

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6957601号
(P6957601)

(45) 発行日 令和3年11月2日 (2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月8日 (2021.10.8)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 F 9/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/661 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)

C 0 7 F 9/40 C S P Z
A 6 1 K 31/661
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06

請求項の数 10 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-506599 (P2019-506599)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月20日 (2017.4.20)
 (65) 公表番号 特表2019-516783 (P2019-516783A)
 (43) 公表日 令和1年6月20日 (2019.6.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/028518
 (87) 国際公開番号 W02017/184811
 (87) 国際公開日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 審査請求日 令和2年4月15日 (2020.4.15)
 (31) 優先権主張番号 62/326,392
 (32) 優先日 平成28年4月22日 (2016.4.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 518372383
 メタベシス・セラピューティクス・イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・921
 21・サン・ディエゴ・ソレント・バレー
 ・ブルヴァード・3911・スイート・
 110
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

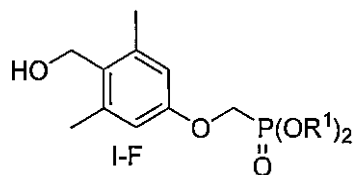
(54) 【発明の名称】 甲状腺ホルモン受容体アゴニスト及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

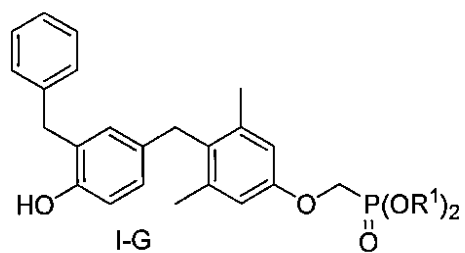
化合物 (I-F)

【化 1】

(式中、各R¹は独立してヒドロキシル保護基である)

と、2-ベンジルフェノールとを反応させて、化合物 (I-G)

【化 2】

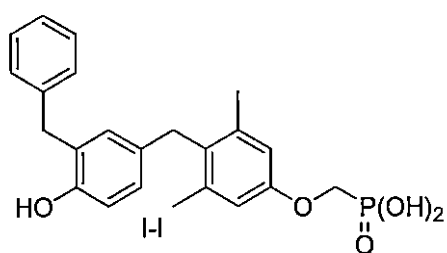


10

(式中、各R¹は独立してヒドロキシル保護基である)
を形成する工程;

式(I-G)の化合物を脱保護し、化合物(I-I)

【化 3】



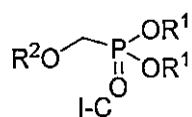
20

を形成する工程
を含む方法。

【請求項 2】

化合物(I-C)

【化 4】

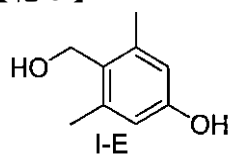


30

(式中、R²は脱離基である)

と、化合物(I-E)

【化 5】



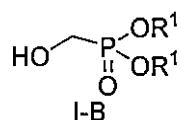
40

とを反応させて、化合物(I-F)を形成する工程
をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

化合物(I-B)

【化 6】



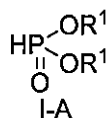
と、 R^2Cl とを反応させて、化合物(I-C)を形成する工程
をさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

化合物(I-A)

10

【化 7】



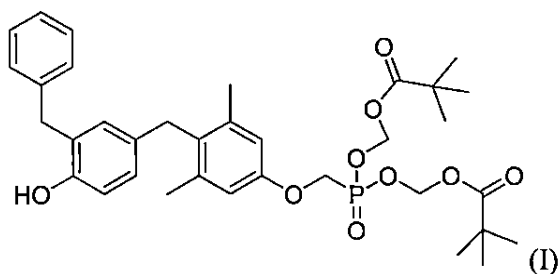
と、パラホルムアルデヒドとを反応させて、
化合物(I-B)を形成する工程
をさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

20

化合物(I-I)と、ピバル酸ヨードメチルを反応させて、式I

【化 8】



30

の化合物を形成する工程
を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ピバル酸クロロメチルをピバル酸ヨードメチルに変換する工程を含む、請求項5に記載
の方法。

【請求項 7】

R^1 がイソプロピル基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

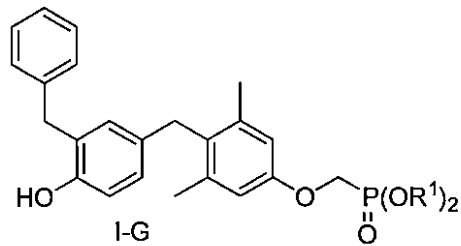
R^2 がトルエンスルホニル基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

構造

【化 9】



10

(式中、各 R^1 は独立してヒドロキシル保護基である)
を有する化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

R^1 がイソプロピル基である、請求項9に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

任意の優先出願の参考文献による援用

本願は、その開示全体が参照によって本明細書に組み込まれる、2016年4月22日出願の
甲状腺ホルモン受容体アゴニスト及びその使用という表題の米国仮出願第62/326,392号の
利益を主張するものである。

20

【0002】

本発明は、甲状腺ホルモン類似体、並びに代謝性疾患、例えば肥満、NASH、高コレステ
ロール血症及び高脂血症を処置するための、有害作用が少ないその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

甲状腺ホルモン(TH)は、成長、発達、代謝、及びホメオスタシスにおいて非常に重要な
役割を果たす。甲状腺ホルモンは、甲状腺によってチロキシン(T4)及び3,5,3'-トリヨ
ード-L-チロニン(T3)として産生される。T4は、ヒトにおいて主に分泌される形態であり、
脱ヨウ素酵素によって、末梢組織においてより活性な形態であるT3に酵素的に脱ヨウ素化
される。THは、核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属し、標的遺伝子の転写を制御
する甲状腺ホルモン受容体(TR)と相互作用することによって、THの作用を発揮する。

30

【0004】

TRは、大部分の組織において発現され、2つのイソ型(TR α 及びTR β)として存在する。
組織分布研究、マウスノックアウト研究、及び甲状腺ホルモン不応症(RTH)症候群の患者
の評価によって、TR α は、心臓の主なアイソフォームであり、大部分の心臓機能を制御し
、一方でTR β アイソフォームは、肝臓及び下垂体において優勢であり、それぞれコレステ
ロール代謝及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)産生を制御することが確立されている。TRのモ
ジュレーションと関連する潜在的な利益が認識され、血漿コレステロールレベルを低減す
るのに適したTRアゴニストを同定するための数々の手法が追及されてきた。しかし、これ
らの利益は、有害な心血管副作用(頻脈、不整脈)並びに甲状腺ホルモン軸に対する作用、
筋肉代謝及び骨量低下によって相殺された。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】 W087/05297

【特許文献 2】 米国特許第6,245,744号

【特許文献 3】 米国特許第6,221,897号

【特許文献 4】 米国特許第6,277,831号

【特許文献 5】 EP0683 773

50

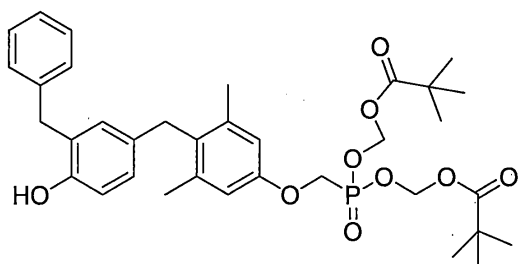
【特許文献 6】EP0683 774	
【特許文献 7】W00250027	
【特許文献 8】W099/62872	
【特許文献 9】W099/62871	
【特許文献 1 0】W001/40171	
【特許文献 1 1】W001/40169	
【特許文献 1 2】W096/38428	
【特許文献 1 3】W001/81327	
【特許文献 1 4】W001/21602	
【特許文献 1 5】W003/020269	10
【特許文献 1 6】W000/64888	
【特許文献 1 7】W000/64876	
【特許文献 1 8】米国特許第4,231,938号	
【特許文献 1 9】米国特許第4,294,926号	
【特許文献 2 0】米国特許第4,319,039号	
【特許文献 2 1】米国特許第4,444,784号	
【特許文献 2 2】米国特許第4,450,171号	
【特許文献 2 3】米国特許第4,820,850号	
【特許文献 2 4】米国特許第4,916,239号	
【特許文献 2 5】米国特許第4,346,227号	20
【特許文献 2 6】米国特許第4,537,859号	
【特許文献 2 7】米国特許第4,410,629号	
【特許文献 2 8】米国特許第5,030,447号	
【特許文献 2 9】米国特許第5,180,589号	
【特許文献 3 0】米国特許第4,448,979号	
【特許文献 3 1】米国特許第5,354,772号	
【特許文献 3 2】米国特許第4,911,165号	
【特許文献 3 3】米国特許第4,739,073号	
【特許文献 3 4】米国特許第4,929,437号	
【特許文献 3 5】米国特許第5,189,164号	30
【特許文献 3 6】米国特許第5,118,853号	
【特許文献 3 7】米国特許第5,290,946号	
【特許文献 3 8】米国特許第5,356,896号	
【特許文献 3 9】米国特許第5,273,995号	
【特許文献 4 0】米国特許第4,681,893号	
【特許文献 4 1】米国特許第5,489,691号	
【特許文献 4 2】米国特許第5,342,952号	
【特許文献 4 3】米国特許第5,177,080号	
【特許文献 4 4】欧州特許出願EP-491226A	
【特許文献 4 5】米国特許第5,260,440号	40
【特許文献 4 6】RE37314	
【特許文献 4 7】欧州特許EP521471	
【特許文献 4 8】米国特許第3,983,140号	
【特許文献 4 9】米国特許第5,217,992号	
【特許文献 5 0】米国特許第5,196,440号	
【特許文献 5 1】米国特許第5,189,180号	
【特許文献 5 2】米国特許第5,166,364号	
【特許文献 5 3】米国特許第5,157,134号	
【特許文献 5 4】米国特許第5,110,940号	
【特許文献 5 5】米国特許第5,106,992号	50

【特許文献 5 6】	米国特許第5,099,035号	
【特許文献 5 7】	米国特許第5,081,136号	
【特許文献 5 8】	米国特許第5,049,696号	
【特許文献 5 9】	米国特許第5,049,577号	
【特許文献 6 0】	米国特許第5,025,017号	
【特許文献 6 1】	米国特許第5,011,947号	
【特許文献 6 2】	米国特許第5,010,105号	
【特許文献 6 3】	米国特許第4,970,221号	
【特許文献 6 4】	米国特許第4,940,800号	
【特許文献 6 5】	米国特許第4,866,058号	10
【特許文献 6 6】	米国特許第4,686,237号	
【特許文献 6 7】	米国特許第4,647,576号	
【特許文献 6 8】	欧州特許出願第0142146A2号	
【特許文献 6 9】	欧州特許出願第0221025A1号	
【特許文献 7 0】	W086/03488	
【特許文献 7 1】	W086/07054	
【特許文献 7 2】	W097/11345	
【特許文献 7 3】	W098/57652	
【特許文献 7 4】	米国特許第3,692,895号	
【特許文献 7 5】	米国特許第5,703,188号	20
【特許文献 7 6】	W092/09561	
【特許文献 7 7】	日本特許公報(公表)平8-510256	
【特許文献 7 8】	W094/26702	
【特許文献 7 9】	米国特許第5,491,172号	
【特許文献 8 0】	EP421-441	
【特許文献 8 1】	米国特許第5,120,738号	
【特許文献 8 2】	日本特許公報(公表)2000-500771	
【特許文献 8 3】	W097/19918	
【特許文献 8 4】	米国特許第5,990,173号	
【特許文献 8 5】	日本特許公報(公表)平10-195037	30
【特許文献 8 6】	EP790240	
【特許文献 8 7】	米国特許第5,849,732号	
【特許文献 8 8】	W096/26948	
【特許文献 8 9】	W098/54153	
【特許文献 9 0】	EP987254	
【特許文献 9 1】	W092/09572	
【特許文献 9 2】	EP559898	
【特許文献 9 3】	米国特許第5,475,130号	
【特許文献 9 4】	日本特許公報(公表)平7-82232	
【特許文献 9 5】	EP718281	40
【特許文献 9 6】	日本特許公報(公表)平10-510512	
【特許文献 9 7】	W096/10559	
【特許文献 9 8】	W096/09287	
【特許文献 9 9】	EP0782986	
【特許文献 1 0 0】	米国特許第5,990,150号	
【特許文献 1 0 1】	W097/12860	
【特許文献 1 0 2】	EP0866059	
【特許文献 1 0 3】	米国特許第6,063,806号	
【特許文献 1 0 4】	日本特許公報(公表)昭63-23868	
【特許文献 1 0 5】	米国特許第5,138,069号	50

【特許文献 1 0 6】	日本特許公報(公表)平4-506222	
【特許文献 1 0 7】	W091/14679	
【特許文献 1 0 8】	日本特許公報(公表)平4-235149	
【特許文献 1 0 9】	EP433983	
【特許文献 1 1 0】	日本特許公報(公表)平4-364171	
【特許文献 1 1 1】	米国特許第5,196,444号	
【特許文献 1 1 2】	日本特許公報(公表)平5-78328	
【特許文献 1 1 3】	米国特許第5,616,599号	
【特許文献 1 1 4】	日本特許公報(公表)平4-346978	
【特許文献 1 1 5】	米国特許第5,591,762号	10
【特許文献 1 1 6】	EP502,314	
【特許文献 1 1 7】	米国特許第5,919,795号	
【特許文献 1 1 8】	米国特許第5,120,729号	
【特許文献 1 1 9】	米国特許第5,064,856号	
【特許文献 1 2 0】	米国特許第4,847,271号	
【特許文献 1 2 1】	米国特許第5,041,432号	
【特許文献 1 2 2】	米国特許第5,512,548号	
【特許文献 1 2 3】	米国特許第5,510,379号	
【特許文献 1 2 4】	EP0 567 026A1	
【特許文献 1 2 5】	EP0 645 378A1	20
【特許文献 1 2 6】	EP0 645 377A1	
【特許文献 1 2 7】	EP0 611 749A1	
【特許文献 1 2 8】	EP0 705 607A2	
【特許文献 1 2 9】	W096/09827	
【特許文献 1 3 0】	EP0 701 725A1	
【特許文献 1 3 1】	米国特許第4,451,455号	
【特許文献 1 3 2】	米国特許第4,623,714号	
【特許文献 1 3 3】	米国特許第4,273,765号	
【特許文献 1 3 4】	米国特許第4,598,089号	
【特許文献 1 3 5】	米国特許第4,452,813号	30
【特許文献 1 3 6】	米国特許第5,512,565号	
【特許文献 1 3 7】	米国特許第5,391,571号	
【特許文献 1 3 8】	米国特許第5,602,151号	
【特許文献 1 3 9】	米国特許第4,405,644号	
【特許文献 1 4 0】	米国特許第4,189,438号	
【特許文献 1 4 1】	米国特許第4,242,453号	
【特許文献 1 4 2】	日本公開特許公報08-143457	
【特許文献 1 4 3】	米国特許第5,658,889号	
【特許文献 1 4 4】	W098/39344	
【特許文献 1 4 5】	米国特許第6,284,748号	40
【特許文献 1 4 6】	W098/39343	
【特許文献 1 4 7】	米国特許第6,110,903号	
【特許文献 1 4 8】	W098/39342	
【特許文献 1 4 9】	米国特許第6,054,587号	
【特許文献 1 5 0】	W000/14095	
【特許文献 1 5 1】	米国特許第6,489,476号	
【特許文献 1 5 2】	W099/47549	
【特許文献 1 5 3】	米国特許第3,683,080号	
【特許文献 1 5 4】	米国特許第4,536,516号	
【特許文献 1 5 5】	米国特許第4,623,660号	50

- 【特許文献156】米国特許第4,418,068号
 【特許文献157】米国特許第4,996,225号
 【特許文献158】米国特許第3,822,287号
 【特許文献159】米国特許第4,839,155号
 【特許文献160】米国特許第5,488,058号
 【特許文献161】米国特許第5,484,795号
 【特許文献162】W095/10513
 【特許文献163】米国特許第6,132,774号
 【特許文献164】米国特許第3,234,093号
 【特許文献165】米国特許第3,485,852号 10
 【特許文献166】米国特許第4,097,578号
 【特許文献167】米国特許第3,847,988号
 【特許文献168】EP100172
 【特許文献169】米国特許第6,017,924号
 【特許文献170】W001/16108
 【特許文献171】W001/16133
 【特許文献172】W001/16139
 【特許文献173】W002/00617
 【特許文献174】W002/16310
 【特許文献175】米国特許出願第2002/0099096号 20
 【特許文献176】米国特許出願第2003/0022868号
 【特許文献177】W003/011302
 【特許文献178】W003/011824
 【非特許文献】
 【0006】
 【非特許文献1】Erion, M. D., Proc Natl Acad Sci, (2007年)、104巻(39)、15490～15495頁
 【非特許文献2】Merck Index、Merck & Company、ニュージャージー州、ローウェイ
 【非特許文献3】Gilmanら(編)(1990年); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Press 30
 【非特許文献4】Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins(2005年)
 【非特許文献5】Modern Pharmaceutics、第4版、第9章及び第10章(Banker及びRhodes編集、2002年)
 【非特許文献6】Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(1989年)
 【非特許文献7】Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004年)
 【非特許文献8】Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998年、52 238～311頁
 【非特許文献9】Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011年、65 287～332頁 40
 【非特許文献10】Methods of Enzymology、71: 455～509頁(1981年)
 【非特許文献11】Methods of Enzymology 35: 155～160頁(1975年)
 【非特許文献12】Methods of Enzymology、110: 19～26頁(1985年)
 【非特許文献13】Methods of Enzymology、110: 9～19頁(1985年)
 【非特許文献14】E. I. Mercer(Prog. Lip. Res., 32:357～416頁(1993年))
 【非特許文献15】J. Antibiot., 49(8): 815～816頁(1996年)
 【非特許文献16】Bioorg. Med. Chem. Lett., 6:1951～1954頁(1996年)
 【非特許文献17】Heiderら、Journal of Lipid Research、24:1127(1983年) 50

