

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-507404

(P2018-507404A)

(43) 公表日 平成30年3月15日(2018.3.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 S	2 G O 4 1
GO 1 N 30/72 (2006.01)	GO 1 N 30/72 C	4 B O 6 3
GO 1 N 30/96 (2006.01)	GO 1 N 30/96 B	4 B O 6 4
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 33/53 H	4 C O 3 7
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	GO 1 N 27/62 V	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-541232 (P2017-541232)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年9月21日 (2017.9.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/016536
 (87) 国際公開番号 W02016/126923
 (87) 国際公開日 平成28年8月11日 (2016.8.11)
 (31) 優先権主張番号 62/113, 113
 (32) 優先日 平成27年2月6日 (2015.2.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

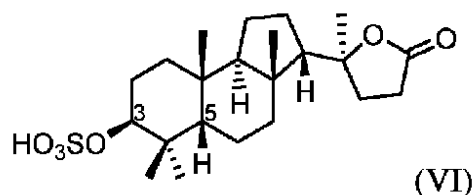
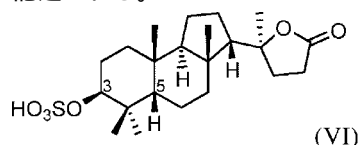
(71) 出願人 510041197
 メタボルン インコーポレーティッド
 アメリカ合衆国 27560 ノースカロ
 ライナ州 モリスビル デービス ドライ
 ブ 617 スイート 400
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100142929
 弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断方法、治療剤およびその使用

(57) 【要約】

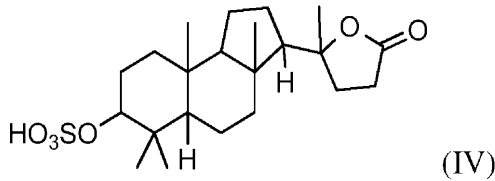
本発明は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法を提供する。本方法は、構造式(VI)で表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階を含む。組成物およびそれを作製する方法も記述される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象由来の生体サンプルにおける、式(IV)：



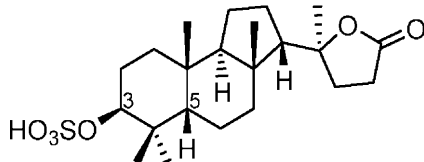
により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階
を含み、

該化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定され、正常対照サンプルにおける該化合物のレベルと比較して生体サンプルにおける該化合物のレベル上昇が、対象における疾患または障害を示す、

対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法。

【請求項 2】

対象由来の生体サンプルにおける、式(VI)：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階
を含み、

該化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定され、正常対照サンプルにおける該化合物のレベルと比較して生体サンプルにおける該化合物のレベル上昇が、対象における疾患または障害を示す、

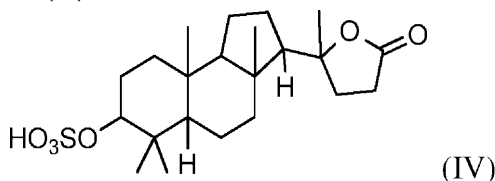
対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法。

【請求項 3】

正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおいて化合物のレベル上昇が存在する場合に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4】

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(IV)：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける該化合物のレベルを判定する段階

を含み、

該化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示し、該化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、

対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択さ

10

20

30

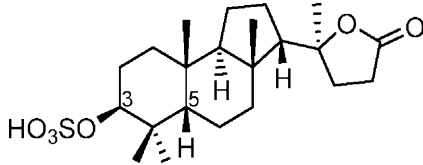
40

50

れる疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法。

【請求項 5】

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(VI):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階;

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける該化合物のレベルを判定する段階
を含み、

該化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示し、該化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、

対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法。

【請求項 6】

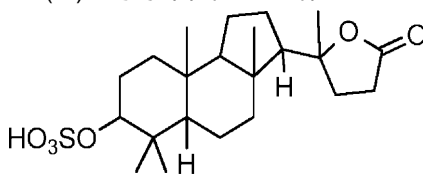
化合物のレベルの増加が、疾患の進行を示す、請求項4または5記載の方法。

【請求項 7】

疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む、請求項4、5または6記載の方法。

【請求項 8】

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(IV):



(IV)

により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階;

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に対する治療法で対象を処置する段階;

(3) 処置後の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、該化合物のレベルを判定する段階; および

(4) 第1のサンプルにおける該化合物のレベルを第2のサンプルにおける該化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

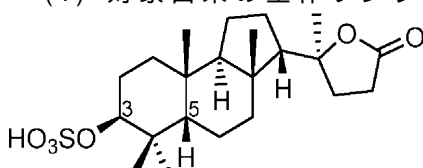
を含み、

該化合物のレベルが、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、

対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための治療法の有効性をモニタリングするための方法。

【請求項 9】

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(VI):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階;

10

20

30

40

50

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に対する治療法で対象を処置する段階;

(3) 処置後の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、該化合物のレベルを判定する段階; および

(4) 第1のサンプルにおける該化合物のレベルを第2のサンプルにおける該化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

を含み、

該化合物のレベルが、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、
対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための治療法の有効性をモニタリングするための方法。

10

【請求項10】

第1のサンプルと比較して第2のサンプルにおける化合物のレベルの減少は、用いられる治療法が対象を処置するのに有効であることを示す、請求項8または9記載の方法。

【請求項11】

対象を処置する段階が、疾患または障害を処置するのに適した治療剤の有効量を対象に投与することを含む、請求項3および7~10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

治療剤が抗糖尿病薬または抗肥満薬である、請求項11記載の方法。

20

【請求項13】

治療剤が、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、アカルボース、テトラヒドロリプスタチン、フェンテルミン/トピラメート、プロピオン/ナルトレキソン、ロルカセリン、リラグルチド、およびカナグリフロジンを含む群より選択される、請求項11記載の方法。

【請求項14】

対象を処置する段階が、対象の生活様式の改変を含む、請求項3および7~10のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

生活様式の改変が食事の改変および/または活動もしくは運動の増加を含む、請求項14記載の方法。

30

【請求項16】

化合物のレベルがタンデム液体クロマトグラフィー - 質量分析(LC-MS/MS)によって判定される、請求項1~15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

生体サンプルを分析して、疾患または障害に関連する1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む、請求項1~16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

1つまたは複数のさらなるバイオマーカーが、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、 α -ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンからなる群より選択される、請求項17記載の方法。

40

【請求項19】

生体サンプルを分析して、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)のレベルを判定する段階をさらに含む、請求項18記載の方法。

【請求項20】

生体サンプルを分析して、3-メチル-2-オキソ-酪酸、 α -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、バリン、ヒドロ桂皮酸、キサンチン、

50

マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む、請求項17~19のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

年齢、性別、家族歴、体型指数(BMI)、胴囲、体重、空腹時グルコース、空腹時インスリン、プロインスリン、C-ペプチド、C-反応性タンパク質、ヘモグロビンA1c (HbA1c、A1c)、LDL-C、HDL-C、遊離脂肪酸(FFA)、1,5-Ag (Glycomark)、トリグリセリド、ペプチドYおよびグルコース処理速度(Rd、M)より選択される他の臨床的および人口学的パラメータを判定する段階をさらに含む、請求項1~20のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項22】

生体サンプルを分析して、空腹時グルコースレベルを判定する段階をさらに含む、請求項1~20のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

生体サンプルが血液、血漿、血清または尿である、請求項1~22のいずれか一項記載の方法。

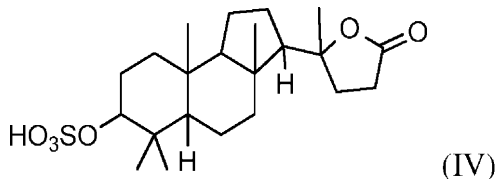
20

【請求項24】

生体サンプルが血漿である、請求項23記載の方法。

【請求項25】

正常対照の対象と比較して、以下の式：

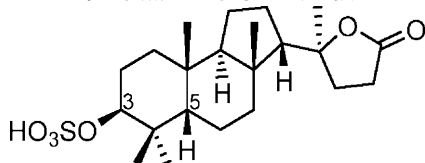


により表される化合物またはその塩のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法。

30

【請求項26】

正常対照の対象と比較して、以下の式：



により表される化合物またはその塩のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法。

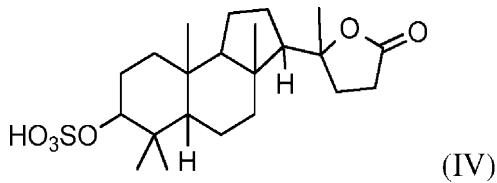
40

【請求項27】

化合物のレベルが、対象から生体サンプルを得ることによって、およびクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合または他の免疫化学的方法により該化合物のレベルを判定することによって判定される、請求項25または26記載の方法。

【請求項28】

(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、以下の式：

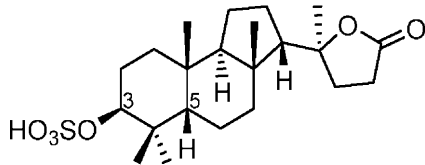


により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階； および

(2) 正常対照サンプルにおける該化合物のレベルと比較して対象が該化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法。

【請求項 29】

(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、以下の式：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階； および

(2) 正常対照サンプルにおける該化合物のレベルと比較して対象が該化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法。

【請求項 30】

生体サンプルが血液、血漿、血清または尿である、請求項27、28または29記載の方法。

【請求項 31】

生体サンプルが血漿である、請求項30記載の方法。

【請求項 32】

対象を処置する段階が、疾患または障害を処置するのに適した治療剤の有効量を対象に投与することを含む、請求項25～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項 33】

治療剤が抗糖尿病薬または抗肥満薬である、請求項32記載の方法。

【請求項 34】

治療剤が、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、アカルボース、テトラヒドロリプスタチン、フェンテルミン/トピラメート、プロピオン/ナルトレキソン、ロルカセリン、リラグルチド、およびカナグリフロジンを含む群より選択される、請求項32記載の方法。

【請求項 35】

対象を処置する段階が、対象の生活様式の改変を含む、請求項25～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項 36】

生活様式の改変が食事の改変および/または活動の増加を含む、請求項35記載の方法。

【請求項 37】

化合物のレベルがタンデム液体クロマトグラフィー - 質量分析(LC-MS/MS)によって判定される、請求項25～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項 38】

生体サンプルを分析して、疾患または障害に関連する1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む、請求項25～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項 39】

10

20

30

40

50

1つまたは複数のさらなるバイオマーカーが、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、 α -ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンからなる群より選択される、請求項38記載の方法。

【請求項40】

生体サンプルを分析して、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)のレベルを判定する段階をさらに含む、請求項39記載の方法。

【請求項41】

生体サンプルを分析して、3-メチル-2-オキソ-酪酸、 α -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、パリン、ヒドロ桂皮酸、キサントニン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む、請求項38~40のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項42】

年齢、性別、家族歴、体型指数(BMI)、胴囲、体重、空腹時グルコース、空腹時インスリン、プロインスリン、C-ペプチド、C-反応性タンパク質、ヘモグロビンA1c(HbA1c、A1c)、LDL-C、HDL-C、遊離脂肪酸(FFA)、1,5-Ag(Glycomark)、トリグリセリド、ペプチドYおよびグルコース処理速度(Rd、M)より選択される他の臨床的および人口学的パラメータを判定する段階をさらに含む、請求項25~41のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項43】

生体サンプルを分析して、空腹時グルコースレベルを判定する段階をさらに含む、請求項25~41のいずれか一項記載の方法。

【請求項44】

疾患または障害が2型糖尿病である、請求項1~43のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項45】

疾患または障害が前糖尿病である、請求項1~43のいずれか一項記載の方法。

【請求項46】

前糖尿病が、単独の空腹時グルコース障害(IFG)、単独のグルコース耐性障害(IGT)、IFGおよびIGTの組み合わせ、高ヘモグロビンA1Cレベル、またはそれらの組み合わせで特徴付けられる、請求項45記載の方法。

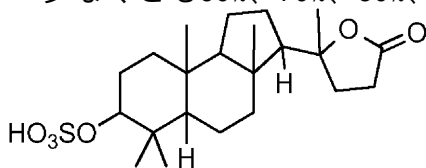
【請求項47】

前糖尿病が5.7%~6.4%のヘモグロビンA1Cレベルで特徴付けられる、請求項46記載の方法。

【請求項48】

少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%または99.9%純粋である、以下の式：

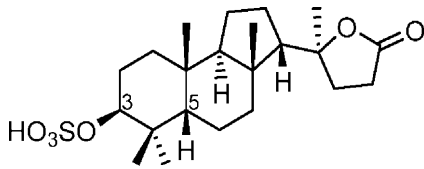
40



により表される化合物またはその塩。

【請求項49】

以下の式：



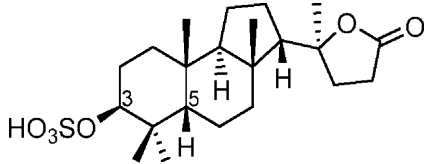
またはその塩により表される、請求項48記載の化合物。

【請求項50】

少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%または99.9%光学的に純粋である、請求項49記載の化合物。

