

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年6月18日(2009.6.18)

【公表番号】特表2004-537550(P2004-537550A)

【公表日】平成16年12月16日(2004.12.16)

【年通号数】公開・登録公報2004-049

【出願番号】特願2003-513558(P2003-513558)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/455	(2006.01)
A 6 1 K	31/155	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	5/24	(2006.01)
A 6 1 P	5/28	(2006.01)
A 6 1 P	5/50	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
C 07 D	213/82	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/455
A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/24
A 6 1 P	5/28
A 6 1 P	5/50
A 6 1 P	17/14
C 07 D	213/82

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年2月26日(2009.2.26)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

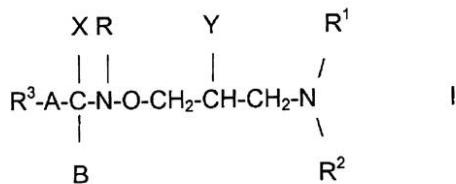
前糖尿病状態、代謝X症候群、または糖尿病の治療および予防、同様に、上記の状態に伴い発生する疾患、すなわち、内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、および・あるいはアンドロゲン優位に起因する女性の内因性内分泌腺疾患の予防、治療に適した相乗作用を有する下記(a)、(b)の組み合わせを含む薬学的組成物。

(a) 抗糖尿病、または抗高脂血症に対する活性成分、またはもし必要かつ化学的に可能であるなら、これらに薬学的に適切な酸が付加した塩、もしくは薬学的に適切な塩基から形成された塩、および一つまたはそれ以上の通常のキャリヤーを含有する第1の薬学的成分、ならびに

(b) 下記の構造式のヒドロキシム酸誘導体又はこれらの誘導体に薬学的に適切な酸が付

加した塩、および一つまたはそれ以上の通常のキャリヤーを含有する第2の薬学的成分。

【化1】



上記構造式において、

R¹は、水素原子またはC₁~₅アルキル基を示し、

R²は、水素原子、C₁~₅アルキル基、C₃~₈シクロアルキル基、または水酸基もしくはフェニル基で任意に置換されることがあるフェニル基を意味し、あるいは

R¹及びR²は、連結している窒素原子と共同して、一つまたはそれ以上の窒素、酸素、又は硫黄原子を含むことがある5~8員環を形成し、この環は他の脂環式又は複素環、好ましくはベンゼン、ナフタリン、キノリン、イソキノリン、ピリジン、もしくはピラゾリン環と縮合が可能であり、更に、窒素及び・又は硫黄のヘテロ原子は、酸化物、または二酸化物の形で存在することができ、

R³は、水素原子、または一つまたはそれ以上のハロ原子又はC₁~₄アルコキシ基により置換されることがあるフェニル基、ナフチル基、もしくはピリジル基を表し、

Yは、水素原子、水酸基、アミノ基により任意に置換されることがあるC₁~₂~₄アルコキシ基、

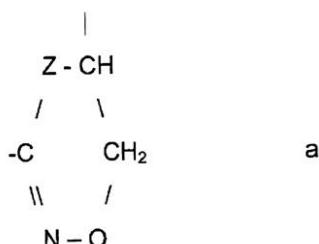
1~6個の二重結合を含むC₂~₂~₄ポリアルケニルオキシ基、C₁~₂~₅アルカノイル基、C₃~₉アルケノイル基、またはR⁷が1~6個の二重結合を含むC₂~₃~₀ポリアルケニル基である式R⁷-COO-基を意味し、

Xは、ハロ原子、アミノ基、C₁~₄アルコキシ基を意味し、あるいは

XはBと共に酸素原子を形成し、あるいは

XとYは、それらが連結している炭素原子と、該炭素原子の間にある-NR-O-CH₂-基と共に下記構造式の環を形成し、

【化2】



ここで、

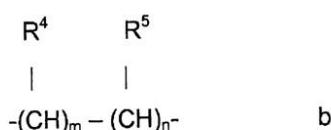
Zは、酸素原子、又は構造式-N=もしくは-NH-を示し、

Rは、水素原子を意味し、または

Rは、Bと化学結合を形成し、

AはC₁~₄アルキレン基、又は下記構造式で示される化学結合、あるいは化学式を表し、

【化3】



ここで、

R^4 は、水素原子、 $C_{1\sim 5}$ アルキル基、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル基、又はハロ原子、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ基、または $C_{1\sim 5}$ アルキル基によって置換されることがあるフェニル基を示し、

R^5 は、水素原子、 $C_{1\sim 4}$ アルキル基、またはフェニル基を示し、

m は、0、1 または 2 の値をもち、

n は、0、1 または 2 の値をもつ。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、その中の単一の薬学的成分が抗糖尿病もしくは抗高脂血症に対する両方の活性を備えた活性物質、または必要かつ化学的に可能であるなら、該活性物質に薬学的に適した酸を付加した塩もしくは該活性物質と薬学的に適した塩基との塩、および構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体もしくは該誘導体に薬学的に適した酸を付加した塩、ならびに一つまたはそれ以上のキャリヤーを含有する薬学的成分である薬学的組成物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物で、構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体が、O-(3-ペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)ニコチニアミドキシム、またはその薬学的に適した酸を付加した塩である薬学的組成物。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物で、抗糖尿病、または抗高脂血症における活性物質として、インスリン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾン、ミチグリニド、レパグリニド、セナグリニド、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリブライド、グリピザイド、グリクラザイド、グリメピリド、グリキドン、グルボルヌライド、グリソキセピド、グリベンクラミド、グリセンタイド、グリソラミド、グリブゾール、グリクロピラミド、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン、ミグリトール、アカルボース、またはボグリボース、クロフィブラーート、ゲンフィブロジル、シンフィブラーート、エトフィブラーート、シプロフィブラーート、ロニフィブラーート、ロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、アスピモックス、ニセリトール、ニコモール、ニコクロナート、コレスチポール、コレスチラミン、ポリデキサイド、または必要かつ化学的に可能であれば、薬学的に適した酸を付加した塩、またはその薬学的に適した塩基とともに形成した塩を備えた薬学的組成物。