- 【非特許文献 1 8】Methods of Enzymology 15:393～454頁(1969年)
- 【非特許文献 1 9】Methods of Enzymology 110: 359～373頁(1985年)
- 【非特許文献 2 0】Curr. Op. Ther Patents、861～4頁(1993年)
- 【非特許文献 2 1】C. K Abramsら、Gastroenterology 92: 125(1987年)
- 【非特許文献 2 2】Kitaharaら、J. Antibiotics、40(11): 1647～50頁(1987年)
- 【非特許文献 2 3】Umezawaら、J. Antibiotics、33、1594～1596頁(1980年)
- 【非特許文献 2 4】Petersenら、Liebig's Annalen、562: 205～29頁(1949年)
- 【非特許文献 2 5】Carrollら、Lipids、27 305～7頁(1992年)
- 【非特許文献 2 6】Chuangら、J. Mol. Cell. Cardiol.、22: 1009～16頁(1990年)
- 【非特許文献 2 7】Gidh-Jain M、Zhang Y、van Poele P Dら、J Biol Chem. 1994年、26 10
9(44): 27732～8頁
- 【非特許文献 2 8】Vincent M F、Erion M D、Gruber H E、Van den Berghe、Diabetologia、1996年、39(10):1148～55頁
- 【非特許文献 2 9】Vincent M F、Marangos P J、Gruber H E、Van den Berghe G、Diabetes 1991年 40(10):1259～66頁
- 【非特許文献 3 0】Wright S W、Carlo A A、Carty M Dら、J Med Chem. 2002年 45(18): 3865～77頁
- 【非特許文献 3 1】Tucker and Chesterton、J. Med. Chem. 1988年、31、885～887頁
- 【非特許文献 3 2】Hofbauerら、J. Bone Miner. Res. 1999年、14、1330～1337頁
- 【発明の概要】 20
- 【課題を解決するための手段】
- 【0 0 0 7】
- 一部の実施形態は、構造
- 【0 0 0 8】
- 【化 1】



- 【0 0 0 9】
- を有する化合物又は薬学的に許容されるその塩を提供する。
- 【0 0 1 0】
- 他の実施形態は、甲状腺ホルモン受容体 β と関連する疾患を処置するための方法であって、有効量の化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む方法を提供する。
- 【0 0 1 1】 40
- 更に他の実施形態は、甲状腺ホルモン受容体 β を刺激する方法であって、甲状腺ホルモン受容体 β を、有効量の化合物と接触させるステップを含む方法を提供する。
- 【図面の簡単な説明】
- 【0 0 1 2】
- 【図 1】コレステロールを与えた雄性Sprague Dawleyラット(n=6/群)における、ベースライン及びビヒクル又は化合物Iの投与の24時間後における総血漿コレステロールレベル(平均 $\pm$ SEM)を示す図である。
- 【図 2】ベースライン値から、コレステロールを与えた雄性Sprague Dawleyラット(n=6/群)への化合物Iの投与の24時間後における、総血漿コレステロール(TPC)レベルの百分率による変化を示す図である。

【図 3】化合物Iのベースラインからの総血漿コレステロール(TPC)レベルの最大半量の低減を誘発する用量として定義されるED₅₀値を示す図である。

【図 4】ビーグル犬における総血漿コレステロール(TPC)レベルに対する化合物Iの1日1回の経口投与の作用を、ベースラインからのレベルの変化としてmg/dLで表す図である。

【図 5】ビーグル犬(n=4/群)における総血漿コレステロール(TPC)レベルに対する化合物Iの1日1回の経口投与の作用を、ベースラインからの変化%として表す図である。

【図 6】ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるtT4レベルを示す図である。

【図 7】ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるfT4レベルを示す図である。

10

【図 8】ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるtT3レベルを示す図である。

【図 9】ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるfT3レベルを示す図である。

【図 10】ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後のTSH血清レベルを示す図である。

【図 11 a】ヒト血清におけるfT3レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 11 b】ヒト血清におけるfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 12 a】サル血清におけるfT3レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 12 b】サル血清におけるfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

20

【図 13 a】イヌ血清におけるfT3レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 13 b】イヌ血清におけるfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 14 a】ラット血清におけるfT3レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 14 b】ラット血清におけるfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す図である。

【図 15】比較研究における化合物I又は化合物MB07811の経口有効性を示す図である。

【図 16 a】様々な用量の化合物MB07811で処置した場合の、動物血清における平均tT4レベルを示す図である。

【図 16 b】様々な用量の化合物Iで処置した場合の、動物血清における平均tT4レベルを示す図である。

【図 17 a】様々な用量の化合物MB07811で処置した場合の、血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)レベルを示す図である。

30

【図 17 b】様々な用量の化合物Iで処置した場合の、血清甲状腺刺激ホルモン(TSH)レベルを示す図である。

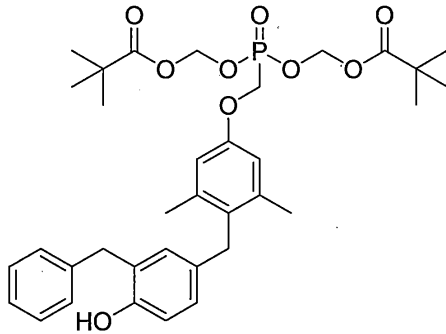
【発明を実施するための形態】

【0013】

一部の実施形態は、化合物I又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0014】

【化 2】



化合物I

10

【0015】

化合物Iは、1つ又は複数の結晶形態又は非晶質形態で存在することができる。別段指定されない限り、任意の多形体を含むすべてのこのような形態は、化合物Iの範囲に含まれる。更に、化合物Iは、水(すなわち、水和物)又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することができる。別段指定されない限り、このような溶媒和物は、化合物Iの範囲に含まれる。

20

【0016】

化合物Iには、同位体が存在することができる。化合物構造において表される各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含み得る。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物に存在すると明確に開示され得るか、又はそのように理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、それらに限定されるものではないが、水素-1(プロチウム)及び水素-2(重水素)を含む水素の任意の同位体であり得る。したがって、本明細書における化合物への言及は、文脈によって別段明示されない限り、すべての潜在的に可能な同位体形態を包含する。

【0017】

一部の実施形態は、代謝性疾患、例えば肥満、NASH、高コレステロール血症及び高脂血症を処置する、有害作用が少ない方法であって、有効量の化合物I又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要としている対象に投与するステップを含む方法に関する。

30

【0018】

既に研究されている多くの甲状腺ホルモン受容体アゴニストは、有害な心血管副作用(頻脈、不整脈)、並びに甲状腺ホルモン軸に対する作用を示すことが報告されている。Erion, M. D., Proc Natl Acad Sci, (2007年)、104巻(39)、15490～15495頁。1つの主な甲状腺ホルモン受容体アゴニストである、(2R,4S)-4-(3-クロロフェニル)-2-[(3,5-ジメチル-4-(4'-ヒドロキシ-3'-イソプロピルベンジル)フェノキシ)メチル]-2-オキシド-[1,3,2]-ジオキサホスホラン(dioxaphosphonane)(MB07811)は、コレステロールレベルを低減するのに有効であることが報告されており、心臓機能に対する作用の低減も示す。Erion, M. D., Proc Natl Acad Sci, (2007年)、104巻(39)、15490～15495頁。しかしMB07811は、甲状腺ホルモン軸に対して著しい作用も示す。

40

【0019】

本明細書に記載される化合物Iは、対象におけるコレステロール、トリグリセリド、及び脂質レベルを低減するのに有効であるだけでなく、有害な心血管作用(頻脈、不整脈)及び甲状腺ホルモン軸に対する有害作用が最小限であるか、又は全くないことが発見された。また化合物Iは、活性血漿内半減期が短く、クリアランスが急速である。更に、化合物Iは、TRβの選択的活性化を示し、T3、T4、及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)に対する作用が最小限であるか、又は全くない。したがって、化合物Iは、治療指数(TI)が高く、驚くべきことにMB07811よりも良好な安全性プロファイルを有する。

50

【0020】

定義

「薬剤」という用語は、任意の物質、分子、要素、化合物、実体、又はそれらの組合せを含む。薬剤には、それらに限定されるものではないが、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は模倣薬、有機小分子、多糖体、ポリヌクレオチド等が含まれるが、それらに限定されない。薬剤は、天然産物、合成化合物、又は化合物、又は2つ以上の物質の組合せであり得る。

【0021】

「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的意味で使用される。したがって、哺乳動物には、具体的にはヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ラット及びマウスが含まれるが、多くの他の種も含まれる。

10

【0022】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される添加剤」という用語は、任意のすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤、並びに吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が、活性成分と適合性がない場合を除き、治療組成物におけるその使用が企図される。組成物には補助活性成分も組み込まれ得る。更に、当技術分野で一般に使用されるもの等の様々なアジュバントが含まれ得る。これら及び他のこのような化合物は、Merck Index、Merck & Company、ニュージャージー州、ローウェイ等の文献に記載されている。医薬組成物に様々な成分を含むための考察は、例えば、Gilmanら(編)(1990年); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

20

【0023】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それらが関連する化合物の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的に望ましく、又はそれ以外でも望ましい塩を指す。多くの場合、本明細書の化合物は、アミノ及び/若しくはカルボキシル基、又はそれに類似の基が存在することにより、酸及び/又は塩基塩を形成することができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成され得る。塩をそれから誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が含まれる。塩をそれから誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成され得る。塩をそれから誘導することができる無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が含まれ、特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。塩をそれから誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等、具体的には、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンが含まれる。多くのこのような塩は、1987年9月11日刊行のJohnstonらのW087/05297(その全体が参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されている通り、当技術分野で公知である。

30

40

【0024】

「溶媒和物」は、溶媒と本明細書に記載される化合物又はその塩の相互作用によって形成された化合物を指す。適切な溶媒和物は、水和物を含む薬学的に許容される溶媒和物である。

【0025】

「対象」は、本明細書で使用される場合、ヒト、又は非ヒト哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類、又はトリ、例えばニワ

50

トリ、並びに任意の他の脊椎動物又は無脊椎動物を意味する。

【0026】

治療効果は、疾患又は障害の症状の1つ又は複数を、ある程度軽減し、疾患又は障害の治癒を含む。「治癒」は、活性な疾患の症状が除去されることを意味する。しかし、疾患のある一定の長期間作用又は永久的作用は、治癒が得られた後も存在する場合がある(例えば、広範な組織損傷)。

【0027】

「処置する」、「処置」又は「処置すること」は、本明細書で使用される場合、予防目的及び/又は治療目的のために医薬組成物を投与することを指す。「予防的処置」という用語は、関連する疾患又は障害をまだ有していないが、特定の疾患又は障害に罹患しやすいか、又はそうでなければその危険性がある患者を処置し、それによってその処置により、患者が、その疾患又は障害を発症する可能性が低減されることを指す。「治療的処置」という用語は、既に疾患又は障害を有している患者に処置を施すことを指す。

【0028】

投与及び医薬組成物

本明細書に開示される化合物又は薬学的に許容されるその塩の投与は、それらに限定されるものではないが、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、腔内、直腸内、又は眼内を含む、類似の有用性を示す薬剤の許容される投与方法のいずれかによって行われ得る。経口及び非経口投与は、好ましい実施形態の対象となる徴候の処置において通例である。

【0029】

前述の有用な化合物は、これらの状態の処置において使用するための医薬組成物に製剤化され得る。参照によってその全体が本明細書に組み込まれるRemington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins(2005年)に開示されている技術等の、標準医薬製剤化技術が使用される。したがって、一部の実施形態は、(a)安全な治療有効量の本明細書に記載される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び(b)薬学的に許容される担体、賦形剤、添加剤又はそれらの組合せを含む医薬組成物を含む。

【0030】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される添加剤」という用語は、任意のすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤、並びに吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は薬剤が、活性成分と適合性がない場合を除き、治療組成物におけるその使用が企図される。更に、当技術分野で一般に使用されるもの等の様々なアジュバントが含まれ得る。医薬組成物に様々な成分を含むための考察は、例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるGilmanら(編)(1990年); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

【0031】

薬学的に許容される担体又はその成分として働くことができる物質のいくつかの例は、糖、例えばラクトース、グルコース及びスクロース;デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びバレイショデンプン;セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びメチルセルロース;粉末化トラガント;麦芽;ゼラチン;タルク;固体滑沢剤、例えばステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム;硫酸カルシウム;植物油、例えばピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びカカオ油;ポリオール、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール;アルギン酸;乳化剤、例えばTWEENS;湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム;着色剤;香味剤;打錠用薬剤、安定剤;抗酸化剤;保存剤;発熱物質を含まない水;等張食塩水;並びにリン酸緩衝液である。

【0032】

対象化合物と併用される薬学的に許容される担体の選択は、基本的に、化合物を投与する方法によって決定される。

【0033】

本明細書に記載される組成物は、好ましくは、単位剤形で提供される。本明細書で 사용되는場合、「単位剤形」は、適正な医療行為に従って、動物、好ましくは、哺乳動物対象に単回投与で投与するのに適した量の化合物を含有する組成物である。しかし、単一剤形又は単位剤形の調製は、剤形が、1日1回又は治療過程当たり1回投与されることを含意するものではない。このような剤形は、1日1回、2回、3回又はそれよりも多く投与されることが企図され、ある期間にわたって(例えば、約30分から約2～6時間)、注入として投与することができ、又は持続注入として投与され、治療過程中2回以上投与することができるが、単回投与が特に除外されるわけではない。製剤化は、治療過程全体を特に企図せず、このような決定は、製剤化ではなく処置の従事者に任されることを、当業者は認識されよう。

10

【0034】

前述の有用な組成物は、様々な投与経路、例えば、経口、経鼻、直腸、局所(経皮を含む)、眼、脳内、頭蓋内、髄腔内、動脈内、静脈内、筋肉内、又は他の非経口(parental)投与経路に適した様々な形態のいずれかであり得る。経口及び経鼻組成物は、利用可能な方法を使用して生成された、吸入によって投与される組成物を含むことを、当業者は理解されよう。所望の特定の投与経路に応じて、当技術分野で周知の様々な薬学的に許容される担体を使用され得る。薬学的に許容される担体には、例えば、固体又は液体充填剤、賦形剤、ハイドロトロプ(hydrotropies)、表面活性剤、及び被包物質が含まれる。化合物の活性を実質的に妨害しない、任意選択の製剤上活性な材料が含まれてもよい。化合物と併用される担体の量は、化合物の単位用量につき、投与のための材料の実際的な量を提供するのに十分な量である。本明細書に記載される方法において有用な剤形を生成するための技術及び組成物は、すべて参照によって本明細書に組み込まれる以下の参考文献に記載される。Modern Pharmaceuticals、第4版、第9章及び第10章(Banker及びRhodes編集、2002年);Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(1989年);並びにAnsel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第8版(2004年)。

20

【0035】

錠剤、カプセル剤、顆粒及び原薬粉末等の固体形態を含む様々な経口剤形を使用することができる。錠剤は、圧縮され、粉薬錠剤(tablet triturate)であり、腸溶コーティングされ、糖コーティングされ、フィルムコーティングされ、又は多重圧縮され、適切な結合剤、滑沢剤、賦形剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動化剤、及び融解剤を含有することができる。液体経口剤形には、水溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液及び/又は非発泡性顆粒から再構成された懸濁液、並びに発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物が含まれ、それらは、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、賦形剤、甘味剤、融解剤、着色剤及び香味剤を含有する。

30

【0036】

経口投与のための単位剤形を調製するのに適した薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知である。錠剤は、典型的に、不活性希釈剤として、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロース等の従来の製剤上適合性のあるアジュバント;結合剤、例えばデンプン、ゼラチン及びスクロース;崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸及びクロスカルメロース(croscarmellose);滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクを含む。流動促進剤、例えば二酸化ケイ素を使用して、粉末混合物の流動性の特徴を改善することができる。FD&C染料等の着色剤は、外観のために添加され得る。甘味剤及び香味剤、例えばアスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、及びフルーツフレーバーは、チュアブル錠剤に有用なアジュバントである。カプセル剤は、典型的に、先に開示される1つ又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、費用及び常温保存安定性等のそれほど重要ではない二次的考察に応じて決まり、当業者によって容易に生成され得る。

40

50

【0037】

経口組成物には、液体溶液、エマルジョン、懸濁液等も含まれる。このような組成物の調製に適した、薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知である。シロップ、エリキシル、エマルジョン及び懸濁液のための担体の典型的な成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が含まれる。懸濁液では、典型的な懸濁化剤には、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガント及びアルギン酸ナトリウムが含まれ、典型的な湿潤剤には、レシチン及びポリソルベート80が含まれ、典型的な保存剤には、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが含まれる。経口液体組成物は、先に開示される甘味剤、香味剤及び着色剤等の1つ又は複数の成分を含有することもできる。

10

【0038】

このような組成物は、対象化合物が、所望の局所適用の近傍の胃腸管で放出されるか、又は所望の作用を延長するために様々な時点で放出されるように、従来の方法によって、典型的にpH又は時間依存性コーティングを用いてコーティングすることもできる。このような剤形は、典型的に、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、Eudragitコーティング、ワックス及びセラックの1つ又は複数を含むが、それらに限定されない。

【0039】

本明細書に記載される組成物は、任意選択で他の薬物活性剤を含み得る。

【0040】

20

対象化合物を全身送達するのに有用な他の組成物には、舌下、頬粘膜及び経鼻剤形が含まれる。このような組成物は、典型的に、可溶性充填剤物質、例えばスクロース、ソルビトール及びマンニトール;並びに結合剤、例えばアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの1つ又は複数を含む。先に開示される流動促進剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、抗酸化剤及び香味剤も含まれ得る。

【0041】

局所点眼使用のために製剤化される液体組成物は、目に局所投与できるように製剤化される。可能な限り快適性が最大化され得るが、時として製剤上の考察(例えば、薬物安定性)によって、快適性の犠牲が余儀なくされる場合がある。快適性を最大限にできない場合、液体は、局所点眼使用について患者が許容できるように製剤化され得る。更に、点眼剤として許容される液体は、単回使用のためにパッケージすることができ、又は複数回使用にわたって汚染を防止するために保存剤を含有することができる。

30

【0042】

点眼適用では、溶液又は医薬は、しばしば主要ビヒクルとして生理食塩水溶液を使用して調製される。点眼溶液剤は、好ましくは、適切な緩衝系で快適なpHに維持され得る。この製剤は、従来の薬学的に許容される保存剤、安定剤及び界面活性剤を含有することもできる。