【請求項51】

不純物を実質的に含まない、以下の式：



により表される化合物またはその塩。

【請求項52】

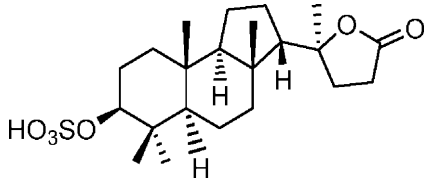
少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%または99.9%純粋である、請求項51記載の化合物。

【請求項53】

少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%または99.9%光学的に純粋である、請求項51記載の化合物。

【請求項54】

以下の式：



により表される化合物またはその塩。

【請求項55】

不純物を実質的に含まない、請求項54記載の化合物。

【請求項56】

少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%または99.9%純粋である、請求項54記載の化合物。

【請求項57】

少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%または99.9%光学的に純粋である、請求項56記載の化合物。

【請求項58】

放射性標識されている、請求項48～57のいずれか一項記載の化合物。

【請求項59】

請求項48～58のいずれか一項記載の化合物、ならびに

対象由来の生体サンプルにおいて検出された該化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む、キット。

【請求項60】

請求項54～58のいずれか一項記載の化合物、ならびに

対象由来の生体サンプルにおいて検出された、以下の式：

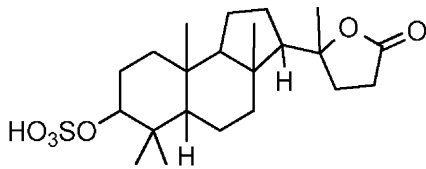
10

20

30

40

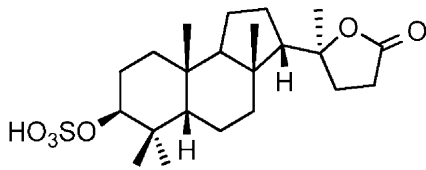
50



により表される化合物またはその塩のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む、キット。

【請求項 6 1】

請求項54～58のいずれか一項記載の化合物、ならびに
対象由来の生体サンプルにおいて検出された、以下の式：



により表される化合物またはその塩のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む、キット。

【請求項 6 2】

請求項54～58のいずれか一項記載の化合物が放射性標識されている、請求項60または61記載のキット。

【請求項 6 3】

疾患または障害に関連する1つまたは複数のさらなるバイオマーカーを含む、請求項59～62のいずれか一項記載のキット。

【請求項 6 4】

1つまたは複数のさらなるバイオマーカーが、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、 γ -ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンからなる群より選択される、請求項63記載のキット。

【請求項 6 5】

さらなるバイオマーカーとして2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)をさらに含む、請求項64記載のキット。

【請求項 6 6】

3-メチル-2-オキソ-酪酸、 α -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、パリン、ヒドロ桂皮酸、キサンチン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のさらなるバイオマーカーをさらに含む、請求項59～65のいずれか一項記載のキット。

【請求項 6 7】

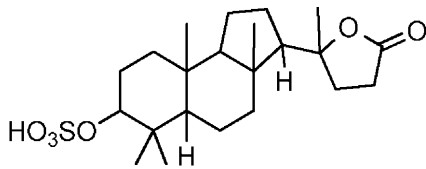
以下の式：

10

20

30

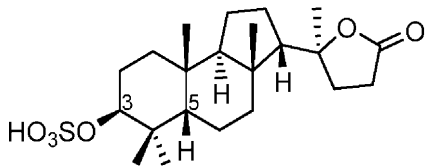
40



により表される化合物またはその塩に結合する、抗体または抗体断片。

【請求項 6 8】

以下の式：



10

により表される化合物またはその塩に結合する、抗体または抗体断片。

【請求項 6 9】

請求項67または68記載の抗体のV_H配列およびV_L配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 7 0】

融合タンパク質である、請求項69記載のポリペプチド。

【請求項 7 1】

請求項67もしくは68記載の抗体もしくは抗体断片または請求項69もしくは70記載のポリペプチドを産生する、細胞。

20

【請求項 7 2】

(1) 請求項71記載の細胞を培養する段階； および

(2) 該培養細胞から抗体もしくはその抗原結合断片、またはポリペプチドを単離する段階

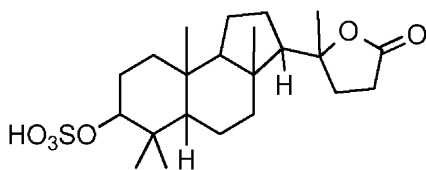
を含む、請求項67もしくは68記載の抗体もしくはその抗原結合断片または請求項69もしくは70記載のポリペプチドを産生する方法。

【請求項 7 3】

細胞が真核細胞である、請求項72記載の方法。

【請求項 7 4】

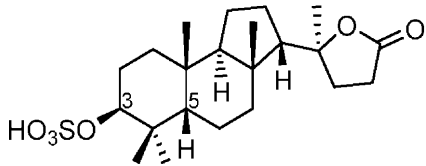
以下の式：



により表される化合物またはその塩を調製する方法であって、ヒト血漿から該化合物を単離する段階を含む、方法。

【請求項 7 5】

以下の式：



40

により表される化合物またはその塩を調製する方法であって、ヒト血漿から該化合物を単離する段階を含む、方法。

【請求項 7 6】

(1) 有機溶媒をヒト血漿に添加して沈殿物を生ずる段階； ならびに

(2) 沈殿物を除去し、かつ前記化合物を含む得られた溶液を回収する段階

50

を含む、請求項74または75記載の方法。

【請求項77】

段階(1)における有機溶媒がメタノールである、請求項76記載の方法。

【請求項78】

段階(1)後の血漿溶液を遠心分離し、ろ過して沈殿物を除去する、請求項76または77記載の方法。

【請求項79】

酸を添加して第1の溶液を得ることにより段階(2)で得られた溶液を酸性化する段階をさらに含む、請求項76～78のいずれか一項記載の方法。

【請求項80】

第1の溶液を陰イオン交換クロマトグラフィーに供し、得られた溶出液を回収する、請求項79記載の方法。

【請求項81】

得られた溶出液中の溶媒を除去して、前記化合物を含む第1の精製混合物を得る、請求項80記載の方法。

【請求項82】

第1の精製混合物を、非極性有機溶媒による溶媒抽出によりさらに精製して、前記化合物を含む第2の精製混合物を得る、請求項81記載の方法。

【請求項83】

第1の精製混合物をメタノールに溶解し；得られたメタノール溶液をシクロヘキサンで抽出し；かつ第2の精製混合物を含むメタノール層を回収する、請求項81記載の方法。

【請求項84】

第2の精製混合物を溶媒抽出によりさらに精製して、前記化合物を含む第3の精製混合物を得る、請求項82または83記載の方法。

【請求項85】

第2の精製混合物を1-ブタノールに溶解し；得られた溶液を水で抽出し；かつ第3の精製混合物を含む有機層を回収する、請求項84記載の方法。

【請求項86】

第3の精製混合物を溶媒抽出によりさらに精製して、前記化合物を含む第4の精製混合物を得る、請求項84または85記載の方法。

【請求項87】

第3の精製混合物を水に溶解し；この水溶液を酢酸エチルで抽出し；かつ第4の精製混合物を含む水層を回収する、請求項86記載の方法。

【請求項88】

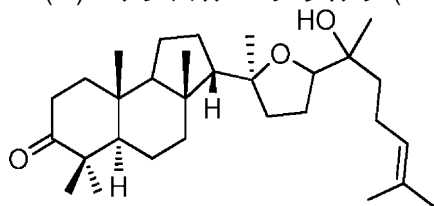
第4の精製混合物をシリカカラムクロマトグラフィーによりさらに精製する、請求項86または87記載の方法。

【請求項89】

シリカカラムがC18逆相シリカカラムである、請求項88記載の方法。

【請求項90】

(1) マラバルニワウルシ (*Ailanthus triphysa*) から式3の化合物：



3

を単離する段階；

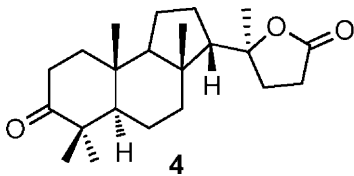
(2) 式3の化合物を酸化試薬と反応させて式4の化合物：

10

20

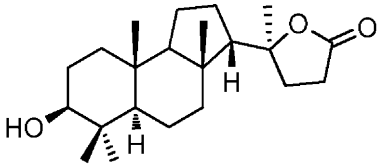
30

40



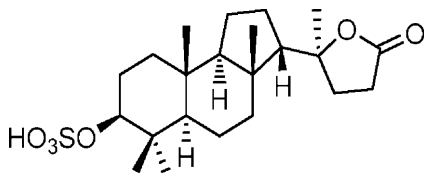
を生ずる段階；

(3) 式4の化合物を還元試薬と反応させて式5の化合物：



を生ずる段階；

(4) 式5の化合物を硫酸と反応させて式(VII)の化合物を生ずる段階を含む、以下の式：



により表される化合物またはその塩を調製する方法。

【請求項 9 1】

式3の化合物が、マラバルニワウルシの樹脂を有機溶媒で抽出することによって単離される、請求項90記載の方法。

【請求項 9 2】

有機溶媒がヘキサンである、請求項91記載の方法。

【請求項 9 3】

酸化試薬がPCCである、請求項90～92のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 4】

還元試薬が LiAlH_4 または NaBH_4 である、請求項90～93のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の参照

本出願は、2015年2月6日付で出願された米国仮特許出願第62/113,113号の、米国特許法第119条(e)の下での、出願日の恩典を主張するものであり、その内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

糖尿病は1型(早期発症型)または2型(成人発症型)のいずれかに分類され、糖尿病の症例の90～95%を2型が占めている。糖尿病は、糖尿病の診断が下されるよりずっと前に個体に影響を与え始める疾患過程の最終段階である。2型糖尿病は、10年から20年かけて発症し、インスリン感受性の障害(インスリン抵抗性)に起因するグルコース利用能(グルコース利用)の不全の結果として生じる。

【0003】

前糖尿病では、インスリンが、組織がグルコースを代謝するのを助ける効果が低くなる。前糖尿病は、糖尿病の症状が明白になる20年前ほども早期に検出可能でありうる。患者は症状をほとんど示さないが、この段階で長期にわたる生理学的損傷が既に起きているこ

10

20

30

40

50

とが研究により示されている。これらの個体のうち最大で60%が10年以内に2型糖尿病に進行する。

【0004】

米国糖尿病協会(ADA)は、前糖尿病を有する患者を検出する日常的なスクリーニングを推奨している。前糖尿病の現行のスクリーニング方法には、空腹時血漿グルコース(FPG)、経口グルコース負荷試験(OGTT)、ヘモグロビンA1c、空腹時インスリンおよび高インスリン正常血糖クランプ(HIクランプ)が含まれる。最初の3つの方法は臨床で使用されるのに対し、後者の2つの試験は研究では広く使用されるものの臨床での使用は稀である。さらに、空腹時グルコースおよびインスリンレベルを併せて勘案する数学的手段(例えば、HOMA、QUICKI)が提案されている。しかしながら、通常、血漿インスリン濃度は、個体間で、および1日を通して個体内で大きく変動する。さらに、これらの方法ではばらつきが生じ、および検査組織間で方法論が異なり、HIクランプ試験と厳密に相関しない。

10

【0005】

世界中で、推定1億9400万人の成人が2型糖尿病を抱えており、この数は、主として西洋化した社会での肥満のまん延のために、2025年までに3億3300万人に増加すると予想されている。米国では、インスリン抵抗性のレベルに応じて、5400万人超の成人が前糖尿病であると推定されている。米国では1年に2型糖尿病の新たな症例がおよそ150万例ある。糖尿病に対する年間の米国医療費は、1740億ドルと見積もられている。この数字は、2002年以来32%超に上昇した。米国のような先進国では、医療費の約25%が血糖管理に対処し、50%が糖尿病に伴う全般的医療に関連し、残りの費用25%が長期合併症、主として心血管疾患を処置するのに回される。医療費の分配ならびにインスリン抵抗性が心血管疾患および糖尿病の進行における直接の原因因子であるという事実を考慮すると、心血管疾患が糖尿病患者に見られる死亡率の70~80%を占めることは驚くにはあたらない。2型糖尿病を検出および予防することは、医療の重大な優先事項になっている。

