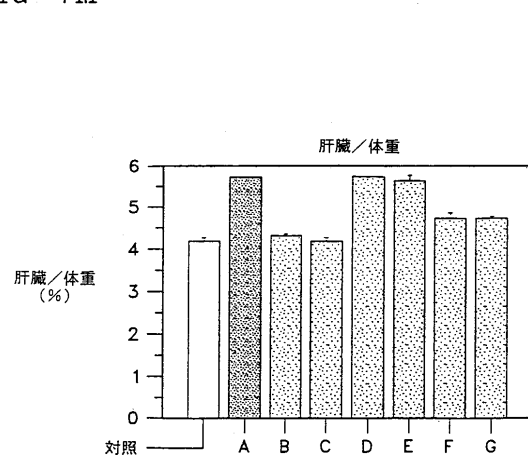
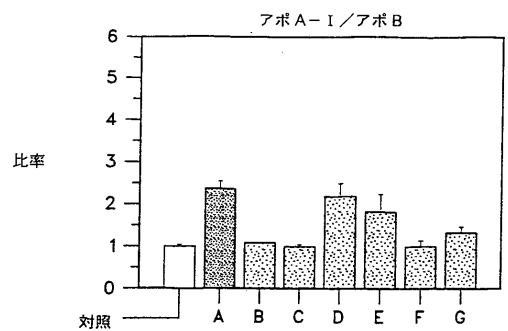


FIG-6

【図 7 A】
FIG-7A

$Y_1 - (CH_2)_n - O - (CH_2)_m - Y_2$							
実施例	1	4	6	7	2	9	8
図中	A	B	C	D	E	F	G
n	4	2	3	4	5	3	6
m	4	2	3	4	5	5	6
Y ₁	COOH	COOH	COOEt	COOEt	COOH	COOH	COOCH ₃
Y ₂	COOH	COOH	COOEt	COOEt	COOH	COOH	COOCH ₃

【図 7 B】
FIG-7B【図 7 C】
FIG-7C【図 7 E】
FIG-7E【図 7 D】
FIG-7D【図 7 F】
FIG-7F

【図 7 G】
FIG-7G【図 7 I】
FIG-7I【図 7 H】
FIG-7H【図 7 J】
FIG-7J【図 7 K】
FIG-7K【図 7 M】
FIG-7M【図 7 L】
FIG-7L

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

C 0 7 C 59/325 (2006.01)

C 0 7 C 59/325

C 0 7 C 69/708 (2006.01)

C 0 7 C 69/708

Z

(72)発明者 ビスゲイアー, チャールズ・ラリー

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . タングルウツドドライブ 3 6 0 5

(72)発明者 クリガー, ポール・レロイ

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 3 . アンアーバー . プロビンスタウンコート 2 7 1 9

(72)発明者 サールテイル, アラン・ロバート

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 5 . アンアーバー . バリー ビュードライブ 2 0 0 2

(72)発明者 タフーリ, シエリー・レイ

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 3 0 . デクスター . イースト ストウニーフィールドドライブ
8 9 8 9

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 米国特許第 0 3 3 2 0 0 7 9 (U S , A)

英国特許出願公開第 0 1 3 1 4 7 1 4 (G B , A)

特開平 0 2 - 0 0 0 7 2 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07C 59/00

A61K 31/00

C07C 69/00

CA(STN)

REGISTRY(STN)