

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5113752号
(P5113752)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00

1 1 1
請求項の数 15 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-528076 (P2008-528076)	(73) 特許権者	509233574
(86) (22) 出願日	平成18年8月22日 (2006. 8. 22)		メリオール・ファーマシューティカルズ・ワ ン・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2009-506043 (P2009-506043A)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1934 1. エクストン. スプリングデイルドライ ヴ860
(43) 公表日	平成21年2月12日 (2009. 2. 12)	(74) 代理人	100127926
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/032788		弁理士 結田 純次
(87) 国際公開番号	W02007/024863	(72) 発明者	アンドルー・レオウム
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007. 3. 1)		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1935 5. マルヴァーン. フェニックスヴィルパ イク371
審査請求日	平成21年8月7日 (2009. 8. 7)		
(31) 優先権主張番号	60/709, 798		
(32) 優先日	平成17年8月22日 (2005. 8. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/808, 533		
(32) 優先日	平成18年5月26日 (2006. 5. 26)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

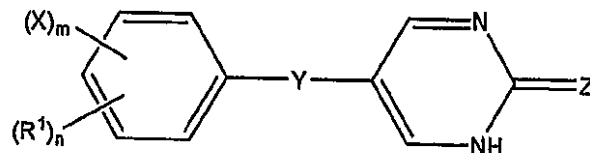
(54) 【発明の名称】 LYNキナーゼの活性を調節し、関連する疾患を治療するための方法および製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

LYNキナーゼの活性または発現を調節する化合物の有効量を含有する、哺乳動物の血糖値、体重増加もしくは脂肪組織値を低下させ、またはII型糖尿病、肥満もしくはメタボリック症候群を治療するための医薬組成物であって、該化合物が式

【化 1】



[式中、R¹はアルキル基であり；Xはハロゲンであり；YはO、SまたはNHであり；ZはOまたはSであり；nは0～5の整数であり、mは0または1であり、ここでm+nは5以下である] で表わされる、医薬組成物。

【請求項 2】

アルキル基はメチルであり、そしてnは1である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

ハロゲンは塩素であり、そしてmは1である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

Yは0である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

Zは0である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】

R¹はメチルであり、Yは0であり、Zは0であり、nは1であり、そしてmは0である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】

R¹はメタ位に存在する請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

Xは塩素であり、Yは0であり、Zは0であり、nは0であり、そしてmは1である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】

Xはメタ位に存在する請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】

哺乳動物はヒトである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項11】

有効量は0.1mg ~ 100mg / kgである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項12】

経口投与用である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項13】

メタボリック症候群もしくはX症候群の治療もしくは予防、またはこれらの症候群と関連する疾患の治療に使用するための請求項1記載の医薬組成物であって、該疾患は肥満、前糖尿病およびII型糖尿病、ならびに肥満および糖尿病の合併症を含み；ここで、肥満および糖尿病の合併症は高コレステロール血症、高血圧症、冠状動脈性心疾患、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、勃起障害および腎疾患を含む上記組成物。

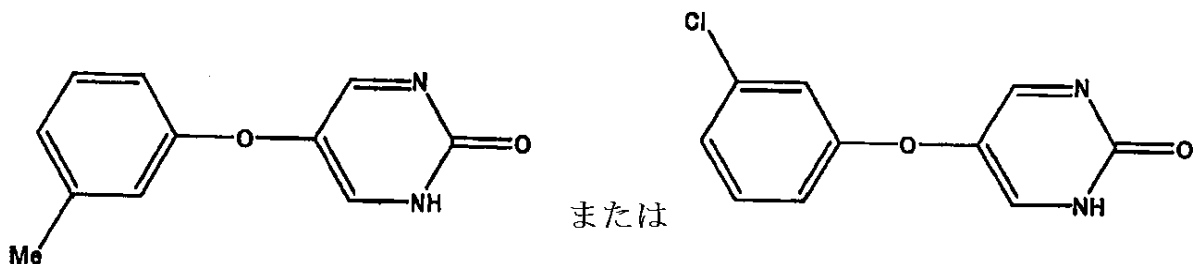
【請求項14】

化合物がLYNキナーゼの活性または発現を上向き調節する請求項1記載の医薬組成物。

【請求項15】

式

【化2】



の化合物を1mg ~ 1000mg含有する錠剤、ゲルカプセルまたはカプセル形態の経口投与用製剤であって、ここで該製剤は、メタボリック症候群もしくはX症候群の治療もしくは予防、またはこれらの症候群と関連する疾患の治療に用いられ；ここで、該疾患は肥満、前糖尿病およびII型糖尿病、ならびに肥満および糖尿病の合併症を含み；ここで、肥満および糖尿病の合併症は高コレステロール血症、高血圧、冠状動脈性心疾患、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、勃起障害および腎疾患を含む上記製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は治療的または予防的に活性な化合物またはその薬学的に許容しうる塩を含有する組成物および製剤、LYNキナーゼの活性を調節するための方法、並びにLYNキナーゼと関連する疾患を治療するための方法に関する。特に、製剤は治療的または予防的に有効な量

の本発明の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を含有する組成物を投与することからなる心臓血管疾患、脂質異常症、異常リポタンパク血症、糖代謝障害、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、がん、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症またはインポテンスを含む疾患および障害を治療または予防する方法において有用である。

【背景技術】

【0002】

LYNキナーゼは主にB-リンパ球および骨髄細胞で発現する非受容体型タンパク質チロシンキナーゼのsrcファミリーの一員である。例えば、Briggs SD、Lerner EC、Smithgall TEの「SrcファミリーキナーゼSH3ドメインの試験管内でのHIV Nefに対する親和性から生体内でのNefによるキナーゼ活性化を予測できない」、Biochemistry 39, 489~495(2000年) (参照により本明細書に加入される)を参照。Lynは内在性のチロシンキナーゼ活性が欠けている細胞表面受容体からのシグナル伝達に参与する。LYNキナーゼ活性の活性化はIL-6により刺激されるCD45+骨髄腫細胞の増殖に必要である。例えば、Ishikawa H、Tsuyama N、Abroun S、Liu S、Li FJ、Taniguchi O、Kawano MMの「インターロイキン-6による骨髄腫細胞の増殖のためのCD45と関係のあるSrcファミリーキナーゼ活性の必要条件」、Blood 99, 2172~2178(2002年) (参照により本明細書に加入される)を参照。lynおよびfynとグリコプロテインVIのプロリンに富むドメインとの結合は細胞内のシグナル伝達を調節する。例えば、Suzuki-Inoue K、Tulasne D、Shen Y、Bori-Sanz T、Inoue O、Jung SM、Moroi M、Andrews RK、Berndt MC、Watson SPの「FynおよびLynとグリコプロテインVIのプロリンに富むドメインとの結合は細胞内のシグナル伝達を調節する」、J. Biol. Chem., 277, 21561~21566(2002年) (参照により本明細書に加入される)を参照。lyn/CD22/SHP-1の経路は自己免疫において重要である。例えば、Blasioli J、Goodnow CCの「lyn/CD22/SHP-1およびそれらの自己免疫における重要性」、Curr. Dir. Autoimmun., 5, 151~160(2002年) (参照により本明細書に加入される)を参照。

【0003】

肥満、脂質異常症および糖尿病は現在、西欧社会で死亡率の相当な割合を占める、例えばアテローム性動脈硬化症を含む様々な疾患において因果的役割を果たすことがわかっている。“X症候群”または“メタボリック症候群”と呼ばれるヒトの疾患は糖代謝障害(例えばインスリン抵抗性)、血圧上昇(すなわち高血圧)および血中脂質の不均衡(すなわち脂質異常症)が現われる。例えば、ReavenのAnnu. Rev. Med., 44, 121~131(1993年)を参照。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

LYNキナーゼを調節する、または高血糖値を管理するための現在商業的に入手できる薬物は何れも血液中の脂質、リポ蛋白、インスリンおよびグルコースの値を調節する一般的な有用性を持たない。したがって、これらの有用性の1つまたはそれ以上を有する化合物が明らかに必要とされる。さらに、血清コレステロールを低下させる、血清HDL値を上昇させる、冠状動脈性心疾患を予防する、そして/またはアテローム性動脈硬化症、肥満、糖尿病のような既存の疾患、並びに糖代謝および/または高血糖レベルによって影響を受ける他の疾患を治療するのに有効であるより安全な薬物を開発する必要性が明らかである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明はLYNキナーゼの活性を調節するのに有用な薬剤を包含する。特に、LYNキナーゼの活性を調節するのに有用な薬剤には式I~VIIの化合物を含有する組成物および製剤があるがこれらに限定されない。例示の実施態様において、当該薬剤はLYNキナーゼの活性および/または発現を上向き調節する。したがって、驚くべきことに本発明の化合物はLYNキナーゼの活性化剤またはアゴニストとして作用する。したがって、本発明の化合物はインスリン受容体経路においてLYNキナーゼの調節を誘導する(すなわちlyn活性化はイン

10

20

30

40

50

スリン受容体の活性化のような活性を有する)。

【0006】

本発明はまた、その必要のある患者、好ましくは哺乳動物に治療的または予防的に有効な量の本発明の化合物を含有する組成物または製剤を投与することからなる心臓血管疾患、脂質異常症、脂肪組織値、異常リポタンパク血症、糖代謝障害(すなわち高血糖値)、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、がん、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症およびインポテンスを含むがこれらに限定されない疾患または障害を治療または予防する方法を包含する。

【0007】

本発明はさらに、そのような治療または予防が必要な哺乳動物に治療的または予防的に有効な量の式I~VIの化合物、またはその薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を投与することからなる、血糖値を低下させる、脂肪組織値を低下させる、並びに心臓血管疾患、異常脂質血症、異常リポタンパク血症、糖代謝障害、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症およびインポテンスを治療または予防する方法を包含する。

【0008】

好ましい実施態様において、本発明の化合物を含有する組成物はメタボリック症候群もしくはX症候群の治療もしくは予防に、または肥満、前糖尿病およびII型糖尿病、並びに肥満および糖尿病の合併症を含むがこれらに限定されない、これらの症候群に関連する疾患の治療に使用するものである。肥満の合併症には高コレステロール血症、高血圧および冠状動脈性心疾患があるがこれらに限定されない。糖尿病の合併症には糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、勃起障害および腎疾患があるがこれらに限定されない。

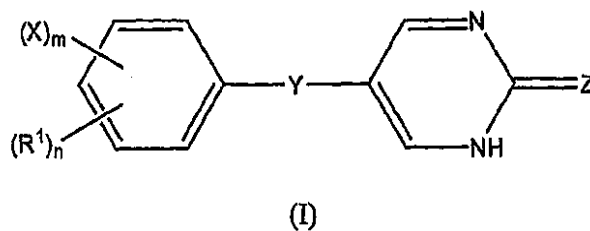
【0009】

本明細書で説明されるように、本発明の方法において有用な組成物は式I~VIIの化合物を含む。

【0010】

一実施態様において、本発明は式(I)

【化1】



[式中、R¹はアルキル基であり；Xはハロゲンであり；YはO、SまたはNHであり；ZはOまたはSであり；nは0~5の整数であり；mは0~5の整数であり；ここでm+nは5以下である]の化合物またはその薬学的に許容しうる塩およびプロドラッグを含有する組成物を包含する。

【0011】

一実施態様において、アルキル基はメチルであり、nは1である。他の実施態様において、ハロゲンは塩素であり、mは1である。他の実施態様においてYはOである。他の実施態様において、ZはOである。