【0043】

本明細書に開示される医薬組成物において使用され得る保存剤には、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、フェニル水銀、酢酸塩及び硝酸フェニル水銀が含まれるが、それらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えばTween 80である。同様に、様々な有用なビヒクルが、本明細書に開示される点眼調製物において使用され得る。これらのビヒクルには、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水が含まれるが、それらに限定されない。

40

【0044】

浸透圧調整剤は、必要に応じて、又は都合に応じて添加され得る。浸透圧調整剤には、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は点眼剤として許容される任意の他の適切な浸透圧調整剤が含まれるが、それらに限定されない。

50

【0045】

得られる調製物が、点眼剤として許容される限り、pHを調整するための様々な緩衝液及び手段を使用することができる。多くの組成物では、pHは、4～9の間である。したがって、緩衝液には、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液及びホウ酸緩衝液が含まれる。必要に応じてこれらの製剤のpHを調整するために、酸又は塩基を使用することができる。

【0046】

点眼剤として許容される抗酸化剤には、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びブチル化ヒドロキシトルエンが含まれるが、それらに限定されない。

10

【0047】

点眼調製物に含まれ得る他の添加剤の成分は、キレート剤である。有用なキレート剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート剤を、その代替として使用するか、又はそれと併用することもできる。

【0048】

局所使用では、本明細書に開示される化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液又は懸濁液等が用いられる。局所製剤は、一般に、医薬用担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存系、及び軟化薬から構成され得る。

【0049】

静脈内投与では、本明細書に記載される化合物及び組成物は、薬学的に許容される希釈剤、例えば生理食塩水又はブドウ糖溶液に溶解又は分散させることができる。所望のpHを達成するために、それらに限定されるものではないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl、及びクエン酸を含む適切な添加剤が含まれ得る。様々な実施形態では、最終組成物のpHは、2～8、又は好ましくは4～7の範囲である。抗酸化添加剤には、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシラート、チオ尿素、及びEDTAが含まれ得る。最終的な静脈内組成物に見出される適切な添加剤の他の非限定的な例として、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びに炭水化物、例えばブドウ糖、マンニトール、及びデキストランを挙げることができる。許容される更なる添加剤は、Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998年、52 238～311頁及び Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech 2011年、65 287～332頁に記載されており、その両方は、それら全体が参照によって本明細書に組み込まれる。静菌又は静真菌溶液を達成するために、それらに限定されるものではないが、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、及びクロロブタノールを含む抗微生物剤も含まれ得る。

20

30

【0050】

静脈内投与のための組成物は、投与直前に適切な賦形剤、例えば滅菌水、生理食塩水又はブドウ糖水で再構成されるもう1つの固体の形態で、介護者に提供され得る。他の実施形態では、組成物は、非経口投与できる状態の溶液で提供される。更に他の実施形態では、組成物は、投与前に更に希釈される溶液で提供される。本明細書に記載される化合物及び別の薬剤の組合せを投与することを含む実施形態において、その組合せは、介護者に混合物として提供することができ、又は介護者が、投与前に2種の薬剤を混合してもよく、又は2種の薬剤を別個に投与することができる。

40

【0051】

本明細書に記載される活性な化合物の実際の単位用量は、具体的な化合物及び処置される状態に応じて決まり、適切な用量の選択は、当業者の知識の範囲内で行われる。一部の実施形態では、用量は、体重1kg当たり約0.25mg/kg～約120mg/kg以上、体重1kg当たり約0.5mg/kg以下～約70mg/kg、約1.0mg/kg～約50mg/kg、又は体重1kg当たり約1.5mg/kg～約10mg/kgであり得る。一部の実施形態では、用量は、体重1kg当たり100mg/kg未満、90mg/kg

50

未満、80mg/kg未満、70mg/kg未満、60mg/kg未満、50mg/kg未満、40mg/kg未満、30mg/kg未満、25mg/kg未満、20mg/kg未満、10mg/kg未満、7.5mg/kg未満、5mg/kg未満、4mg/kg未満、2.5mg/kg未満、又は1mg/kg未満であり得る。したがって、70kgのヒトへの投与では、用量範囲は、約17mg～約8000mg、約35mg以下～約7000mg以上、約70mg～約6000mg、約100mg～約5000mg、又は約200mg～約3000mgになると予想される。

【0052】

処置方法

一部の実施形態は、甲状腺ホルモン受容体 β と関連する疾患を処置するための方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む方法に関する。

10

【0053】

一部の実施形態では、疾患は、肥満、高脂血症、高コレステロール血症及び糖尿病、並びにNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、甲状腺機能低下症、並びに甲状腺がんからなる群から選択される。

【0054】

一部の実施形態は、甲状腺ホルモン受容体 β を刺激する方法であって、甲状腺ホルモン受容体 β を、有効量の本明細書に記載される化合物と接触させるステップを含む方法に関する。

【0055】

一部の実施形態は、コレステロールレベルを低減するための方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む方法に関する。

20

【0056】

一部の実施形態は、トリグリセリドレベルを低減するための方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物を、それを必要としている対象に投与するステップを含む方法に関する。

【0057】

一部の実施形態では、本明細書に記載される方法は、追加の治療剤を含むことができる。

【0058】

一部の実施形態では、対象における総T4レベルは、投与前レベルと比較して、投与後に50%未満、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、又は0.5%未満変化する。一部の実施形態では、対象における遊離T4レベルは、投与前レベルと比較して、投与後に50%未満、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、又は0.5%未満変化する。一部の実施形態では、対象における遊離T4レベルは、投与前レベルと比較して、投与後に約0.5%～5%、約0.5%～10%、約0.5%～20%、約0.5%～30%、約0.5%～40%、約0.5%～50%、約0.5%～60%、約0.5%～70%、約0.5%～80%、約1%～5%、約1%～8%、約1%～10%、約1%～15%、約1%～20%、約1%～30%、約1%～40%、約1%～50%、約1%～60%、約2%～4%、約2%～5%、約2%～8%、約2%～10%、約2%～15%、約2%～20%、約2%～30%、約2%～40%、約2%～50%、約2%～60%、約3%～4%、約3%～5%、約3%～8%、約3%～10%、約3%～15%、約3%～20%、約3%～30%、約3%～40%、約3%～50%、約4%～5%、約4%～8%、約4%～10%、約4%～15%、約4%～20%、約4%～30%、約4%～40%、約4%～50%、約5%～8%、約5%～10%、約5%～15%、約5%～20%、約5%～30%、約5%～40%、約5%～50%、約5%～60%、約4%～8%、約10%～15%、約10%～20%、約10%～30%、約10%～40%、約10%～50%、約10%～60%、約15%～20%、約15%～30%、約15%～40%、約15%～50%、約15%～60%、約20%～30%、約20%～40%、約20%～50%、又は約20%～60%の範囲で変化する。

30

40

【0059】

一部の実施形態では、対象における総T3レベルは、投与前レベルと比較して、投与後に50%未満、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、又は0.5%未満変化する。一部の実施形態では、対象における遊離T3レベルは、投与前レベルと比較して、投与後に50%未満、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、又は0.5%未満変化する。一部の実施形態では、対象にお

50

ける遊離T3レベルは、投与前レベルと比較して、投与後に約0.5%~5%、約0.5%~10%、約0.5%~20%、約0.5%~30%、約0.5%~40%、約0.5%~50%、約0.5%~60%、約0.5%~70%、約0.5%~80%、約1%~5%、約1%~8%、約1%~10%、約1%~15%、約1%~20%、約1%~30%、約1%~40%、約1%~50%、約1%~60%、約2%~4%、約2%~5%、約2%~8%、約2%~10%、約2%~15%、約2%~20%、約2%~30%、約2%~40%、約2%~50%、約2%~60%、約3%~4%、約3%~5%、約3%~8%、約3%~10%、約3%~15%、約3%~20%、約3%~30%、約3%~40%、約3%~50%、約4%~5%、約4%~8%、約4%~10%、約4%~15%、約4%~20%、約4%~30%、約4%~40%、約4%~50%、約5%~8%、約5%~10%、約5%~15%、約5%~20%、約5%~30%、約5%~40%、約5%~50%、約5%~60%、約4%~8%、約10%~15%、約10%~20%、約10%~30%、約10%~40%、約10%~50%、約10%~60%、約15%~20%、約15%~30%、約15%~40%、約15%~50%、約15%~60%、約20%~30%、約20%~40%、約20%~50%、又は約20%~60%の範囲で変化する。

10

【0060】

一部の実施形態では、対象における甲状腺刺激ホルモン(THS)のレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に50%未満、20%未満、10%未満、5%未満、1%未満、又は0.5%未満変化する。一部の実施形態では、対象におけるTHSのレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に約0.5%~5%、約0.5%~10%、約0.5%~20%、約0.5%~30%、約0.5%~40%、約0.5%~50%、約0.5%~60%、約0.5%~70%、約0.5%~80%、約1%~5%、約1%~8%、約1%~10%、約1%~15%、約1%~20%、約1%~30%、約1%~40%、約1%~50%、約1%~60%、約2%~4%、約2%~5%、約2%~8%、約2%~10%、約2%~15%、約2%~20%、約2%~30%、約2%~40%、約2%~50%、約2%~60%、約3%~4%、約3%~5%、約3%~8%、約3%~10%、約3%~15%、約3%~20%、約3%~30%、約3%~40%、約3%~50%、約4%~5%、約4%~8%、約4%~10%、約4%~15%、約4%~20%、約4%~30%、約4%~40%、約4%~50%、約5%~8%、約5%~10%、約5%~15%、約5%~20%、約5%~30%、約5%~40%、約5%~50%、約5%~60%、約4%~8%、約10%~15%、約10%~20%、約10%~30%、約10%~40%、約10%~50%、約10%~60%、約15%~20%、約15%~30%、約15%~40%、約15%~50%、約15%~60%、約20%~30%、約20%~40%、約20%~50%、又は約20%~60%の範囲で変化する。

20

【0061】

また、それを必要としている対象の、肝臓における脂肪含量を低減するか、又は脂肪肝、NASH若しくはNAFLDを防止若しくは処置する方法であって、対象に、有効量の本明細書に記載される化合物を投与するステップを含む方法が提供される。

30

【0062】

一部の実施形態は、肥満、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症(hypertriglyceridemia)、及び他の代謝性疾患を処置するためにコレステロールレベルをモジュレートするための方法に関する。一部の実施形態では、代謝性疾患は、肥満、NASH、高コレステロール血症、又は高脂血症である。一部の実施形態は、耐糖能障害、インスリン抵抗性、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、心不全、又は糖尿病を処置するための方法に関する。一部の実施形態は、甲状腺受容体配位子の肝臓に特異的な送達、並びに肝臓におけるT3-応答性遺伝子のモジュレーションに応答する疾患の防止及び処置のためのこれらの化合物の使用に関する。一部の実施形態は、甲状腺機能低下症の処置に関する。列挙された様々な疾患を処置するための、本明細書に記載される方法は、甲状腺機能、甲状腺によるT3及びT4等の循環ヨウ素化チロニンの産生、並びに/又はT4に対するT3の比に影響を及ぼすことなく、本明細書に記載される化合物を使用して達成することができる。

40

【0063】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、本明細書に開示される使用について高い治療指数を有することができる。本明細書に開示される前記使用の例として、脂質レベルの低減、LDLに対するHDL若しくはLDLに対するapoAIの比の増大、体重の低減若しくは体重増加の防止、血糖調節の維持若しくは改善、血糖値の低減、ミトコンドリアの生合成の増大、PGC-1発現、AMP活性化タンパク質キナーゼ若しくは核呼吸因子の増大、肝臓糖新生の阻害、又はアテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症、肥満、NASH、NAFLD、

50

インスリン抵抗性、糖尿病、メタボリック症候群X、耐糖能障害、高脂血症、冠状動脈性心疾患、甲状腺疾患、甲状腺がん、うつ病、緑内障、心不整脈、心不全、及び骨粗鬆症からなる群から選択される疾患若しくは障害の処置若しくは防止が挙げられるが、それらに限定されない。特性又は機能が心臓特性/機能である例として、心肥大(体重に対する心臓重量の比)、心拍、並びに収縮期及び拡張期動脈圧、収縮末期左心室圧、並びに収縮及び弛緩の最大速度を含む様々な血行動態パラメータが挙げられるが、それらに限定されない。

【0064】

化合物Iは、本明細書に記載される処置方法において使用される場合、化合物MB07811よりも高い治療指数(TI)を有することができる。一部の実施形態では、化合物Iは、化合物M B07811の少なくとも約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約60倍、約70倍、約80倍、約90倍、約100倍、約150倍、約200倍高いTIを有することができる。一部の実施形態では、化合物Iは、化合物MB07811より約2～200倍、約2～100倍、約2～50倍、約2～25倍、約2～10倍、約5～200倍、約5～100倍、約5～50倍、約5～10倍、約10～200倍、約10～100倍、約10～50倍、約10～25倍、約20～100倍、約20～50倍、又は約50～100倍高い範囲のTIを有することができる。

10

【0065】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、約1時間未満、約2時間未満、約3時間未満、約4時間未満、約5時間未満、約6時間未満、約7時間未満、約8時間未満、約9時間未満、約10時間未満、約12時間未満、約14時間未満、約16時間未満、約18時間未満、約20時間未満、又は約25時間未満の血漿内半減期を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、約1時間超、約2時間超、約3時間超、約4時間超、約5時間超、約6時間超、約7時間超、約8時間超、約9時間超、約10時間超、約12時間超、約14時間超、約16時間超、約18時間超、約20時間超、又は約25時間超の血漿内半減期を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、約1～25時間、約1～20時間、約1～18時間、約1～15時間、約1～10時間、約1～8時間、約1～6時間、約1～4時間、約1～2時間、約2～20時間、約2～15時間、約2～10時間、約2～8時間、約2～6時間、約2～4時間、約3～20時間、約3～15時間、約3～10時間、約3～9時間、約3～6時間、約3～5時間、約4～20時間、約4～18時間、約4～15時間、約4～10時間、約4～8時間、約4～6時間、約5～20時間、約5～15時間、約5～10時間、約5～8時間、約5～6時間、約6～20時間、約6～15時間、約6～10時間、約6～8時間、約8～20時間、約8～15時間、約8～10時間、約10～20時間、約10～15時間、約12～20時間、約12～15時間、又は約15～20時間の範囲の血漿内半減期を有する。

20

30

【0066】

一部の実施形態では、対象のLDLレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に少なくとも10%又は20%低減される。一部の実施形態では、対象のLDLレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に少なくとも約2%、約5%、約10%、約15%、約18%、約20%、約25%、約28%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%低減される。一部の実施形態では、対象のLDLレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に約2%～90%、約5%～10%、約5%～20%、約5%～30%、約5%～40%、約5%～50%、約5%～60%、約5%～70%、約5%～80%、約5%～90%、約10%～20%、約10%～30%、約10%～40%、約10%～50%、約10%～60%、約10%～70%、約10%～80%、約10%～90%、約20%～30%、約20%～40%、約20%～50%、約20%～60%、約20%～70%、約20%～80%、約20%～90%、約30%～40%、約30%～50%、約30%～60%、約30%～70%、約30%～80%、約30%～90%、約40%～50%、約40%～60%、約40%～70%、約40%～80%、約40%～90%、約50%～60%、約50%～70%、約50%～80%、約50%～90%、約60%～70%、約60%～80%、約60%～90%の範囲で低減される。

40

【0067】

一部の実施形態では、対象のトリグリセリドレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に少なくとも10%又は20%低減される。一部の実施形態では、対象のトリグリセリドレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に少なくとも約2%、約5%、約10%、約15%、約18%、約20%、約25%、約28%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約70%、

50

約80%、約90%、又は約95%低減される。一部の実施形態では、対象のトリグリセリドレベルは、投与前レベルと比較して、投与後に約2%~90%、約5%~10%、約5%~20%、約5%~30%、約5%~40%、約5%~50%、約5%~60%、約5%~70%、約5%~80%、約5%~90%、約10%~20%、約10%~30%、約10%~40%、約10%~50%、約10%~60%、約10%~70%、約10%~80%、約10%~90%、約20%~30%、約20%~40%、約20%~50%、約20%~60%、約20%~70%、約20%~80%、約20%~90%、約30%~40%、約30%~50%、約30%~60%、約30%~70%、約30%~80%、約30%~90%、約40%~50%、約40%~60%、約40%~70%、約40%~80%、約40%~90%、約50%~60%、約50%~70%、約50%~80%、約50%~90%、約60%~70%、約60%~80%、約60%~90%の範囲で低減される。

【0068】

一部の実施形態では、HDL及びLDLの比は、投与前レベルと比較して、投与後に少なくとも約2%、約5%、約10%、約15%、約18%、約20%、約25%、約28%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約70%、約80%、約90%、又は約95%増大し得る。一部の実施形態では、HDL及びLDLの比は、投与前レベルと比較して、投与後に約2%~90%、約5%~10%、約5%~20%、約5%~30%、約5%~40%、約5%~50%、約5%~60%、約5%~70%、約5%~80%、約5%~90%、約10%~20%、約10%~30%、約10%~40%、約10%~50%、約10%~60%、約10%~70%、約10%~80%、約10%~90%、約20%~30%、約20%~40%、約20%~50%、約20%~60%、約20%~70%、約20%~80%、約20%~90%、約30%~40%、約30%~50%、約30%~60%、約30%~70%、約30%~80%、約30%~90%、約40%~50%、約40%~60%、約40%~70%、約40%~80%、約40%~90%、約50%~60%、約50%~70%、約50%~80%、約50%~90%、約60%~70%、約60%~80%、約60%~90%の範囲で増大し得る。

【0069】

一部の実施形態では、化合物は、非経口投与され得る。一部の実施形態では、化合物は、経口投与され得る。一部の実施形態では、化合物は、静脈内又は筋肉内投与され得る。

【0070】

一部の実施形態では、対象は、ヒトである。一部の実施形態では、対象は、哺乳動物である。

【0071】

更なる実施形態は、化合物の組合せを、それを必要としている対象に投与することを含む。組合せは、本明細書に記載される化合物、組成物、医薬組成物を、追加の医薬と共に含むことができる。