【請求項 5】

$R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 X 、 Y 、 A 、および B が、請求項 1 記載の通りであるか、または、特に、前糖尿病状態、代謝 X 症候群、または糖尿病の治療法または予防法、ならびにそれら疾患に関連した疾患、すなわち、内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、およびアンドロゲン優性に基づく女性内分泌腺疾患の治療法または予防法に使用される抗糖尿病、または抗高脂血症の活性物質の有効性を相乗作用的に促進させる薬学的組成物を生成させるための薬学的に適した酸を付加した塩を示す構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体の使用方法。

【請求項 6】

前糖尿病状態、代謝 X 症候群、または糖尿病の治療法または予防法、ならびにそれら疾患に関連した疾患、すなわち、内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、およびアンドロゲン優性に基づく女性内分泌腺疾患の治療法または予防法であり、上記の症状を悪い、あるいはその症状に脅かされている患者が、一方においては、治療的に有効量の抗糖尿病、あるいは抗高脂血症活性物質、あるいは、必要かつ化学的に可能であれば、薬学的に適した酸を付加した塩、または薬学的に適した塩基と共に形成される塩を用いて受ける治療法、あるいは、もう一方では、構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩を有効量使用して受ける治療法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】糖尿病予防、または糖尿病治療のための相乗作用の薬学的組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、前糖尿病状態、代謝X症候群、または糖尿病の治療及び予防、同様に、上記の状態に伴い発生する疾患、すなわち、内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、および・あるいはアンドロゲン優位に起因する女性の内因性内分泌腺疾患の予防、治療

に適した相乗作用を有する薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

産業的に発達を遂げた国では、ますます多くの人々が糖尿病を患うようになっている。例えば、2型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病、NIDDM）は、インスリンの生成と使用の両方の欠陥によって進行する。遺伝的および環境的要因は同等であり、著しく高い死亡率を伴う、この広範囲にわたる深刻な病気を助長している。インスリン、または他の抗糖尿病薬、あるいは抗高脂血症剤により治療を受けている患者は、実際には、生活の質を向上させるために、単に一時的な治療を受けているだけである。このため、糖尿病を伴う合併症は不可避に思われる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、糖尿病、あるいは少なくとも糖尿病を伴う合併症の進行を阻止したりするに適した薬学的組成物、あるいはそのような阻止がそれ以上不可能である場合、該合併症の効率的な治療を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

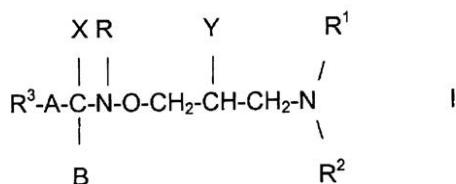
上記目的は、下記事項を含む相乗作用を持つ薬学的組成物により達成される。

(a) 抗糖尿病、または抗高脂血症における活性物質と、一つまたはそれ以上の通常のキャリヤーを含む第1の薬学的成分、

および

(b) 下記構造式のヒドロキシム酸誘導体又はこれらの誘導体に薬学的に適切な酸が付加した塩、および一つまたはそれ以上の通常のキャリヤーを含有する第2の薬学的成分。

【化1】



【0005】

上記構造式において、

R¹は、水素原子またはC₁~₅アルキル基を示し、

【0006】

R²は、水素原子、C₁~₅アルキル基、C₃~₈シクロアルキル基、または水酸基もしくはフェニル基で任意に置換されることがあるフェニル基を意味し、あるいは

R¹およびR²は、連結している窒素原子と共同して、一つまたはそれ以上の窒素、酸素、又は硫黄原子を含むことがある5~8員環を形成し、この環は他の脂環式又は複素環、

好ましくはベンゼン、ナフタリン、キノリン、イソキノリン、ピリジン、もしくはピラゾリン環と縮合が可能であり、更に、窒素および・または硫黄のヘテロ原子は、酸化物、または二酸化物の形で存在することができ、

【0007】

R^3 は、水素原子、または一つまたはそれ以上のハロ原子、または C_{1-4} アルコキシ基により置換が可能である水素原子、フェニル基、ナフチル基、またはピリジル基を表し、

【0008】

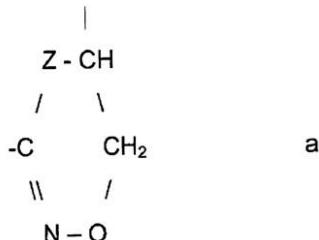
Y は、水素原子、ヒドロキシ基、アミノ基により任意に置換されるアルコキシ基、1~6個の二重結合を含む C_{2-24} ポリアルケニルオキシ基、 C_{1-25} アルカノイル基、 C_{3-9} アルケノイル基、または R^7 が1~6個の二重結合を含む、 C_{2-30} ポリアルケニル基であるところの構造式 R^7-COO 基を意味し、

【0009】

X は、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-4} のアルコキシ基を意味し、あるいは、 X は B と共に酸素原子を形成し、あるいは

X と Y は、それらが連結している炭素原子と、該炭素原子の間にある $-NR-O-CH_2-$ 基と共に下記構造式の環を形成し、

【化2】



【0010】

上記構造式において、

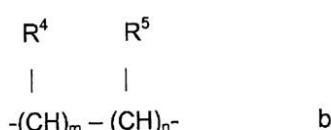
Z は、酸素原子、または構造式 $-N=\underline{\text{もしくは}}-NH-$ を示し、