20

【0006】

糖尿病は、他の疾患もしくは状態の発症につながることもあり、または代謝症候群および心血管疾患のような状態の発症における危険因子である。代謝症候群は、個体における一連の危険因子のクラスタリングである。米国心臓協会によると、これらの危険因子には腹部肥満、グルコースを適切に処理する能力の低下(インスリン抵抗性またはグルコース不耐性)、脂質異常症(高トリグリセリド、高LDL、低HDLコレステロール)、高血圧、血栓形成促進状態(血中の高フィブリノゲンまたはプラスミノゲン活性化因子阻害剤-1)および炎症反応促進状態(血中のC反応性タンパク質の上昇)が含まれる。代謝症候群は、X症候群、インスリン抵抗性症候群、肥満症候群、代謝異常症候群およびリーベン(Reaven's)症候群としても知られている。代謝症候群と診断された患者は、糖尿病、心疾患および血管疾患を発症する危険性が高い。米国では、成人の20%(5000万人超)が代謝症候群を有すると推定される。代謝症候群はどの年齢の人にも影響を与える可能性があるが、発症率は年齢の増加とともに、および非活動的で、かなり太り過ぎである、特に過剰な腹部脂肪を有する個体で増加する。

30

【0007】

2型糖尿病は、米国において最も一般的な形態の糖尿病である。米国糖尿病財団によると、米国の糖尿病患者のうち90%超が2型糖尿病を患っている。2型糖尿病を有する個体は、インスリン抵抗性の上昇とインスリン分泌の低下との組み合わせを有し、これらが合併して高血糖症を引き起こす。2型糖尿病を有するほとんどの人は、代謝症候群を有する。

40

【0008】

代謝症候群の診断は、個体において3つ以上の危険因子をクラスタ化することに基づくものである。代謝症候群を診断するための広く受け入れられた基準は存在していない。全米コレステロール教育プログラム(NCEP)の成人処置パネルIII(ATP III)により提案されている基準にわずかに変更を加えたものが現在推奨されており、広く使用されている。

【0009】

米国心臓協会および国立心肺血液研究所は、次の構成要素：胴囲増加(男性の場合、40

50

インチ(102 cm)以上、女性の場合、35インチ(88 cm)以上); 高トリグリセリド(150 mg/dL以上); 低 HDL(「善玉」)コレステロール(男性の場合、40 mg/dL未満、女性の場合、50 mg/dL未満); 高血圧(130/85 mm Hg以上); 高空腹時グルコース(100 mg/dL以上)のうち3つ以上が存在するものとして代謝症候群を特定することを推奨している。

【0010】

2型糖尿病は緩徐に発症し、別の状態に関してのまたは定期健康診断の一環としての血液検査を受けることにより、2型糖尿病であることを初めて知る人が多い。一部の症例では、2型糖尿病は、眼、腎臓または他の器官に障害が生じるまで検知されない場合もある。代謝症候群または2型糖尿病を発症する危険性がある個体を特定するために、プライマリケア提供者により実施することのできる、客観的な生化学的評価(例えば、臨床検査)が必要とされている。

10

【0011】

前糖尿病および糖尿病の有病率が世界的規模で上昇し流行していることから、前糖尿病および糖尿病への病態生理学的な進行機序を反映する、最新の、さらに革新的な分子診断法が必要とされている。それぞれ同様にして、肥満、前糖尿病および糖尿病のほとんどは予防可能であるものの、臨床的疾患に進行するまで無症状であるという性質に起因し、多くの場合、診断未確定となり、または診断が遅れることになる。

【0012】

それゆえ、2型糖尿病を発症する危険性がある前糖尿病患者を特定し、インスリン抵抗性を有する対象における疾患進行の危険性を判定することができる診断バイオマーカーおよび試験の必要性は満たされていない。インスリン抵抗性バイオマーカーおよび診断試験は、前糖尿病対象における糖尿病発症の危険性をより良好に特定かつ判定することができ、疾患の発症ならびに進行および/または退行をモニターすることができ、新しい治療的処置を開発させることができ、前糖尿病の逆進および/または糖尿病の予防に対する有効性について治療剤を試験するために用いることができる。さらに、前糖尿病および糖尿病の治療候補の有効性および安全性をより効果的に評価するための診断用バイオマーカーが必要とされている。

20

【発明の概要】

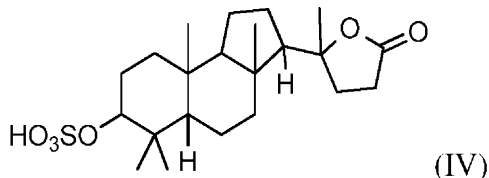
【0013】

本発明は、新規の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII))により表される化合物もしくは化合物Aまたは薬学的に許容されるその塩)およびそれを含む薬学的組成物を提供する。さらに、本発明は、本明細書において記述される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII))の化合物もしくは化合物Aまたはその塩もしくは薬学的に許容される塩)がインスリン活性の変化に関連する前糖尿病、糖尿病、インスリン抵抗性または代謝障害の予後診断または診断上の指標としての役割を果たす、診断方法を提供する。

30

【0014】

1つの態様において、本発明は、対象由来の生体サンプルにおける、式(IV):



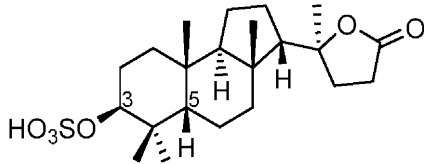
40

により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階を含み、化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定され、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおける化合物のレベル上昇が、対象における疾患または障害を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法を提供する。

【0015】

50

1つの態様において、本発明は、対象由来の生体サンプルにおける、式(VI):



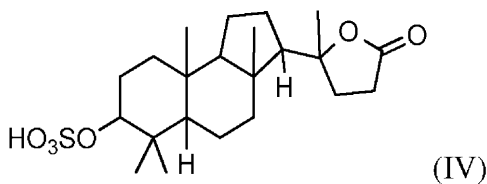
により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階を含み、化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定され、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおける化合物のレベル上昇が、対象における疾患または障害を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法を提供する。

10

【0016】

別の態様において、本発明は、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(IV):



20

により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを判定する段階を含み、

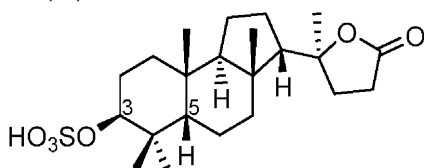
化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示し、化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法を提供する。

30

【0017】

別の態様において、本発明は、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(VI):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを判定する段階を含み、

化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示し、化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法を提供する。

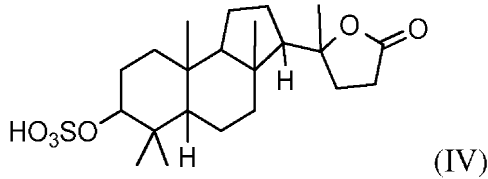
40

【0018】

さらに別の態様において、本発明は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための治療法の有効性をモニタリングするための方法であって、

50

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(IV)：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に対する治療法で対象を処置する段階；

(3) 処置後の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、化合物のレベルを判定する段階；および

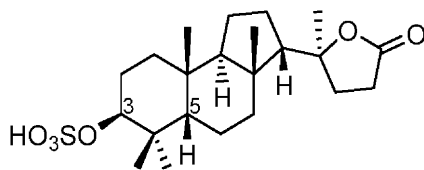
(4) 第1のサンプルにおける化合物のレベルを第2のサンプルにおける化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

を含み、化合物のレベルが、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、該方法を提供する。

【0019】

さらに別の態様において、本発明は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための治療法の有効性をモニタリングするための方法であって、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(VI)：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に対する治療法で対象を処置する段階；

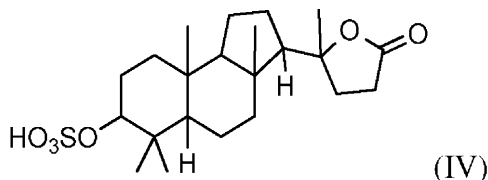
(3) 処置後の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、化合物のレベルを判定する段階；および

(4) 第1のサンプルにおける化合物のレベルを第2のサンプルにおける化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

を含み、化合物のレベルが、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、該方法を提供する。

【0020】

別の態様において、本発明は、正常対照の対象と比較して、以下の式：



により表される化合物またはその塩のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0021】

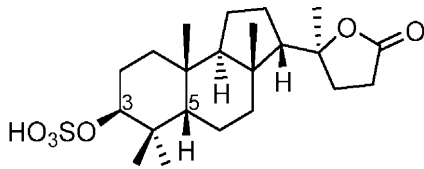
さらに別の態様において、本発明は、正常対照の対象と比較して、以下の式：

10

20

30

40

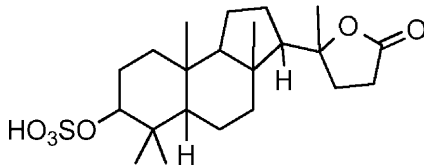


により表される化合物またはその塩のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0022】

本発明は同様に、

(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、以下の式：



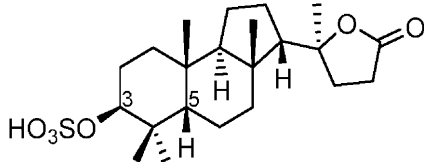
により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；および

(2) 正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して対象が化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0023】

本発明は同様に、

(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、以下の式：

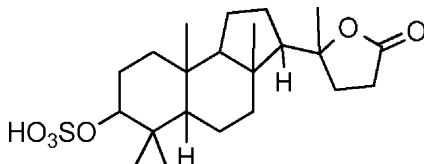


により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；および

(2) 正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して対象が化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0024】

1つの態様において、本発明は、不純物を実質的に含まない、以下の式：



により表される化合物またはその塩を対象とする。

【0025】

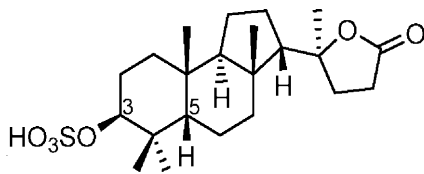
さらに別の態様において、本発明は、不純物を実質的に含まない、以下：

10

20

30

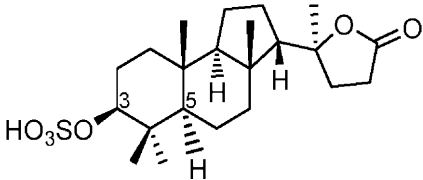
40



により表される化合物またはその塩を対象とする。

【0026】

さらに別の態様において、本発明は、以下の式：



により表される化合物またはその塩を提供する。

【0027】

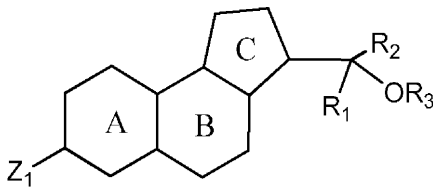
本発明は同様に、本発明の少なくとも1つの化合物ならびに対象由来の生体サンプルにおいて検出された化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含むキットを提供する。

【0028】

本発明の化合物を調製する方法も提供される。

【0029】

1つの態様において、本発明は、式(I)：



による化合物またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)を提供し、式中：

環A、BおよびCは、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリーール、アリーール(C₁~C₆)アルキル、アリーール(C₂~C₆)アルケニル、アリーール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリーール(C₂~C₆)アルキニルからなる群より選択される1つもしくは複数の置換基で置換されてもよく；

Z₁は、-OH、-OR^a、-OSO₃H、-OPO(OH)₂、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^cR^dもしくは=Oであり；

R₁は、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリーール、アリーール(C₁~C₆)アルキル、アリーール(C₂~C₆)アルケニル、アリーール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルキニルであり；

R₂は、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリーール、アリーール(C₁~C₆)アルキル、アリーール(C₂~C₆)アルケニル、アリーール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルキニルであり；

R₃は、H、-C(=O)R^b、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリーール、アリーール(C₁~C₆)アルキル、アリーール(C₂~C₆)アルケニル、アリーール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルキニルであり；

またはOR₃はR₂と一緒に、=O、(C₁~C₆)アルキル、-OHもしくは-OR^aで置換されてもよい3~9員環を形成し；

R^aは、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリーール、アリーール(C₁~C₆)アルキル、アリーール(C₂~C₆)アルケニル、アリーール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルキニルであり；

R^bは、Hもしくは(C₁~C₆)アルキルであり；

R^cおよびR^dは、各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり； ならびに

R^e、R^f、R^gおよびR^hは、各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり；

式中、上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリーール、アリーール(C₁~C₆)アルキル、アリーール(C₂~C₆)アルケニル、アリーール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリーール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリーール(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい。

【0030】

本発明の別の態様は、薬学的に許容される担体または希釈剤および構造式(1)により表される化合物または薬学的に許容されるその塩を含む薬学的組成物である。

【0031】

本発明の別の態様は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を診断する方法である。本方法は、対象由来の生体サンプルにおける式(1)、(II)または(III)の化合物のレベルを判定する段階；および生体サンプルにおける化合物のレベルを、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較する段階を含み、生体サンプルにおける化合物のレベル変化が対象における疾患または障害を示す。