【0072】

一部の実施形態は、本明細書に記載される化合物、組成物、及び/又は医薬組成物を、追加の医薬と共に併用投与することを含む。「併用投与」とは、2種以上の薬剤が、実際にいつ投与されるか、又はどのように投与されるかに関わらず、患者の血流中に同時に見出され得ることを意味する。一実施形態では、薬剤は、同時に投与される。このような一実施形態では、組合せによる投与は、薬剤を単一剤形に組み合わせることによって達成される。別の実施形態では、薬剤は、順次投与される。一実施形態では、薬剤は、経口等の同じ経路によって投与される。別の実施形態では、薬剤は、異なる経路によって投与され、例えば一方は経口投与され、他方はi.v.投与される。

【0073】

更に、本明細書に記載される化合物は、血清コレステロールを低減するために使用される他の医薬品、例えばコレステロール生合成阻害剤又はコレステロール吸収阻害剤、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤、又はHMG-CoA合成酵素阻害剤、又はHMG-CoA還元酵素、又は合成酵素遺伝子発現阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)阻害剤(例えば、トルセトラピブ)、胆汁酸抑制薬(例えば、コレステラミン(Questran(登録商標))、コレセラム及びコレステポール(Colestid(登録商標)))、又は胆汁酸再吸収阻害剤(例えば、すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第6,245,744号、米国特許第6,221,897号、米国特許第6,277,831号、EP0683 773、EP0683 774を参照されたい)、記載されるコレステロール吸収阻害剤(例えば、エゼチミブ、チクエシド、パマクエシド、又は例えば参照

によって本明細書に組み込まれるW00250027を参照されたい)、PPARアルファアゴニスト、混合PPARアルファ/ガンマアゴニスト、例えばAZ 242(テサグリタザル、(S)-3-(4-[2-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)エトキシ]フェニル)-2-エトキシプロピオン酸)、BMS 298585(N-[(4-メトキシフェノキシ)カルボニル]-N-[[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル]グリシン)等、又はすべて参照によって本明細書に組み込まれるW099/62872、W099/62871、W001/40171、W001/40169、W096/38428、W001/81327、W001/21602、W003/020269、W000/64888若しくはW000/64876に記載されるもの;MTP阻害剤、例えば、インプリタピド、フィブラート、ACAT阻害剤(例えば、アバシミブ)、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、スクアレン合成酵素阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、スクアレンシクラーゼ阻害剤、スクアレンエポキシダーゼ/スクアレンシクラーゼ阻害剤の組合せ、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、抗酸化剤又はナイアシン(例えば、持続放出ナイアシン)等と組み合わせて投与され得る。本明細書に記載される化合物はまた、血漿コレステロールレベルを低減するように作用する天然に存在する化合物と組み合わせて投与することができる。このような天然に存在する化合物は、一般に栄養補助食品と呼ばれ、それには、例えばニンニクエキス及びナイアシンが含まれる。

【0074】

一態様では、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、一般にスタチンと呼ばれるあるクラスの治療剤に由来する。使用され得るHMG-CoA還元酵素阻害剤の例として、ロバスタチン(MEVACOR; 米国特許第4,231,938号、米国特許第4,294,926号、米国特許第4,319,039号を参照されたい)、シンバスタチン(ZOCOR; すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,444,784号、米国特許第4,450,171号、米国特許第4,820,850号、米国特許第4,916,239号を参照されたい)、プラバスタチン(PRAVACHOL; すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,346,227号、米国特許第4,537,859号、米国特許第4,410,629号、米国特許第5,030,447号及び米国特許第5,180,589号を参照されたい)、プラバスタチンのラクトン(参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,448,979号を参照されたい)、フルバスタチン(LESCOL; すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,354,772号、米国特許第4,911,165号、米国特許第4,739,073号、米国特許第4,929,437号、米国特許第5,189,164号、米国特許第5,118,853号、米国特許第5,290,946号、米国特許第5,356,896号を参照されたい)、フルバスタチンのラクトン、アトルバスタチン(LIPITOR; すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,273,995号、米国特許第4,681,893号、米国特許第5,489,691号、米国特許第5,342,952号を参照されたい)、アトルバスタチンのラクトン、セリバスタチン(リバスタチン及びBAYCHOLとしても公知である; 米国特許第5,177,080号及び欧州特許出願EP-491226Aを参照されたい)、セリバスタチンのラクトン、ロスバスタチン(Crestor; すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,260,440号及びRE37314、並びに欧州特許EP521471を参照されたい)、ロスバスタチンのラクトン、イタバスタチン、ニスバスタチン、ピサスタチン、アタバスタチン、ベルバスタチン、コンパクチン、ジヒドロコンパクチン、ダルバスタチン、フルインドスタチン、ピタバスタチン(pitavastatin)、メバスタチン(参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第3,983,140号を参照されたい)、並びにペロスタチン(シンビノリンとも呼ばれる)が挙げられるが、それらに限定されない。HMG-CoA還元酵素阻害剤の他の例は、すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,217,992号、米国特許第5,196,440号、米国特許第5,189,180号、米国特許第5,166,364号、米国特許第5,157,134号、米国特許第5,110,940号、米国特許第5,106,992号、米国特許第5,099,035号、米国特許第5,081,136号、米国特許第5,049,696号、米国特許第5,049,577号、米国特許第5,025,017号、米国特許第5,011,947号、米国特許第5,010,105号、米国特許第4,970,221号、米国特許第4,940,800号、米国特許第4,866,058号、米国特許第4,686,237号、米国特許第4,647,576号、欧州特許出願第0142146A2号及び欧州特許出願第0221025A1号、並びにPCT出願W086/03488及びW086/07054に記載されている。また、前述の薬学的に許容される形態が含まれる。前述の参考文献のすべては、参照によって本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0075】

適切な胆汁酸捕捉剤の非限定的な例として、コレステラミン(胆汁酸に結合することができる第四級アンモニウムカチオン基を含有するスチレン-ジビニルベンゼンコポリマー、例えばBristol-Myers Squibbから利用可能なQUESTRAN又はQUESTRAN LIGHTコレステラミン)、コレステポール(ジエチレントリアミン及び1-クロロ-2,3-エポキシプロパンのコポリマー、例えばPharmaciaから利用可能なCOLESTID錠剤)、塩酸コレセベラム(例えば、San kyoから利用可能なWelChol錠剤(エピクロロヒドリンで架橋され、1-ブロモデカン及び(6-ブロモヘキシル)-トリメチルアンモニウムブロミドでアルキル化された、ポリ(塩酸アリルアミン))、水溶性誘導体、例えば3,3-イオエン(ioene)、N-(シクロアルキル)アルキルアミン及びポリグルサム、不溶性四級化ポリスチレン、サポニン、並びにそれらの混合物が挙げられる。他の有用な胆汁酸捕捉剤は、参照によって本明細書に組み込まれるPCT特許出願W097/11345及びW098/57652、並びに米国特許第3,692,895号及び米国特許第5,703,188号に開示されている。適切な無機コレステロール捕捉剤には、サリチル酸ビスマスとモンモリロナイト粘土、水酸化アルミニウム及び炭酸カルシウム制酸薬が含まれる。

10

【0076】

先の説明では、フィブラートベースの化合物は、肝臓におけるトリグリセリドの合成及び分泌を阻害し、リポタンパク質リパーゼを活性化し、それによって血中のトリグリセリドレベルを低減するための医薬である。例として、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブrogil、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート及びテオフィブラートが挙げられる。このようなACAT阻害剤には、例えば、W092/09561に開示されている一般式(I)を有する化合物[好ましくは、化学名がN-(1,2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセトアミドであるFR-129169];日本特許公報(公表)平8-510256(W094/26702、米国特許第5,491,172号)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が2,6-ジイソプロピルフェニル-N-[(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)アセチル]スルファマートであるCI-1011、及び本明細書に記載される、薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むCI-1011};EP421-441(米国特許第5,120,738号)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が(1S,2S)-2-[3-(2,2-ジメチルプロピル)-3-ノニルウレイド]シクロヘキサン-1-イル3-[(4R)-N-(2,2,5,5-テトラメチル-1、-3-ジオキサ-4-カルボニル)アミノ]プロピオナートであるF-1394、及び薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むF-1394};日本特許公報(公表)2000-500771(すべて参照によって本明細書に組み込まれるW097/19918、米国特許第5,990,173号)に開示されている化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ-アルファ-ドデシルチオ-アルファ-フェニルアセトアニリドであるF-12511、及び薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むF-12511};日本特許公報(公表)平10-195037(すべて参照によって本明細書に組み込まれるEP790240、米国特許第5,849,732号)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)[好ましくは、化学名が1-(3-t-ブチル-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジエチルアミノフェニル)尿素であるT-2591、及び薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むT-2591];W096/26948に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が1-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-3-[(4R,5R)-4,5-ジ-メチル-2-(4-ホスホノフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]尿素であるFCE-28654(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)である};参照によって本明細書に組み込まれるW098/54153(EP987254)明細書に開示されている一般式(I)を有する化合物又は薬理的に許容されるその塩{好ましくは、化学

20

30

40

50

名がN-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセトアミドであるK-10085(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)};W092/09572(すべて参照によって本明細書に組み込まれるEP559898、米国特許第5,475,130号)に開示されている一般式(I)を有する化合物[好ましくは、化学名がN-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセトアミドであるHL-004];日本特許公報(公表)平7-82232(参照によって本明細書に組み込まれるEP718281)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名がトランス-1,4-ビス[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイドメチル]シクロヘキサンであるNTE-122、及びNTE-122の薬理的に許容される塩を含むNTE-122};日本特許公報(公表)平10-510512(参照によって本明細書に組み込まれるW096/10559)に開示されている化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジ-n-3-イル]尿素であるFR-186054、及び薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むFR-186054};W096/09287(すべて参照によって本明細書に組み込まれるEP0782986、米国特許第5,990,150号)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)[好ましくは、N-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)];並びにすべて参照によって本明細書に組み込まれるW097/12860、EP0866059、米国特許第6,063,806号に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)[好ましくは、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)]が含まれる。ACAT阻害剤は、好ましくは、FR-129169、CI-1011、F-1394、F-12511、T-2591、FCE-28654、K-10085、HL-004、NTE-122、FR-186054、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(以下、化合物Aと呼ばれる)、及びN-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(以下、化合物Bと呼ばれる)(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)からなる群から選択される化合物である。ACAT阻害剤は、より好ましくは、CI-1011、F-12511、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(化合物A)、及びN-(1-ペンチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(化合物B)(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)からなる群から選択される化合物であり、最も好ましい化合物は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(ditnethylpropaneamide)(化合物A)である。

【0077】

アンギオテンシンII受容体アンタゴニストには、例えば、ビフェニルテトラゾール化合物又はビフェニルカルボン酸誘導体、例えば日本特許公報(公表)昭63-23868(米国特許第5,138,069号)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が2-ブチル-4-クロロ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-イミダゾール-5-メタノールであるロサルタン、及び薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むロサルタン};日本特許公報(公表)平4-506222(参照によって本明細書に組み込まれるW091/14679)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が2-N-ブチル-4-スピロシクロペンタン-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-2-イミダゾリン-5-オンであるイルベサルタン、及び薬理的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むイルベサルタン};日本特許公報(公表)平4-235149(参照によって本明細書に組み込まれるEP433983)に開示されている一般式(I)を有する化合物、そのエ

10

20

30

40

50

ステル(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が(S)-N-バレリル-N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]バリンであるバルサルタン、及び薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むバルサルタン};日本特許公報(公表)平4-364171(米国特許第5,196,444号)に開示されている一般式(I)を有するカルボン酸誘導体(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル2-エトキシ-1-[2'-(1H-テトラゾール(etrazol)-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートであるカンデサルタン、及び薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含むカンデサルタン(TCV-116等)(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)};日本特許公報(公表)平5-78328(参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,616,599号)に開示されている一般式(I)を有するカルボン酸誘導体(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシラートであるオルメサルタン、及びそのカルボン酸誘導体、カルボン酸誘導体の薬理学的に許容されるエステルを含むオルメサルタン(CS-866等)(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)};並びに日本特許公報(公表)平4-346978(参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,591,762号、EP502,314)に開示されている一般式(I)を有する化合物(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む){好ましくは、化学名が4'-[[2-n-プロピル-4-メチル-6-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-ベンズイミダゾール-1-イル]-メチル]ビフェニル-2-カルボキシラートであるテルミサルタン(薬理学的に許容されるその塩/共結晶、エステル又はプロドラッグを含む)}が含まれる。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストは、好ましくは、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、又はテルミサルタンであり、より好ましくは、ロサルタン又はオルメサルタンであり、最も好ましくは、オルメサルタンである。

【0078】

本明細書に記載される化合物との組合せ治療は、ある特定の疾患及び障害の処置又は防止において有用であることに加えて、第2の薬物又は薬剤(例えば、アトルバスタチン)の投与量を低減するのに有用となり得る。

【0079】

更に、本明細書に記載される化合物は、アポリポタンパク質B分泌阻害剤及び/又はミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)阻害剤と組み合わせて使用することができる。いくつかのアポリポタンパク質B分泌阻害剤及び/又はMTP阻害剤は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,919,795号に開示されている。

【0080】

任意のHMG-CoA還元酵素阻害剤は、本明細書に記載される組合せ治療の態様における追加の化合物として用いることができる。HMG-CoA還元酵素阻害剤という用語は、酵素HMG-CoA還元酵素によって触媒されるヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aからメバロン酸への生体内変換を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準アッセイ(例えば、参照によって本明細書に組み込まれるMethods of Enzymology、71: 455~509頁(1981年)、及びそれに引用されている参考文献)に従って、当業者によって容易に決定され得る。これらの様々な化合物は、以下に記載され、参照される。参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,231,938号は、アスペルギルス属に属する微生物の培養後に単離されたある特定の化合物、例えばロバスタチンを開示している。また、米国特許第4,444,784号は、前述の化合物の合成誘導体、例えばシンバスタチンを開示している。更に、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,739,073号は、ある特定の置換インドール、例えばフルバスタチンを開示している。更に、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,346,227号は、ML-236B誘導体、例えばプラバスタチンを開示している。更に、EP491,22

10

20

30

40

50

6は、ある特定のピリジルジヒドロキシヘプテン酸、例えばリバスタチンを教示している。また、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,647,576号は、ある特定の6-[2-(置換されている-ピロール-1-イル)-アルキル]-ピラン-2-オン、例えばアトルバスタチンを開示している。他のHMG-CoA還元酵素阻害剤も、当業者に公知である。HMG-CoA還元酵素阻害剤を含有する、現在市販されているか、又はこれまでに市販されてきた生成物の例として、セリバスタチンNa、ロスバスタチンCa、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチンNa及びシンバスタチンが挙げられる。

【0081】

任意のHMG-CoA合成酵素阻害剤は、組合せ治療における追加の化合物として使用することができる。HMG-CoA合成酵素阻害剤という用語は、酵素HMG-CoA合成酵素によって触媒される、アセチル補酵素A及びアセトアセチル補酵素Aからのヒドロキシメチルグルタリル補酵素Aの生合成を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準アッセイ(例えば、Methods of Enzymology 35: 155~160頁(1975年);及びMethods of Enzymology、110: 19~26頁(1985年);及びそれらに引用されている参考文献)に従って、当業者によって容易に決定され得る。様々なこれらの化合物は、以下に記載され、参照される。米国特許第5,120,729号は、ある特定のベータ-ラクタム誘導体を開示している。米国特許第5,064,856号は、微生物MF5253の培養によって調製された、ある特定のスピロラクトン誘導体を開示している。米国特許第4,847,271号は、ある特定のオキセタン化合物、例えば11-(3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセタニル(oxetanyl))-3,5,7-トリメチル-2,4-ウンデカジエン酸誘導体を開示しており、それらの文献はすべて参照によって本明細書に組み込まれる。当業者に公知の他のHMG-CoA合成酵素阻害剤を、本明細書に記載の方法、組成物及びキットにおいて使用することもできる。

【0082】

HMG-CoA還元酵素の遺伝子発現を低減する任意の化合物は、本明細書に記載される組合せ治療において追加の化合物として使用することができる。これらの薬剤は、DNA転写を遮断するHMG-CoA還元酵素転写阻害剤、又はHMG-CoA還元酵素をコードするmRNAのタンパク質への翻訳を防止する翻訳阻害剤であり得る。このような阻害剤は、転写若しくは翻訳のいずれかに直接的に影響を及ぼすことができ、又はコレステロール生合成カスケードの1つ若しくは複数の酵素によって、前述の性状を有する化合物に生体内変換することができ、又は前述の活性を有するイソプレン代謝産物を蓄積させることができる。このような制御は、標準アッセイ(Methods of Enzymology、110: 9~19頁(1985年))に従って、当業者によって容易に決定される。いくつかのこのような化合物は、以下に記載され、参照されるが、HMG-CoA還元酵素の遺伝子発現の他の阻害剤も当業者に公知であり、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,041,432号は、HMG-CoA還元酵素の遺伝子発現の阻害剤であるある特定の15-置換ラノステロール誘導体を開示している。HMG-CoA還元酵素の生合成を抑制する他の酸素化ステロールは、参照によって本明細書に組み込まれるE. I. Mercer(Prog. Lip. Res., 32:357~416頁(1993年))に論じられている。

【0083】

CETP阻害剤としての活性を有する任意の化合物は、組合せ治療の態様において第2の化合物として働くことができる。CETP阻害剤という用語は、コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)によって媒介される、HDLからLDL及びVLDLへの様々なコレステリルエステル及びトリグリセリドの輸送を阻害する化合物を指す。様々なこれらの化合物は、以下に記載され、参照されるが、他のCETP阻害剤も、当業者に公知である。米国特許第5,512,548号は、CETP阻害剤としての活性を有するある特定のポリペプチド誘導体を開示しており、ある特定のCETP-阻害性ロセノラクトン誘導体及びコレステリルエステルのリン酸含有類似体は、それぞれ参照によって本明細書に組み込まれるJ. Antibiot., 49(8): 815~816頁(1996年)及びBioorg. Med. Chem. Lett., 6:1951~1954頁(1996年)に論じられている。