R は、水素原子を意味し、または

R は、 B と化学結合を形成し、

A は C_{1-4} アルキレン基、または下記構造式で示される化学結合、あるいは化学式を表し、

【化3】



【0011】

上記構造式において、

R^4 は、水素原子、 C_{1-5} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、またはハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、または C_{1-5} アルキル基によって任意に置換されるフェニル基を示し、

R^5 は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、またはフェニル基を示し、

m は、0、1または2の値をもち、

n は、0、1または2の値をもつ。

【発明の効果】

【0012】

本発明は、構造式1のヒドロキシム酸誘導体がインスリンの感受性を高めるという認識を基礎としている。したがって構造式1のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸

を添加した塩の存在のもとで、病的状態の治療に使用される抗糖尿病、または抗高脂血症における活性物質は、極めて低い量の投与で、目的とする効果を得ることが可能であり、それにより、従来の治療で伴う副作用を軽減、あるいはなくすことが可能となる。

【0013】

構造式1のヒドロキシム酸誘導体は、米国特許番号4,308,399および欧州特許番号417210からも周知の通りである。これらの文献によると、化合物は糖尿病性血管症の治療として使用が可能とされており、それらの一部には優れた受容性遮断効果があることが分かっている。

【0014】

ハンガリー特許出願番号2385/92(公開番号: T/66350)によると、構造式1で表されるいくつかのヒドロキシム酸誘導体は、糖尿病由来の血管合併症の治療に使用可能である。

【0015】

構造式1のヒドロキシム酸誘導体の多岐にわたる生物学的効果もまた周知の通りで、例えばその中には、ミトコンドリアを起源とする疾患の予防および治療(WO97/13504)、細胞のストレスたんぱく質のレベルを向上させる(WO97/16439)、皮膚の老化の進行を遅らせる効果(WO97/23198)、自己免疫疾患に対する効果(WO00/07580)、その他がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

薬学的組成物は2つの薬学的な活性物質と関連性があり、

1) どちらの活性物質もひとつずつ変換し、1つ以上の従来型基材と通常の製薬過程を使用した個々の薬学的成分に分けられる。

この場合、入手した2種類の薬学的成分は、同時に患者に投与するか、あるいは1つずつ間隔を空けて投与する。

2) または、この2つの活性物質を、1つの薬学的成分に変換させ、それを必要とする患者に投与することが可能である。後者の場合、薬学的成分はその2つの活性物質の混合物を含んでおり、それぞれの活性物質は、薬学的組成成分の異なる場所に存在することが可能となる。例えば、1つは錠剤の中心の部分にあり、他方は錠剤中心のコーティング部分の中に存在することも可能となる。勿論、この単一の薬学的組成成分を生成するには、1つ以上の従来型キャリヤー、および通常の製薬過程が使用される。

【0017】

抗糖尿病活性物質のもと、糖尿病に対する治療に従来的に使用される薬理的活性物質は重要な意味をもつ。その薬理的活性物質には下記の物質が主に含まれる。

- インスリン
- インスリン感受性活性物質
- インスリンの生成を促進する活性物質
- スルホンアミド
- ビグアニジン誘導体
- グルコシダーゼ阻害剤

【0018】

第一に、インスリンとして、遺伝子組み換え技術により作られた人間のインスリンが、一般的に非経口投与されることにより使用される。

【0019】

インスリン感受性活性物質はインスリンの効果を高める。その中で最も重要な種類には、PPAR(ペルオキシゾーム増殖活性化受容体) - 作用薬、例えば、

ピオグリタゾン[[(±)-5-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジネジオン]、

トログリタゾン[(±)-5-[4-[3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル]メトキシ]-フェニル]

メチル] - 2 , 4 - チアゾリジネジオン]、
 シグリタゾン [5 - [[4 - [(1 - メチルシクロヘキシル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 , 4 - チアゾリジネジオン、
 ロシグリタゾン [(±) - 5 - [4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ] - エトキシ] ベンジル] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン]、
 および他の 2 つの 4 - チアゾリジンジオン誘導体、ならびにその薬学的に適した酸を付加した塩がある。

【0020】

インスリン生成を促進する上記物質には、例として次のものがある。：

ミチグリニド [(S , 3 a R , 7 a S) - オクタヒドロ - - オキソ - - (フェニルメチル) - 2 H - イソインドール - 2 - ブタン酸]、
 レバグリニド [(S) - 2 - エトキシ 4 - [2 - [[3 - メチル - 1 - [2 - (1 - ピペリジニル) フェニル] ブチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] 安息香酸]、
 セナグリニド (すなわち、ナテグリニド) [N - [[(トランス - 4 - (1 - メチルエチル) - シクロヘキシル) カルボニル] - D - フェニルアラニン] 、または
 薬学的に適した酸を付加した塩、またはその薬学的に適した塩がある。

【0021】

サルファ剤の中で最も重要なものは、スルホニルウレア誘導体、つまり、

トルブタミド [N - [(ブチルアミノ) - カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド]、

クロロプロパミド [4 - クロロ - N - [(プロピルアミド) カルボニル] ベンゼンスルホンアミド]、

トラザミド [N - [[ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル] アミノ] カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド]、

アセトヘキサミド [4 - アセチル - N - [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] ベンゼンスルホンアミド]、およびその他があり、

第 1 世代として、スルホニルウレア、例えば、グリブライド [5 - クロロ - N - [2 - [4 - [[[(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ] スルホニル] フェニル] - エチル] - 2 - メトキシベンズアミド]、