【0032】

本発明の別の態様は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿

10

20

30

40

50

病より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法である。本方法は、対象から第1の時点で得られた第1の生体サンプルにおける式(I)、(II)または(III)の化合物のレベルを判定する段階；第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを判定する段階；および第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを、第1の生体サンプルにおける化合物のレベルと比較する段階を含み、化合物のレベルの変化が対象における疾患または障害の進行または退行を示す。

【0033】

本発明の別の態様は、対象におけるインスリン抵抗性処置、代謝障害処置、糖尿病処置または前糖尿病処置の有効性をモニタリングする方法であって、対象由来の生体サンプルにおける式(I)、(II)または(III)の化合物のレベルを判定する段階；インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病について対象を処置する段階；処置後の第2の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、式(I)、(II)または(III)の化合物のレベルを判定する段階；および第1のサンプルにおける式(I)、(II)または(III)の化合物のレベルを第2のサンプルにおける式(I)、(II)または(III)の化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階を含む、該方法である。

10

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】正常(NFG/NGT)対象および高血糖対象(IFG/NGT、NFG/IGT、IFG/IGTおよびT2D)由来のサンプルにおいて測定されたX12063および3-ヒドロキシ酪酸の血漿レベルの例を提供する。NFG/NGTは正常空腹時グルコースおよび正常グルコース耐性を示し；IFG/NGTは空腹時グルコース障害および正常グルコース耐性を示し；NFG/IGTは正常空腹時グルコースおよびグルコース耐性障害を示し；IFG/IGTは空腹時グルコース障害およびグルコース耐性障害を示し；ならびにT2Dは2型糖尿病を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0035】

発明の詳細な説明

定義

別段の指定がない限り、本明細書において用いられる以下の用語は、以下のように定義される。

30

【0036】

以下で定義する基(group)、基(radical)または部分において、炭素原子の数は、基の前に示されることが多い。例えば、(C₁~C₆)アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基(group)または基(radical)を意味する。一般に、2つ以上の部分基を含む基について、最後に命名される部分基は基(radical)の付着点である。例えば、置換基「アリール(C₁~C₃)アルキル」は、(C₁~C₃)アルキル基に結合しているアリール基を意味し、その後者は、置換基が付着しているコアまたは基に結合している。

【0037】

「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する飽和脂肪族分枝鎖または直鎖の一価炭化水素基(radical)を意味する。例えば、「(C₁~C₆)アルキル」は、直鎖状または分枝状の配置で1~6個の炭素原子を有する基を意味する。「(C₁~C₆)アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルを含む。

40

【0038】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含有し、指定された数の炭素原子を有した分枝鎖または直鎖の一価炭化水素基(radical)を意味する。アルケニルは、一価または多価不飽和であってもよく、EまたはZ立体配置で存在してもよい。例えば、「(C₂~C₆)アルケニル」は、直鎖状または分枝状の配置で2~6個の炭素原子を有する基(radical)を意味する。

【0039】

50

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含有し、指定された数の炭素原子を有した分枝鎖または直鎖の一個炭化水素基(radical)を意味する。例えば、「(C₂~C₆)アルキニル」は、直鎖状または分枝状の配置で2~6個の炭素原子を有する基(radical)を意味する。

【0040】

「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を有する飽和脂肪族環状炭化水素基(radical)を意味する。これは単環式、二環式、多環式(例えば、三環式)であっても、縮合されても、架橋されても、またはスピロであってもよい。例えば、単環式(C₃~C₈)シクロアルキルは、単環式環に配置された3~8個の炭素原子を有する基(radical)を意味する。単環式(C₃~C₈)シクロアルキルは、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、シクロヘプチルおよびシクロオクタンを含むが、これらに限定されることはない。

10

【0041】

単環式環系は、単環構造を有する。それらには、指定された数の炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪族環状炭化水素環または芳香族炭化水素環が含まれる。単環式環系は環構造中に1~3個のヘテロ原子を任意で含有していてもよく、各ヘテロ原子はO、NおよびSからなる群より独立して選択される。ヘテロ原子が他の環原子に単結合のみによって連結された環素原子である場合、それは置換されることができる。例示的な置換基は、別段の指示がない限り、-H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル(好ましくは、-H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₃)アルキルカルボニル)を含み、これらの各々がハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどで置換されてもよい。ヘテロ原子がSである場合、それは任意で一酸素または二酸素添加されていてもよい(すなわち-S(O)-または-S(O)₂-)。単環式環系の例としては、単環式シクロアルキル(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、シクロヘプチル、シクロオクタン)、部分的に不飽和のシクロアルキル; 単環式ヘテロシクロアルキル(例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン1,1-ジオキシド、およびイソチアゾリジン1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオフェン1-オキシド、テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド、チオモルホリン1-オキシド、チオモルホリン1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン1,1-ジオキシド、およびイソチアゾリジン1,1-ジオキシド、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン、ピペラジン-2-オン、およびモルホリン-2-オン); 単環式アリール(例えば、フェニル)および単環式ヘテロアリール(以下の説明を参照のこと)が挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

30

【0042】

二環式環系は、少なくとも1つの環原子を共有する2つの環を有する。二環式環系は、縮合、架橋およびスピロ環系を含む。2つの環は、ともに脂肪族(例えば、シクロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル)であることができ、ともに芳香族(例えば、アリールもしくはヘテロアリール)、またはそれらの組み合わせであることができる。二環式環系は環構造中に1~3個のヘテロ原子を任意で含有していてもよく、各ヘテロ原子はO、NおよびSからなる群より独立して選択される。ヘテロ原子が他の環原子に単結合のみによって連結された環素原子である場合、それは置換されることができる。例示的な置換基は、別段の指示がない限り、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル(好ましくは、-H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₃)アルキルカルボニル)を含み、これらの各々がハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどで置換されても

40

50

よい。ヘテロ原子がSである場合、それは任意で一酸素または二酸素添加されていてもよい(すなわち-S(O)-または-S(O)₂-)。

【0043】

縮合二環式環系は、2つの隣接する環原子を共有する2つの環を有する。2つの環は、ともに脂肪族(例えば、シクロアルキルもしくはシクロヘテロアルキル)であることができ、ともに芳香族(例えば、アリアルもしくはヘテロアリアル)、またはそれらの組み合わせであることができる。例えば、第1の環は単環式シクロアルキルまたは単環式シクロヘテロアルキルであることができ、第2の環はシクロアルキル、部分不飽和炭素環、アリアル、ヘテロアリアルまたは単環式シクロヘテロアルキルであることができる。例えば、第2の環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルのような、(C₃~C₆)シクロアルキルであることができる。あるいは、第2の環はアリアル環、例えばフェニルであることができる。縮合二環式環系の例としては、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、2,3-ジヒドロ-1H-インデン、オクタヒドロ-1H-インデン、テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、インドリン、イソインドリン、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール、2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール、オクタヒドロベンゾ[d]オキサゾール、オクタヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、オクタヒドロベンゾ[d]チアゾール、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン、3-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタン、5,6,7,8-テトラヒドロキノリンおよび5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンならびに2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b]オキセピンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

20

【0044】

スピロ二環式環系は、1つの環原子のみを共有する2つの環を有する。2つの環は、ともに脂肪族(例えば、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル)であることができる。例えば、第1の環は単環式シクロアルキルまたは単環式シクロヘテロアルキルであることができ、第2の環はシクロアルキル、部分不飽和炭素環または単環式シクロヘテロアルキルであることができる。スピロ(spiral)二環式環系の例としては、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[3.4]オクタン、スピロ[2.5]オクタン、アザスピロ[4.4]ノナン、7-アザスピロ[4.4]ノナン、アザスピロ[4.5]デカン、8-アザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン、3-アザスピロ[5.5]ウンデカンおよび3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0045】

架橋二環式環系は、3つ以上の隣接する環原子を共有する2つの環を有する。例えば、第1の環は単環式シクロアルキルまたは単環式シクロヘテロアルキルであることができ、他の環はシクロアルキル、部分不飽和炭素環または単環式シクロヘテロアルキルである。架橋二環式環系の例としては、ピシクロ[1.1.0]ブタン、ピシクロ[1.2.0]ペンタン、ピシクロ[2.2.0]ヘキサン、ピシクロ[3.2.0]ヘプタン、ピシクロ[3.3.0]オクタン、ピシクロ[4.2.0]オクタン、ピシクロ[2.2.1]ヘプタン、ピシクロ[2.2.2]オクタン、ピシクロ[3.2.1]オクタン、ピシクロ[3.2.2]ノナン、ピシクロ[3.3.1]ノナン、ピシクロ[3.3.2]デカン、ピシクロ[3.3.3]ウンデカン、アザピシクロ[3.3.1]ノナン、3-アザピシクロ[3.3.1]ノナン、アザピシクロ[3.2.1]オクタン、3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン、6-アザピシクロ[3.2.1]オクタンおよびアザピシクロ[2.2.2]オクタン、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタンおよび2-オキサピシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

40

【0046】

多環式環系は、3つ以上の環(例えば、三環式環系を生じる3つの環)および少なくとも1つの環原子を共有する隣接環を有する。多環式環系は、縮合、架橋およびスピロ環系を含む。縮合多環式環系は、2つの隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。スピロ多環式環系は、1つの環原子のみを共有する少なくとも2つの環を有する。架橋多環式環系は、3つ以上の隣接する環原子を共有する少なくとも2つの環を有する。多環式環系の例としては、トリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノナン(ノルアダマンタン)およびトリシクロ[3.3.

50

1.1^{3,7}]デカン(アダマンタン)ならびに2,3-ジヒドロ-1H-フェナレンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0047】

「ヘテロ環」は、N、OまたはSから独立して選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族単環式または多環式環系を意味する。ヘテロ原子がNである場合、別段の指示がない限り、それは置換されることができる。例示的な置換基は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル(好ましくは、-H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₃)アルキルカルボニル)を含み、これらの各々がハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどで置換されてもよい。ヘテロ原子がSである場合、別段の指示がない限り、それは任意で一酸素または二酸素添加されていてもよい(すなわち-S(O)-または-S(O)₂-)。ヘテロ環は、ヘテロアリール環またはヘテロシクロアルキル環であることができる。

10

【0048】

「シクロヘテロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」は、指定された数の環炭素原子を有する飽和または部分飽和4~12員環基(radical)を意味する。シクロヘテロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、N、OまたはSから選択される、同一のものまたは異なるものであってよい、1~4個の環ヘテロ原子を含有する。シクロヘテロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環は、1つまたは複数の二重結合を任意で含有していてもよい。これは単環式、二環式、三環式であっても、縮合されても、架橋されても、またはスピロであってもよい。例えば、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキルは、3~9個の環炭素原子を含有する環基(radical)を意味する。「シクロヘテロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は、全ての可能な異性体を含むよう意図される。ヘテロ原子が他の環原子に単結合のみによって連結された環炭素原子である場合、それは置換されることができる。例示的な置換基は、別段の指示がない限り、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル(好ましくは、-H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₃)アルキルカルボニル)を含み、これらの各々がハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルなどで置換されてもよい。ヘテロ原子がSである場合、それは任意で一酸素または二酸素添加されていてもよい(すなわち-S(O)-または-S(O)₂-)。

20

30

【0049】

ハロアルキルおよびハロシクロアルキルは、ハロゲンがフッ素、塩素および臭素から独立して選択されるモノ、ポリおよびペルハロアルキル基を含む。

【0050】

「ヘテロアリール」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロ芳香族」、「ヘテロ芳香族基」および「ヘテロ芳香族環」は、本明細書において互換的に用いられる。「ヘテロアリール」は、一価のヘテロ芳香族単環式または多環式環基(radical)を意味する。単環式ヘテロアリール環は、N、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5員および6員芳香族複素環であり、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール1-オキシド、1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピリジン-N-オキシド、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、およびテトラゾールを含むが、これらに限定されることはない。二環式ヘテロアリール環は、N、OおよびSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有するビスクロ[4.4.0]およびビスクロ[4,3.0]縮合環系であり、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、4H-キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジンおよびプテリジンを含む。「アルコキシ」は、酸素連結原子を通じて付着された

40

50

アルキル基(radical)を意味する。「(C₁~C₄)-アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシを含む。

【0051】

「芳香族」、「芳香族基」、「芳香族環」、「アリール」、「アリール基」および「アリール環」は、本明細書において互換的に用いられる。

【0052】

「アリール」は、芳香族単環式または多環式炭化水素環系を意味する。アリール系は、フェニル、ナフタレニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルおよびアントラセニルを含むが、これらに限定されることはない。