【0012】

好ましい実施態様において、R₁はメチルであり、YはOであり、ZはOであり、nは1であり、そしてmは0であり、より好ましくはR₁はメタ位に存在する。

【0013】

他の好ましい実施態様において、Xは塩素であり、YはOであり、ZはOであり、nは0であり、そしてmは1であり、より好ましくはXはメタ位に存在する。他の好ましい実

10

20

30

40

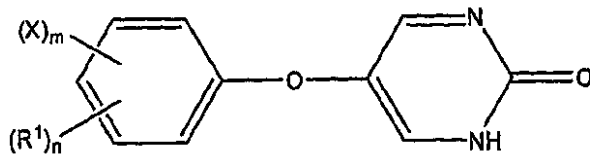
50

施態様において、哺乳動物はヒトである。他の好ましい実施態様において、有効量は約0.1mg ~ 約100mg / kgであり、好ましくは投与は経口である。

【0014】

他の実施態様において、本発明は式(II)

【化2】



(II)

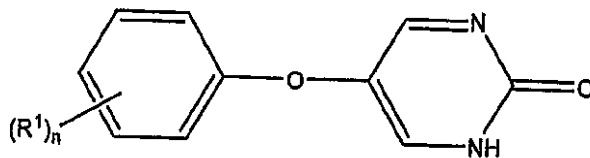
10

[式中、R¹はアルキル基であり；Xはハロゲンであり；nは0 ~ 5の整数であり；mは0 ~ 5の整数であり；ここでm + nは5以下である] の化合物またはその薬学的に許容しうる塩およびプロドラッグを含有する組成物を包含する。

【0015】

さらに他の実施態様において、本発明は式(III)

【化3】



(III)

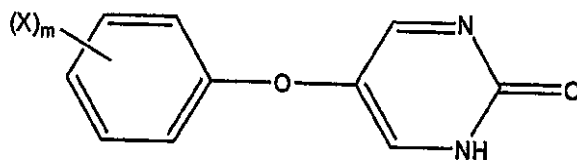
20

[式中、R¹はアルキル基であり；そしてnは0 ~ 5の整数である] の化合物またはその薬学的に許容しうる塩およびプロドラッグを含有する組成物を包含する。

【0016】

他の実施態様において、本発明は式(IV)

【化4】



(IV)

30

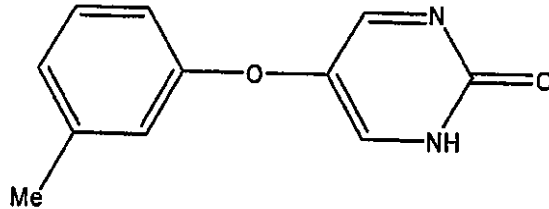
[式中、Xはハロゲンであり；そしてmは0 ~ 5の整数である] の化合物またはその薬学的に許容しうる塩およびプロドラッグを含有する組成物を包含する。

【0017】

他の実施態様において、本発明は式(V)

40

【化5】



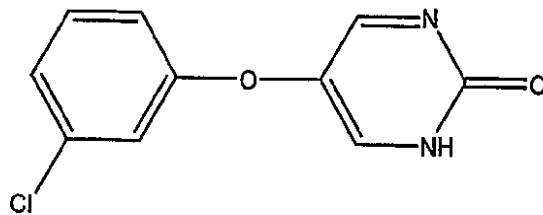
(V)

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩およびプロドラッグを含有する組成物を包含する。

【0018】

他の実施態様において、本発明は式(VI)

【化6】



(VI)

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩およびプロドラッグを含有する組成物を包含する。

【0019】

本発明は本発明を限定しない実施態様を例示することを目的としている図面、詳細な説明および実施例を参照することにより完全に理解されよう。

【0020】

定義

特に断りがなければ、本明細書で使用される「脂質代謝を変える」なる表現は血中の総脂質含量、血中HDLコレステロール、血中LDLコレステロール、血中VLDLコレステロール、血中トリグリセリド、血中Lp(a)、血中アポA-1、血中アポEまたは血中非エステル化脂肪酸を含むがこれらに限定されない脂質代謝の少なくとも一つの側面における観察できる(すなわち測定可能な)変化を示す。

【0021】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「糖代謝を変える」なる表現は血中の総グルコース含量、血中インスリン、血中グルコースに対する血中インスリンの比率、インスリン感受性または酸素消費量を含むがこれらに限定されない糖代謝の少なくとも一つの側面における観察できる(すなわち測定可能な)変化を示す。

【0022】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アルコキシ基」なる用語は-O-アルキル基を意味し、当該アルキルは本明細書で定義される通りである。アルコキシ基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。好ましくは、アルキルオキシ基のアルキル鎖は1~6個の炭素原子の鎖長であり、本明細書では例えば「(C₁-C₆)アルコキシ」と呼ばれる。

【0023】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アルキル」または「アルキル基」なる用語は一価の非分枝状または分枝状飽和炭化水素鎖を意味する。アルキル基の例には(C₁-C₆)アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピ

10

20

30

40

50

ル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシル、さらに長鎖のアルキル基、例えばヘブチルおよびオクチルがあるがこれらに限定されない。アルキル基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。

【0024】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アルケニル基」なる用語は1個またはそれ以上の二重結合を有する一価の非分枝状または分枝状炭化水素鎖を意味する。アルケニル基の二重結合は他の不飽和基と非共役であってもまたは共役していてもよい。好適なアルケニル基には(C₂-C₆)アルケニル基、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニルがあるがこれらに限定されない。アルケニル基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。

10

【0025】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アルキニル基」なる用語は1個またはそれ以上の三重結合を有する一価の非分枝状または分枝状炭化水素鎖を意味する。アルキニル基の三重結合は他の不飽和基と非共役であってもまたは共役していてもよい。好適なアルキニル基には(C₂-C₆)アルキニル基、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニルおよび4-ブチル-2-ヘキシニルがあるがこれらに限定されない。アルキニル基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。

20

【0026】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アリール基」なる用語は炭素原子および水素原子で構成される単環式または多環式芳香族基を意味する。好適なアリール基の例にはフェニル、トリル、アントラセニル(anthracenyl)、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびナフチル、さらに5,6,7,8-テトラヒドロナフチルのようなベンゾ縮合炭素環部分があるがこれらに限定されない。アリール基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。好ましくは、アリール基は当該環が6個の炭素原子で構成される単環式環であり、本明細書では「(C₆)アリール」と呼ばれる。

30

【0027】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「アリーロキシ基」なる用語は-O-アリール基を意味し、当該アリールは本明細書で定義される通りである。アリーロキシ基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。好ましくは、アリーロキシ基のアリール環は当該環が6個の炭素原子で構成される単環式環であり、本明細書では「(C₆)アリーロキシ」と呼ばれる。

【0028】

本明細書で使用される「ベンジル」なる用語は-CH₂-フェニルを意味する。

本明細書で使用される「カルボニル基」なる用語は式-C(=O)-の二価の基を意味する。

40

【0029】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「本発明の化合物」なる用語はまとめて式I、II、III、IV、VおよびVIの化合物、並びにその薬学的に許容しうる塩を意味する。本明細書において、本発明の化合物はそれらの化学構造および/または化学名により識別される。化合物が化学構造および化学名の両方により言及され、化学構造および化学名が矛盾する場合、その化学構造が化合物の同一性を決定する。本発明の化合物は1個またはそれ以上のキラル中心および/または二重結合を含有することがあり、そのため立体異性体、例えば二重結合異性体(すなわち幾何異性体)、エナンチオマーまたはジアステレオマ

50

ーとして存在することがある。本発明によれば、本明細書で図示された化学構造、したがって本発明の化合物はすべての相当する化合物のエナンチオマーおよび立体異性体、すなわち立体化学的に純粋な(例えば幾何学的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な、またはジアステレオマー的に純粋な)形態、ならびにエナンチオマーおよび立体異性体の混合物の両方を包含する。エナンチオマーおよび立体異性体の混合物はよく知られている方法により、例えばキラル相ガスクロマトグラフィーにより、キラル相高速液体クロマトグラフィーにより、化合物をキラルな塩錯体として結晶させることにより、または化合物をキラルな溶媒中で結晶させることによりそれらの成分のエナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。エナンチオマーおよび立体異性体はよく知られている不斉合成法により立体化学的にまたはエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬および触媒から得ることもできる。

10

【0030】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「シクロアルキル基」なる用語は炭素原子および水素原子で構成され、炭素-炭素多重結合を持たない単環式または多環式飽和環を意味する。シクロアルキル基の例には(C₃-C₇)シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、ならびに環式および二環式飽和テルペンがあるがこれらに限定されない。シクロアルキル基は未置換であるか、または1もしくは2個の適切な置換基で置換されうる。好ましくは、シクロアルキル基は単環式または二環式環である。

【0031】

20

本明細書で使用される「糖尿病」および「II型糖尿病」なる用語は交換可能に使用され、インスリン非依存性糖尿病、尿崩症を包含するが、これらに限定されず、またインスリン抵抗性(すなわちインスリンに適切に反応する身体能力の欠如)に関係しており、例えば肥満および高コレステロールを含む関連する合併症を伴うことが多い。

【0032】

本明細書で使用される「ハロゲン」なる用語はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。したがって、「ハロ」なる用語の意味はフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを包含する。

【0033】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「ヘテロアリール基」なる用語は炭素原子、水素原子、並びに独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子、好ましくは1~3個のヘテロ原子で構成される単環式または多環式芳香環を意味する。ヘテロアリール基の具体例にはピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1,2,3)-および(1,2,4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリルおよびオキサゾリルがあるがこれらに限定されない。ヘテロアリール基は未置換であるか、または1もしくは2個の適切な置換基で置換されうる。好ましくは、ヘテロアリール基は当該環が2~5個の炭素原子および1~3個のヘテロ原子で構成される単環式環であり、本明細書では「(C₂-C₅)ヘテロアリール」と呼ばれる。

30

40

【0034】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル基」なる用語は炭素原子および水素原子、並びに窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~3個のヘテロ原子で構成され、不飽和ではない単環式または多環式環を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例はピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノおよびピラニルを含む。ヘテロシクロアルキル基は未置換であるか、または1もしくは2個の適切な置換基で置換されうる。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は当該環が3~6個の炭素原子および1~3個のヘテロ原子で構成される単環式または二環式環、より好ましくは単環式環であり、本明細書では「(C₁-C₆)ヘテロシクロ

50

アルキル」と呼ばれる。

【0035】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「複素環基」または「複素環」なる用語はヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を意味する。

【0036】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「ヒドロカルビル基」なる用語は場合により1または2個の適切な置換基で置換される(C₁ - C₈)アルキル、(C₂ - C₈)アルケニルおよび(C₂ - C₈)アルキニルから選択される一価の基を意味する。好ましくは、ヒドロカルビル基の炭化水素鎖は1～6個の炭素原子の鎖長であり、本明細書では「(C₁ - C₆)ヒドロカルビル」と呼ばれる。

10

【0037】

哺乳動物(例えば獣医学的に使用するために動物、または臨床的に使用するためにヒト)に投与される場合、本発明の化合物は単離した形態で投与される。本明細書で使用される「単離」なる用語は、本発明の化合物が、(a)天然源、例えば植物または細胞、好ましくは細菌培養物、あるいは(b)合成有機化学反応混合物のいずれかの他の成分から分離され、好ましくは従来の方法を経て本発明の化合物が精製されることを意味する。本明細書で使用される「精製」なる用語は単離した場合、単離物が単離物の重量の少なくとも90%、好ましくは少なくとも95%、より好ましくは少なくとも98%、最も好ましくは少なくとも99%の本発明の化合物を含有することを意味する。

【0038】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「LYNキナーゼ関連疾患」なる用語は変化したLYNキナーゼの発現および/または活性と関連し、ヒトを含む哺乳動物における心臓血管疾患、脂質異常症、脂肪組織値、異常リポタンパク血症、糖代謝障害(すなわち高血糖値)、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症およびインポテンスを含むがこれらに限定されないあらゆる疾患を意味する。

20

【0039】

特に断りがなければ、本明細書で使用される「調節する」なる用語はタンパク質、好ましくは酵素、より好ましくはLYNキナーゼの発現および/または活性の変化を意味する。例示の実施態様において、「調節する」はタンパク質、好ましくは酵素、より好ましくはLYNキナーゼの発現および/または活性を増加または減少させることを意味する。