グリピザイド [N - [2 - [4 - [[[(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ] スルホニル] フェニル] エチル] - 5 - メチルピラジンカルボキサミド]、

グリクラジド [N - [[ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル] アミノ] カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド]、

グリメピリド [トランス - 3 - エチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 4 - メチル - N - [2 - [4 - [[[(4 - メチルシクロヘキシル) アミノ] カルボニル] アミノ] スルホニル] フェニル] エチル] - 2 - オキソ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキサミド]、

グリキドン [N - [(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] - 4 - [2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソ - 2 (1 H) - イソキノリニル) エチル] ベンゼンスルホンアミド]、

グリボルヌライド [N - [[3 - ヒドロキシ - 4 , 7 , 7 - トリメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] アミノ] カルボニル] - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド]、

グリソキセビド [N - [2 - [4 - [[[[(ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イル) アミノ] カルボニル] アミノ] スルホニル] フェニル] エチル] - 5 - メチル - 3 - イソオキサゾールカルボキシアミド]、

グリベンクラミド [5 - クロロ - N - [2 - [4 - [[[(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] - アミノ] スルホニル] フェニル] エチル] - 2 - メトキシベンズアミド]、

グリセンタトイド [N - [2 - [4 - [[[(シクロペンチルアミノ) カルボニル] アミノ] スルホニル] フェニル] - エチル] - 2 - メトキシベンズアミド]、

グリソルアミド [N - [2 - [4 [[(シクロヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ]]

スルホニル]フェニル]エチル]-5-メチル-3-イソオキサゾールカルボキシアミド]、

グリブゾール[N-[5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド]、

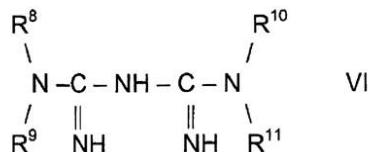
グリクロピラミド[4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]ベンゼンスルホンアミド]、その他があり、

第2世代として、スルホニルウレア、およびその薬学的に適した酸を付加した塩がある。

【0022】

最も重要なビグアニジン誘導体は、下記化学構造式により特徴づけることが可能である。

【化4】



【0023】

上記構造式において、

R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹のうちの1つが、水素原子以外のものであるという条件のもとに、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₁アルキル基、ナフチル基、フェニル基、またはフェニル(C₁₋₄アルキル)基を意味し、そのフェニル基はいずれの場合も、それぞれハロ原子、C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルコキシ基であり得る1-3個の置換基によって任意に置換され、あるいは、R⁸とR⁹および、R¹⁰とR¹¹の両方またはいずれか一方は、隣接する窒素原子とともに、窒素原子を含む飽和もしくは不飽和の5~6員環、または芳香環との縮合が可能な飽和もしくは不飽和の5~6員環、あるいは必要により窒素原子を含む芳香環を形成する。

【0024】

特に好ましいとされるビグアジニン誘導体には、メトホルミン[N,N-ジメチルイミドカルボンイミドジアミド]、ブホルミン[N-ブチルイミドジカルボンイミドジアミド]、およびフェンホルミン[N-(2-フェニルエチル)イミドジカルボンイミドジアミド]がある。

【0025】

グルコシダーゼ阻害剤は酵素グルコシダーゼを阻害する。この阻害剤の重要な代表例として、ミグリトール[1,5-ジデオキシ-1,5-[(2-ヒドロキシエチル)イミノ]-D-グルシトール]、

アカルボース[O-4,6-ジデオキシ-4-[[[1S-(1,4,5,6)]-4,5,6-トリヒドロキシ-(3-ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル]アミノ]-D-グルコピラノシリル-(1-4)-O-D-グルコピラノシリル-(1-4)-D-グルコース]、

ボグリボース[3,4-ジデオキシ-4-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピイノシトール]、その他がある。

【0026】

抗高脂血症活性物質のもと、高血中脂質レベルに対する治療に従来通り使用される薬理学的活性物質は、いずれも重要な意味をもつ。

それらには下記の通り大別することができる化合物がある。：

アリールオキシアルカン酸誘導体、

HMG補酵素レダクターゼ阻害剤、

ニコチン酸誘導体、

胆汁酸中和剤

【0027】

アリールオキシアルカン酸誘導体のうち、好ましい活性物質には、例えば、クロフィブラーート [2 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチル - プロパン酸エチルエステル] 、 ゲムフィブロジル [5 - (2 , 5 - ジメチルフェノキシ) - 2 , 2 - ジメチルベンタン酸] 、 シンフィブラーート [2 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 , 2 - メチルプロパン酸 1 , 3 - プロパンジイル エステル] 、 エトフィブラーート [3 - ピリジンカルボン酸 2 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ] エチルエステル] 、 シプロフィブラーート [2 - [4 - (2 , 2 - ジクロロシクロプロピル) フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸] 、 ロニフィブラーート [3 - ピリジンカルボン酸 3 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ] プロピル エステル] その他がある。

【0028】

HMG補酵素レダクター阻害剤の中で、最も重要な活性物質には下記のものがある。 : ロバスタチン [[1 S - [1 (R *) , 3 , 7 , 8 (2 S * , 4 S *) , 8]] - 2 - メチルブタン酸 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - 8 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 - ナフタレニル エステル] 、 フルバスタチン [[R * , S * - (E)] - (±) - 7 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ヘプテン酸] 、 プラバスタチン [[1 S - [1 (S * , S *) , 2 , 6 , 8 (R *) , 8 a]] - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - , , 6 - トリヒドロキシ - 2 - メチル - 8 - (2 - メチル - 1 - オキソブトキシ) - 1 - ナフタレンヘプタン酸 - モノナトリウム塩] 、 シムバスタチン [[1 S - [1 , 3 , 7 , 8 (2 S * , 4 S *) , 8]] - 2 , 2 - ジメチルブタン酸 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 3 , 7 - ジメチル - 8 - [2 - (テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 1 - ナフタレニル エステル] 、 アトルバスタチン [[R - (R * , R *)] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , , ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - [(フェニルアミノ) カルボニル] - 1 H - ピロール - 1 - ヘプタン酸] 、 その他がある。