【0053】

「ヘテロ」は、環系中の少なくとも1つの炭素原子成員を、N、SおよびOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子で置換することをいう。ヘテロ環は、ヘテロ原子によって置換された1、2、3または4つの炭素原子成員を有しうる。

【0054】

本明細書において用いられる「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0055】

「炭素環」は、3~14員の飽和または不飽和の脂肪族環式炭化水素環を意味する。

【0056】

「シクロアルケン」は、指定された数の炭素原子を有する不飽和および非芳香族の脂肪族環式炭化水素基(radical)を意味する。これは単環式、二環式、三環式であっても、縮合されても、架橋されても、またはスピロであってもよい。したがって、(C₃~C₈)シクロアルケンは、環内に配置された3~8個の炭素原子を有する基(radical)を意味する。(C₃~C₈)シクロアルケンは、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンおよびシクロオクテンを含む。

【0057】

本発明の化合物は、塩の形態で存在してもよい。任意の適当な有機塩または無機塩が本発明に含まれる。ある種の態様において、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」をいう。「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適しており、妥当なリスク/ベネフィット比に見合う化合物、材料、組成物および/または剤形をいうように本明細書において利用される。

【0058】

本明細書において用いられる場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩または塩基塩を作製することによって修飾されている開示化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩形態は、薬学的に許容される酸性/アニオン塩または塩基性/カチオン塩を含む。薬学的に許容される塩の例としては、アミンのような塩基性残基の無機塩または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0059】

例えば、そのような塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンカルボン酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パント

10

20

30

40

50

テン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン(colline)、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミンおよびプロカイン塩を含む。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などのような金属由来のカチオンで形成することができる。(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照のこと)。

【0060】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水中あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルのような有機希釈剤、またはそれらの混合物中の十分な量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。

【0061】

例えば、本発明の化合物(例えば、トリフルオロ酢酸塩)を精製または単離するのに有用な、上記のもの以外の酸の塩も本発明の一部に含まれる。

【0062】

本発明の化合物は、個々の異性体として異性体特異的合成により調製されてもよく、または異性体混合物から分離されてもよい。従来の分離技法は、光学活性酸を用いて異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成させること(その後遊離塩基の分別結晶および再生を行うこと)、光学活性アミンを用いて異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成させること(その後遊離酸の分別結晶および再生を行うこと)、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを用いて異性体対の異性体の各々のエステルもしくはアミドを形成させること(その後クロマトグラフィー分離およびキラル補助基の除去を行うこと)、またはさまざまな周知のクロマトグラフィー法を用いて出発材料もしくは最終生成物の異性体混合物を分離することを含む。

【0063】

開示された化合物の立体化学が構造によって命名されまたは描写される場合、命名されまたは描写された立体異性体は、他の立体異性体に対して少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、99重量%または99.9重量%純粋である。単一の鏡像異性体が構造によって命名されまたは描写される場合、描写されまたは命名された鏡像異性体は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、99重量%または99.9重量%光学的に純粋である。光学純度の重量パーセントは、鏡像異性体の重量の、鏡像異性体の重量に加えてその光学異性体の重量に対する比である。

【0064】

開示された化合物が立体化学を示さず構造により命名されまたは描写され、化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、その名称または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の一方の鏡像異性体、化合物のラセミ混合物および対応するその光学異性体と比べて一方の鏡像異性体が富化された混合物を包含するものと理解されるべきである。

【0065】

開示された化合物が立体化学を示さず構造により命名されまたは描写され、少なくとも2つのキラル中心を有する場合、その名称または構造は、他のジアステレオ異性体を含まないジアステレオ異性体、他のジアステレオ異性体対を含まないジアステレオ異性体対、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体対の混合物、1つのジアステレオ異性体が他のジアステレオ異性体と比べて富化されているジアステレオ異性体の混合物、および1つのジアステレオ異性体対が他のジアステレオ異性体対と比べて富化されているジアステレオ異性体対の混合物を包含するものと理解されるべきである。

【0066】

10

20

30

40

50

1つまたは複数の立体中心を有する化合物が少なくとも1つの立体中心について特定の立体化学で描写される場合、本発明は、対応する立体中心で反対の立体化学を有する化合物および対応する立体中心で特定の立体化学を有しない化合物も含む。

【0067】

本明細書において用いられる場合、「疾患または障害を処置するのに適した治療法」という用語は、疾患または障害の処置に有効な処置計画を意味する。適当な治療法には、治療剤の使用が含まれる。インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病を処置するための例示的な治療剤としては、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、アカルボース、テトラヒドロリプスタチン、フェンテルミン/トピラメート(すなわち、フェンテルミンおよびトピラメートの組み合わせ)、プロピオン/ナルトレキソン(すなわち、プロピオンおよびナルトレキシソンの組み合わせ)、ロルカセリン、リラグルチド、ならびにカナグリフロジンが挙げられるが、これらに限定されることはない。あるいは、適当な治療法は、本明細書において記述される生活様式の改善を含むことができる。

10

【0068】

ある状態または疾患を「処置すること」は、その状態または疾患の少なくとも1つの症状を治癒することおよび改善することをいう。

【0069】

本明細書において用いられる場合、「対象」という用語は、任意の動物を意味するが、しかし好ましくは、例えばヒト、サル、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、イヌ、ネコ、ブタ、ウマまたはウサギのような、哺乳動物である。

20

【0070】

本明細書において用いられる場合、「有効量」は、対象において所望の生物学的応答を誘発する活性な化合物薬剤の量を意味する。そのような応答は、処置される疾患または障害の症状の緩和を含む。そのような治療方法における本発明の化合物の有効量は、約0.01 mg/kg/日～約1000 mg/kg/日または約0.1 mg/kg/日～約100 mg/kg/日である。

【0071】

本明細書において用いられる「代謝障害」は、代謝作用(同化作用および/または異化作用)の変化に起因する恒常性の正常な生理学的状態の攪乱を引き起こす障害または疾患をいう。代謝作用の変化は、分解されるべき物質(例えばフェニルアラニン)を分解(異化)できず、結果として物質および/もしくは中間物質が毒性レベルにまで増大することから生じ、またはいくつかの必須物質(例えばインスリン)を産生(同化)できないことから生じる。

30

【0072】

本明細書において用いられる「糖尿病」は、インスリン分泌もしくは作用の欠陥、またはその両方から生じる高血糖(グルコース)レベルによって特徴付けられる一群の代謝性疾患をいう。

【0073】

本明細書において用いられる「2型糖尿病」は、2つの主要なタイプの糖尿病のうちの1つであって、少なくとも疾患の初期段階で、膵臓の細胞はインスリンを産生するが、しかし身体は、身体の細胞がインスリンの作用に抵抗性であるため、インスリンを効果的に使用することができないタイプのものをいう。疾患の後期段階では、細胞はインスリンの産生を停止させうる。2型糖尿病は、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病および成人発症糖尿病としても知られている。

40

【0074】

本明細書において用いられる「前糖尿病」は、1つまたは複数の初期糖尿病状態をいう。前糖尿病状態の例としては、グルコース利用の障害、空腹時グルコースレベルの異常または障害、グルコース耐性の障害、インスリン感受性の障害およびインスリン抵抗性が挙げられるが、これらに限定されることはない。前糖尿病は、正常よりも高いヘモグロビンA1cレベル(例えば、ヘモグロビンA1c試験において5.7%～6.4%)によって特徴付けることもできる。前糖尿病は、ヘモグロビンA1c試験、空腹時血漿グルコース(FPG)試験および経口

50

グルコース負荷試験(OGTT)のような、さまざまな血液検査によって診断することができる。

【0075】

本明細書において用いられる「インスリン抵抗性」は、細胞へのグルコースの取り込みを調節するインスリン-aホルモンの作用に対して細胞が抵抗性になる場合の状態、または正常なグルコースレベルを維持するには産生されるインスリンの量が不十分である場合の状態をいう。細胞は、血液から筋肉および他の組織への糖グルコースの輸送を促進する上でインスリンの作用に応答する能力が損なわれる(すなわち、インスリンに対する感受性が低下する)。最終的に、膵臓は正常よりもはるかに多くのインスリンを産生し、細胞は引き続き抵抗性である。この抵抗性を克服するのに十分なインスリンが産生される限り、血中グルコースレベルは正常のままである。膵臓がもはや追いつくことができなくなると、血中グルコースが上昇し始め、糖尿病を引き起こす。インスリン抵抗性は正常(インスリン感受性)からインスリン抵抗性(IR)に及ぶ。

10

【0076】

本明細書において用いられる「インスリン抵抗性障害」は、インスリン抵抗性によって引き起こされるか、またはインスリン抵抗性が寄与する任意の疾患または状態をいう。例としては、糖尿病、肥満、代謝症候群、インスリン抵抗性症候群、X症候群、インスリン抵抗性、高血圧、高血圧症、高血中コレステロール、脂質異常症、高脂血症、脂質異常症、脳卒中、冠動脈疾患または心筋梗塞を含むアテローム性動脈硬化症、高血糖症、高インスリン血症および/または高プロインスリン血症、グルコース耐性の障害、遅延インスリン放出、冠動脈心疾患、狭心症、うっ血性心不全、脳卒中、認知症における認知機能、網膜症、末梢神経障害、腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症を含む、糖尿病性合併症、いくつかのタイプのがん(子宮内膜がん、乳がん、前立腺がんおよび結腸がんのような)、妊娠合併症、女性の生殖的健康状態の不良(poor female reproductive health)(月経不順、不妊、不規則排卵、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)のような)、脂肪異常栄養症、胆石、胆嚢炎および胆石症のような、コレステロール関連障害、痛風、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸障害、変形性関節症、ならびに骨欠損、例えば骨粗鬆症の予防および処置が挙げられる。

20

【0077】

本明細書において用いられる場合、「バイオマーカー」という用語は、第1の表現型(例えば、疾患を有すること)を有する対象または対象の群由来の生体サンプルにおいて、第2の表現型(例えば、疾患を有しないこと)を有する対象または対象の群由来の生体サンプルと比較して、差次的に存在する(すなわち、増加または減少している)化合物、好ましくは代謝産物を意味する。バイオマーカーは、任意のレベルで差次的に存在しうるが、一般に、少なくとも5%だけ、少なくとも10%だけ、少なくとも15%だけ、少なくとも20%だけ、少なくとも25%だけ、少なくとも30%だけ、少なくとも35%だけ、少なくとも40%だけ、少なくとも45%だけ、少なくとも50%だけ、少なくとも55%だけ、少なくとも60%だけ、少なくとも65%だけ、少なくとも70%だけ、少なくとも75%だけ、少なくとも80%だけ、少なくとも85%だけ、少なくとも90%だけ、少なくとも95%だけ、少なくとも100%だけ、少なくとも110%だけ、少なくとも120%だけ、少なくとも130%だけ、少なくとも140%だけ、少なくとも150%もしくはそれ以上だけ増加したレベルで存在し; または一般に、少なくとも5%だけ、少なくとも10%だけ、少なくとも15%だけ、少なくとも20%だけ、少なくとも25%だけ、少なくとも30%だけ、少なくとも35%だけ、少なくとも40%だけ、少なくとも45%だけ、少なくとも50%だけ、少なくとも55%だけ、少なくとも60%だけ、少なくとも65%だけ、少なくとも70%だけ、少なくとも75%だけ、少なくとも80%だけ、少なくとも85%だけ、少なくとも90%だけ、少なくとも95%だけでもしくは100%だけ(すなわち、存在しない)減少したレベルで存在する。バイオマーカーは、好ましくは、統計的に有意なレベル(例えば、ウェルチ(Welch)のT検定またはウイルコクソン(Wilcoxon)の順位和検定のいずれかを用いて判定される場合に0.05未満のp値および/または0.10未満のq値)で差次的に存在する。あるいは、バイオマーカーは、前糖尿病、または前糖尿病の特定のレベルとの相関を示す。可能な相関の範囲は、

30

40

50

負(-)1~正(+1)である。負(-)1の結果は完全な負の相関を意味し、正(+1)は完全な正の相関を意味し、0は全く相関なしを意味する。「実質的な正の相関」は、障害とのまたは臨床的測定値(例えば、Rd)との+0.25から+1.0までの相関を有するバイオマーカーをいい、その一方で「実質的な負の相関」は、所与の障害または臨床的測定値との-0.25から-1.0までの相関をいう。「有意な正の相関」は、所与の障害または臨床的測定値(例えば、Rd)との+0.5から+1.0までの相関を有するバイオマーカーをいい、その一方で「有意な負の相関」は、所与の障害または臨床的測定値との-0.5から-1.0までの障害に対する相関をいう。