30

【0040】

本明細書で使用される「薬学的に許容しうる塩(複数可)」なる表現はこれらに制限されないが本発明の組成物で使用される化合物に存在する酸性または塩基性基の塩を意味する。本発明の組成物に含まれる元々塩基性である化合物は様々な無機酸および有機酸と多種多様の塩を形成することができる。このような塩基性化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩を製造するのに使用することができる酸は非毒性の酸付加塩、すなわち薬理的に許容しうるアニオンを含有する塩を形成するものであり、例えば硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(すなわち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))を含むがこれらに限定されない。本発明の組成物に含まれるアミノ部分を含有する化合物は上記酸の他に様々なアミノ酸と薬学的に許容しうる塩を形成することができる。本発明の組成物に含まれる元々酸性である化合物は様々な薬理的に許容しうるカチオンと塩基塩を形成することができる。このような塩の例はアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウ

40

50

ムおよび鉄塩である。

【0041】

「フェニル」なる用語は $-C_6H_5$ を意味する。フェニル基は未置換であるか、あるいは1または2個の適切な置換基で置換されうる。

【0042】

本明細書で使用される「前糖尿病」とは、患者は高血糖値を示すがII型糖尿病と関連する疾患をまだ完全に発症していない糖尿病の症状を意味する。

【0043】

本明細書で使用される「適切な置換基」は、本発明の化合物、またはそれらを製造するのに有用な中間体の、合成的または薬学的な有用性をなくさない基を意味する。適切な置換基の例には $(C_1 - C_8)$ アルキル； $(C_1 - C_8)$ アルケニル； $(C_1 - C_8)$ アルキニル； (C_6) アリール； $(C_3 - C_5)$ ヘテロアリール； $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル； $(C_1 - C_8)$ アルコキシ； (C_6) アリールオキシ； $-CN$ ； $-OH$ ； オキシ； ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ ； $-NH_2$ ； $-NH((C_1 - C_8)$ アルキル)； $-N((C_1 - C_8)$ アルキル) $_2$ ； $-NH((C_6)$ アリール)； $-N((C_6)$ アリール) $_2$ ； $-CHO$ ； $-CO((C_1 - C_8)$ アルキル)； $-CO((C_6)$ アリール)； $-CO_2((C_1 - C_8)$ アルキル)； および $-CO_2((C_6)$ アリール)があるがこれらに限定されない。当業者は本発明の化合物の安定性、薬理活性および合成活性に基づいて適切な置換基を容易に選択することができる。

【0044】

特に断りがなければ、本明細書で使用される本発明の組成物の「治療的に有効な量」なる表現は、疾患の少なくとも1つの症状が改善または軽減される本発明の化合物の治療的有効性により判断される。一実施態様において、本発明の組成物の「治療的に有効な量」なる表現はこれらに限定されないがLYNキナーゼを上向きおよび下向きに調節することを含む、このタンパク質の発現および/または活性を変える本発明の化合物の治療的有効性により判断される。驚くべきことに、本発明者らは治療的に有効な量の本発明の化合物がLYNキナーゼの発現および/または活性を上向きに調節することを見出した。

【0045】

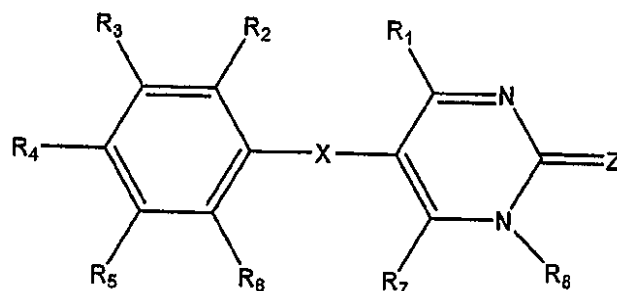
本発明の化合物

本明細書で説明されるように、本発明はそのような治療もしくは予防が必要な哺乳動物に治療的もしくは予防的に有効な量の式I~VIIの化合物、またはその薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を投与することを含み心臓血管疾患、脂質異常症、異常リポタンパク血症、糖代謝障害、X症候群、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症およびインポテンスを治療または予防する方法を包含する。

【0046】

本発明は式VII

【化7】



VII

【式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 はそれぞれ独立して水素、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールオキシ、ベンジル、シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキルまたは $-NH_2$ であり；

R₈はアルキルまたは水素であり；

XはO、S、NHまたはN-アルキルであり；そして

ZはOまたはSである]の化合物を含有する組成物または製剤を投与することにより本明細書で挙げた疾患および障害を治療または予防する方法を包含する。

【0047】

1つの例示の実施態様において、R₈はアルキル、好ましくはメチルである。

他の例示の実施態様において、R₈は水素である。

他の例示の実施態様において、Xは酸素である。

他の例示の実施態様において、Zは酸素である。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個はアルキル、好ましくはメチルである。 10

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個はハロゲン、好ましくはクロロである。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-CNである。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-OHである。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-NO₂である。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-CF₃である。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-CO₂Hである。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-NH₂である。

他の例示の実施態様において、R₂-R₆の少なくとも1個は-アルコキシである。 20

【0048】

他の例示の実施態様において、R₂はアルキル、好ましくはメチルであり、R₁およびR₃~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₂はハロゲン、好ましくはクロロであり、R₁およびR₃~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₃はアルキル、好ましくはメチルであり、R₁、R₂およびR₄~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₃はハロゲン、好ましくはクロロであり、R₁、R₂およびR₄~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₄はアルキル、好ましくはメチルであり、R₁~R₃およびR₅~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。 30

他の例示の実施態様において、R₄はハロゲン、好ましくはクロロであり、R₁~R₃およびR₅~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₅は-CF₃であり、R₁~R₄およびR₆~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₅は-NH₂であり、R₁~R₄およびR₆~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

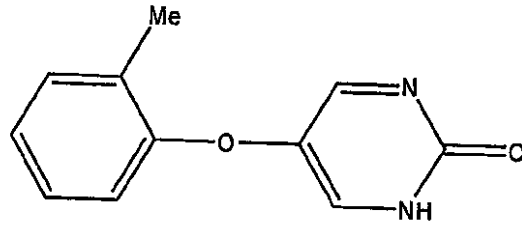
他の例示の実施態様において、R₆は-CF₃であり、R₁~R₅およびR₇~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。

他の例示の実施態様において、R₆は-NH₂であり、R₁~R₅およびR₇~R₈はそれぞれ水素であり、そしてXおよびZはOである。 40

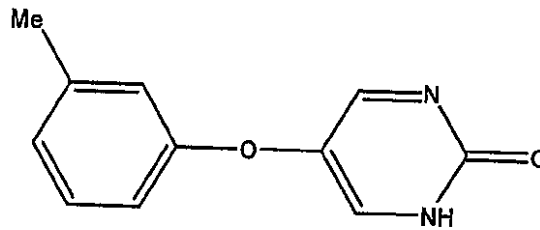
【0049】

本発明の方法において有用であり、式I~VIIに包含される化合物の具体的な例には：

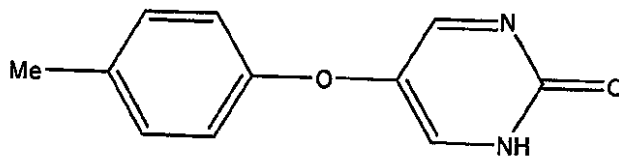
【化 8】



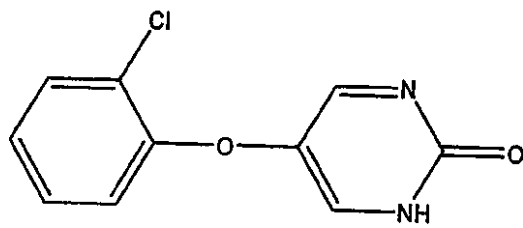
101



102



103



104

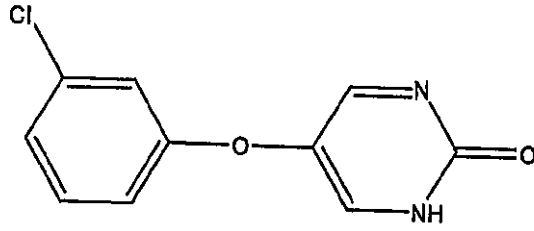
【 0 0 5 0 】

10

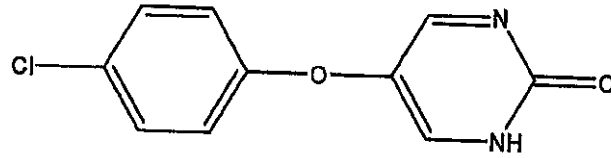
20

30

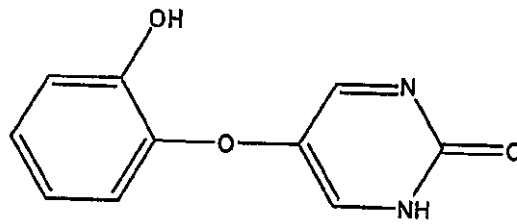
【化9】



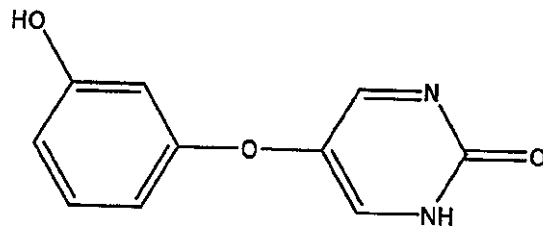
105



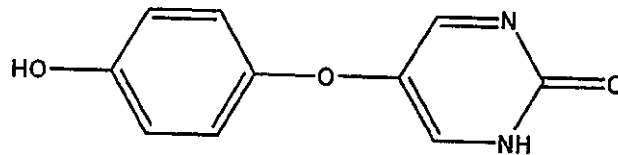
106



107



108



109

【0051】

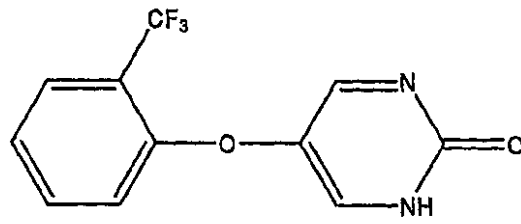
10

20

30

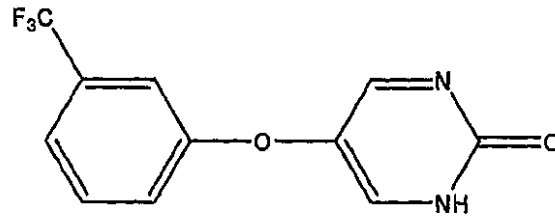
40

【化 1 0】



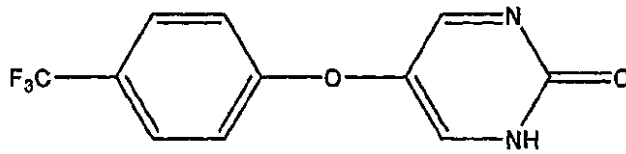
110

10



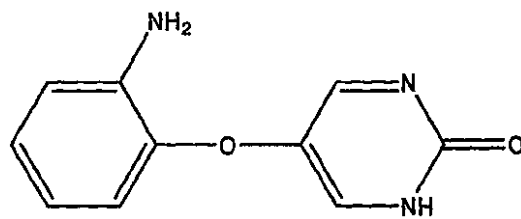
111

20



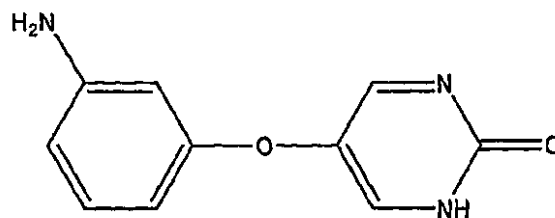
112

30



113

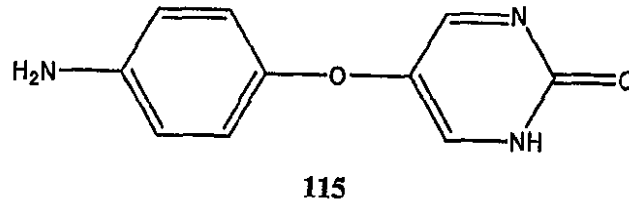
40



114

【 0 0 5 2】

【化 1 1】



があるがこれらに限定されない。

【 0 0 5 3 】

当然ながら、上記化合物は単なる例示であり、特許請求の範囲をこれらの化合物にだけ限定することを意図するものではない。

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物は当業者に知られている有機化学方法により、例えば米国特許第3,922,345号(その全体が参照により本明細書に加入される)に記載のようにして合成することができる。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物の治療的使用