【0029】

ニコチン酸誘導体のうち、下記の物質が使用される。

アシピモックス (a c i p i m o x) [5 - メチルピラジンカルボン酸 4 - オキシド] 、 ニセリトロール [3 - ピリジンカルボン酸 2 , 2 - ビス [[(3 - ピリジニルカルボニル) オキシ] メチル] - 1 , 3 - プロパンジイル エステル] 、 ニコモール [3 - ピリジンカルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 , 3 - シクロヘキサンジイルイジン) - テトラキス (メチレン) エステル] 、 ニコクロナート [3 - ピリジンカルボン酸 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルプロピル エステル] 、 その他。

【0030】

胆汁酸を結びつける酸中和剤のうち、重要なものは下記の通りである。 :

コレステポール [塩基性陰イオン交換樹脂 : (クロロメチル) オキシランを伴った、 N - (2 - アミノエチル) - N ' - [2 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - エチル] - 1 , 2 - エタンジアミン ポリマー] 、 コレスチラミン [スチレン - ジビニルベンゼン共重合体に結合する第四級アンモニウム官能基を備えた合成の強塩基性陰イオン交換樹脂] 、 ポリデキシド [腸内の胆汁酸を結びつける第四級アンモニウム基を備えた陰イオン交換樹

脂]、その他。

【0031】

抗糖尿病、および抗高脂血症活性物質は、文献資料からは周知の通りである。必要であり、かつ化学的に可能であれば、これらの活性物質は、その薬学的に適した酸を付加した塩という形で、あるいは、薬学的に適した塩基類と共に形成する塩という形で使用することが可能である。

【0032】

本明細書および請求項において、 $C_{1\sim 4}$ アルキル基は、メチルエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、またはイソブチル基である。

【0033】

上記で明記されるもの以外で $C_{1\sim 5}$ アルキル基は、例えばn-ペンチル基である。

【0034】

$C_{1\sim 4}$ アルコキシ基には、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、あるいはn-ブトキシ基である場合がある。

【0035】

ハロ原子は、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード原子である。

【0036】

$C_{3\sim 8}$ シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル基を意味する。

【0037】

窒素原子を含み、さらにヘテロ原子を含む場合がある5~8員環からなる環状化合物には、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピペラジン、モルフォリン、インドール、キノリン基等がある。

【0038】

上記にあげられるアルコキシ基以外に、 $C_{1\sim 2\sim 4}$ アルコキシ基には、例えば、n-ペントキシ、デシロキシ、ドデシロキシ、オクタデシロキシ基、その他がある。

【0039】

$C_{1\sim 2\sim 5}$ アルカノイル基には、例えば、フォルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、カブロイル、パルミトイyl、ステアロイル基、その他がある。

【0040】

$C_{3\sim 9}$ アルケノイル基には、例えば、アクリロイル、ペンテノイル、ヘキセノイル、ヘプテノイル、オクタノイル基、その他がある。

【0041】

Yが構造式 R^7-COO- 基を示す場合、それは、例えば、リノレノイル、リノロイル、ドコサヘキサエノイル、エイコサペンタノエイル、アラチドノイル基、その他である可能性がある。

【0042】

R^3 がピリジル基を意味する場合、必要であれば、その中の窒素原子はN-オキシドの形で存在する場合がある。同様に、 R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子と共に、5~8員環からなる環状化合物、例えば、ピペリジル環状化合物を形成する場合、必要であれば、その中の窒素原子もまた、N-オキシドの形で存在することが可能である。

【0043】

薬学的に適した酸を付加した塩のもと、塩化水素、または硫酸等のような薬学的に適した無機酸と共に形成する酸を付加した塩、あるいは酢酸、フマル酸、乳酸等のような薬学的に適した有機酸と共に形成する酸を付加した塩は重要な意味をもつ。

【0044】

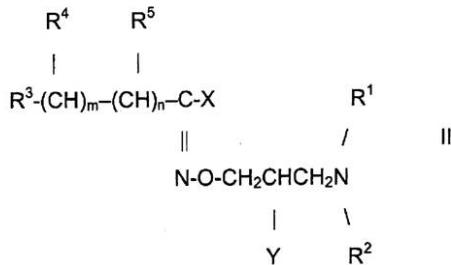
抗糖尿病、または抗高脂血症活性物質が、塩基とともに塩を形成可能な化学構造をもっている場合、薬学的に適した非有機塩、あるいは有機塩とともに形成される活性物質の塩も

また使用が可能である。この活性物質が酸とともに酸を付加した塩を形成可能である場合、その活性物質の薬学的に適した酸を付加した塩もまた使用が可能である。

【0045】

構造式1のヒドロキシム酸誘導体の中で、好ましい下位に分類されるものは、下記構造式のヒドロキシム酸誘導体およびその薬学的に適した酸を付加した塩、で構成されている。

【化5】



【0046】

この構造式の中で、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、および n は、構造式1で定義されている通りであり、 X はハロ原子、あるいはアミノ基を意味しており、 Y はヒドロキシ基を示す。