【0078】

本明細書において用いられる場合、「代謝産物」または「小分子」という用語は、細胞内に存在する有機分子および無機分子を意味する。この用語は、大きなタンパク質(例えば、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000もしくは10,000を超える分子量を有するタンパク質)、大きな核酸(例えば、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000もしくは10,000を超える分子量を有する核酸)、または大きな多糖類(例えば、2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000もしくは10,000を超える分子量を有する多糖類)のような、大きな巨大分子を含まない。細胞の小分子は一般に、細胞質内またはミトコンドリアのような他の細胞小器官内で溶液中に遊離した状態で見出され、その場所でそれらは中間体のプールを形成し、これらがさらに代謝されて、または使用されて、巨大分子と呼ばれる、大きな分子を生成する。「小分子」という用語は、食物から導出されるエネルギーを使用可能な形態へ変換する化学反応におけるシグナル伝達分子および中間体を含む。小分子の例としては、糖、脂肪酸、アミノ酸、ヌクレオチド、細胞プロセス中に形成される中間体、および細胞内に見出される他の小分子が挙げられる。

【0079】

本明細書において用いられる場合、「代謝プロファイル」または「小分子プロファイル」という用語は、標的細胞、組織、器官、生物またはそれらの画分(例えば、細胞区画)内の小分子の完全または部分的なリストを意味する。リストには、存在する小分子の量および/またはタイプが含まれうる。「小分子プロファイル」は、単一の技法または複数の異なる技法を用いて判定されうる。

【0080】

本明細書において用いられる場合、1つまたは複数のバイオマーカーの「レベル」という用語は、サンプル中のバイオマーカーの絶対的または相対的な量または濃度を意味する。

【0081】

本明細書において用いられる場合、「サンプル」または「生体サンプル」または「試料」という用語は、対象から単離された生体材料を意味する。生体サンプルは、所望のバイオマーカーを検出するのに適した任意の生体材料を含んでもよく、対象由来の細胞性および/または非細胞性材料を含んでもよい。サンプルは、例えば、脂肪組織、大動脈組織、肝臓組織、血液、血漿、血清または尿のような任意の適当な生体組織または生体液から単離することができる。

【0082】

「空腹時グルコース障害(IFG)」および「グルコース耐性障害(IGT)」は、「前糖尿病」の臨床的定義である。IFGは空腹時血中グルコース濃度100~125 mg/dLと定義される。IGTは食後(食事後)の血中グルコース濃度140~199 mg/dLと定義される。IFGおよびIGTは、必ずしも同じ前糖尿病集団を検出するとは限らないことが知られている。2つの集団の間にはおよそ60%の重複が観察される。空腹時血漿グルコースレベルは、患者の膵臓機能またはインスリン分泌を推測するいっそう効率的な手段である一方で、食後グルコースレベルは、インスリン感受性または抵抗性のレベルを推測することにいっそう高い頻度に関連する。IGTは、IFGと比べてさらに高い割合の前糖尿病集団を同定することが知られている。IFG状態はいっそう低いインスリン分泌に関連するが、IGT状態はインスリン抵抗性に強く

10

20

30

40

50

関連することが知られている。正常なFPG値を有するIGT個体は、心血管疾患の危険性が高いことを示す多数の研究が行われている。正常なFPG値を有する患者は、異常な食後グルコース値を有しうが、前糖尿病、糖尿病、および心血管疾患のその危険性に気付いていないことが多い。

【0083】

「空腹時血漿グルコース(FPG)試験」は、8時間の絶食後の血中グルコースレベルを測定する簡単な試験である。ADAによれば、血中グルコース濃度100~125 mg/dLはIFGとみなされ、前糖尿病を規定し、その一方で126 mg/dL以上は糖尿病を規定する。ADAで述べられているように、FPGは、その使い易さ、患者の受け入れ可能性、低コスト、および相対的な再現性のために、糖尿病および前糖尿病を診断するための好ましい試験である。FPG試験の弱点は、空腹時グルコースレベルが変化する前には患者が2型糖尿病へかなり進行していることである。

10

【0084】

グルコースの動的測定である「経口的グルコース負荷試験(OGTT)」は、75 gのグルコース飲料の経口摂取後の患者の血中グルコースレベルの食後測定である。従来測定には、試験開始時の空腹時血液サンプル、1時間時点の血液サンプル、および2時間時点の血液サンプルが含まれる。2時間の時点での患者の血中グルコース濃度は、グルコース耐性のレベル：正常グルコース耐性(NGT) 140 mg/dLの血中グルコース；グルコース耐性障害(IGT) = 140~199 mg/dLの血中グルコース；糖尿病 200 mg/dLの血中グルコースを規定する。ADAで述べられているように、OGTTは前糖尿病および糖尿病の診断でいっそう高感度かつ特異的であることが知られているが、その再現性が低く、実際に行うのが困難なため日常的な臨床使用には推奨されない。

20

【0085】

「A1C試験」または「グリコヘモグロビン試験」としても知られる「ヘモグロビンA1c (HbA1c)試験」は過去3ヶ月間の、血糖とも呼ばれる、人の平均的な血中グルコースレベルに関する情報を提供する血液試験である。A1C試験は、酸素を運搬する赤血球中のタンパク質であるヘモグロビンへのグルコースの付着に基づく。体内で、赤血球は絶えず形成し死滅しているが、典型的には、それらは約3ヶ月間生存する。したがって、A1C試験は過去3ヶ月間の人の血中グルコースレベルの平均を反映する。A1C試験の結果は割合として報告される。割合が高いほど、人の血中グルコースレベルは高くなる。正常なA1Cレベルは5.7パーセント未満である。5.7~6.4パーセントのA1Cレベルは、「前糖尿病」と見なされる。6.5パーセント以上のレベルは、糖尿病を示唆する。

30

【0086】

本発明は、本発明の非限定的な態様を例示することを意図する以下の詳細な説明および実施例を参照することにより、さらに十分に理解することができる。

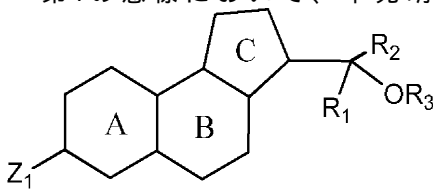
【0087】

化合物および組成物

本発明は、新規な化合物、組成物、ならびに診断方法および処置方法におけるそれらの使用を提供する。

【0088】

第1の態様において、本発明の化合物は式(I)：



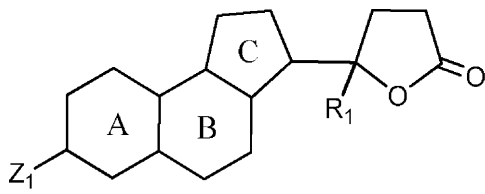
またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)により表され、式中、変数は上記の通りである。

【0089】

第2の態様において、本発明の化合物は式(II)：

40

50

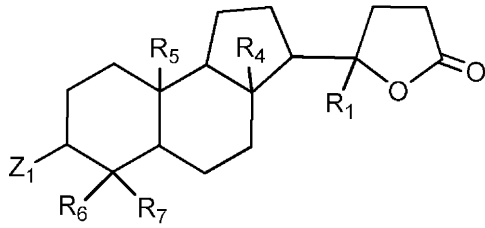


(II)

またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)により表され、式中、 Z_1 は $-OR^a$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-OPO(OH)_2$ 、 $-OC(=O)R^b$ または $-OC(=O)NR^cR^d$ であり、残りの変数は第1の態様において上述した通りである。

【0090】

第3の態様において、本発明の化合物は式(III):



(III)

またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)により表され、式中:

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=O)NR^fR^g$ 、 $-NR^hC(=O)R^e$ 、 $-NR^hC(=O)OR^e$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリーール、アリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよびヘテロアリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルからなる群より選択され;

式中、上記の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリーール、アリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよびヘテロアリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基の各々が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=O)NR^fR^g$ 、 $-NR^hC(=O)R^e$ 、 $-NR^hC(=O)OR^e$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびヒドロキシル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよく、残りの変数は、第1または第2の態様において上述した通りである。

【0091】

第4の態様において、式(I)、(II)および(III)により表される化合物について、 R_1 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、残りの変数は、第1、第2または第3の態様において上述した通りである。

【0092】

第5の態様において、式(I)、(II)および(III)により表される化合物について、 R_1 はメチルであり、変数の残りは、第1、第2または第3の態様において上述した通りである。

【0093】

第6の態様において、式(III)により表される化合物について、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は、各々独立して $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=O)NR^fR^g$ 、 $-NR^hC(=O)R^e$ 、 $-NR^hC(=O)OR^e$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル

10

20

30

40

50

、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₆)アルキルであり、残りの変数は、第1、第2、第3、第4または第5の態様において上述した通りである。

【0094】

第7の態様において、式(III)により表される化合物について、R₄、R₅、R₆およびR₇は、各々独立して(C₁~C₆)アルキルまたはハロ(C₁~C₆)アルキルであり、残りの変数は、第1、第2、第3、第4または第5の態様において上述した通りである。

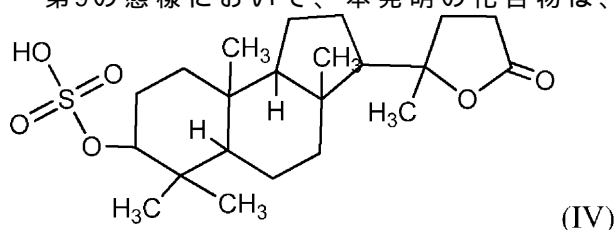
【0095】

第8の態様において、式(III)により表される化合物について、R₄、R₅、R₆およびR₇は各々メチルであり、変数の残りは、第1、第2、第3、第4または第5の態様において上述した通りである。

10

【0096】

第9の態様において、本発明の化合物は、以下：

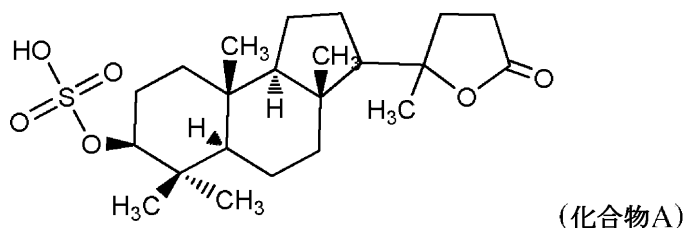


またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)である。

【0097】

20

第10の態様において、本発明の化合物は、以下：

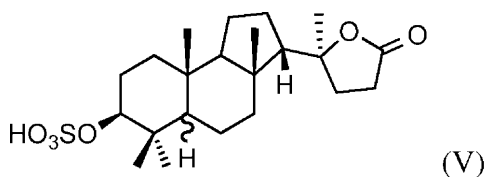


または薬学的に許容されるその塩である。

【0098】

30

第11の態様において、本発明の化合物は、以下：

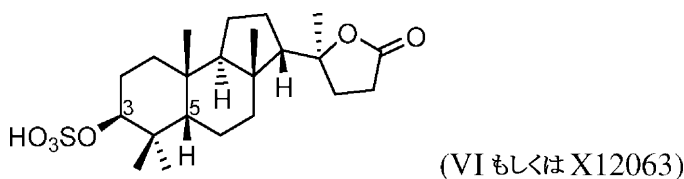


またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)である。

【0099】

第12の態様において、本発明の化合物は、以下：

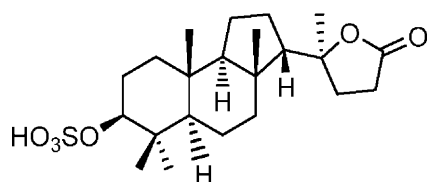
40



またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)である。

【0100】

第13の態様において、本発明の化合物は、以下：



(VII)

またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)である。

【0101】

さまざまな態様において、本明細書において記述される本発明の化合物(例えば、式(V)、(VI)もしくは(VII)により表される化合物または化合物Aあるいはその塩)は、少なくとも60%光学的に純粋、少なくとも70%光学的に純粋、少なくとも80%光学的に純粋、少なくとも90%光学的に純粋、少なくとも95%光学的に純粋、または少なくとも99%光学的に純粋である。

10

【0102】

さまざまな態様において、本明細書において記述される本発明の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)により表される化合物または化合物Aあるいはその塩)は、不純物を実質的に含まない。

【0103】

さまざまな態様において、本明細書において記述される本発明の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)により表される化合物または化合物Aあるいはその塩)は、少なくとも60%純粋、少なくとも70%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋または少なくとも99%純粋である。

20

【0104】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)の化合物または化合物Aあるいはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)のような上記の化合物は、本明細書において記述される方法のいずれかにおいて用いることができる。

【0105】

特定の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体または希釈剤および本明細書において開示される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)により表される化合物または化合物Aあるいはその塩(例えば、薬学的に許容される塩))を含む薬学的組成物を提供する。