本発明はインピトロおよびインピボの両方でLYNキナーゼの発現および/または活性を調節するのに有効な化合物を包含する。本発明者らは驚くべきことに、本発明の化合物がLYNキナーゼを調節するのに有効であることを見出した。理論により限定されるものではないが、LYNキナーゼの発現および/または活性の調節は、異常な血糖値、体重増加または脂肪組織値と関連する疾患を治療または予防するのに有用であると考えられる。本発明はさらにLYNキナーゼの活性を調節するのに有用な1種またはそれ以上の化合物を含有する組成物および製剤を包含する。本発明はまた、前記治療または予防が必要な対象、好ましくはヒトを含む哺乳動物に治療的または予防的に有効な量の本明細書で開示したLYNキナーゼの活性を調節する薬剤を投与することを包含するLYNキナーゼの活性を調節する方法を包含する。例示の実施態様において、LYNキナーゼの活性を調節する薬剤は本発明の化合物である。

【 0 0 5 6 】

一実施態様において、本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する本発明の組成物は心臓血管疾患、脂質異常症、異常リポタンパク血症、糖代謝障害、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症またはインポテンスを有する哺乳動物、好ましくはヒトに投与される。

【 0 0 5 7 】

一実施態様において、「治療」または「治療する(こと)」は疾患もしくは障害、または好ましくはLYNキナーゼと関連するそれらの少なくとも1つの認められる症状の改善を意味する。他の実施態様において、「治療」または「治療する」は必ずしも患者により認められるわけではない少なくとも1つの測定可能な物理的パラメーターの改善を意味する。さらに他の態様において、「治療」または「治療する(こと)」は疾患または障害の進行を物理的に阻害する、例えば認められる症状を安定させること；生理学的に阻害する、例えば物理的パラメーターを安定させること；または両方を意味する。さらに他の実施態様において、「治療」または「治療する(こと)」は疾患または障害の発症を遅らせることを意味する。

【 0 0 5 8 】

特定の実施態様において、本発明の組成物はこのような疾患に対する予防措置として患者、好ましくはヒトに投与される。本明細書で使用される「予防」または「予防する(こと)」は所定の疾患または障害になるリスクを下げることを意味する。この実施態様の好ましい様式において、本発明の組成物は予防措置として心臓血管疾患、脂質異常症、異常

10

20

30

40

50

リポタンパク血症、糖代謝障害、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症またはインポテンスに対する遺伝的素因を持つ患者、好ましくはヒトに投与される。このような遺伝的素因の例にはアポリポ蛋白Eの4対立遺伝子；リポタンパク質リパーゼ遺伝子コード化領域またはプロモーターにおける機能低下またはヌル変異(例えばD9NおよびN291 Sの置換をもたらすコード化領域における突然変異；心臓血管疾患、脂質異常症および異常リポタンパク血症のリスクを上げるリポタンパク質リパーゼ遺伝子の遺伝子変異についてレビューするには、例えばHaydenおよびMaのMol. Cell Biochem., 113, 171~176(1992年)を参照)；並びに家族性混合型高脂血症および家族性高コレステロール血症があるがこれらに限定されない。

10

【0059】

この実施態様の他の様式において、本発明の組成物は予防措置として心臓血管疾患、脂質異常症、異常リポタンパク血症、糖代謝障害、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連疾患、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症またはインポテンスに対する非遺伝的素因を持つ患者に投与される。このような非遺伝的素因の例には再狭窄を発症させることが多い心臓バイパス手術および経皮経管冠動脈形成術；進行したアテローム性動脈硬化症；多嚢胞性卵巣疾患を発症させることが多い女性の糖尿病；並びにインポテンスを発症させることが多い心臓血管疾患があるがこれらに限定されない。したがって、本発明の組成物は一方の疾患または障害を予防すると同時に他方の疾患または障害を治療する(例えば糖尿病を治療しながら多嚢胞卵巣を予防する；心臓血管疾患を治療しながらインポテンスを予防する)のに使用することができる。一つの特の実施態様において、本発明の方法は喘息を治療または予防することを包含しない。

20

【0060】

治療または予防される心臓血管疾患

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することからなる心臓血管疾患を治療または予防する方法を提供する。幾つかの態様において、心臓血管疾患は異常な/変化したLYNキナーゼの活性および/または発現と関連する。本明細書で使用される「心臓血管疾患」なる用語は心臓および循環器系の疾患を意味する。これらの疾患はしばしば異常リポタンパク血症および/または脂質異常症と関連する。予防または治療するのに本発明の組成物が有用である心臓血管疾患には動脈硬化症；アテローム性動脈硬化症；発作(stroke)；虚血；内皮機能不全、特に血管の弾力性に影響を及ぼす機能不全；末梢血管疾患；冠状動脈性心疾患；心筋梗塞；脳梗塞および再狭窄があるがこれらに限定されない。

30

【0061】

治療または予防される脂質異常症

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することを含む脂質異常症を治療または予防する方法を提供する。幾つかの実施態様において、脂質異常症は異常な/変化したLYNキナーゼの活性および/または発現と関連する。本明細書で使用される「脂質異常症」なる用語は異常な濃度の循環脂質をもたらす、あるいはそれが認められる疾患を意味する。血中脂質の濃度が高すぎる場合に、正常な値に戻すために本発明の組成物が患者に投与される。

40

【0062】

脂質の正常な値は当業者に知られている医学論文で報告されている。例えば、脂質異常症を診断するのに使用されるLDL、HDL、遊離トリグリセリドおよび他のパラメーターの推奨される血中濃度は米国心臓協会および米国国立心肺血管研究所の国立コレステロール教育プログラムのウェブサイトで見ることができる。現在のところ、HDLコレステロールの推奨される血中濃度は35mg/dL以上であり；LDLコレステロールの推奨される血中濃度は130mg/dL以下であり；LDL:HDLコレステロールの推奨される血中比率は5以下：1、理想的に3.5：1であり；そして遊離トリグリセリドの推奨される血中濃度は200mg/dL未満であ

50

る。

【0063】

予防または治療するのに本発明の組成物が有用である脂質異常症には高脂血症および低い血中濃度の高密度リポ蛋白(HDL)コレステロールがあるがこれらに限定されない。特定の実施態様において、本発明の化合物による予防または治療される脂質異常症は家族性高コレステロール血症；家族性混合型高脂血症；リポ蛋白リパーゼの変異から生じる減少または欠乏を含む、リポ蛋白リパーゼの濃度または活性の減少または欠乏；高トリグリセリド血症；高コレステロール血症；高い血中濃度のケトン体(例えば β -OH酪酸)；高い血中濃度のLp(a)コレステロール；高い血中濃度の低密度リポ蛋白(LDL)コレステロール；高い血中濃度の超低密度リポ蛋白(VLDL)コレステロールおよび高い血中濃度の非エステル化脂肪酸である。

10

【0064】

本発明はさらに脂質代謝を変えるのに有効な量の本発明の化合物を含有する組成物を患者に投与することを含む患者の脂質代謝を変える、例えば患者の血中LDLを低下させる、患者の血中遊離トリグリセリドを低下させる、患者のLDLに対するHDLの血中比率を増加させる、そしてケン化および/または非ケン化脂肪酸合成を阻害する方法を提供する。

【0065】

治療または予防される異常 リポタンパク血症

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することを含む異常 リポタンパク血症を治療または予防する方法を提供する。本明細書で使用される「異常 リポタンパク血症」なる用語は循環リポ蛋白の異常な濃度をもたらす、あるいはそれが認められる疾患を意味する。血中リポ蛋白の濃度が高すぎる場合に、正常な値に戻すために本発明の組成物が患者に投与される。逆に、血中リポ蛋白の濃度が低すぎる場合に、正常な値に戻すために本発明の組成物が患者に投与される。リポ蛋白の正常な値は当業者に知られている医学論文で報告されている。

20

【0066】

予防または治療するのに本発明の組成物が有用である異常 リポタンパク血症には高い血中濃度のLDL；高い血中濃度のアポリポ蛋白B(アポB)；高い血中濃度のLp(a)；高い血中濃度のアポ(a)；高い血中濃度のVLDL；低い血中濃度のHDL；リポ蛋白リパーゼの変異から生じる減少または欠乏を含む、リポ蛋白リパーゼの濃度または活性の減少または欠乏；低 リポタンパク血症；糖尿病に関連するリポタンパク代謝異常；II型糖尿病、肥満に関連するリポタンパク代謝異常；アルツハイマー病に関連するリポタンパク代謝異常；および家族性混合型高脂血症があるがこれらに限定されない。

30

【0067】

本発明はさらに患者の血中アポC-II濃度を低下させる；患者の血中アポC-III濃度を低下させる；アポA-I、アポA-II、アポA-IVおよびアポEを含むがこれらに限定されないタンパク質に関連する患者の血中HDL濃度を増加させる；患者の血中アポE濃度を増加させる；そして患者の血中トリグリセリドのクリアランスを促進する方法であって、該低下、増加または促進をそれぞれ引き起こすのに有効な量の本発明の化合物を含有する組成物を患者に投与することを含む該方法を提供する。

40

【0068】

治療または予防される糖代謝障害

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することを含む糖代謝障害を治療または予防する方法を提供する。本明細書で使用される「糖代謝障害」なる用語は異常な糖の貯蔵および/または利用をもたらす、あるいはそれが認められる障害を意味する。糖代謝の指標(すなわち血中インスリン値、血糖値)が高すぎる場合に、正常な値に戻すために本発明の組成物が患者に投与される。逆に、糖代謝の指標が低すぎる場合に、正常な値に戻すために本発明の組成物が患者に投与される。糖代謝の正常な指標は当業者に知られている医学論文で報告されている。幾つかの実施態様において、糖代謝障害は異常な/変化したLYNキナーゼの活性および

50

／または発現と関連する。

【 0 0 6 9 】

予防または治療するのに本発明の組成物が有用である糖代謝障害には耐糖能異常；インスリン抵抗性；インスリン抵抗性に関連している乳がん、結腸がんまたは前立腺がん；インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)、インスリン依存性糖尿病(IDDM)、妊娠糖尿病(GDM)および若年者の成人発症型糖尿病(MODY)を含むがこれらに限定されない糖尿病；膵炎；高血圧；並びに高い血中インスリン値および／または血糖値があるがこれらに限定されない。

【 0 0 7 0 】

本発明はさらに糖代謝を変えるのに有効な量の本発明の化合物を含有する組成物を患者に投与することを含む、例えば患者のインスリン感受性および／または酸素消費を高めるために患者の糖代謝を変える方法を提供する。

10

【 0 0 7 1 】

治療または予防されるPPAR関連疾患

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することを含むペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)が関連する疾患を治療または予防する方法を提供する。幾つかの実施態様において、PPAR関連疾患は異常な／変化したLYNキナーゼの活性および／または発現と関連する。本明細書で使用される「PPAR関連疾患の治療または予防」は関節リウマチ；多発性硬化症；乾癬；炎症性腸疾患；乳がん、結腸がんまたは前立腺がん；低濃度の血中HDL；低濃度の血液、リンパ液および／または脳脊髄液アポE；低い血液、リンパ液および／または脳脊髄液濃度のアポA-I；高濃度の血中VLDL；高濃度の血中LDL；高濃度の血中トリグリセリド；高濃度の血中アポB；高濃度の血中アポC-IIIおよびヘパリン負荷後肝性リパーゼのリポ蛋白リパーゼ活性に対する低比率の治療または予防を包含する。HDLはリンパ液および／または脳脊髄液中で上昇することがある。