【0084】

任意のACAT阻害剤は、組合せ治療において追加の化合物として働くことができる。ACAT

10

20

30

40

50

阻害剤という用語は、酵素アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼによる食事性コレステロールの細胞内エステル化を阻害する化合物を指す。このような阻害は、Heiderら、Journal of Lipid Research、24:1127(1983年)に記載されている方法等の標準アッセイに従って、当業者によって容易に決定され得る。様々なこれらの化合物は、以下に記載され、参照されるが、他のACAT阻害剤も、当業者に公知である。参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,510,379号は、ある特定のカルボキシスルホナートを開示しており、W096/26948及びW096/10559は、共に、ACAT阻害活性を有する尿素誘導体を開示している。

【0085】

スクアレン合成酵素阻害剤としての活性を有する任意の化合物は、組合せ治療において追加の化合物として働くことができる。スクアレン合成酵素阻害剤という用語は、酵素スクアレン合成酵素によって触媒される反応である、スクアレンを形成するための2つのファルネシルピロリン酸(farnesylpyrophosphate)分子の縮合を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準の方法(参照によって本明細書に組み込まれるMethods of Enzymology 15:393~454頁(1969年);及びMethods of Enzymology 110: 359~373頁(1985年);及びそれらに引用されている参考文献)に従って、当業者によって容易に決定される。スクアレン合成酵素阻害剤の概要は、Curr. Op. Ther Patents、861~4頁(1993年)に従う。EP0 567 026A1は、スクアレン合成酵素阻害剤としてのある特定の4,1-ベンゾオキサゼピン誘導体、及び高コレステロール血症の処置における殺菌剤としてのそれらの使用を開示している。EP0 645 378A1は、スクアレン合成酵素阻害剤としてのある特定の7員又は8員複素環、並びに高コレステロール血症及び真菌感染症の処置及び防止におけるそれらの使用を開示している。EP0 645 377A1は、高コレステロール血症又は冠状動脈硬化症の処置に有用なスクアレン合成酵素阻害剤としての、ある特定のベンゾオキサゼピン誘導体を開示している。EP0 611 749A1は、動脈硬化症の処置に有用なある特定の置換アミド酸誘導体を開示している。EP0 705 607A2は、抗高トリグリセリド血症剤として有用なある特定の縮合7員又は8員複素環化合物を開示している。W096/09827は、ベンゾオキサゼピン誘導体及びベンゾチアゼピン誘導体を含むコレステロール吸収阻害剤及びコレステロール生合成阻害剤のある特定の組合せを開示している。EP0 701 725A1は、血漿コレステロール及びトリグリセリド低下活性を有する、ベンゾオキサゼピン誘導体を含むある特定の光学的に活性な化合物を調製するための方法を開示している。引用されている参考文献のすべては、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0086】

高コレステロール血症を含む高脂血症のために現在市販されているか、又はこれまでに市販されてきた、アテローム性動脈硬化症の防止又は処置の一助にすることを企図される他の化合物には、胆汁酸捕捉剤、例えばコレステロールHCl及びコレステラミン;並びにフィブリン酸誘導体、例えばクロフィブラート、フェノフィブラート及びゲムフィブログルが含まれる。これらの化合物は、本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用することもできる。

【0087】

本明細書に記載される化合物は、中でも、肥満、高脂血症、高リポタンパク血症、シンドロームX等を含む、過剰トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロール、コレステロールエステル又はグルコースの存在から生じる状態の処置において典型的に使用されるリパーゼ阻害剤及び/又はグルコシダーゼ阻害剤と共に投与され得ることも企図される。

【0088】

本明細書に記載される化合物との組合せには、任意のリパーゼ阻害剤又はグルコシダーゼ阻害剤を用いることができる。一態様では、リパーゼ阻害剤は、胃リパーゼ又は膵リパーゼ阻害剤を含む。更なる一態様では、グルコシダーゼ阻害剤は、アミラーゼ阻害剤を含む。グルコシダーゼ阻害剤の例は、アカルボース、アジポシン(adiposine)、ボグリボース、ミグリトール、エミグリタート、カミグリボース、テンダミスタット(tendamistate)、トレスタチン、プラジミシン-Q及びサルボスタチンからなる群から選択される阻害剤で

ある。アミラーゼ阻害剤の例として、米国特許第4,451,455号に開示されているテンダミスタット及びそれに関する様々な環状ペプチド、米国特許第4,623,714号に開示されているAI-3688及びそれに関する様々な環式ポリペプチド、並びに米国特許第4,273,765号に開示されているトレストアチンA、トレストアチンB及びトレストアチンCの混合物からなるトレストアチン及びそれに関する様々なトレハロース含有アミノ糖が挙げられ、これらの文書は、すべて参照によって本明細書に組み込まれる。

【0089】

リパーゼ阻害剤は、食事性トリグリセリドから遊離脂肪酸及びモノグリセリドへの代謝的切断を阻害する化合物である。正常な生理的条件下では、脂肪分解は、リパーゼ酵素の活性化セリン部分のアシル化を伴う2ステップ過程を介して生じる。これによって、脂肪酸-リパーゼヘミアセタール中間体が産生され、次にそれが切断されるとジグリセリドが放出される。更なる脱アシル化後、リパーゼ-脂肪酸中間体が切断されると、遊離リパーゼ、モノグリセリド及び脂肪酸が生じる。生じた遊離脂肪酸及びモノグリセリドは、胆汁酸リン脂質ミセルに組み込まれ、その後、小腸の刷子縁のレベルで吸収される。ミセルは、最終的にカイロミクロンとして末梢循環に入る。したがって、摂取された脂肪前駆体の吸収を選択的に制限又は阻害するリパーゼ阻害剤を含む化合物は、肥満、高脂血症、高リポタンパク血症、シンドロームX等を含む状態の処置に有用である。

10

【0090】

膵リパーゼは、1-及び3-炭素位置におけるトリグリセリドからの脂肪酸の代謝的切断を媒介する。摂取された脂肪が膵リパーゼによって代謝される主要部位は、十二指腸及び近位空腸であり、膵リパーゼは、通常、上部小腸において脂肪分解に必要な大過剰の量で分泌される。膵リパーゼは、食事性トリグリセリドの吸収に必要な主要酵素なので、阻害剤は、肥満及びその他の関連状態の処置において実用性がある。

20

【0091】

胃リパーゼは、食物性脂肪の消化のおよそ10~40%を担う、免疫学的に異なるリパーゼである。胃リパーゼは、機械的刺激、食物摂取、脂肪性食事の存在に応答して、又は交感神経作用物質によって分泌される。摂取された脂肪の胃脂肪分解は、腸において膵リパーゼ活性を誘発するのに必要な脂肪酸の供給に生理的に重要であり、膵機能不全と関連する様々な生理的及び病理的状态における脂肪吸収にとっても重要である。例えば、参照によって本明細書に組み込まれるC. K Abramsら、Gastroenterology 92: 125(1987年)を参照されたい。

30

【0092】

様々なリパーゼ阻害剤が、当業者に公知である。一部の実施形態では、リパーゼ阻害剤は、リプスタチン、テトラヒドロリプスタチン(オリスタット)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン(valilactone)、エステラスチン、エベラクトンA、エベラクトンB及びRHC 80267からなる群から選択される阻害剤である。

【0093】

膵リパーゼ阻害剤リプスタチン、(2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-ホルムアミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシル-3-ヒドロキシ-7,1(t-ヘキサデカンオイック酸ラクトン、及びテトラヒドロリプスタチン(tetrahydrolipostatin)(オリスタット)、(2S,3S,5S)-5-[(S)-2-ホルムアミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシル-3-ヒドロキシ-ヘキサデカン酸ラクトン、並びに様々な置換されているN-ホルミルロイシン誘導体及びそれらの立体異性体は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,598,089号に開示されている。

40

【0094】

膵リパーゼ阻害剤FL-386、1-[4-(2-メチルプロピル)シクロヘキシル]-2-[(フェニルスルホニル)オキシ]-エタノン、及びそれに関する様々な置換されているスルホナート誘導体は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,452,813号に開示されている。

【0095】

膵リパーゼ阻害剤WAY-121898、4-フェノキシフェニル-4-メチルピペリジン-1-イル-カ

50

ルボキシラート、並びにそれに関する様々なカルバミン酸エステル及び薬学的に許容される塩は、すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,512,565号、米国特許第5,391,571号及び米国特許第5,602,151号に開示されている。

【0096】

リパーゼ阻害剤Bay-N-3176、N-3-トリフルオロメチルフェニル-N'-3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル尿素、及びそれに関する様々な尿素誘導体65は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,405,644号に開示されている。

【0097】

腓リパーゼ阻害剤バリラクトン、及び放線菌株MG147CF₂の微生物培養によってそれらを調製する方法は、参照によって本明細書に組み込まれるKitaharaら、J. Antibiotics、40 (11): 1647~50頁(1987年)に開示されている。

10

【0098】

リパーゼ阻害剤エステラシン(esteracin)、及びストレプトマイセス株ATCC 31336の微生物培養によってそれらを調製するある特定の方法は、すべて参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,189,438号及び米国特許第4,242,453号に開示されている。

【0099】

腓リパーゼ阻害剤エベラクトンA及びエベラクトンB、並びに放線菌株MG7-G1の微生物培養によってそれらを調製する方法は、Umezawaら、J. Antibiotics、33、1594~1596頁(1980年)に開示されている。モノグリセリド形成の抑制におけるエベラクトンA及びBの使用は、参照によって本明細書に組み込まれる1996年6月4日公開の日本公開特許公報08-143457に開示されている。

20

【0100】

リパーゼ阻害剤RHC 80267、シクロ-0,0'-[(1,6-ヘキサンジイル)-ビス-(イミノカルボニル)]ジオキシム、及びそれに関する様々なビス(イミノカルボニル)ジオキシムは、参照によって本明細書に組み込まれるPetersenら、Liebig's Annalen、562: 205~29頁(1949年)に記載されている通り調製することができる。

【0101】

RHC 80267が心筋リポタンパク質リパーゼの活性を阻害する能力は、すべて参照によって本明細書に組み込まれるCarrollら、Lipids、27 305~7頁(1992年)及びChuangら、J. Mol. Cell. Cardiol.、22: 1009~16頁(1990年)に開示されている。

30

【0102】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、追加の抗肥満剤と組み合わせて使用することができる。一態様では、追加の抗肥満剤は、3-アドレナリン受容体アゴニスト、コレシストキニン-Aアゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、交感神経刺激剤、セロトニン作動剤、ドーパミンアゴニスト、メラニン細胞刺激ホルモン受容体アゴニスト又は模倣薬、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン、レプチン類似体、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、ボンベシンアゴニスト、神経ペプチド-Yアンタゴニスト、甲状腺ホルモン様薬、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト、及び毛様体神経栄養因子からなる群から選択される。

40

【0103】

追加の態様では、抗肥満剤は、シブトラミン、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、プロモクリプチン、フェンテルミン、エフェドリン、レプチン、フェニルプロパノールアミンプロソイドエフェドリン、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}酢酸、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}安息香酸、{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}プロピオン酸、及び{4-[2-(2-[6-アミノピリジン-3-イル]-2(R)-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェノキシ}酢酸か

50

らなる群から選択される化合物を含む。

【0104】

一部の実施形態では、糖尿病の防止又は処置は、耐糖能障害、インスリン抵抗性、インスリン依存性真性糖尿病(I型)及びインスリン非依存性真性糖尿病(NIDDM又はII型)の防止又は処置を含むことができる。また、糖尿病の防止又は処置には、糖尿病合併症、例えば神経障害、腎症、網膜症又は白内障の防止又は処置である。

【0105】

一態様では、本明細書に記載される化合物によって処置される糖尿病の型は、II型糖尿病又はNIDDMとしても公知のインスリン非依存性真性糖尿病である。

【0106】

糖尿病は、糖尿病(I型又はII型)、インスリン抵抗性、耐糖能障害、又は糖尿病合併症、例えば神経障害、腎症、網膜症若しくは白内障のいずれかを有する患者に、治療有効量の本明細書に記載される化合物を投与することによって処置することができる。糖尿病を防止又は処置するために使用できる他の薬剤と共に、本明細書に記載される化合物を投与することによって糖尿病が処置されることも企図される。

【0107】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて糖尿病を処置するために使用され得る代表的な薬剤には、インスリン及びインスリン類似体(例えば、LysProインスリン)、GLP-1(7-37)(インスリンノトロピン)及びGLP-1(7-36)-NH₂が含まれる。インスリン分泌を増強する薬剤、例えば、エブロールプロパミド(eblorpropamide)、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリピジド(glypizide)、グリメピリド、レパグリニド、ナテグリニド、メグリチニド;ビグアニド:メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン;A2-アンタゴニスト及びイミダゾリン:ミダグリゾール、イサグリドール(isagliidole)、デリグリドール(deriglidole)、イダゾキサラン、エファロキサラン、フルパロキサラン;他のインスリン分泌促進物質リノグリリド、A-4166;グリタゾン:シグリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、トログリタゾン、ダルグリタゾン、BR149653;脂肪酸酸化阻害剤:クロモキシル、エトモキシル;a-グルコシダーゼ阻害剤:アカルボース、ミグリトール、エミグリタート、ボグリボース、MDL25,637、カミグリボース、MDL-73,945;β-アゴニスト:BRL 35135、BRL 37344、RO 16-8714、ICI D7114、CL 316,243;ホスホジエステラーゼ阻害剤:L-386,398;脂質低下剤ベンフルオレックス;抗肥満剤:フェンフルアミン(fenfiuramine);バナジン酸及びバナジウム錯体(例えば、ビス(システインアミドN-オクチル)オキソバナジウム)及びペルオキソバナジウム錯体;アミリンアンタゴニスト;グルカゴンアンタゴニスト;糖新生阻害剤;ソマトスタチン類似体;抗脂肪分解性薬剤:ニコチン酸、アシピモックス、WAG 994が含まれる。プラムリンチド(symlin(商標))、AC 2993及びナテグリニドも、本明細書に記載される化合物と組み合わせて使用されることが企図される。任意の薬剤又は薬剤の組合せを、前述の通り投与することができる。

【0108】

更に、本明細書に記載される化合物は、1つ又は複数のアルドース還元酵素阻害剤、DPP IV阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、ソルビトールデヒドロゲナーゼ阻害剤、NHE-1阻害剤及び/又はグルココルチコイド受容体アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。

【0109】

フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)阻害剤としての活性を有する任意の化合物は、組合せ治療における第2の化合物として働くことができる(例えば、2-アミノ-5-イソブチル-4-{2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フランニル}チアゾール)。FBPaseは、肝臓が3-炭素前駆体からグルコースを合成する代謝経路である糖新生における非常に重要な制御因子酵素である。FBPase阻害剤という用語は、FBPase酵素活性を阻害し、それによって酵素基質であるフルクトース-1,6-ビスホスファートからフルクトース6-ホスファートへの変換を遮断する化合物を指す。FBPase阻害は、標準の方法(例えば、参照によって本明細書に組み込まれるGidh-Jain M、Zhang Y、van Poe

10

20

30

40

50

le P Dら、J Biol Chem. 1994年、269(44): 27732～8頁)に従って、当業者によって酵素レベルで直接的に決定され得る。或いは、FBPase阻害は、標準の方法に従って、単離肝細胞による、若しくは灌流肝臓におけるグルコース産生阻害を測定することによって、又は正常な若しくは糖尿病の動物における血糖低下を測定することによって評価することができる(例えば、すべて参照によって本明細書に組み込まれるVincent M F、Erion M D、Gruber H E、Van den Berghe、Diabetologia、1996年、39(10):1148～55頁;Vincent M F、Marangos P J、Gruber H E、Van den Berghe G、Diabetes 1991年 40(10):1259～66頁)。ある場合には、FBPase阻害剤を産生するために、化合物のインビボ代謝活性化が必要とされ得る。このクラスの化合物は、酵素阻害スクリーニングにおいて不活性であってよく、肝細胞において活性若しくは不活性であってよいが、正常な絶食ラット及び/又は糖尿病動物モデルにおけるグルコースの低下によって証明される通り、インビボで活性である。

10

【0110】

様々なFBPase阻害剤が、以下に記載され、参照されるが、他のFBPase阻害剤も、当業者に公知である。Gruberら、米国特許第5,658,889号は、糖尿病を処置するためのFBPaseのAMP部位の阻害剤の使用を記載している。W098/39344及び米国特許第6,284,748号は、プリン阻害剤を記載している。W098/39343及び米国特許第6,110,903号は、糖尿病を処置するためのベンゾチアゾール阻害剤を記載している。W098/39342及び米国特許第6,054,587号は、糖尿病を処置するためのインドール阻害剤を記載している。W000/14095及び米国特許第6,489,476号は、糖尿病を処置するための複素芳香族ホスホナート阻害剤を記載している。他のFBPase阻害剤は、すべて参照によって本明細書に組み込まれるWright S W、Carlo A A、Carty M Dら、J Med Chem. 2002年 45(18):3865～77頁及びW099/47549に記載されている。

20

【0111】

本明細書に記載される化合物はまた、スルホニル尿素、例えばアマリール(arnaryl)、アリブリド(alyburide)、グルコトロール、クロルプロパミド、ダイアビニース(diabinese)、トラザミド、トリナーゼ、アセトヘキサミド、グリピジド、トルブタミド、オリナーゼ、グリメピリド、DiaBeta、ミクロナーゼ、グリベンクラミド、及びグリクラジドと組み合わせ使用することができる。

【0112】

本明細書に記載される化合物はまた、降圧剤と組み合わせ使用することができる。任意の降圧剤が、このような組合せにおいて第2の薬剤として使用され得る。現在市販されている降圧剤を含有する製品の例として、カルシウムチャンネル遮断薬、例えばCardizem、Adalat、Calan、Cardene、Covera、Dilacor、DynaCirc、Procardia XL、Sular、Tiazac、Vascor、Verelan、Ioptin、Ninotop、Norvasc、及びPlendil;アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばAccupril、Altace、Captopril、Lotensin、Mavik、Monopril、Prinivil、Univasc、Vasotec及びZestrilが挙げられる。