30

【0106】

1つの態様において、本発明の組成物は、約80重量%より多く、より好ましくは約90重量%より多く、さらにより好ましくは約95重量%より多く、および最も好ましくは約97重量%より多くの、本明細書において記述される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)の化合物または化合物Aあるいはその塩(例えば、薬学的に許容される塩))を含有する。

【0107】

1つの態様において、本明細書において記述される薬学的組成物は、少なくとも約80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、98重量%または99重量%の、本明細書において記述される化合物を含有する。

40

【0108】

「薬学的に許容される担体」は、本発明の組成物の製剤で用いるのに十分な純度および品質のものであって、動物またはヒトに適切に投与された場合、有害反応を生じない、化合物および組成物を意味する。

【0109】

ある種の態様において、本明細書において記述される化合物は、例えばトリチウム(^3H)または炭素14(^{14}C)などで、放射性標識される。本発明の化合物を放射性標識するための任意の適当な方法を用いることができる。

【0110】

同様に本発明に含まれるのは、本明細書において記述される化合物(例えば、式(I)、(I

50

I)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)の化合物または化合物Aあるいはその塩(例えば、薬学的に許容される塩)に特異的に結合する抗体または抗体断片である。小分子に特異的に結合する抗体を作製するための方法は、当技術分野において公知である。上記の抗体の V_H 配列および V_L 配列を含むポリペプチドのような、抗体誘導体も含まれる。ある種の態様において、ポリペプチドは融合タンパク質である。本発明は同様に、本明細書において記述される抗体または抗体断片および抗体誘導体を産生するための細胞を含む。

【0111】

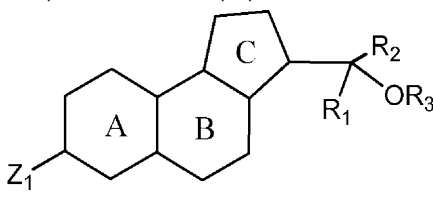
方法

本発明は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病を診断、モニタリングおよび処置するための診断方法を含む。

【0112】

第1の態様において、本発明は、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、変数が上記の通りである、上記の本発明の化合物(例えば、式(I)):



により表される化合物またはその塩)のレベルを判定する段階; および

(2) 生体サンプルにおける化合物のレベルを、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較する段階

を含み、生体サンプルにおける化合物のレベル変化が対象における疾患または障害を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法を提供する。

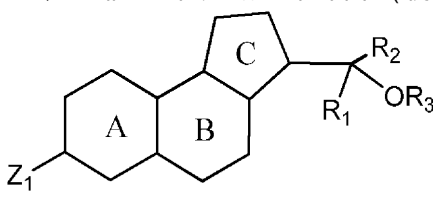
【0113】

1つの態様において、上記の疾患または障害を診断するための方法は、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおいて化合物のレベル変化が存在する場合に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む。

【0114】

第2の態様において、本発明は、

(1) 対象から第1の時点で得られた第1の生体サンプルにおける、変数が上記の通りである、上記の本発明の化合物(例えば、式(I)):



により表される化合物またはその塩)のレベルを判定する段階;

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを判定する段階; および

(3) 第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを、第1の生体サンプルにおける化合物のレベルと比較する段階

を含み、化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法を提供する。

【0115】

1つの態様において、上記の疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法は、疾患の退行が観察される場合に、疾患または障害を処置するのに適した有効な

10

20

30

40

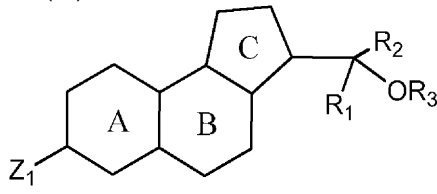
50

治療法で対象を処置する段階をさらに含む。

【0116】

本発明の第3の態様は、対象におけるインスリン抵抗性処置、代謝障害処置、糖尿病処置または前糖尿病処置の有効性をモニタリングする方法であって、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(I):



の化合物またはその塩のレベルを判定する段階;

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に有効な治療法で対象を処置する段階;

(3) 処置後の第2の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、式(I)の化合物のレベルを判定する段階; および

(4) 第1のサンプルにおける式(I)の化合物のレベルを第2のサンプルにおける式(I)の化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

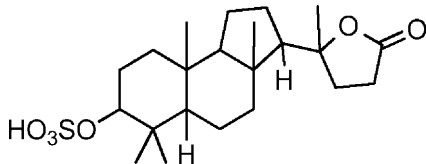
を含む、該方法である。

【0117】

さまざまな態様において、上記の方法(例えば、第1、第2または第3の態様において記述される方法)について、式(I)の化合物は式(II)、(III)もしくは(IV)または化合物Aあるいはその塩により表される。あるいは、上記の方法について、式(VI)の化合物は、上記のX12063またはその塩である。

【0118】

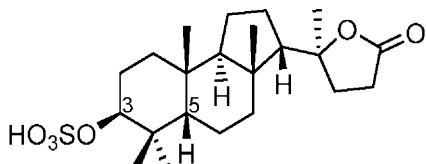
第4の態様において、本発明は、対象由来の生体サンプルにおける、式(IV):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階を含み、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおける化合物のレベル上昇が、対象における疾患または障害を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法を提供する。1つの態様において、化合物のレベルは、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される。

【0119】

第5の態様において、本発明は、対象由来の生体サンプルにおける、式(VI):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階を含み、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおける化合物のレベル上昇が、対象における疾患または障害を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法を提供する。1つの態様において、化合物のレベルは、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される。

10

20

30

40

50

【0120】

本明細書において用いられる場合、「正常対照サンプル」は、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病のような、疾患または障害を有しない対象由来のサンプルまたは対象それ自体をいう。

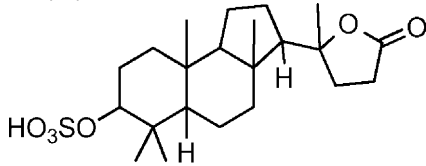
【0121】

ある種の態様において、上記の方法(例えば、第4または第5の態様において記述される方法)は、正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおいて化合物のレベル上昇が存在する場合に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む。

【0122】

第6の態様において、本発明は、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(IV):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを判定する段階
を含み、

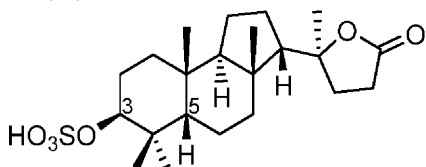
化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示し、化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、

対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法を提供する。1つの態様において、化合物のレベルの増加は、疾患の進行を示す。

【0123】

第7の態様において、本発明は、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(VI):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける化合物のレベルを判定する段階
を含み、

化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示し、化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、

対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法を提供する。1つの態様において、化合物のレベルの増加は、疾患の進行を示す。

【0124】

ある種の態様において、上記の方法(例えば、第6または第7の態様において記述される方法)は、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む。

【0125】

10

20

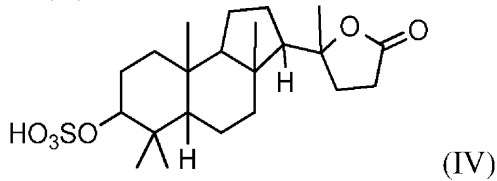
30

40

50

第8の態様において、本発明は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための治療法の有効性をモニタリングする方法であって、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(IV)：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に対する治療法で対象を処置する段階；

(3) 処置後の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、化合物のレベルを判定する段階；および

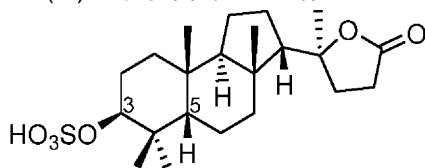
(4) 第1のサンプルにおける化合物のレベルを第2のサンプルにおける化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

を含み、化合物のレベルが、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、該方法を提供する。1つの態様において、第1のサンプルと比較して第2のサンプルにおける化合物のレベルの減少は、用いられる治療法が対象を処置するのに有効であることを示す。

【0126】

第9の態様において、本発明は、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための治療法の有効性をモニタリングする方法であって、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける、式(VI)：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に対する治療法で対象を処置する段階；

(3) 処置後の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、化合物のレベルを判定する段階；および

(4) 第1のサンプルにおける化合物のレベルを第2のサンプルにおける化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

を含み、化合物のレベルが、クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、または他の免疫化学的方法によって判定される、該方法を提供する。1つの態様において、第1のサンプルと比較して第2のサンプルにおける化合物のレベルの減少は、用いられる治療法が対象を処置するのに有効であることを示す。

【0127】

さまざまな態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、化合物のレベルは、クロマトグラフィー、質量分析、ELISA、抗体結合または酵素反応もしくはアッセイ法あるいは他の免疫化学的方法によって判定される。

【0128】

1つの態様において、化合物のレベルはLC-MS/MSを用いて、タンデム液体クロマトグラフィー - 質量分析(LC-MS/MS)により測定された内部標準の生成イオンのピーク面積に対する化合物の生成イオンのピーク面積の比較により、またはタンデム液体クロマトグラフ

10

20

30

40

50

ィー - 質量分析(LC-MS/MS)により測定された正常サンプルもしくは集団における化合物の生成イオンのピーク面積と比べて罹患患者サンプルにおける化合物の生成イオンのピーク面積の比較により判定される。

【0129】

さまざまな態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、有効な治療法には、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療剤の使用が含まれる。

【0130】

本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)で用いるのに適した治療剤は、抗糖尿病薬および抗肥満薬を含むが、これらに限定されることはない。特定の態様において、本明細書において記述される方法について、治療剤は、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、アカルボース、テトラヒドロリプスタチン、フェンテルミン/トピラメート、プブロピオン/ナルトレキソン、ロカルセリン、リラグルチドおよびカナグリフロジンを含むが、これらに限定されることはない。

10

【0131】

さまざまな態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、有効な治療法には、対象の生活様式の改変が含まれる。特定の態様において、生活様式の改変は、食事の改変および/または活動もしくは運動の増加からなる群より選択される。食事の改変には、例えば、カロリー摂取、一人分の分量、砂糖およびデンプン質の炭水化物含量の制限、ならびに/または脂肪およびカロリーが低い、かつ繊維が多い食品の選択が含まれる。

20

【0132】

さまざまな態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、本方法は、生体サンプルを分析して、本発明の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)の化合物またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩))以外の、疾患または障害に関連する1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む。

30

【0133】

本明細書において開示される方法で用いるためのバイオマーカーは、前糖尿病および/または2型糖尿病に関連するバイオマーカーの任意の供給源から得られうる。特定の態様において、本明細書において記述される方法で用いるためのバイオマーカーは、メタボロームプロファイリング技法を用いて発見された。そのようなメタボロームプロファイリング技法は、米国特許第7,005,255号および同第7,329,489号ならびに米国特許出願第11/357,732号(公開番号2007/0026389)、同第11/301,077号(公開番号2006/0134676)、同第11/301,078号(公開番号2006/0134677)、同第11/301,079号(公開番号2006/0134678)および同第11/405,033号(公開番号US 2007/0072203)にさらに詳細に記述されており、それらの内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

40

【0134】

特定の態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、さらなるバイオマーカーは、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、-ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンならびに任意で、3-メチル-2-オキソ-酪酸、-ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、バリン、ヒドロ桂皮酸、キサントシン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタ

50

デカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のさらなるバイオマーカーからなる群より選択される。

【0135】

別の態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、バイオマーカーとして2-メチルコハク酸塩が選択される。年齢および性別が一致する日本人対象からなるコホートにおいて非糖尿病対象と比べて2型糖尿病対象では2-メチルコハク酸塩の血漿レベルが4.21倍高かった。糖尿病と非糖尿病とを識別した代謝産物のランダムフォレストを用いた分類分析により、実験において測定された1189代謝産物のうち2-メチルコハク酸塩が最高順位を有することが示された。

10

【0136】

1つの態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)について、本方法は、生体サンプルを分析して、本発明の化合物(例えば、式(I)、(II)もしくは(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)の化合物またはその塩(例えば、薬学的に許容される塩))のレベル、ならびに2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)のレベルを判定する段階を含む。任意で、本方法は、生体サンプルを分析して、3-メチル-2-オキソ-酪酸、 α -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、バリン、ヒドロ桂皮酸、キサンチン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含むことができる。

20

30

【0137】

ある種の態様において、上記の方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)は、判定された化合物のレベルおよび判定された1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを数学的モデルにおいて用いて、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病、前糖尿病、NGT、IGT、または2型糖尿病を有すると対象を分類する段階をさらに含む。

【0138】

サンプルにおける1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを判定するために、任意の適当な方法を用いて生体サンプルを分析することができる。適当な方法は、クロマトグラフィー(例えば、HPLC、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー)、質量分析(例えばMS、MS/MS)、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合、他の免疫化学的技法、およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されることはない。1つの態様において、生体サンプルをLC-MS/MSを用いて分析して、バイオマーカーのレベルを判定する。さらに、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルは、例えば、測定されることが望まれるバイオマーカーのレベルと相関する化合物のレベルを測定するアッセイ法を用いることにより、間接的に測定されうる。