20

【 0 0 7 2 】

治療または予防される腎疾患

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することを含む腎疾患を治療または予防する方法を提供する。幾つかの実施態様において、腎疾患は異常な／変化したLYNキナーゼの活性および／または発現と関連する。本発明の化合物により治療することができる腎疾患には糸球体疾患(急性および慢性の糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、巣状増殖性糸球体腎炎、全身性疾患(例えば全身性紅斑性狼瘡、グッドパスチャー症候群、多発性骨髄腫、糖尿病、新形成、鎌状赤血球病および慢性炎症疾患)と関係がある糸球体病変を含むがこれらに限定されない)、尿細管疾患(急性尿細管壊死および急性腎不全、多発性嚢胞腎、髓質性海綿腎、髓質嚢胞性疾患、腎性尿崩症および尿細管性アシドーシスを含むがこれらに限定されない)、尿細管間質疾患(腎盂腎炎、薬物および毒素が誘発する尿細管間質性腎炎、高カルシウム血症性腎症および低カリウム性腎症を含むがこれらに限定されない)、急性および急速進行性の腎不全、慢性腎不全、腎結石症または腫瘍(腎細胞がんおよび腎芽細胞腫を含むがこれらに限定されない)がある。最も好ましい実施態様において、本発明の化合物により治療される腎疾患は高血圧、腎硬化症、微小血管症性溶血性貧血、アテローム塞栓性腎疾患、びまん性皮質壊死および腎梗塞を含むがこれらに限定されない血管疾患である。

30

40

【 0 0 7 3 】

メタボリック症候群の治療または予防

本明細書で使用される「X症候群またはメタボリック症候群の治療または予防」は耐糖能異常、高血圧、脂質異常症および／または異常リポタンパク血症を含むがこれらに限定されないメタボリック症候群と関連する症状の治療または予防を包含する。幾つかの実施態様において、メタボリック症候群は異常な／変化したLYNキナーゼの活性および／または発現と関連する。

【 0 0 7 4 】

50

メタボリック症候群は身体で一群の代謝危険因子を示すことを特徴とする。本発明の化合物を含有する組成物を投与することにより治療または予防することができるメタボリック症候群と関連する危険因子には中心性肥満(すなわち腹部内部および周辺の過剰な脂肪組織);アテローム性脂質異常(血中脂質の障害 - 主に動脈壁のプラーク蓄積を促進させる高いトリグリセリド値および低いHDLコレステロール値);高血圧(130 / 85mmHg以上);インスリン抵抗性または耐糖能(体がインスリンまたは血糖を適切に使用することができない);前血栓状態(例えばフィブリノーゲンまたはプラスミノーゲン活性化因子阻害剤[- 1]の血中濃度が高い);および前炎症状態(例えば高感受性のC - 反応性タンパク質の血中濃度が高い)があるがこれらに限定されない。

【0075】

10

この症候群の根本原因は太り過ぎ / 肥満、運動不足および遺伝的因子である。メタボリック症候群の人達は冠状動脈性心疾患、動脈壁のプラーク蓄積に関連する他の疾患(例えば卒中および末梢血管疾患)および2型糖尿病のリスクが高い。

【0076】

メタボリック症候群は体が効率的にインスリンを使用することができないインスリン抵抗性と呼ばれる全身性の代謝性疾患と密接に関連する。そのため、メタボリック症候群はインスリン抵抗性症候群とも呼ばれる。

【0077】

遺伝的にインスリン抵抗性になりやすい人もいる。過剰な体脂肪および運動不足のような後天性因子はこれらの人達のインスリン抵抗性およびメタボリック症候群を誘発することがある。インスリン抵抗性を持つ人達の多くは中心性肥満である。インスリン抵抗性と代謝危険因子間の分子レベルでの生物学的機構は十分に理解されておらず、複雑であると思われる。

20

【0078】

したがって、本発明の化合物を含有する組成物はメタボリック症候群やメタボリック症候群に関連する疾患および危険因子を治療または予防するのに有用である。

【0079】

糖尿病の治療または予防

本明細書で使用される「糖尿病の治療または予防」はこれらに限定されないが網膜症(すなわち失明);足部潰瘍、壊疽および切断につながる神経障害(すなわち神経損傷);透析につながる腎臓損傷;並びに心臓血管疾患を含むII型糖尿病に関連する合併症の治療または予防を包含する。幾つかの態様において、II型糖尿病は異常な / 変化したLYNキナーゼの活性および / または発現と関連する。

30

【0080】

II型糖尿病は肥満と加齢に関連する。それは生活習慣病であり、強い遺伝的要素(双子の一致率は80 ~ 90%である)を持つ。問題はインスリン産生以上に、むしろインスリンが標的細胞に達した時に正しく働かないことにあると思われる。殆どのII型糖尿病患者は初めは高血糖であると共に高いインスリン濃度を持つ。しかしながら、糖は膵臓に信号を送ってインスリンを放出させ、II型糖尿病患者は結局その信号に耐性を持つようになり、膵臓内分泌部はやがて十分なインスリンを作らなくなる。これらの人達は病気をインスリンで管理するようになり、それに耐性があるため、ずっと多くの用量が必要となる。

40

【0081】

人が高負荷の糖分をとると、その糖は膵臓を刺激してインスリンを放出させる。インスリンの標的は筋肉、脂肪および肝臓の細胞である。これらの細胞は細胞膜の外側にインスリン受容体部位を持つ。殆どの人達の場合、インスリンが受容体に結合すると、一連のイベントが始まり、糖が血液から細胞の内部に運ばれる。II型糖尿病患者では、インスリンが細胞膜上に存在する時でさえ、それは機能しない。グルコースは細胞中に取り込まれず、血流中に残留する。

【0082】

肝臓はグルコース生成に関与し、インスリンはそれを調節する物質である。高い血糖含

50

量は膵臓にインスリンを放出させ、そのインスリンは肝臓に信号を送って糖を作るのを停止させる。しかし、糖尿病患者はその信号に抵抗性があり、肝臓はグルコース生成を続ける。高血糖はグルコース毒性をもたらす。

【0083】

糖尿病の疾患過程は高血糖ではなく、高血糖による合併症である。医師が直面する主要な問題は高血糖でも気分良好な人がいることである；殆どの人達は気分が悪くないのに薬を飲みたいとは思わないため、無症候性の疾患を治療することは難しい。したがって、本発明の化合物を含有する組成物はII型糖尿病またはII型糖尿病による合併症、並びにメタボリック症候群に関連する疾患および危険因子を治療または予防するのに有用である。糖尿病の合併症には糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、勃起障害および腎疾患があるがこれらに限定されない。本発明の化合物はこれらの合併症を治療または予防するのに有用である。

10

【0084】

肥満の治療または予防

本明細書で使用される「肥満の治療または予防」は肥満に関連する合併症の治療または予防を包含する。肥満の合併症には高コレステロール血症、高血圧、脂質異常症(例えば高い総コレステロールまたは高トリグリセリド濃度)、2型糖尿病、冠状動脈性心疾患、発作(stroke)、胆嚢疾患、骨関節炎、睡眠時無呼吸および呼吸障害、並びに幾つかのがん(子宮内膜がん、乳がんおよび結腸がん)があるがこれらに限定されない。幾つかの実施態様において、肥満は異常な/変化したLYNキナーゼの活性および/または発現と関連する

20

【0085】

治療または予防される他の疾患

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤を含有する組成物を患者に投与することを含む敗血症、血栓性疾患、膵炎、高血圧、炎症およびインポテンスを治療または予防する方法を提供する。幾つかの実施態様において、これらの疾患は異常な/変化したLYNキナーゼの活性および/または発現と関連する。

【0086】

本明細書で使用される「敗血症の治療または予防」は敗血症性ショックの治療または予防を包含する。

30

【0087】

本明細書で使用される「血栓性疾患の治療または予防」は高い血中フィブリノーゲン濃度の治療または予防および線維素溶解の促進を包含する。

【0088】

肥満を治療または予防する他に、個体の減量を促進するために本発明の組成物をその個体に投与することもできる。

【0089】

治療的/予防的な投与および組成物

本発明の化合物の活性により、本化合物は動物および人間用の薬剤として有利に使用される。上記で説明したように、本発明の化合物は心臓血管疾患、脂質異常症、異常リポタンパク血症、糖代謝障害、メタボリック症候群(すなわちX症候群)、PPAR関連障害、敗血症、血栓性疾患、II型糖尿病、肥満、膵炎、高血圧、腎疾患、炎症およびインポテンスの治療または予防において有用である。幾つかの実施態様において、患者は異常な/変化したLYNキナーゼの活性および/または発現を示すが、LYNキナーゼ関連疾患と関連する生理的症状は現れていない。

40

【0090】

本発明は治療的に有効量の本発明の化合物を含有する組成物を患者に投与することにより治療および予防する方法を提供する。患者はウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなどのような動物を含む哺乳動物であるがこれらに限定されず、より好ましくはヒトである。

50

【0091】

1種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する本発明の組成物は好ましくは経口的に投与される。本発明の化合物は他の好都合な経路、例えば注入またはボラス注射により、上皮または皮膚粘膜(例えば経口粘膜、直腸および腸管粘膜など)からの吸収により投与することもでき、さらに他の生理活性物質と一緒に投与することもできる。投与は全身または局所投与である。様々なデリバリーシステム、例えばリポソーム封入、マイクロパーティクル、マイクロカプセル、カプセルなどが知られており、本発明の化合物を投与するために使用することができる。

【0092】

特定の実施態様において、2種以上の本発明の化合物が患者に投与される。投与方法には皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、鼻内、脳内、膈内、経皮、経腸投与、または吸入による投与、あるいは特に耳、鼻、眼または皮膚への局所投与があるがこれらに限定されない。好ましい投与方法は医師の裁量に委ねられ、一部は医学的状態に依存する。殆どの場合、投与により本発明の化合物が血流中に放出される。

10

【0093】

特定の実施態様において、1種またはそれ以上の本発明の化合物を治療の必要な領域に局所的に投与することが望ましい。これは例えば手術中の局所注入により、例えば術後に創傷包帯を併用する局所適用により、注射により、カテーテルにより、坐剤により、またはシアラスチック(sialastic)膜のような膜または繊維を含む多孔性、非多孔性またはゼラチン状の素材であるインプラントの使用により達成されるがこれらに限定されない。一実施態様において、投与は動脈硬化性プラーク組織の部位(または元の部位)への直接注射により行なうことができる。

20

【0094】

例えば吸入器または噴霧器、およびエアゾール化剤を含む製剤を使用して、あるいはフルオロカーボンまたは合成肺界面活性剤中で灌流して肺投与することもできる。特定の実施態様において、本発明の化合物は従来の結合剤および賦形剤、例えばトリグリセリドを使用して坐剤として製剤化することができる。

【0095】

他の実施態様において、本発明の化合物はベシクル、特にリポソームとしてデリバリーすることができる(LangerのScience 249, 1527~1533(1990年); TreatらのLiposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez - BeresteinおよびFidler編, Liss, ニューヨーク, 第353~365頁(1989年); Lopez - Beresteinの同文献, 第317~327頁を参照; 一般には前記文献を参照)。