30

【0113】

本明細書に記載される化合物と組み合わせ骨粗鬆症を防止又は処置するために使用され得る化合物の例として、プロゲステロン、ポリホスホナート、ビスホスホナート、エストロゲンアゴニスト/アンタゴニスト、エストロゲン、エストロゲン/プロゲステロンの組合せ、Premarin、エストロン、エストリオール又は17アルファ-若しくは17ベータ-エチニルエストラジオールを含む再吸収防止剤;アルゲストンアセトフェニド、アルトレノジスト、酢酸アマジノン、酢酸アナゲストン、酢酸クロルマジノン、シンゲストール、酢酸クロゲストン、酢酸クロメゲストン、酢酸デルマジノン(dehnadinone)、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチネロン、二酢酸エチノジオール、エトノゲストレル、酢酸フルオログエストン、ゲスタクロン、ゲストデン、カプロン酸ゲストノロン、ゲストリノン、ハロプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、レボノルゲストレル、リネストレノール、メドロゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メレンゲストロール、メチノジオールジアセタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲスチマート、ノルゲストメット、ノルゲストレル、フェンプロ

40

50

ピオン酸オキシゲストン、プロゲステロン、酢酸キングスタノール、キングストロン、及びチゲストールを含むプロゲスチン;並びにポリホスホナートを含む骨再吸収阻害ポリホスホナート、例えばその開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第3,683,080号に開示されているタイプのものが挙げられる。ポリホスホナートの例として、ジェミナルなジホスホナート(ビスホスホナートとも呼ばれる)、チルドロン酸二ナトリウム、イバンドロン酸、アレンドロネート、リセドロナート(resindronate)、ゾレドロロン酸、6-アミノ-1-ヒドロキシ-ヘキシリデン-ビスホスホン酸及び1-ヒドロキシ-3(メチルペンチルアミノ)-プロピリデン-ビスホスホン酸が挙げられる。ポリホスホナートの塩、共結晶及びエステルも同様に含まれる。具体例として、エタン-1-ヒドロキシ1,1-ジホスホン酸、メタンジホスホン酸、ペンタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、メタンジクロロジホスホン酸、メタンヒドロキシジホスホン酸、エタン-1-アミノ-1,1-ジホスホン酸、エタン-2-アミノ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-N,N-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、プロパン-3,3-ジメチル-3-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、フェニルアミノメタンジホスホン酸、N,N-ジメチルアミノメタンジホスホン酸、N(2-ヒドロキシエチル)アミノメタンジホスホン酸、ブタン-4-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、ペンタン-5-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸、及びヘキサン-6-アミノ-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸が挙げられる。

【0114】

エストロゲンアゴニスト/アンタゴニストには、3-(4-(1,2-ジフェニル-ブタ-1-エニル)-フェニル)-アクリル酸、タモキシフェン:その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,536,516号に開示されている(エタンアミン,2-(4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ)-N,N-ジメチル,(Z)-2-,2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボキシラート(1:1))及び関連化合物、その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,623,660号に開示されている4-ヒドロキシタモキシフェン、ラロキシフェン:その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,418,068号に開示されている(メタノン、(6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル)(4-(2-(1-ピペリジニル)エトキシ)フェニル)-塩酸塩)、トレミフェン:その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,996,225号に開示されている(エタンアミン,2-(4-(4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ)-N,N-ジメチル-, (Z)-、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボキシラート(1:1)、セントクロマン:その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第3,822,287号に開示されている1-(2-((4-(メトキシ-2,2,ジメチル-3-フェニル-クロマン(chrotran)-4-イル)-フェノキシ)-エチル)-p-ピロリジン、レボルメロキシフェン、イドキシフェン:その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,839,155号に開示されている(E)-1-2-(4-(1-(4-ヨード-フェニル)-2-フェニル-ブタ-1-エニル)-フェノキシ)-エチル)-ピロリジノン、その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,488,058号に開示されている2-(4-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェノキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-6-オール、その開示が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,484,795号に開示されている6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル)-ナフタレン-2-オール、Pfizer Incに譲渡されたPCT公開番号W095/10513において調製方法と共に開示されている(4-(2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エトキシ)-フェニル)-(6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-メタノン、TSE-424(Wyeth-Ayerst Laboratories)及びアルゾキシフェン(arazoxifene)、cis-6-(4-フルオロ-フェニル)-5-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール;(-)-cis-6-フェニル-5-(4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール(ラソフォキシフェンとしても公知である);cis-6-フェニル-5-(4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール;cis-1-(6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン;1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4'-

10

20

30

40

50

フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン; cis-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール; 1-(4'-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、2-フェニル-3-アロイル-ベンゾチオフェン及び2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェン-1-オキシドが含まれる。

【0115】

本明細書に記載される化合物と組み合わせて第2の薬剤として使用され得る他の抗骨粗鬆症剤には、例えば、以下が含まれる。副甲状腺ホルモン(PTH)(骨タンパク同化剤); 副甲状腺ホルモン(PTH)分泌促進物質(例えば、米国特許第6,132,774号を参照されたい)、特にカルシウム受容体アンタゴニスト; カルシトニン; 並びにビタミンD及びビタミンD類似体。更なる抗骨粗鬆症剤には、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター(SARM)が含まれる。適切なSARMの例として、酢酸シプロテロン、クロルマジノン、フルタミド、ヒドロキシフルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、スピロノラクトン、4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-ピロリジノ[3,2-g]キノリン誘導体、1,2-ジヒドロピリジノ[5,6-g]キノリン誘導体及びピペリジノ[3,2-g]キノリノン誘導体等の化合物が挙げられる。他の例として、米国特許第3,234,093号に開示されている(1b,2b)-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-17-ヒドロキシ-3'-H-シクロプロパ[1,2]プレグナ-1,4,6-トリエン-3,20-ジオンとしても公知のシプロテロン(cyproterone)が挙げられる。17-(アセチルオキシ)-6-クロロプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオンとしても公知であるクロルマジノンは、その酢酸塩形態で抗アンドロゲンとして作用し、米国特許第3,485,852号に開示されている。5,5-ジメチル-3-[4-ニトロ(nitro)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン、及び商標Nilandron(登録商標)としても公知であるニルタミドは、米国特許第4,097,578号に開示されている。2-メチル-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル-1)フェニル]プロパンアミド及び商標Eulexin(登録商標)としても公知であるフルタミドは、米国特許第3,847,988号に開示されている。4'-シアノ-a',a',a'-トリフルオロ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオノ-m-トルイダイド及び商標Casodex(登録商標)としても公知であるビカルタミドは、EP100172に開示されている。ビカルタミド(biclutamide)のエナンチオマーは、Tucker and Chesterton, J. Med. Chem. 1988年、31、885~887頁によって論じられている。大部分の組織における公知のアンドロゲン受容体アンタゴニストであるヒドロキシフルタミドは、Hofbauerら、J. Bone Miner. Res. 1999年、14、1330~1337頁に開示されている通り、骨芽細胞によるIL-6産生に対する効果について、SARMとして機能することが示唆されている。更なるSARMは、米国特許第6,017,924号、WO01/16108、WO01/16133、WO01/16139、WO02/00617、WO02/16310、米国特許出願第2002/0099096号、米国特許出願第2003/0022868号、WO03/011302及びWO03/011824に開示されている。前述のすべての文献は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0116】

以下の実施例は、本発明を更に説明するが、単に例示目的で使用され、限定的であるとはみなされるべきではない。

【実施例】

【0117】

(実施例1)

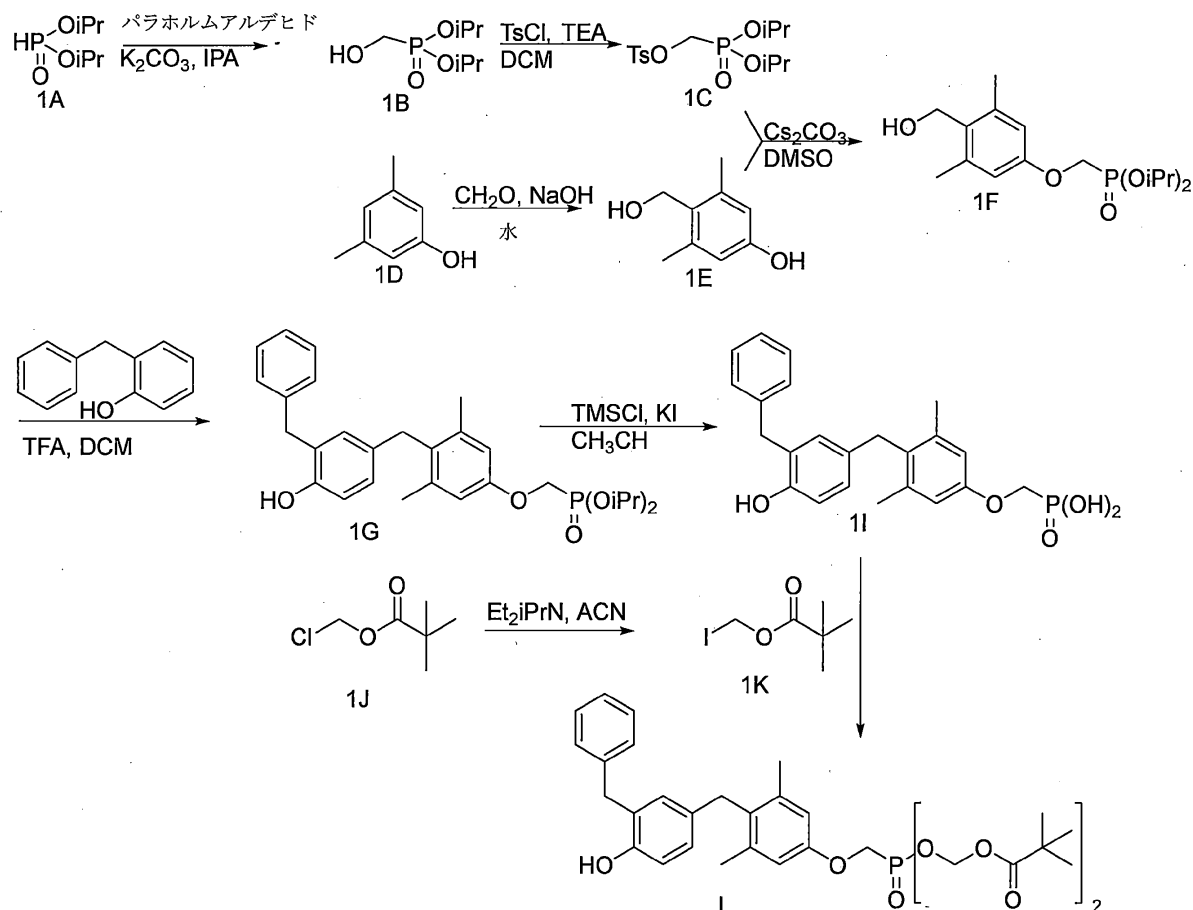
化合物Iの調製

大規模に適した化合物Iの8ステップの合成(5つの直線状ステップ)を開発した。合成スキームを、以下のスキーム1に示す。

【0118】

【化 3】

スキーム1



【0119】

12Lのフラスコに、オーバーヘッド攪拌装置、加熱マントル、温度プローブ、出口に窒素バブラーを有する凝縮器、及び添加漏斗を備えた。フラスコに、パラホルムアルデヒド(488g、16.3mol)、炭酸カリウム(94g、0.7mol)、及び2-プロパノール(4.5L)を充填した。混合物を50℃に加熱し、次に加熱マントルを止めた。垂リン酸ジイソプロピル(化合物1A、2260g、13.6mol)を、添加漏斗から、50～60℃の温度を維持することができる速度で2.5時間にわたって添加した。反応の進行を、¹HNMRによってモニタリングした。混合物を、2時間にわたって35℃に冷却し、次にセライトで濾過した。パッドを2-プロパノール(2×200mL)で洗浄した。混合物を減圧下で濃縮した。無色残留油状物(2950g)を、ジクロロメタン(9L)に溶解させた。溶液を1NのHCl(1.35L)及び飽和NaHCO₃水溶液(2.25L)で洗浄し、MgSO₄(1kg)で乾燥させた。混合物を、セライトを介して濾過し、パッドをジクロロメタン(2×500mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、化合物1Bを重量2836gの無色油として得た(純度98%)。

【0120】

22Lの四つ口フラスコに、オーバーヘッド攪拌装置、冷却浴、温度プローブ、2Lの添加漏斗、及び窒素バブラーを備えた。フラスコに、化合物1B(1408g、6.67mol)、トリエチルアミン(1350g、13.34mol)、及びジクロロメタン(4L)を充填した。得られた溶液を、氷/水浴を使用して5℃に冷却した。塩化p-トルエンスルホニル(1335g、7.0mol)のジクロロメタン(10L)溶液を、添加漏斗から、10℃未満の温度を維持することができる速度で3時間にわたって添加した。混合物を氷浴中で1.75時間攪拌し、次に周囲温度(約20℃)で15時間攪拌した。反応の進行を、¹HNMRによってモニタリングした。反応混合物を、1NのHCl(6L)で洗

浄した後、飽和 NaHCO_3 水溶液(6L)で洗浄した。有機層を MgSO_4 (400g)で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、トシル酸化合物1Cを重量2111gの黄色油状物として得た(収率90%)。

【0121】

50Lの四つ口フラスコに、オーバーヘッド攪拌装置、温度プローブ、及び冷却浴を備えた。フラスコに、3,5-ジメチルフェノール(化合物1D、2497g、20.5mol)、水(14L)、及び50%(wt/wt)水酸化ナトリウム水溶液(1636g、20.5mol)を充填した。混合物を1.5時間攪拌して、完全に溶解させた。混合物を、氷/水浴を使用して4℃に冷却した。ホルムアルデヒド(1496g、18.5mol)溶液を一度に添加した。混合物を、日中冷却しながら攪拌し、一晩かけてゆっくり温めた。反応の進行をHPLCによってモニタリングした。反応混合物を、ジクロロメタン(5L)及び酢酸エチル(5L)で希釈した。濃縮HCl(1.5L、18.0mol)を30分間にわたって添加してpH5にした。6時間攪拌した後、固体を濾過によって収集した。次に、濾過ケーキを水(1.2L)及びジクロロメタン(2L)で洗浄した。ベージュ色の固体を真空オーブン(50℃、-30mmHg)中で乾燥させて、ベンジルアルコール化合物1Eを1222g(収率39%)の恒量で得た。

10

【0122】

22Lの四つ口フラスコに、オーバーヘッド攪拌装置、温度プローブ、加熱マントル、及び出口に窒素バブラーを有する凝縮器を備えた。フラスコに、トシル酸化合物1C(2054g、5.45mol)、DMSO(2L)、ベンジルアルコール化合物1E(928g、5.62mol)、炭酸セシウム(2841g、8.72mol)、及びDMSO(2.5L)を充填した。混合物を2時間にわたって55℃に加熱し、50～60℃で6時間維持した。反応の進行をHPLCによってモニタリングした。反応混合物を一晩かけて20℃に冷却し、次に5℃に冷却した(氷/水浴)。酢酸エチル(3.6L)を添加した後、1%(wt/vol)NaCl水溶液(7.2L)をゆっくり添加した。相を分離し、水性層を酢酸エチル(2.7L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×2.7L)で洗浄し、 MgSO_4 (500g)で乾燥させ、濾過し、酢酸エチル(500mL)ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、化合物1Fを、重量1935gの濃い琥珀色の粘性シロップ状物として得た。

20

【0123】

500mLの丸底フラスコに、化合物1F(28.0g、84.8mmol)、ジクロロメタン(200mL)、及び2-ベンジルフェノール(31.23g、169.6mmol)を充填した。溶液を、氷/MeOH浴を使用して-1℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(18.9mL、254.4mmol)を、添加漏斗から1分間にわたって添加した。反応の進行をHPLCによってモニタリングした。反応混合物を水(200mL)に注ぎ、混合物を5分間攪拌した。相を分離し、有機層を水(200mL)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粘性の褐色油状物を得た。エーテル(200mL)を添加し、混合物を周囲温度(約18℃)で攪拌した。10秒後、固体が形成され始め、混合物が急速に粘度を増した。室温で18時間攪拌した後、固体を濾過によって収集し、エーテル(50mL)で洗浄した。白色固体を高真空下で乾燥させて、化合物1G30.34gを得た(収率72%)。

30

【0124】

250mLの丸底フラスコに、ジイソプロピルエステル化合物1G(29.33g、59.1mmol)、ヨウ化カリウム(31.38g、189.12mmol)、アセトニトリル(120mL)、及びクロロトリメチルシラン(24.0mL、189.12mmol)を充填した。得られた懸濁液を50℃に加熱した。反応の進行をHPLCによってモニタリングした。混合物を25℃に冷却した。水(120mL)を添加し、混合物を5分間攪拌し、層を分離した。水性層を酢酸エチル(60mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥させて、粘性油状物である化合物1Iを得た。静置すると、この材料は黄褐色固体に固化し、それを微粉末に粉碎し、水25mLと共に35～40℃で30分間にわたって激しく攪拌した。黄褐色固体を濾過し、少量の水ですすぎ、凍結乾燥器で一晩乾燥させた。

40

【0125】

ヨウ化ナトリウム(398.1g、2.49mol)を、2Lの丸底フラスコに入れたアセトン(850mL)に室温で添加した。室温に冷却した後、ピバル酸クロロメチル化合物1J(250g、1.66mol)を一度に添加すると、反応混合物が濁った。白色スラリーを、室温で一晩攪拌した。塩を濾

50

別し、アセトン(100mL)ですすいだ。合わせた褐色濾液を濃縮乾燥させて、褐色スラリーを得、それをエーテル(500mL)に溶かした。固体を濾別し、エーテル(100mL)ですすいだ。合わせた濾液を濃縮乾燥させて、粗製ピバル酸ヨードメチル化合物1Kを得、それを精製なしに使用した。