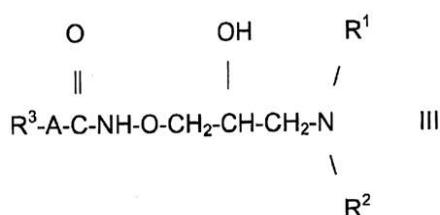
【0047】

構造式2のヒドロキシム酸誘導体において、 R^1 および R^2 は、隣接する窒素原子とともにピペリジノ基を形成し、 R^3 はピリジル基であり、 m および n は、ともに0値であり、 X は上記の定義通りであり、その薬学的に適した酸を付加した塩は、特に好ましいといえる。その中でも、O-(3-ピペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)ニコチンアミドキシム、および薬学的に適した酸を付加した塩、特にその一塩酸塩、あるいはジヒドロクロラライドが特に好ましい。

【0048】

構造式1のヒドロキシム酸誘導体でもうひとつの有望とされる下位部類は、下記構造式の化合物およびその薬学的に適した酸を付加した塩で構成されている。

【化6】



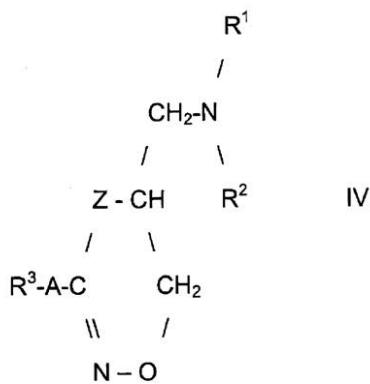
【0049】

この構造式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および A は、構造式1に定義される通りである。

【0050】

構造式1のヒドロキシム酸誘導体の好ましい下位分類にはさらに、下記構造式の環状化合物およびその薬学的に適した酸を付加した塩で構成されている。

【化7】



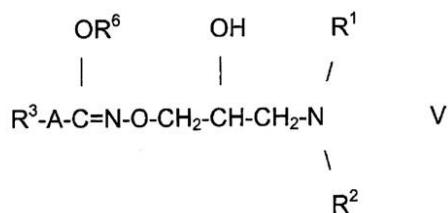
【0051】

上記構造式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびAは、構造式1に定義される通りであり、Zは、酸素原子、または構造式- $\text{N}=\text{基}$ または- NH-基 を意味する。

【0052】

構造式1のヒドロキシム酸誘導体に関して、さらに好ましい下位分類の物質は、下記構造式の化合物および薬学的に適した酸を付加した塩で構成されている。

【化8】



【0053】

上記構造式において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびAは、構造式1に定義されている通りであり、 R^6 は、 C_{1-4} アルキル基を意味する。

【0054】

構造式1の化合物は、米国特許第4,308,399号、欧州特許第417210号、およびハンガリー特許出願公開番号T/66350により、公知されている過程を使用することにより生成することが可能である。

【0055】

本発明の相乗作用の薬学的組成物において、(a)抗糖尿病または抗高脂血症の活性物質、または、もし必要、かつ化学的に可能であれば、薬学的に適した酸を付加した塩、またはその薬学的に適した塩基と共に形成する塩、および(b)構造式1のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩との質量比(重量配分比)は、一般的にはともに(1-100)対(100-1)となる。薬学的組成物において、1つ、または2つの成分は、経口または非経口投与に適しており、固体、もしくは液体物質である。適切な投薬形態およびその製造、ならびに有用な基材については、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co., Easton、USAの文献において公知である。

【0056】

好ましくは、本発明における相乗作用の薬学的組成物は、(a)構造式2のヒドロキシム酸誘導体、またはその薬学的に適した酸を付加した塩、および(b)抗糖尿病または抗高脂血症の活性物質、あるいは、もし必要かつ化学的に可能であるならば、活性物質が、別々の薬学的成分、あるいは単一の共通した薬学的成分において存在する、薬学的に適した酸を付加した塩、またはその薬学的に適した塩基と共に形成した塩である。例えば、抗糖

尿病または抗高脂血症の活性物質は、上記に示された種のひとつである。よって、本発明における好ましい相乗作用の薬学的組成物は、(a)構造式2のヒドロキシム酸誘導体、例えば、O-(3-ペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル)ニコチニアミドキシム、あるいはジヒドロクロライド、または一塩酸塩のような、薬学的に適した酸を付加した塩、ならびに、(b₁)インスリン、またはピオグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾンを例とするチアゾリジネジオン誘導体のようなインスリン感受性活性化剤を含む抗糖尿病活性物質、またはミチグリニド、レパグリニド、セナグリニド、または、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリブライド、グリピザイド、グリクラザイド、グリメピリド、グリキドン、グルボルヌライド、グリソキセピド、グリベンクラミド、グリセンタイド、グリソラミド、グリブゾール、グリクロピラミド、または構造式6のビグアニジン誘導体のようなインスリンの生成を促進する活性物質、好ましくは、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン、またはミグリトール、アカルボース、またはボグリボースのような-グルコシダーゼ、あるいは、(b₂)抗高脂血症活性物質で、例えて言えば、クロフィブラーート、ゲンフィブロジル、シンフィブラーート、エトフィブラーート、シプロフィブラーート、ロニフィブラーート、または、HMG補酵素リダクターゼ阻害剤のようなアリーロキシアルカノイック酸誘導体であり、当該HMG補酵素リダクターゼ阻害剤の例として、ロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、またはニコチン酸誘導体がある。当該ニコチン酸誘導体の例として、アスピモックス、ニセリトール、ニコモール、ニコクロナート、または胆汁酸の中和剤があり、当該中和剤には、例としてコレステチポール、コレステチラミン、ポリデキサイド、または必要かつ化学的に可能であれば、薬学的に適した酸を付加した塩、または(b₁)および(b₂)であげられる薬学的に適した塩基とともに形成される塩がある。