30

【0096】

さらに他の実施態様において、本発明の化合物は放出制御系でデリバリーすることができる。一実施態様において、ポンプを使用することができる(Langerの上記文献; SeftonのCRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 14, 201(1987年); BuchwaldらのSurgery 88, 507(1980年); SaudekらのN. Engl. J. Med., 321, 574(1989年)を参照)。他の実施態様において、ポリマー素材を使用することができる(Medical Applications of Controlled Release, LangerおよびWise編, CRC Pres., Boca Raton, Fla.(1974年); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, SmolenおよびBall編, Wiley, ニューヨーク(1984年); RangerおよびPeppasのJ. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 23, 61(1983年)を参照; さらにLevyらのScience 228, 190(1985年); DuringらのAnn. Neurol., 25, 351(1989年); HowardらのJ. Neurosurg., 71, 105(1989年)を参照)。さらに他の実施態様において、放出制御系を本発明の化合物の標的付近、例えば肝臓に留置することができ、従って全身投与量のほんの少ししか必要としない(例えばGoodsonのMedical Applications of Controlled Release, 上記文献, 第2巻, 第115~138頁(1984年)を参照)。LangerのScience 249, 1527~1533(1990年)の総説で検討されている他の放出制御系を使用することができる。

40

50

【0097】

本発明の組成物は、治療的に有効量の、好ましくは精製した形態の本発明の化合物、場合により2種以上の本発明の化合物を患者に適切に投与するための形態を与えるのに適した量の薬学的に許容しうる賦形剤と一緒に含有することになる。

【0098】

特定の実施態様において、「薬学的に許容しうる」なる用語は連邦もしくは州政府の規制機関に承認されている、または米国薬局方もしくは他の一般に認定された薬局方において動物、特に人間に使用されるものとしてリストアップされていることを意味する。「賦形剤」なる用語はそれと一緒に本発明の化合物が投与される希釈剤、補助剤、添加剤または担体を意味する。このような医薬用賦形剤は水や石油、動物、植物または合成起源のものを含む油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などのような液体である。医薬用賦形剤は生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、スターチペースト、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などである。さらに、補助物質、安定剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤を使用することができる。患者に投与する場合、本発明の化合物および薬学的に許容しうる賦形剤は好ましくは無菌である。本発明の化合物を静脈内投与する場合、水が好ましい賦形剤である。食塩水やデキストロースおよびグリセロール水溶液もまた、特に注射剤用の液体賦形剤として使用することができる。好適な薬用賦形剤はさらにスターチ、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセリン、プロピレン グリコール、水、エタノールなどのような添加剤を含む。所望ならば、本発明の組成物は少量の湿潤剤、乳化剤またはpH緩衝剤を含有することもできる。

10

20

【0099】

本発明の組成物は液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体を含有するカプセル剤、散剤、徐放性製剤、坐剤、乳剤、エアゾール剤、噴霧剤、懸濁剤の形態、または使用に適した他のあらゆる形態をとることができる。一実施態様において、薬学的に許容しうる賦形剤はカプセルである(例えば米国特許第5,698,155号)。他の適当な医薬用賦形剤の例はRemington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro編(Mack出版)に記載されている。

【0100】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は人間への静脈内投与に適合された医薬組成物として常法に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与される本発明の化合物は無菌で等張の水性緩衝液中における液剤である。必要ならば、本組成物は可溶化剤を含有してもよい。静脈内投与用組成物は場合により注射部位の痛みを和らげるためにリドカインのような局所麻酔剤を含有してもよい。一般に、各成分は例えば活性物質の量を表示するアンプルまたはサシェ(sachette)のような密封した容器中の凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として単位投与形態で別々に、または互いに混合して供給される。本発明の化合物を注入により投与しようとする場合、それを例えば滅菌した医薬グレードの水または生理食塩水を含有する注入ボトルで分配することができる。本発明の化合物を注射により投与する場合、投与前に各成分を混合できるように注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

30

40

【0101】

好ましくは、本発明の組成物は経口的に投与される。経口デリバリー用組成物は例えば錠剤、トローチ剤、水性または油性の懸濁剤、顆粒剤、散剤、乳剤、カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤の形態である。口当たりの良い医薬製剤を提供するために、経口的に投与される組成物は1種またはそれ以上の任意の物質、例えばフルクトース、アスパルテムまたはサッカリンのような甘味剤；ペパーミント、冬緑油またはチェリー油のような着香剤；着色剤；および保存剤を含有してもよい。さらに、錠剤または丸剤形態の組成物は胃腸管での崩壊および吸収を遅らせるためにコーティングして長時間にわたる持続作用を付与することができる。浸透圧的に活性な駆動化合物を取り囲む選択的に透過性の

50

膜もまた、経口的に投与される本発明の化合物に適している。これらの後者プラットフォームにおいて、カプセルを取り囲む環境からの液体は駆動化合物により吸収され、それは膨潤してアパーチュアを通して薬剤または薬剤組成物を移動させる。これらのデリバリープラットフォームは即放性製剤の急な山形のプロファイルとは対照的に本質的にゼロ次のデリバリープロファイルを提供することができる。モノステアリン酸グリセリンまたはステアリン酸グリセリンのような時間遅延性物質を使用することもできる。経口組成物はマンニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどのような標準的な賦形剤を含有することができる。このような賦形剤は好ましくは医薬グレードである。

【0102】

本明細書で開示された特定の疾患または状態の治療において有効な本発明の化合物の量は疾患または状態の性質に依存し、標準的な臨床技術により決定することができる。さらに、場合によりインピトロまたはインピボアッセイを使用して最適な投与量範囲を確認することができる。本組成物で使用される正確な用量はまた、投与経路および疾患または障害の重症度に依存し、医師の判断および各患者の状況に従って決定される。しかしながら、経口投与の適切な用量範囲は一般に体重1kgあたり約0.001ミリグラム~200ミリグラムの本発明の化合物である。本発明の特定の好ましい実施態様において、経口用量は体重1kgあたり0.01ミリグラム~70ミリグラム、より好ましくは体重1kgあたり0.1ミリグラム~50ミリグラム、より好ましくは体重1kgあたり0.5ミリグラム~20ミリグラム、さらにより好ましくは体重1kgあたり1ミリグラム~10ミリグラムである。最も好ましい実施態様において、経口用量は体重1kgあたり5ミリグラムの本発明の化合物である。本明細書に記載した用量とは投与される全量を意味する；すなわち、2種以上の本発明の化合物が投与される場合、好ましい用量は投与される本発明の化合物の全量に相当する。経口組成物は好ましくは質量で10%~95%の活性成分を含有する。

【0103】

静脈内(i.v.)投与の適切な用量範囲は体重1kgあたり0.01ミリグラム~100ミリグラム、体重1kgあたり0.1ミリグラム~35ミリグラム、そして体重1kgあたり1ミリグラム~10ミリグラムである。鼻腔内投与の適切な用量範囲は一般に約0.01pg/体重~1mg/kg体重である。坐剤は一般に体重1kgあたり0.01ミリグラム~50ミリグラムの本発明の化合物を含有し、質量で0.5%~10%の範囲で活性成分を含有する。皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、硬膜外、舌下、脳内、腔内、経皮投与または吸入による投与の推奨用量は体重1kgあたり0.001ミリグラム~200ミリグラムの範囲である。局所投与の場合、本発明の化合物の適切な用量は化合物が投与される領域に応じて0.001ミリグラム~1ミリグラムの範囲である。有効な用量はインピトロ試験または動物モデル試験系で得られる用量-反応曲線から推定することができる。このような動物モデルおよび系は当該技術分野でよく知られている。

【0104】

本発明はまた、1種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する1個またはそれ以上の容器からなる医薬パックまたはキットを提供する。場合により、このような容器(複数可)には医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関により規定された形態で注意書きが添付されており、その注意書きはヒトへの投与について製造、使用または販売の規制機関による認可を示す。特定の実施態様において、キットは2種以上の本発明の化合物を含有する。他の実施態様において、キットは本発明の化合物、およびスタチン、チアゾリジンジオンまたはフィブラートを含むがこれらに限定されない他の脂質仲介化合物を含有する。

【0105】

本発明の化合物は好ましくはヒトに使用する前に所望の治療的または予防的活性についてインピトロおよびインピボでアッセイされる。例えば、インピトロアッセイを使用して、脂肪酸合成を低下させるためには、特定の発明の化合物の単独使用または本発明の化合物の組合せの使用のどちらが好ましいかを測定することができる。本発明の化合物はま

10

20

30

40

50

た、動物モデル試験系を使用して有効で安全であることを証明することができる。

【0106】

他の方法は当業者に知られており、本発明の範囲内である。

【0107】

併用療法

本発明の特定の実施態様において、本発明の化合物は併用療法で少なくとも1種の他の治療剤と一緒に使用することができる。本発明の化合物と治療剤は相加的に、より好ましくは相乗的に作用し得る。好ましい実施態様において、本発明の化合物を含有する組成物は、他の治療剤の投与と同時に投与され、他の治療剤は本発明の化合物と同じ組成物の一部であっても、または異なる組成物であってもよい。他の実施態様において、本発明の化合物を含有する組成物は他の治療剤の投与の前または後に投与される。治療するのに本発明の化合物が有用である疾患の多くは慢性疾患であるため、一実施態様において、併用療法は例えば特定の薬物に関連する毒性を最小限にするために本発明の化合物を含有する組成物と他の治療剤を含む組成物を交互に投与することを包含する。それぞれの薬物または治療物の投与期間は例えば1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月または1年である。特定の実施態様において、毒性を含むがこれに限定されない副作用を潜在的に引き起こす他の治療剤と同時に本発明の組成物を投与する場合、当該治療剤は副作用が誘発される閾値以下の用量で有利に投与することができる。

10

【0108】

本発明の組成物はスタチンと一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるスタチンにはアトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチンおよびセリバスタチンがあるがこれらに限定されない。

20

【0109】

本発明の組成物はまた、PPARアゴニスト、例えばチアゾリジンジオンまたはフィブラートと一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるチアゾリジンジオンには5 - ((4 - (2 - (メチル - 2 - ピリジニルアミノ)エトキシ)フェニル)メチル) - 2,4 - チアゾリジンジオン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン、WAY - 120,744、エングリタゾン、AD 5075、ダルグリタゾンおよびロシグリタゾンがあるがこれらに限定されない。本発明の化合物と組合せて使用されるフィブラートにはゲムフィプロジル、フェノフィブラート、クロフィブラートまたはシプロフィブラートがあるがこれらに限定されない。前記したように、治療的に有効量のフィブラートまたはチアゾリジンジオンは毒性の副作用を示すことが多い。したがって、本発明の好ましい実施態様において、本発明の組成物をPPARアゴニストと組合せて投与する場合、PPARアゴニストの投与量は毒性の副作用を伴う量以下である。

30

【0110】

本発明の組成物はまた、胆汁酸結合樹脂と一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用される胆汁酸結合樹脂にはコレステラミンおよび塩酸コレステロールがあるがこれらに限定されない。

【0111】

本発明の組成物はまた、ナイアシンまたはニコチン酸と一緒に投与することができる。

40

【0112】

本発明の組成物はまた、RXRアゴニストと一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるRXRアゴニストにはLG 100268、LGD 1069、9 - シス - レチノイン酸、2 - (1 - (3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - シクロプロピル) - ピリジン - 5 - カルボン酸または4 - ((3,5,5,8,8 - ペンタメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル)2 - カルボニル) - 安息香酸があるがこれらに限定されない。

【0113】

本発明の組成物はまた、抗肥満剤と一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用される抗肥満剤には - アドレナリン受容体アゴニスト、好ましくは - 3受容体アゴニスト、シブトラミン、ププロピオン、フルオキセチンおよびフェンテルミンが

50

あるがこれらに限定されない。

【0114】

本発明の組成物はまた、ホルモンと一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるホルモンとしては、これらに限定されないが、甲状腺ホルモン、エストロゲンおよびインスリンがある。好ましいインスリンには注射用インスリン、経皮インスリン、吸入インスリンまたはこれらの任意の組合せがあるがこれらに限定されない。インスリンの代用として、インスリン誘導体、分泌促進剤、感受性増強剤または模倣剤を使用することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるインスリン分泌促進剤にはホルスコリン、ジブチルcAMPまたはイソブチルメチルキサンチン(IBMx)があるがこれらに限定されない。