【0126】

ジエチルイソプロピルアミン(19.5mL、118.2mmol)を、粗製ホスホン酸化合物1I(59.1mmol)のアセトニトリル溶液に室温で添加した(300mL)。橙色の濁った混合物を、40℃で加熱し、粗製ピバル酸ヨードメチル化合物1K(28.6g、118.2mmol)を添加した。反応の進行をHPLCによってモニタリングした。3.5時間後、追加の粗製ピバル酸ヨードメチル化合物1K(14.3g、59.1mmol)及びジエチルイソプロピルアミン(9.75mL、59.1mmol)を添加した。反応混合物を40℃で一晩攪拌した。最終的な一定分量の粗製ピバル酸ヨードメチル化合物1K(14.3g、59.1mmol)及びジエチルイソプロピルアミン(9.75mL、59.1mmol)を添加した。更に2時間攪拌した後、冷却した反応混合物を、酢酸エチル(150mL)及び水(300mL)の混合物に注いだ。層を分離し、有機物を、水(150mL)、重炭酸ナトリウム飽和溶液(100mL)、及びブライン(100mL)で順次洗浄し、次に乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮乾燥させて、褐色油状物を得た。残留物を1/1アセトン/ヘキサン(400mL)に溶かし、シリカパッドによって濾過した。パッドを、1/1アセトン/ヘキサン(100mL)ですすいだ。橙色の濾液を、濃縮乾燥させ、橙色の油状物を、アセトン(60mL)に溶かした。ヘキサン(300mL)を添加し、濁った溶液を室温で攪拌した。数分後に固体が現れ、混合物は、粘性のスラリーにゆっくり変化した。室温で一晩攪拌した後、黄褐色の固体を濾過によって収集し、1/6アセトン/ヘキサン(100mL)ですすぎ、風乾させ、次に高真空下で乾燥させて、濁った白色の固体である化合物Iを得た(24.06g、収率68.7%)。

【0127】

(実施例2)

血漿コレステロールレベルに対する経口単回用量の作用

化合物Iを、高コレステロール血症の標準げっ歯類モデルである、コレステロールを与えたSprague Dawleyラットに単回用量を経口投与した後、化合物Iがコレステロールを低減する有効性及び効力を決定するために試験した。

【0128】

体重250gの雄性Sprague Dawleyラットを、Harlan社(カリフォルニア州、リバモア)から得、3匹のラット/ケージでケージに入れ、12時間:12時間の明:暗サイクル(7AMに点灯)で飼育した。1.5%コレステロール及び0.5%コール酸を含有するペレット状5001固形飼料(Harlan Teklad社、インディアナ州、インディアナポリス)を、処置開始前の2週間にわたって与えた。食餌及び水を自由に摂取させた。

【0129】

化合物Iを100%PEG-400に溶解させた。T3を、100%PEG-400(プロトコール1)又は100%PBS(プロトコール2)に溶解させた。すべての製剤を、処置の開始直前に調製した。

【0130】

雄性Sprague Dawleyラット(約250g)に、処置開始前の2週間にわたって、1.5%コレステロール及び0.5%コール酸を含有する食餌を与えた。化合物Iを、それぞれPEG-400及びリン酸緩衝食塩水の経口溶液として、0.3~100mg/kgの範囲の化合物Iの用量で投与した。甲状腺ホルモンT3(0.1mg/kg)を、陽性対照として評価した。

【0131】

少量の血液試料を、処置前に尾静脈への小切開を用いることによって、各ラットから得た。血液試料を、リチウムヘパリンを含有する管に収集した。動物(6匹/群)に、以下のTable 1(表1)に示されるスケジュールに従って、経管栄養によって投与した。

【0132】

【表 1】

Table 1. プロトコール 1 のための投与スケジュール

経路	化合物	動物数	用量濃度	投与溶液 (mg/ml)	投与溶液 (mg/ml)
PO	化合物 I	6	100	50	2
PO	化合物 I	6	30	15	2
PO	化合物 I	6	10	5	2
PO	化合物 I	6	3	1.5	2
PO	化合物 I	6	1	0.5	2
PO	化合物 I	6	0.3	0.15	2
PO	ビヒクル (PEG-400)	6	NA	NA	2
PO	T3	6	0.1	0.1	1

【0133】

用量投与の24時間後に、前述の通り第2の血液試料を得た。

【0134】

血漿コレステロールの分析: 血漿を、Eppendorf Microfugeで遠心分離することによって(14,000rpm、2分、室温)、血液試料から調製した。総血漿コレステロールを、Infinityコレステロール試薬(Thermo Electron Corporation社、マサチューセッツ州、ウォルサム)及び300mg/dLのコレステロール標準から調製した標準曲線を使用して測定した。血漿コレステロールレベルを、ベースライン及び処置の24時間後に、Infinityコレステロール試薬を使用して測定した。

【0135】

図1は、コレステロールを与えた雄性Sprague Dawleyラット(n=6/群)における、ベースライン及びビヒクル又は化合物Iの投与の24時間後における総血漿コレステロールレベル(平均±SEM)を示す。図2は、ベースライン値から、コレステロールを与えた雄性Sprague Dawleyラット(n=6/群)への化合物Iの投与の24時間後における、総血漿コレステロール(TPC)レベルの百分率による変化を示す。図3は、化合物Iのベースラインからの総血漿コレステロール(TPC)レベルの最大半量の低減を誘発する用量として定義されるED₅₀値を示す。図1及び図2に示される通り、化合物Iの経口投与によって、血漿コレステロールレベルが、ベースラインレベルに対して約120mg/dL(図1)又は約50%(図2)まで用量依存的に低下した。コレステロールレベルの低下は、30mg/kg及び100mg/kgの2つの最高用量において類似しており、このことは、これらの用量で観測された約120mg/dL又は約50%までの低減が最大応答であったことを示している。図3では、コレステロール低下応答についてのED₅₀値は、およそ2mg/kgであった。化合物Iの2つの最高用量におけるコレステロール低下度は、0.1mg/kgの用量で投与したT3の場合と同等であった(図1)。

【0136】

したがって、コレステロールを与えたラットに対する化合物Iの単回経口投与によって、血漿コレステロールが用量依存的に低下し、ED₅₀値は約2mg/kgであった。

【0137】

(実施例3)

血漿コレステロールレベル及び甲状腺機能指標に対する作用

ビーグル犬における血漿コレステロールレベル及び甲状腺機能指標に対する化合物Iの1

10

20

30

40

50

日1回の経口投与の作用を、14日間にわたって評価した。

【0138】

体重およそ9～15kgの雄性及び雌性ビーグル犬を、Marshall Farms社(ニューヨーク州、ノースローズ)から購入した。動物を、12時間の光サイクル(7am～7pmが明)及び温度調節下(約22℃)で、個々に飼育した。イヌに、Teklad 8563固形飼料(Harlan Teklad、ウィスコンシン州、マジソン)を1日2回与え、水を自由に摂取させた。

【0139】

化合物Iを、100%PEG-400に溶解させた。製剤を、処置の開始直前に調製し、4℃で保存した。新しい製剤を、7日間の処置期間ごとに調製した。

【0140】

ビーグル犬(9～15kg)12匹を、6つの投与群に無作為化し(雄性1匹及び雌性1匹/群)、0.1 mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、又は10mg/kgの用量の化合物IのPEG-400溶液又はビヒクルを用いて、14日間にわたって1日1回経管栄養を行った。処置サイクル(サイクル1)が終わると、イヌを6週間にわたって洗い出し、次に第2の14日間の処置サイクルに入った。サイクル2では、サイクル1と同じ投与パラダイムを用いたが、2つのサイクルから組み合わせた投与群が、それぞれ4匹の異なる動物(雄性2匹、雌性2匹)からなるように、動物をサイクル2に無作為化した。血液試料を、ベースライン及びその後の適切な時間間隔で収集し、総血漿コレステロールレベル、総T4(tT4)、遊離T4(fT4)、総T3(tT3)、遊離T3(fT3)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の血清レベル、及び血漿薬物レベルについて分析した。

【0141】

血漿コレステロール:総血漿コレステロールを、Infinityコレステロール試薬(Thermo Electron Corporation社、マサチューセッツ州、ウォルサム)を使用し、300mg/dLのコレステロール標準から調製した標準曲線を使用して測定した。平均値±平均標準誤差(SEM)を、すべての処置群について算出した。

【0142】

甲状腺機能試験(TFT)。血清試料を、ドライアイスによりDiagnostic Center for Population and Animal Health (ミシガン州、ランシング)に運送し、総T4(tT4)、遊離T4(fT4)、総T3(tT3)、遊離T3(fT3)、及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)についてアッセイした。平均値±平均標準誤差(SEM)を、すべての処置群について算出した。

【0143】

様々な処置群におけるベースラインの総血漿コレステロールレベルの平均値は、135.5～154.9mg/dLの範囲であった。図4は、ビーグル犬における総血漿コレステロール(TPC)レベルに対する化合物Iの1日1回の経口投与の作用を、ベースラインからのレベルの変化としてmg/dLで表す。図5は、ビーグル犬(n=4/群)における総血漿コレステロール(TPC)レベルに対する化合物Iの1日1回の経口投与の作用を、ベースラインからの変化%として表す。図4及び図5に示される通り、化合物Iの1日1回の投与によって、ベースラインからの総血漿コレステロールレベルの漸進性の用量依存的な低下がもたらされ、評価した最低用量(0.1mg/kg/日)におけるベースラインからの15日目の平均低下は約20mg/dL又は約15%であり、評価した最高用量(10mg/kg/日)におけるベースラインからの15日目の平均低下は約60mg/dL又は約38%であった。

【0144】

図6は、ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるtT4レベルを示す。図6では、用量0.1mg/kg/日、0.3mg/kg/日及び3mg/kg/日の化合物Iで処置した群において、15日目にベースラインからの6.7～9.5%の低下が観測された。1mg/kg/日及び10mg/kg/日の化合物Iで処置した群では、tT4レベルは、15日目にベースラインに対して、それぞれ約29%及び約44%低下した。ビヒクルで処置した群において、15日目にベースラインからのtT4レベルの微増(約5%)が観測された。

【0145】

図7は、ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるfT4レベルを示す。図7では、化合物Iで処置した群において、15日目にベースラインか

10

20

30

40

50

らの約13～32%の低下が観測された。しかし、変化は用量依存的ではなかった。更に、ビヒクルで処置した群において、15日目にベースラインからのfT4レベルの約19%の低下が観測された。

【0146】

図8は、ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるtT3レベルを示す。図8では、処置群におけるベースラインと比較して、15日目に約8～15%の低下が観測された。しかし、低下は用量依存的ではなかった。更に、ビヒクルで処置した群において、15日目にベースラインからのtT3レベルの約13%の低下が観測された。

【0147】

図9は、ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後の血清におけるfT3レベルを示す。図9では、3mg/kg/日以下の用量の化合物Iで処置した群において15日目に、ベースラインからの約8～20%の低下が観測された。10mg/kg/日の化合物Iで処置した群において、tT4レベルは、15日目にベースライン値に対して約45%低下した。ビヒクルで処置した群において、15日目にベースラインからのfT3レベルの約4%の低下が観測された。

【0148】

図10は、ビーグル犬に、化合物Iを14日間にわたって1日1回経口投与した後のTSH血清レベルを示す。図10では、処置群のいずれにも、15日目にベースライン値からの有意な変化は観測されなかった。イヌ血清におけるTSHレベルに対して、化合物Iの投与(0.1mg/kg/日～10mg/kg/日)はいかなる作用も示さなかった。

【0149】

したがって、化合物I(0.1～10mg/kg/日)で14日間にわたって1日1回経口処置したビーグル犬では、総血漿コレステロールレベルが用量依存的に15～38%低下した。血清TSHレベルは、化合物Iを用いる処置によって本質的に影響を受けなかった。甲状腺機能の他の指標には、一般に、tT4及びfT3の約45%の低下が観測された最高用量群(10mg/kg/日)を除き、大きな変化はなかった。

【0150】

(実施例4)

遊離3,5,3'-トリヨードチロニン(fT3)及び遊離3,5,3',5'-テトラヨードチロニン(fT4)レベルに対する化合物Iの作用

化合物Iを、ヒト、サル、イヌ、及びラットの血清における遊離3,5,3'-トリヨードチロニン(fT3)及び遊離3,5,3',5'-テトラヨードチロニン(fT4)レベルに対するそのエキスポ作用を測定するために、0～100 µMの範囲の濃度で試験した。

【0151】

化合物Iの原液を、100%DMSOで調製した。試験物質を、微量遠心機管内で濃度1 µM、3 µM、10 µM、30 µM、及び100 µMでヒト、サル、イヌ又はラットの血清のいずれかと合わせ、Thermomixer R(Eppendorf, Inc. 社;ニューヨーク州、ウェストベリー)を使用して攪拌しながら(800rpm)37°Cで1時間インキュベートした。血清のインキュベーションにおけるDMSO濃度を、1%の一定に維持した。血清のインキュベーション後、それぞれGammaCoat(商標)FT3及びGammaCoat(商標)FT4 RIAキットを使用して、fT3及びT4定量化を達成した。製造者の推奨に従って、キットを使用した。T3アッセイの仕様は、T4との0.2%の交差反応性を示し、一方でT4アッセイの仕様は、T3との0.5%の交差反応性を示している。これらのRIAアッセイでは、振とう型水浴及びWallac Wizard 1470自動ガンマカウンター(Perkin Elmer, Inc.;マサチューセッツ州、ウォルサム)を使用した。試験した各濃度において、バックグラウンドシグナルをデータから差し引いた。このバックグラウンドシグナルは、血清がない状態でPBS中の試験物質試料で決定した。すべてのアッセイを、二重に実施した。

【0152】

図11a及び図11bは、ヒト血清におけるfT3及びfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す。図12a及び図12bは、サル血清におけるfT3及びfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す。図13a及び図13bは、イヌ血清におけるfT3及びfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す

。図14a及び図14bは、ラット血清におけるfT3及びfT4レベルに対する化合物Iの作用を示す。実線及び点線は、1%DMSOを含有する未処置血清試料におけるfT3又はfT4レベルの平均及び標準偏差を示す。Table 2(表2)に、ヒト、サル、イヌ、又はラットの血清を化合物Iに曝露した後に、fT3又はfT4レベルの上昇が観測されなかった最高濃度をまとめる。

【0153】

【表2】

Table 2.ヒト、サル、イヌ、又はラットの血清を曝露した後に、fT3又は fT4レベルの上昇が観測されなかった最高濃度の概要。

試験化合物	ヒト血清 fT3	ヒト血清 fT4	サル血清 fT3	サル血清 fT4	イヌ血清 fT3	イヌ血清 fT4	ラット血清 fT3	ラット血清 fT4
化合物I	30 µM	100 µM	30 µM	100 µM	100 µM	100 µM	100 µM	100 µM

【0154】

表に示される通り、ヒト血清については、濃度が30 µM未満である場合、化合物IはfT3に作用を示さず、濃度が100 µM未満である場合、化合物IはfT4に作用を示さなかった。

【0155】

(実施例5)

化合物I及び化合物MB07811の比較

化合物Iを、コレステロールを低減するそれらの有効性、並びに総T4(tT4)及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)に対するそれらの作用に関して、化合物MB07811と比較した。

【0156】

図15は、化合物I及び化合物MB07811の経口有効性を示す。図15では、2つの化合物は、14日間の試験中、コレステロールレベルを低減する類似の経口有効性を示した。

【0157】

化合物I及び化合物MB07811を、ビーグル犬において、各化合物の1日1回の経口投与による作用を決定するために14日間試験し、その後、血漿コレステロールレベル及び甲状腺機能の指標のために14日間にわたって隔日投与した。

【0158】

体重およそ9~15kgの雄性及び雌性ビーグル犬を、Marshall Farms社(ニューヨーク州、ノースローズ)から購入した。動物を、12時間の光サイクル(7am~7pmが明)及び温度調節下(約22°C)で、個々に飼育した。イヌに、Teklad 8563固形飼料(Harlan Teklad、ウィスコンシン州、マジソン)を1日2回与え、水を自由に摂取させた。

【0159】

MB07811は、脱イオン水中0.5%CMC/1%Lutrolの懸濁液として投与した。ビヒクルを調製するために、必要量のCMCを秤量し、Waringブレンダーを使用して脱イオン水に溶解させた。必要量のLutrol F68を秤量し、Waringブレンダーに混合しながらゆっくり添加した。ブレンダーの内容物を、溶解するまで混合し、冷蔵保存した。投与製剤を調製するために、必要量のMB07811を秤量してビーカーに入れ、必要体積のビヒクルを、磁気攪拌棒及び攪拌プレートを使用して攪拌しながらビーカーにゆっくり添加した。ビーカーの内容物を、微粒子ペーストが得られるまで混合した。ビヒクルを、均一なMB07811懸濁液が得られるまで、攪拌しながらビーカーに添加した。製剤を、週1回新しく調製し、冷蔵保存した。

【0160】

ビーグル犬(9~15kg)12匹を、6つの投与群に無作為化し(雄性1匹及び雌性1匹/群)、0.1 mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、又は10mg/kgの用量のMB07811の0.5%CMC/1%Lutrol F6

8懸濁液又はビヒクルを用いて、14日間にわたって1日1回経管栄養を行った。処置サイクル(サイクル1)が終わると、イヌを4週間にわたって洗い出し、次に第2の14日間の処置サイクルに入った。サイクル2では、サイクル1と同じ投与パラダイムを用いたが、2つのサイクルから組み合わせた投与群が、それぞれ4匹の異なる動物(雄性2匹、雌性2匹)からなるように、動物をサイクル2に無作為化した。サイクル2が終わると、追加の14日間の期間にわたって、投与を隔日で継続した(サイクル2の延長)。血液試料を、ベースライン及びその後の適切な時間間隔で収集し、総血漿コレステロールレベル、総T4(tT4)、遊離T4(fT4)、総T3(tT3)、遊離T3(fT3)、及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)の血清レベルについて分析した。