【0057】

本発明において、もうひとつ的好ましい薬学的組成物には、(a)構造式3、4、または5の化合物、またはその中の薬学的に適した酸を付加した塩、ならびに(b₁)インスリン、またはピオグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾンを例とするチアゾリジネジオン誘導体のようなインスリン感受性活性化剤を含む抗糖尿病活性物質、またはミチグリニド、レパグリニド、セナグリニド、またはトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリブライド、グリピザイド、グリクラザイド、グリメピリド、グリキドン、グルボルヌライド、グリソキセピド、グリベンクラミド、グリセンタイド、グリソラミド、グリブゾール、グリクロピラミド、または構造式6のビグアニジン誘導体のようなインスリンの生成を促進する活性物質、好ましくは、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン、またはミグリトール、アカルボース、またはボグリボースのような-グルコシダーゼ、あるいは、(b₂)抗高脂血症活性物質で、例えて言えば、クロフィブラーート、ゲンフィブロジル、シンフィブラーート、エトフィブラーート、シプロフィブラーート、ロニフィブラーート、または、HMG補酵素リダクターゼ阻害剤のようなアリーロキシアルカノイック酸誘導体であり、当該HMG補酵素リダクターゼ阻害剤の例として、ロバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、アトルバスタチン、またはニコチン酸誘導体がある。当該ニコチン酸誘導体の例として、アスピモックス、ニセリトール、ニコモール、ニコクロナート、または胆汁酸の中和剤があり、当該中和剤には、例としてコレステチポール、コレステチラミン、ポリデキサイド、または必要かつ化学的に可能であれば、薬学的に適した酸を付加した塩、または(b₁)および(b₂)であげられる薬学的に適した塩基とともに形成される塩がある。

【実施例】

【0058】

グルコース感受性における本発明の組成物の影響が、下記のようなテストを用いて研究された。行われたすべての実験における実験動物の世話と使用については、欧州共同体(EU)の指導原理に準拠している。

【0059】

実験に一貫して使用されたのは、ニュージーランド産の体重3乃至3.2キログラムの成熟した複数の雄の白ウサギであり、動物飼育室で（1日12時間ずつ明暗コントロールし、気温を22から25に保ち）一匹ずつ囲み、それぞれ任意に、市販されている実験用の食餌と水道水を与えた。実験用ウサギは、2週間の適応期間の後、手術を受けた。

手術は無菌状態のもとで行われた。ウサギには、10mg/kgのジアゼバム（アメリカ合衆国、モンタナ州、セントルイスにあるシグマ社製：Sigma、St. Louis、MO、USA）および5mg/kgのケタミン（ハンガリー国ブダペストにあるエジス・ファーマシューティカルズ社製、：EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest、Hungary）を使用した静脈内ボーラスで麻痺させた。リドカイン（ハンガリー国ブダペストにあるエジス・ファーマシューティカルズ社製、：EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest、Hungary）は、スジルバシー・Zその他、Br. J. Anaesth. 112, 999-1001 (1994)により明らかにされている通り局部の鎮痛用に皮下注射された。ポリエチレンカテーテルを頸静脈と頸動脈の2本の主流部分に差し込んだ。そのカテーテルは、首の後ろを通して外に露出させた。これらの管はヘパリンナトリウム溶液（100IU/ml）を満たすため利用された（カテーテル：細いゴム管）。

【0060】

ハイパーインスリンアエミック状態における、オイグリカエミックなグルコースのクランプ（固定）に関する研究

ヒトの通常インスリンを、一定の割合（13mU/kg、コペンハーゲン、ノボ・ノルディスク）で、静脈カテーテルのひとつを通して120分間以上にわたり注入した。このインスリンの注入は、定常状態では、 $100 \pm 5 \mu\text{U}/\text{ml}$ のプラズマ・インスリン免疫反応性を示した。この数値は、通常の上限値の5倍に相当するものである。血糖濃度を測るため、血液サンプル（0.3ml）を10分間隔で動脈カニューレから採取した。血糖濃度は、2番目の動脈カニューレを通してグルコース注入率を変化させることにより一定（ $5.5 \pm 0.5 \text{ mmol}/\text{L}$ ）に保った。血糖が少なくとも30分間安定した時点で、この条件を定常状態と定義した。この定常状態において、プラズマ・インスリン測定のため、再度血液サンプル（0.5ml）を10分間隔で採取した。インスリン感受性を特徴付けるため、定常状態の間のグルコース注入率（mg/kg/分）を使用した [De Fronzo R. A. et al., Am. J. of Physiol., 237, E214-E223 (1979)]。

テスト化合物が健康なウサギ、および高コレステロール血症のウサギにそれぞれ一日一回の割合で5日間経口投与され、6日目に測定されたグルコース注入率は、6匹のウサギから構成される各テストグループにおいて平均的な値を示した。健康なウサギと高コレステロール血症のウサギ1匹で構成されるグループをコントロールとして使用した。その実験結果が下記表1および表2である。

【0061】

表1

定常状態におけるグルコース注入率（mg/kg/分）により特徴付けられるインスリン感受性

【表1】

実験動物の グループ	コントロール BGP-15		メトホルミン BGP-15
	30mg/kg	100mg/kg (30mg/kg)	メトホルミン (100mg/kg)
	1日量 経口	1日量 経口	+
通常	14.6±1.03	15.9±1.82	15.8±0.83
HC	9.7±1.0	13.4±1.11	11.7±0.87
			18.1±0.92
			15.8±0.75

通常 : 健康なウサギがテストに使用された。

HC : 高コレステロール血症のウサギがテストに使用された。

B G P - 1 5 : O - (3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル) ニコチン アミドキシム ヒドロクロライド