10

【0115】

本発明の組成物はまた、チロホスチンまたはその類似体と一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるチロホスチンにはチロホスチン51があるがこれらに限定されない。

【0116】

本発明の組成物はまた、スルホニル尿素系の薬物と一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるスルホニル尿素系の薬物にはグリソキセピド、グリブリド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリビジド、グリクラジド、グリキドン、グリヘキサミド、フェンブタミドおよびトルシクラミドがあるがこれらに限定されない。

20

【0117】

本発明の組成物はまた、ビグアニドと一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用されるビグアニドにはメトホルミン、フェンホルミンおよびブホルミンがあるがこれらに限定されない。

【0118】

本発明の組成物はまた、 α -グルコシダーゼ阻害剤と一緒に投与することができる。本発明の化合物と組合せて使用される α -グルコシダーゼ阻害剤にはアカルボースおよびミグリトールがあるがこれらに限定されない。

【0119】

本発明の組成物はまた、アポA-Iアゴニストと一緒に投与することができる。一実施態様において、アポA-Iアゴニストはミラノ型のアポA-I(アポA-IM)である。この実施態様の好ましい様式において、本発明の化合物と併用して投与されるアポA-IMはAbrahamsonの米国特許第5,721,114号に記載の方法により製造される。より好ましい実施態様において、アポA-Iアゴニストはペプチドアゴニストである。この実施態様の好ましい様式において、本発明の化合物と併用して投与されるアポA-IペプチドアゴニストはDasseuxの米国特許第6,004,925号または第6,037,323号に記載のペプチドである。

30

【0120】

本発明の組成物はまた、アポリポ蛋白E(アポE)と一緒に投与することができる。この実施態様の好ましい様式において、本発明の化合物と併用して投与されるアポEはAgelandの米国特許第5,834,596号に記載の方法により製造される。

40

【0121】

さらに他の態様において、本発明の組成物はHDLを上昇させる薬物；HDL増強剤；またはアポリポ蛋白A-I、アポリポ蛋白A-IVおよび/もしくはアポリポ蛋白遺伝子の調節剤と一緒に投与することができる。

【0122】

心臓血管治療薬との併用療法

本発明の組成物は知られている心臓血管治療薬と一緒に投与することができる。心臓血管疾患を予防または治療するために本発明の化合物と組合せて使用される心臓血管治療薬には末梢性抗アドレナリン作動薬、中枢作用性の降圧薬(例えばメチルドーパ、メチルドーパHCl)、降圧性の直接血管拡張薬(例えばジアゾキシド、ヒドララジンHCl)、レニン-

50

アンジオテンシン系に作用する薬物、末梢血管拡張剤、フェントラミン、抗狭心症薬、強心配糖体、強心血管拡張薬(inodilator)(例えばアムリノン、ミルリノン、エノキシモン、フェノキシモン、イマゾダン、スルマゾール)、抗不整脈薬、カルシウム流入ブロッカー、ラニチジン、ボセンタンおよびレズリンがあるがこれらに限定されない。

【0123】

がん治療のための併用療法

本発明の組成物は放射線治療、または1種もしくはそれ以上の化学療法剤による治療と併用して投与することができる。放射線治療において、放射線はガンマ線またはX-線である。放射線治療の一般的な概説については、Hellmanの「がんの放射線治療の原理」, Principles and Practice of Oncology, DeVitaら編, 第2版, 第12章, J.B. Lippencott社(フィラデルフィア)を参照。有用な化学療法剤にはメトトレキサート、タキソール、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルビジン(procarbazine)、エトポシド、キャンパテシン(campathecins)、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、アスパラギナーゼ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、パクリタキセルおよびドセタキセルがある。特定の実施態様において、本発明の組成物はさらに1つまたはそれ以上の化学療法剤を含有し、そして/または放射線療法実施と同時に投与される。他の特定の実施態様において、化学療法または放射線療法は本発明の組成物の投与の前または後に、好ましくは本発明の組成物の投与の少なくとも1時間、5時間、12時間、1日、1週間、1ヶ月、より好ましくは数ヶ月(例えば最大3ヶ月)後に行なわれる。

10

20

【実施例】

【0124】

II型糖尿病は正常量のインスリンの存在下で高い血糖値を示すことを特徴とする。II型糖尿病の動物モデル試験では高濃度のグルコースを投与し、血糖値と実験動物の経時的なグルコース恒常性を維持する能力を測定する。スルホニル尿素、チアゾリジンジオン(PPAR α アゴニスト;グリタゾン)またはメトホルミン(グルコファージ)を含む幾つかの薬理的構造クラスはこの血糖上昇反応を有効に調節することができる。これらの薬物クラスはまた、ヒトでの使用が臨床的に認可されている。最近の研究で、本発明者らは高濃度のグルコースをマウスに投与することにより高血糖のマウスモデルを確立した。本発明者らはこれをメトホルミンが有効に血糖負荷を減少させることを証明することによりII型糖尿病のモデルとした。本発明者らはこのII型糖尿病モデルにおいて本発明の化合物の例示実施例である化合物102および化合物105が血糖値を低下させるのに有効であることを証明した。

30

【0125】

〔実施例1〕

経口耐糖能試験

グルコースを150mg/mlの濃度で水溶液として調製し、1.5g/kgの用量とするために10ml/kgの容量で投与した。アセンシアIIエリートXL血糖測定器(Bayer)を使用して血糖値を測定した。尾部の先端から小切片(2mm)を採取し、血糖試験紙上に出血させて測定することにより血糖値を測定した。各時点のデータをANOVAおよびTukeyの事後試験により分析した。統計的有意性を示す0.05未満のp値を使用した。

40

【0126】

次の化合物102で2つの試験を行なった。

【0127】

試験1において、マウスに化合物102およびグルコースを次のように投与した：

時間(分)	処置/測定
0	薬物またはピヒクル
15	血糖値の測定

50

30	経口グルコースの投与
45	血糖値の測定
60	血糖値の測定
90	血糖値の測定
120	血糖値の測定

【 0 1 2 8 】

試験 2 において、マウスに化合物102およびグルコースを次のように投与した：

時間(分)	処置 / 測定	
0	薬物の投与	
15	血糖値の測定	10
30	薬物またはビヒクル	
30	経口グルコースの投与	
45	血糖値の測定	
60	薬物またはビヒクル	
75	血糖値の測定	
90	薬物またはビヒクル	
120	血糖値の測定	
150	血糖値の測定	

【 0 1 2 9 】

試験 3 は化合物102を試験し、次のように行なった：

時間(分)	処置 / 測定	
0	薬物またはビヒクル	
15	血糖値の測定	
30	経口グルコースの投与	
45	血糖値の測定	
60	血糖値の測定	
90	血糖値の測定	
120	血糖値の測定	

【 0 1 3 0 】

試験 1 において、化合物102を30mg / kgの用量で単回投与すると正常な血糖値(グルコース負荷前)が有意に低下し、また経口グルコースの投与による血糖値の上昇が有意に軽減した。薬物投与後90分に有意性がなくなった。

【 0 1 3 1 】

試験 2 において、用量を増加させると、化合物102は血糖値に対してより劇的な効果を与えた。

【 0 1 3 2 】

化合物105もまた血糖値を劇的に低下させた。2または10mg / kgの単回投与は投与後すべての時点で血糖値を有意に低下させた ($P < 0.05$)。ベースラインの血糖値もまた有意に下がった。データを図 3 に示す。

【 0 1 3 3 】

〔実施例 2〕

ウェスタン飼料

雄のCD1 / ICRマウスをHarlan社から入手した。マウスが8週齢になってから試験を開始した。試験の開始前にマウスを24時間絶食させた。北米や欧州の人達の“典型的な”食事に近づけた“ウェスタン飼料”(Research Diets; ニュージャージー州ニューブランズウィック; ウェスタン飼料組成物)をマウスに与えた。ウェスタン飼料は通常の飼料よりも脂肪含有量が5倍高い。

【表 1】

化合物 102：食餌組成		
	ウェスタン飼料	通常の飼料
	gm%	gm%
タンパク質	20	16
炭水化物	50	61
脂肪	21	4
kcal/gm	4.7	3.2

10

【0134】

マウスの体重を24時間の絶食期間の開始日から毎日計量した。食餌摂取を継続して監視した。試験開始後7日、14日、21日および28日に後眼窩眼内出血(retroorbital eyebleed)によりマウスから採血した。REBの日に、全用量を採血の1時間前にマウスに単回投与した。試験の最終日(31日)に脂肪パッドを切除し、計量し、そして凍結した。次の脂肪パッドを切除した：褐色脂肪、鼠径部、軸細胞、腸間膜、腎臓および副睾丸。データを平均化し、統計的な相違性を示す0.05未満のp値でANOVA、次にTukeyの事後試験により分析した。

20

【0135】

化合物102の投与は試験した最高の用量(30mg/kg/日)で体重増加を有意に軽減した。この効果は絶対重量を測定することにより(図1)、また日0からの体重変化を測定することにより(図2)わかった。食餌摂取は化合物102の投与により影響されなかった(図3)。

【0136】

脂肪パッドの重量は通常の飼料を与えた動物と比べてウェスタン飼料の動物で有意に増加した。化合物102の投与は褐色脂肪、軸細胞、鼠径部、腎臓および副睾丸の脂肪パッド増加を有意に軽減したが、腸間膜では軽減しなかった(図4)。

30

【0137】

化合物102の投与はウェスタン飼料を与えた動物の体重変化で有意な変化をもたらし、それは食餌摂取への影響と無関係であり、脂肪パッド発達の軽減と関連している。

【0138】

〔実施例3〕

ウェスタン飼料で処置した動物のレプチン濃度

ウェスタン飼料(化合物102)を与えたマウスの血液をレプチン濃度について分析した。試験開始後7日、14日、21日および28日に後眼窩眼内出血によりマウスから採血した。REBの日に、全用量を採血の1時間前にマウスに単回投与した。レプチン濃度をELISA(R&Dシステムズ)により使用説明書に従って定量した。データを平均±SEMと表す。データを平均化し、統計的な相違性を示す0.05未満のp値でANOVA、次にTukeyの事後試験により分析した。

40

【0139】

ウェスタン飼料は試験開始後に早ければ1週間で血中レプチン濃度を有意に減少させた。これらのレプチン濃度は通常の飼料を与えた動物のレプチン濃度と違っていた。ウェスタン飼料を与えた動物への化合物102の投与は通常の飼料を与えた動物のレプチン濃度まで減少させた。この減少は脂肪パッド発達の軽減を反映し、この事象に続発する可能性がある。

【0140】

これらのデータは体重増加、食餌摂取および脂肪パッド発達に関するデータと共に、ウ

50

エステル飼料を与え、化合物102で処置した動物が通常の飼料を与えた動物と違って見えないことを示唆している。

【0141】

〔実施例4〕

Db/Dbマウスのインビボ試験

6週齢のDb/DbおよびDb/瘦せマウスをHarlan社から入手した。マウスを1ケージあたり3匹収容し、齧歯類の通常飼料を自由に与えた。マウスを12時間の明/暗サイクルに付した。

【0142】

マウスが8週齢になり、ベースラインの血糖値が200mg/dl以上になってから試験を開始した。化合物102をPBS:2N HCl (99:1)溶液として0.5、1.5および5mg/mlの濃度で調製した。マウスに5、15および50mg/kg/投与の用量となるように10ml/kgの容量で投与した。明サイクルの間、マウスに1日に2回、8時間間隔(午前8時および午後4時)で投与した。