【0161】

化合物Iを、100%PEG-400に溶解させた。製剤を、処置の開始直前に調製し、4℃で保存した。新しい製剤を、7日間の処置期間ごとに調製した。

【0162】

ビーグル犬(9~15kg)12匹を、6つの投与群に無作為化し(雄性1匹及び雌性1匹/群)、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、又は10mg/kgの用量の化合物IのPEG-400溶液又はビヒクルを用いて、14日間にわたって1日1回経管栄養を行った。処置サイクル(サイクル1)が終わると、イヌを6週間にわたって洗い出し、次に第2の14日間の処置サイクルに入った。サイクル2では、サイクル1と同じ投与パラダイムを用いたが、2つのサイクルから組み合わせた投与群が、それぞれ4匹の異なる動物(雄性2匹、雌性2匹)からなるように、動物をサイクル2に無作為化した。血液試料を、ベースライン及びその後の適切な時間間隔で収集し、総血漿コレステロールレベル、総T4(tT4)、遊離T4(fT4)、総T3(tT3)、遊離T3(fT3)、及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)の血清レベル、並びに血漿薬物レベルについて分析した。

【0163】

図16a及び図16bは、様々な用量の化合物MB07811又は化合物Iでそれぞれ処置した場合の、動物血清における平均tT4レベルを示す。試料を、ベースラインとしての投与前、投与8日後、及び投与15日後に収集した。図16a及び16bに示される通り、化合物Iは、すべての5つの用量(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、及び10mg/kg)で、化合物MB07811と比較して少ない、T4レベルに対する作用を示す。図17a及び図17bは、様々な用量の化合物I又は化合物MB07811で処置した場合の、血清TSHレベルを示す。試料を、ベースラインとしての投与前、投与8日後、及び投与15日後に収集した。図17a及び図17bに示される通り、化合物Iは、すべての5つの用量(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、及び10mg/kg)で、化合物MB07811と比較して、TSHレベルに対する作用を示さない。

【0164】

したがって、化合物Iは、化合物MB07811と類似のコレステロール低下活性を有するが、化合物MB07811よりも甲状腺ホルモン軸(T4及びTSH)に対する作用がはるかに少ない。

【0165】

(実施例6)

化合物Iの安全性研究

パイロットラットによる28日間の研究を、化合物Iを使用してその安全性を試験するために実施した。1日当たり1mg/kg及び1日当たり5mg/kgの2つの用量を試験した。対照群には、研究中、化合物Iを注射しなかった。マウスを29日目に屠殺し、次に、臨床徴候、BW、FC臨床病理(TSH、T3、T4を含む)、肉眼所見、臓器重量、組織病理、毒物動態について分析した。

【0166】

この研究結果によって、両方の用量レベルで、死亡がなく、或いは体重、食餌消費、血液、血清化学若しくは検尿、又は肉眼若しくは顕微鏡病理に対する有害作用がないことが示された。化合物MB07811を上回る心臓若しくは肝臓壊死、又はTFT作用の証拠もなかった。

10

20

30

40

【図 1】

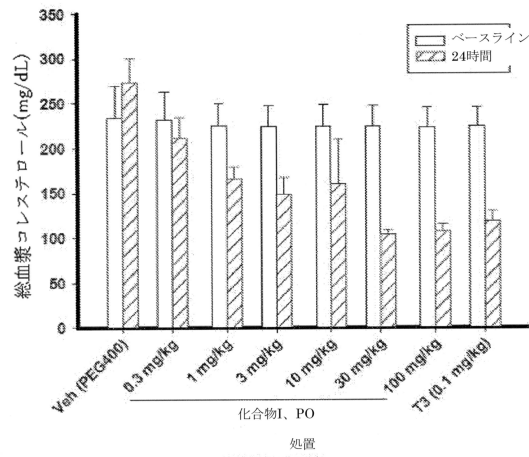


図1

【図 2】

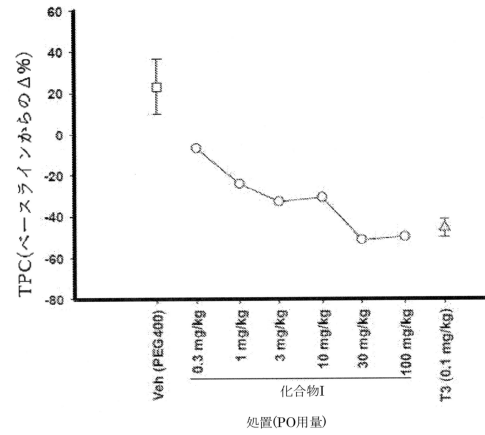
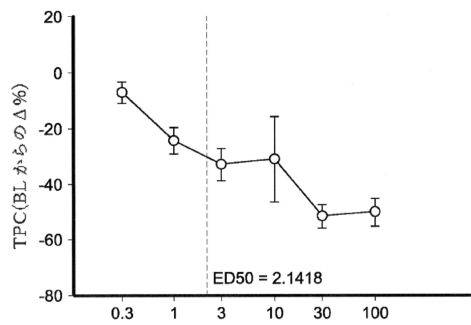


図2

【図 3】



【図 5】

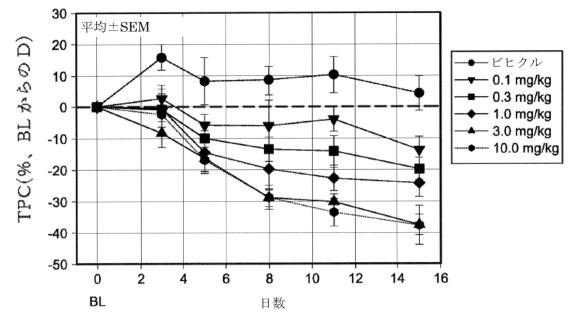


図5

【図 4】

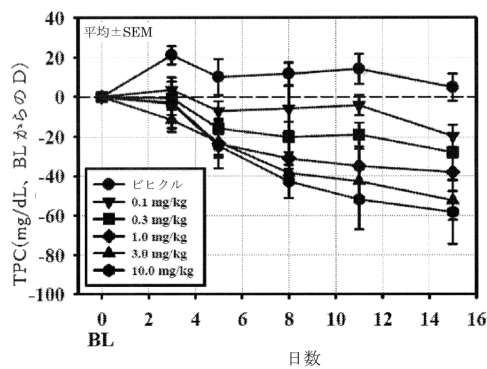


図4

【図 6】

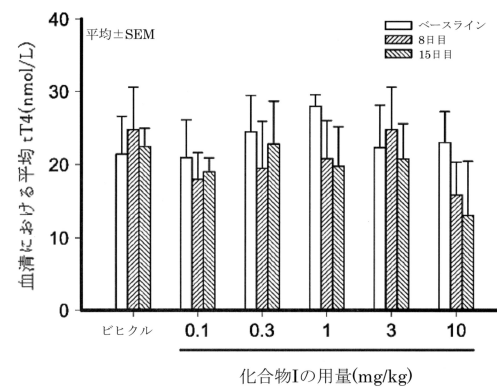


図6

【図 7】

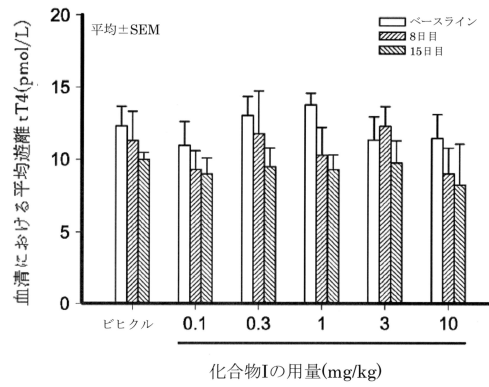


図7

【図 8】

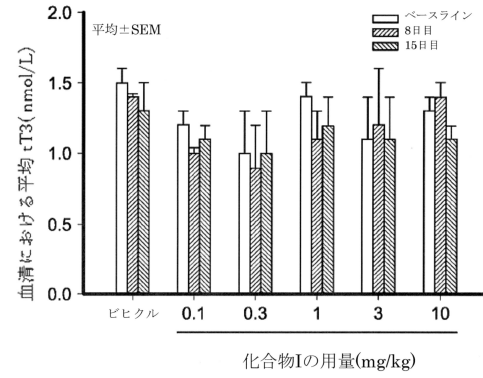


図8

【図 9】

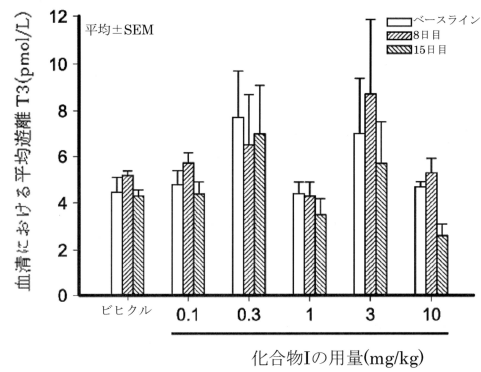


図9

【図 10】

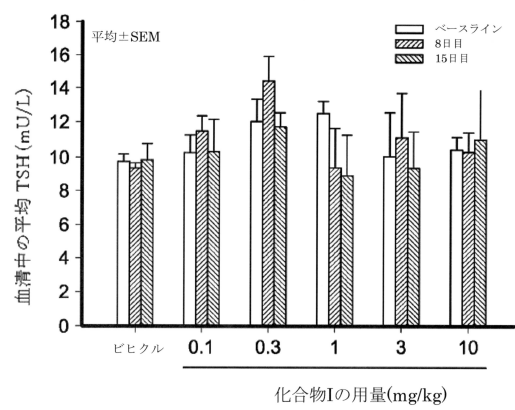


図10

【図 1 1】

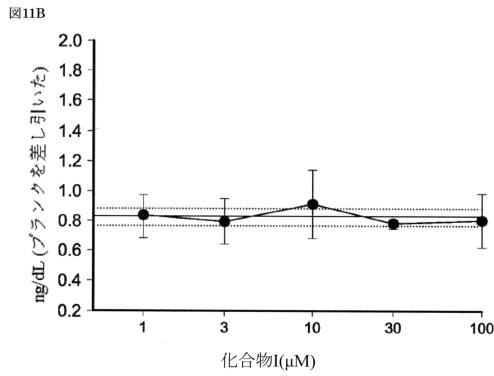
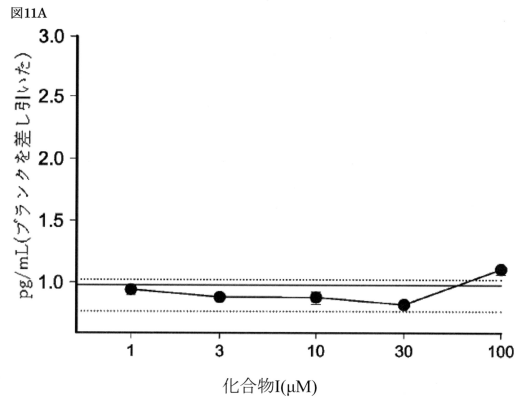


図11

【図 1 2】

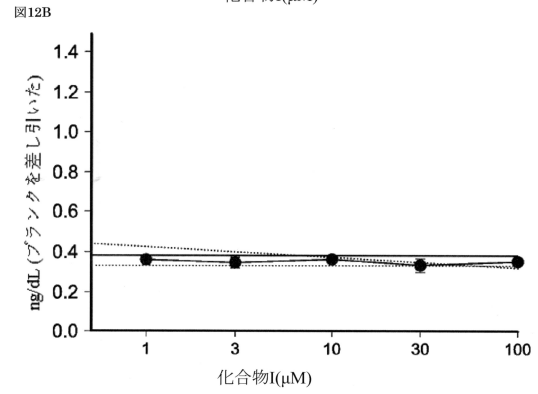
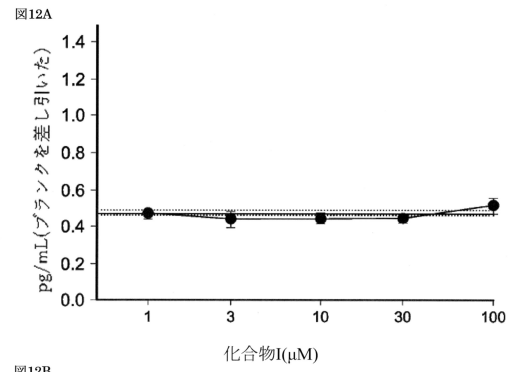


図12

【図 1 3】

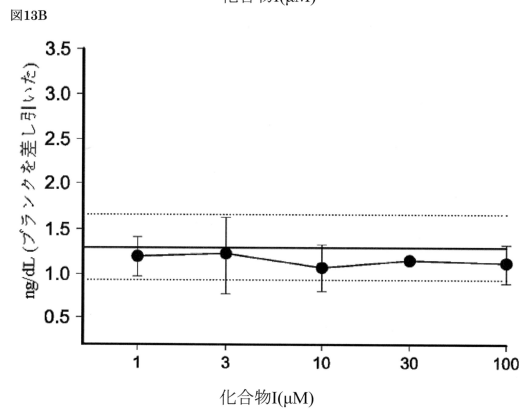
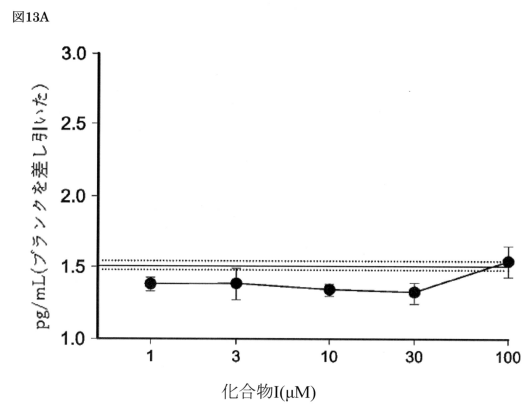


図13

【図 1 4】

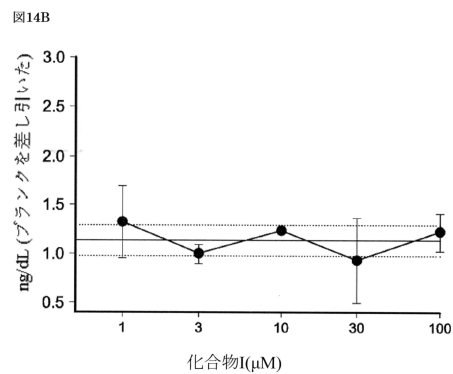
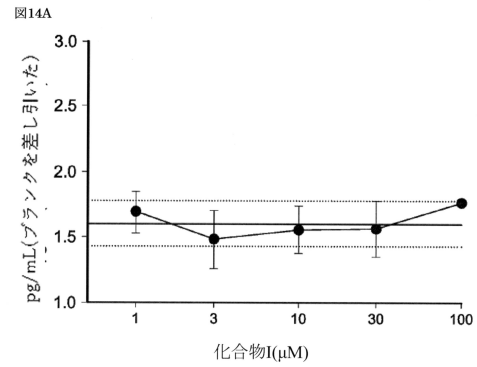


図14

【図 1 5】

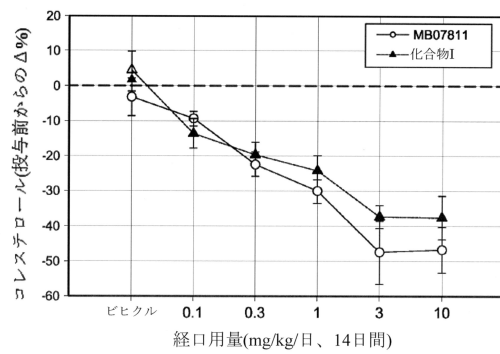


図15

【図 1 6】

図16A

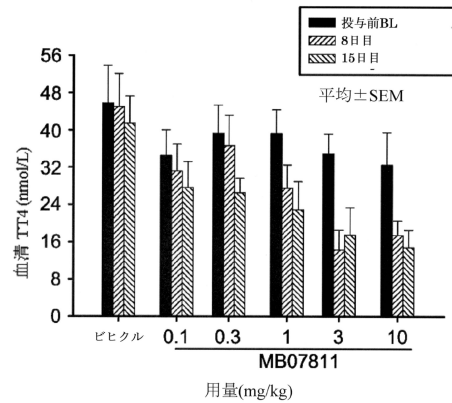


図16B

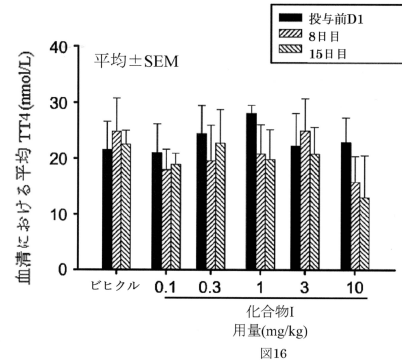


図16

【図 1 7】

図17A

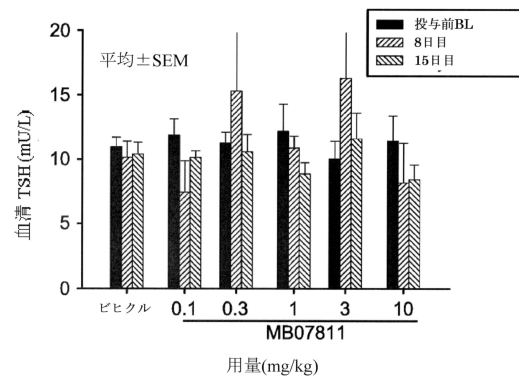


図17B

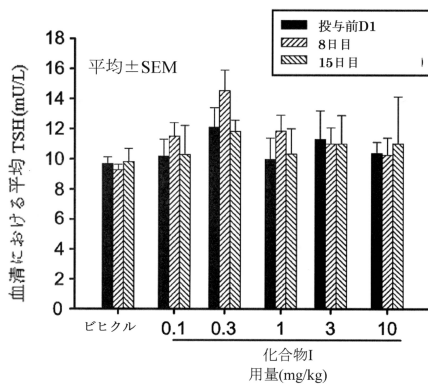


図17

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	

- (72)発明者 マーク・エリオン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９２１２１・サン・ディエゴ・ソレント・バレー・ブルヴァード・３９１１・スイート・１１０
- (72)発明者 ホンジェン・ジアン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９２１２１・サン・ディエゴ・ソレント・バレー・ブルヴァード・３９１１・スイート・１１０
- (72)発明者 セージ・ヘンリ・ボイヤー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９２１２１・サン・ディエゴ・ソレント・バレー・ブルヴァード・３９１１・スイート・１１０

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 国際公開第２０１１／０３８２０７ (WO, A1)
特表２００７－５１２３５９ (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 F
A 6 1 K
A 6 1 P
CApl us /REGISTRY (STN)