【 0 0 6 2 】

表 2

定常状態におけるグルコース注入率 (m g / k g / 分) により特徴付けられるインスリン感受性

【 表 2 】

実験動物の グループ	コントロール	B G P - 1 5	メトホルミン	B G P - 1 5
		3 0 m g / k g	7 5 m g / k g (3 0 m g / k g)	
	1 日量 経口	1 日量 経口	+	トログリタゾン (7 5 m g / k g)
通常	13.9±1.22	15.4±1.26	14.3±0.08	16.9±1.04
HC	9.7±0.84	13.8±1.29	14.1±1.33	16.07±0.84

通常 : 健康なウサギがテストに使用された。

HC : 高コレステロール血症のウサギがテストに使用された。

B G P - 1 5 : O - (3 - ピペリジノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル) ニコチン アミドキシム ヒドロクロライド

【 0 0 6 3 】

実際に、上記テストにおいて、定常の血糖値を得るために注入されるグルコース量が測定された。インスリンの効果が促進されたと示すには、与えられた一定の血糖値に対してグルコース量をより多くすることが好ましい。その結果として、グルコース注入率が高ければ高い程、より効果的な働きをテスト化合物で得ることができる。

【 0 0 6 4 】

表 1 に見られるように、健康なウサギは、言うまでもなく高コレステロール血症のウサギよりも高い数値を示している。コントロールグループにおいては、B G P - 1 5 またはメトホルミンで治療したグループよりも、低いグルコース注入率を示している。いずれにせよ、健康なウサギとコレステロール血症のウサギの両方において、テスト化合物のひとつだけを投与された場合よりも、B G P - 1 5 およびメトホルミンの両方で治療を受けたウサギの方が、グルコース注入率が著しく高いのがわかる。よって、相乗作用が B G P - 1 5 とメトホルミンの間に確認される。

【 0 0 6 5 】

表 2 で示されるように、B G P - 1 5 とトログリタゾンに関する状況も同様である。

【 0 0 6 6 】

本発明には、前糖尿病状態、代謝 X 症候群、または糖尿病の治療法または予防法、ならびにそれら疾病に関連した疾患、すなわち、内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、および アンドロゲン優性 に基づく女性内分泌腺疾患の治療法または予防法が含まれており、それらの治療法または予防法には、上記の症状を患い、あるいはその症状に脅かされている患者が、一方においては、治療的に有効量の抗糖尿病、あるいは抗高脂血症活性物質、あるいは、必要かつ化学的に可能であれば、薬学的に適した酸を付加した塩、またはその薬学的に適した塩基と共に形成される塩を用いて受ける治療法、あるいは、もう一方では、構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩を有効量使用して受ける治療が含まれる。

【 0 0 6 7 】

抗糖尿病または抗高脂血症の活性物質、および構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体を、例えば秒間隔、または分間隔、あるいはそれより長い 10 分から 30 分の間隔で、同時に、あるいは順番に投与することが可能である。

【 0 0 6 8 】

構造式 1 のヒドロキシム酸誘導体は、抗糖尿病、または抗高脂血症の活性物質の治療的效果を相乗的に高めるので、本発明の過程における、抗糖尿病、または抗高脂血症剤の一日

量は、構造式1のヒドロキシム酸誘導体が投与されない従来の治療法に使用される量よりも少なくなる。

【産業上の利用可能性】

【0069】

本発明の過程を使用することで、特に下記に示す臨床パターンは防止することが可能であり、また一旦症状が進行しても、効果的な影響を及ぼすことが可能となる。

グリコース不耐性、またはインスリン抵抗性のような前糖尿病状態

代謝X症候群

2種類の糖尿病（IDDMおよびNIDDM）

特に、網膜症、神経障害、多囊胞性卵巣症候群（PCOC）、妊娠糖尿病（GDM）、動脈性筋緊張亢進、低脂血症、動脈硬化、肥満症、糖尿病を伴う心筋梗塞に関する糖尿病合併症、その他。

【0070】

このように、本発明には、活性物質、特に、前糖尿病状態、代謝X症候群、または糖尿病の治療法または予防法、ならびにそれら疾病に関連した疾患、すなわち、内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、およびアンドロゲン優性に基づく女性内分泌腺疾患の治療法または予防法に使用される抗糖尿病、または抗高脂血症の活性物質の有効性を相乗作用的に促進させる薬学的組成物の生成のための、構造式1のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩の使用が含まれる。その結果、構造式1のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩を活性物質として含む薬学的成分を、前糖尿病状態、代謝X症候群、または糖尿病の治療法または予防法、ならびにそれら疾病に関連した疾患、すなわち、アンドロゲン優性に基づく内因性代謝疾患、インスリン抵抗性、低脂血症、脱毛症、広範性脱毛症、および女性内分泌腺疾患の治療または予防のために、抗糖尿病、または抗高脂血症の活性物質を用いて治療を受けている患者に対して投与することが可能である。構造式1のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩を、活性物質として含む薬学的成分を投与すると、結果として、抗糖尿病、または抗高脂血症の活性物質の使用量は少なくなる。構造式1のヒドロキシム酸誘導体、または薬学的に適した酸を付加した塩、例えば、O-（3-ペリジノ-2-ヒドロキシ-1-プロピル）ニコチニアミドキシム、またはジヒドロクロライド、または一塩酸塩のような薬学的に酸を付加した塩を活性物質として含んだ薬学的成分を、糖尿病患者や通常のインスリン治療を受けている患者に対して投与した場合、インスリンの一日量を少なくすることが可能であり、それによりインスリン抵抗性の進行が回避されることになる。