10

【0143】

グルコース試験

急性血糖測定において、動物に化合物102の第一の用量を与えた後に血糖値を測定した。この最初の注射から2時間後に血糖値を測定した。

【0144】

肥満試験

マウスにビヒクルまたは薬物(すなわち化合物102)(5、15および50mg/kg)を28日間、1日に2回投与した。マウスの体重および食餌摂取を毎日監視した。食餌摂取は24時間にわたるマウス1匹あたりの食餌摂取(グラム)として表す。

20

【0145】

グルコース試験の結果

Db/Dbレプチン受容体欠損糖尿病/メタボリック症候群動物モデルにおいて、化合物102は動物の体重増加および血糖値の両方において用量に依存する効果を示した。この試験において、化合物102 IPで4週間にわたって1日に2回マウスに投与した。ビヒクルで処置したDb/Dbマウスと化合物102を5mg/kg、15mg/kg ($p < 0.05$)および50mg/kg ($p < 0.01$)の投与量で投与したマウスの間に有意に異なる体重が観察された。化合物102はまた、急性投与後の血糖値を低下させることが示されている。動物はまた、試験開始および週1回の血中グルコース試験の際15mg/kgおよび50mg/kgの用量グループで急性用量反応を示した。

30

【0146】

肥満試験の結果

マウスに長期投与すると、化合物102は高脂肪の食餌を与えた動物の体重増加を有意に阻害した。この効果について明白な平凡な説明はない。最も重要なことは、動物がビヒクルで処置した動物と比べて通常の食餌摂取を示したことである。また、動物は普通に排便し、アンフェタミン類の痩せ薬に通常伴う活動亢進を示さなかった。

【0147】

〔実施例5〕

Zuckerラットのインビボ試験

Zuckerラットおよび相当する瘦せラットはHarlan社により供給された。ラットに通常の食餌を自由に与え、12時間の明/暗サイクルに付した。1ケージあたり3匹のラットを収容した。

40

【0148】

グルコース試験

12週齢のZuckerラットに化合物102を30mg/kgの濃度で投与(ip)した。血糖値を投与後30分に測定した。薬物の投与後45分に、グルコース溶液(1.5g/kg)を動物に強制経口投与した。投与後30分毎に血糖値を4.5時間測定した。

50

【0149】

1グループあたり3匹の動物からなる3つのグループを作った：1) 3匹の痩せたZuckerラット(薬物なし；グルコース処置なし)；2) ビヒクルで処置したZuckerグループ(グルコースを負荷した)、および3) 化合物102(30mg/kg)で処置し、グルコースを負荷したZuckerグループ。

【0150】

グルコース試験の結果

経口グルコースの投与は投与してから30および270分後の2つの時点で血糖値を上昇させた。化合物102の投与は両方の時点で血糖値を低下させた。

【0151】

本発明は本発明の幾つかの側面の例示を目的とする実施例で開示された特定の実施態様の範囲に限定すべきではなく、機能的に等価な実施態様は本発明の範囲内である。実際に、本明細書で表示され、記載されたものの他に本発明の様々な変更は当業者に明らかであり、添付する特許請求の範囲内に属するものとされる。

【0152】

多くの文献を引用したが、それらの開示は全体として参照により本明細書に加入される。

【図面の簡単な説明】

【0153】

【図1】グルコース投与前に指示投与量の化合物102を単回投与することによる化合物102の経口耐糖能を示す。指示時間に血糖値を測定した。

【図2】グルコース投与前に指示投与量の化合物102を30分間隔で4回投与することによる化合物102の経口耐糖能を示す。血糖値を指示時間に測定した。

【図3】グルコース投与前に指示投与量の化合物105を単回投与することによる化合物102の経口耐糖能を示す。血糖値を指示時間に測定した。

【図4】化合物102を投与した動物の体重増加を示す。動物を試験期間の間、1日おきに計量した。

【図5】化合物102を投与した動物の食餌摂取を示す。食餌の重量をウェスタン飼料の14日から毎日監視した。

【図6】化合物102を投与した動物の脂肪パッドの重量を示す。ウェスタン試料試験の最後(31日)に、動物を致死させ、脂肪パッドを計量した。

【図7】化合物102を投与した動物のレプチン濃度を示す。ウェスタン飼料のマウスをその飼料7および14日にレプチンについて分析した。

【図8】指示投与量の化合物102を1日に2回投与したDb/Dbマウスの体重変化を示す。試験期間(28日)の間、体重変化および食餌摂取を監視した。化合物102は食餌摂取に影響を与えることなく体重増加を有意に軽減した。

【図9】化合物102の急性注射後のdb/dbマウスにおける血糖値の低下を示す。その慢性試験の最初の処置後に血糖値を測定した。血糖値を薬物投与後2時間に測定した。

【図10】食餌摂取に影響を与えることなく化合物102を投与したDb/Dbマウスにおける体重増加の軽減を示す。

【図11】化合物102を投与し、高濃度の経口グルコース溶液を負荷したZuckerラットの血糖値低下を示す。12週齢のZuckerラットに化合物102を30mg/kgの濃度で投与(ip)した。血糖値を投与後30分、薬物投与後45分に測定した。

【図12】化合物102により証明されたLYNキナーゼ酵素のインピトロ活性の増加を示す。

10

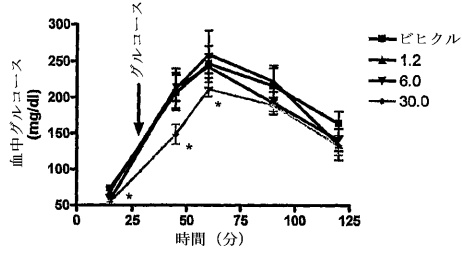
20

30

40

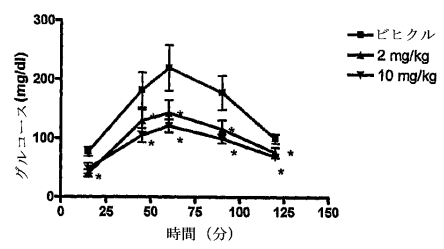
【 図 1 】

化合物102 経口耐糖能



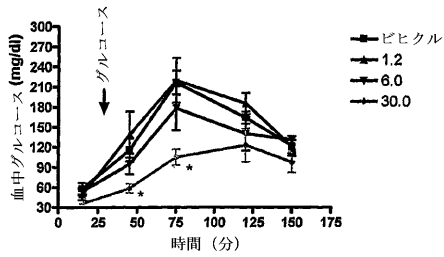
【 図 3 】

化合物105 経口耐糖能試験



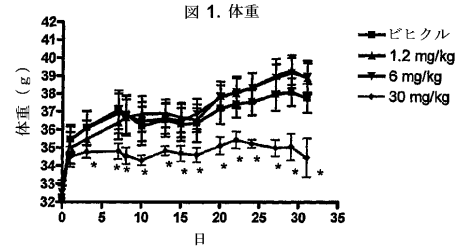
【 図 2 】

化合物102 経口耐糖能



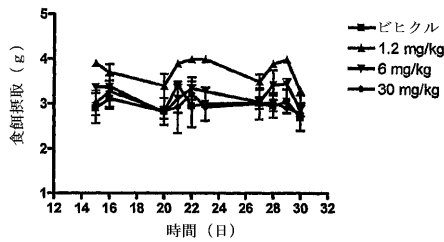
【 図 4 】

化合物102 ウェスタン飼料



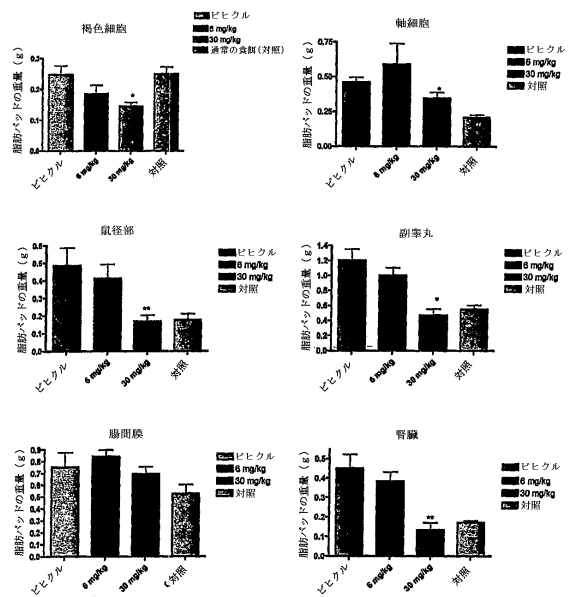
【 図 5 】

化合物102 ウェスタン飼料の摂取



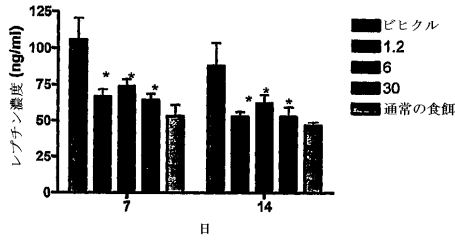
【 図 6 】

脂肪パットの重量



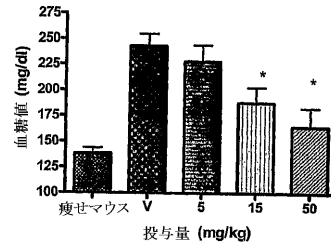
【 図 7 】

化合物102 レプチン濃度



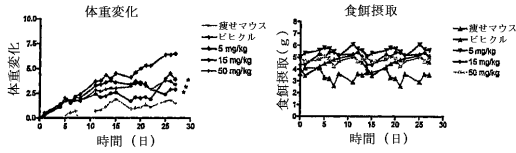
【 図 9 】

化合物102 急性単回投与したDB/DBマウスの血糖値を低下させる



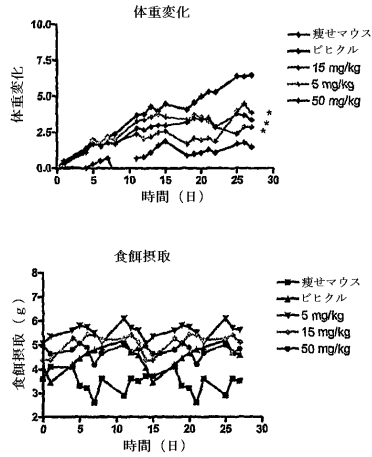
【 図 8 】

化合物102 食餌摂取に影響を与えることなくDb/Dbマウスの体重増加を軽減する



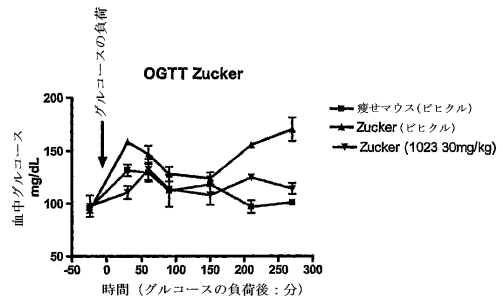
【 図 10 】

化合物102 食餌摂取に影響を与えることなくDb/Dbマウスの体重増加を軽減する



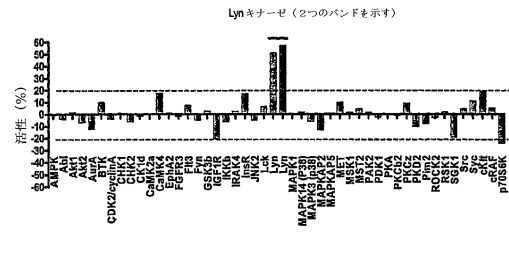
【 図 11 】

化合物102 高濃度の経口グルコース溶液を負荷したZuckerラットの血糖値を低下させる



【 図 12 】

化合物102 インビトロでのLynキナーゼの活性化



フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I
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
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
C 0 7 D	239/36	(2006.01)	C 0 7 D 239/36

(72)発明者 マイケル・エス・サポリト
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19355・マルヴァーン・フェニックスヴィルパイク371

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特開昭48-052780(JP,A)
LIPINSKI, C.A. et al., J. Med. Chem., 1980年, Vol.23, p.1026-1031

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/513
CA/REGISTRY(STN)