40

【0139】

本明細書において記述される本発明の方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8または第9の態様において記述される方法)がインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿

50

病および前糖尿病のような、疾患もしくは状態の診断およびモニタリング、または疾患もしくは状態の診断およびモニタリングの補助、または疾患もしくは状態を処置するための治療法の有効性のモニタリングにおいて用いられる場合、本方法の結果は、対象が所与の疾患または状態を有するかどうかの臨床的判定において有用な他の方法(またはその結果)とともに用いられうる。対象がインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病のような疾患または状態を有するかどうかの臨床的判定において有用な方法は、当技術分野において公知である。例えば、対象が前糖尿病を有するかどうかの臨床的判定において有用な方法には、例えば、年齢判定、性別判定、家族歴判定、グルコース処理速度(Rd)測定、体重測定、胴囲測定、BMI判定、ペプチドYY測定、ヘモグロビンA1c測定、空腹時グルコース測定、空腹時インスリン測定、プロインスリン測定、C-ペプチド測定、C-反応性タンパク質測定、ヘモグロビンA1c (HbA1cまたはA1c)測定、LDL-C測定、HDL-C測定、遊離脂肪酸(FFA)測定、1,5-Ag (Glycomark)測定、トリグリセリド測定などが含まれる。

10

【0140】

本発明は同様に、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病を処置する方法を提供する。

【0141】

第10の態様において、本発明は、本明細書において記述される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物または化合物A)のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

20

【0142】

第11の態様において、本発明は、

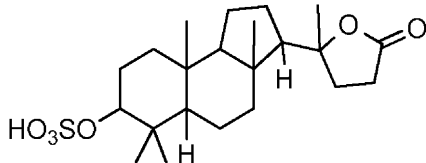
(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、本明細書において記述される化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)の化合物もしくは化合物A)またはその塩のレベルを判定する段階; および

(2) 正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して対象が化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

30

【0143】

第12の態様において、本発明は、正常対照の対象と比較して、以下の式:

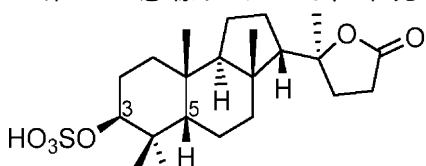


により表される化合物またはその塩のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

40

【0144】

第13の態様において、本発明は、正常対照の対象と比較して、以下の式:



により表される化合物またはその塩のレベル上昇を有する対象に、疾患または障害を処置

50

するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0145】

本明細書において用いられる場合、「正常対照の対象」は、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病のような、疾患または障害を有していない対象をいう。

【0146】

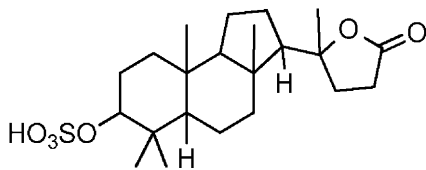
ある種の態様において、化合物のレベルは、対象から生体サンプルを得ることおよびクロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、抗体結合または他の免疫化学的方法により化合物のレベルを判定することによって判定される。

10

【0147】

第14の態様において、本発明は、

(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、以下の式：



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；および

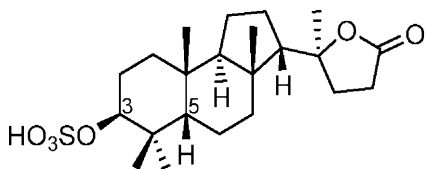
20

(2) 正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して対象が化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0148】

第15の態様において、本発明は、

(1) クロマトグラフィー、質量分析、酵素免疫測定法(ELISA)、または他の免疫化学的方法により対象由来の生体サンプルにおいて、以下の式：



30

により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階；および

(2) 正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して対象が化合物のレベル上昇を有する場合に、対象に疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法を施す段階を含む、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を処置する方法を提供する。

【0149】

ある種の態様において、本明細書において記述される方法(例えば、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14または第15の態様において記述される方法)について、疾患または障害は2型糖尿病または前糖尿病である。1つの態様において、前糖尿病は、単独の空腹時グルコース障害(IFG)、単独のグルコース耐性障害(IGT)、IFGおよびIGTの組み合わせ、高ヘモグロビンA1Cレベル、またはそれらの組み合わせで特徴付けられる。1つの態様において、前糖尿病は5.7%~6.4%のヘモグロビンA1Cレベルで特徴付けられる。

40

【0150】

キット

本発明は同様に、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするためのキ

50

ットを含む。

【0151】

ある種の態様において、本発明のキットは、生体サンプル中の関連する小分子(X12063のような)を検出できる標識された化合物または薬剤およびサンプル中の関連する小分子(例えば、関連する小分子に対する抗体、別の分子の量を判定するための手段または化学センサ)を含むことができる。

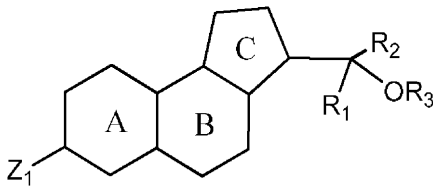
【0152】

キットは同様に、例えば、緩衝剤、保存料、または安定化剤を含みうる。キットは同様に、アッセイすることができ、試験サンプルと比較することができる、対照サンプルまたは一連の対照サンプルを含有しうる。キットの各成分は、通常、個々の容器内に封入され、試験対象が関連する小分子に関係する障害を患っているかまたは発症する危険性があるかどうかを判定するための使用説明書とともに、さまざまな容器の全てが単一の包装内にある。

10

【0153】

1つの態様において、キットは、上記の本発明の化合物(例えば、変数が上記の通りである、式(I)):

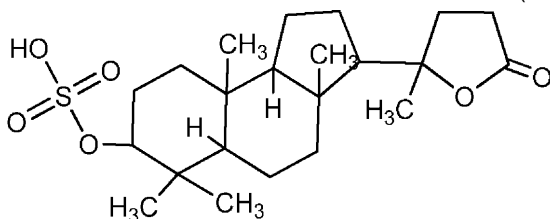


20

により表される化合物またはその塩)、ならびに対象由来の生体サンプルにおいて検出された化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断およびモニタリングするための使用説明書を含む。ある種の態様において、式(I)の化合物は式(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)により表され、または化合物A、あるいはその塩である。

【0154】

別の態様において、キットは、式(IV):

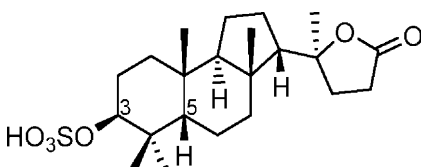


30

の化合物またはその塩、ならびに対象由来の生体サンプルにおいて検出された化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む。

【0155】

別の態様において、キットは、式(VI):



40

の化合物またはその塩、ならびに対象由来の生体サンプルにおいて検出された化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む。

【0156】

50

ある種の態様において、式(VI)の化合物は、例えば、トリチウム(^3H)または炭素14 (^{14}C)で放射性標識される。

【0157】

別の態様において、上記のキットは、本化合物以外の1つまたは複数のさらなるバイオマーカーであって、疾患または障害に関連する該1つまたは複数のさらなるバイオマーカーを含む。本明細書において記述される任意のバイオマーカーを、本発明のキットにおいて用いることができる。

【0158】

さまざまな態様において、本明細書において記述されるキットについて、1つまたは複数のさらなるバイオマーカーは、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、 α -ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンならびに任意で、3-メチル-2-オキソ-酪酸、 β -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、パリン、ヒドロ桂皮酸、キサントニン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンならびにそれらの組み合わせより選択される。

10

20

【0159】

ある種の態様において、本発明のキットは、上記の本発明の化合物、1つまたは複数のさらなるバイオマーカーとして2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)を含む。

【0160】

そのようなバイオマーカーによって、対象をインスリン抵抗性、インスリン障害またはインスリン感受性と分類することが可能になる。特定の態様において、本明細書において記述される方法およびキットで用いるためのバイオマーカーは、2-ヒドロキシ酪酸塩、リノレオイルリゾホスファチジルコリン、オレイン酸塩、セリン、グリシン、チロシン、 β -ケトグルタン酸塩、パントテン酸塩、3-ヒドロキシ酪酸塩および4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩を含む。

30

【0161】

ある種の態様において、本発明のキットは、式(VI)の化合物(すなわち、X12063)ではないクロマトグラフィーの内部標準を含む。内部標準は、試験対象の生体サンプルにおける式(IV)または(VI)の化合物のレベルを判定するためのものである。

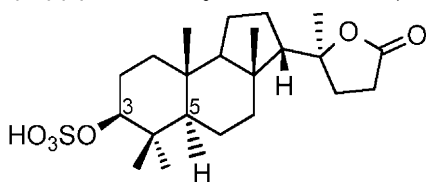
【0162】

1つの態様において、内部標準は、式(IV)または(VI)の化合物と同じクロマトグラフィー溶出プロファイル(液体クロマトグラフィー溶出プロファイルのような)を有する。

40

【0163】

1つの態様において、式(IV)の化合物のレベルを判定するための内部標準は、式(VII)の化合物である。したがって、ある種の態様において、本発明のキットは以下の式:



(VII)

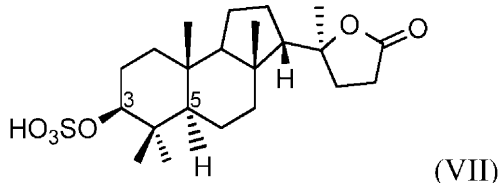
により表される化合物またはその塩、ならびに対象由来の生体サンプルにおいて検出された式(IV)の化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病お

50

よび前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む。

【0164】

1つの態様において、式(VI)の化合物のレベルを判定するための内部標準は、式(VII)の化合物である。したがって、ある種の態様において、本発明のキットは以下の式：



10

により表される化合物またはその塩、ならびに対象由来の生体サンプルにおいて検出された式(VI)の化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断および/またはモニタリングするための使用説明書を含む。

【0165】

ある種の態様において、式(VII)の化合物は、例えば、トリチウム(^3H)または炭素14 (^{14}C)で放射性標識される。

【0166】

ある種の態様において、本明細書において記述されるキットは、対象における2型糖尿病または前糖尿病を診断および/またはモニタリングするためのものである。1つの態様において、前糖尿病は、単独の空腹時グルコース障害(IFG)、単独のグルコース耐性障害(IGT)、IFGおよびIGTの組み合わせ、高ヘモグロビンA1Cレベル、またはそれらの組み合わせで特徴付けられる。1つの態様において、前糖尿病は5.7%~6.4%のヘモグロビンA1Cレベルで特徴付けられる。

20

【0167】

調製の方法

適当な合成方法については以下の、March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1985またはGreene and Wuts Protective groups in organic synthesis 2nd edition, John Wiley & sons 1991に記述のおよびRichard Larock, comprehensive organic transformations, 4th edition, VCH publishers Inc, 1989に記述の参考文献を参照することができる。

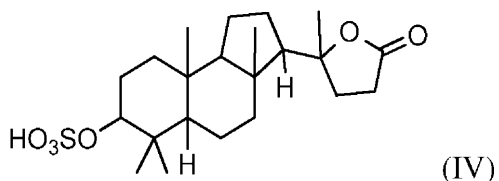
30

【0168】

ある種の態様において、本発明の化合物(例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)もしくは(VII)の化合物または化合物Aあるいはその塩(例えば、薬学的に許容される塩))は、ヒト血漿から単離することができる。

【0169】

1つの態様において、本発明は、以下の式：

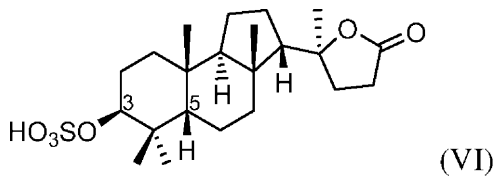


40

により表される化合物またはその塩を調製する方法であって、ヒト血漿から該化合物を単離する段階を含む、該方法を提供する。

【0170】

1つの態様において、本発明は、以下の式：



により表される化合物またはその塩を調製する方法であって、ヒト血漿から該化合物を単離する段階を含む、該方法を提供する。

【0171】

式(IV)または(VI)の化合物は、陰イオン性でも親油性でもあるため、極性および非極性溶媒のさまざまな組み合わせを用いてヒト血漿から単離することができる。

10

【0172】

1つの態様において、ヒト血漿中のタンパク質をまず初めに、メタノールのような有機溶媒で沈殿させる。得られた懸濁液を次いで、遠心分離し、上清をろ過することができる。得られたろ液を次いで、酸性化し、陰イオン交換樹脂カラムに通すことができる。陰イオン交換カラムを酸性メタノール/水溶液のような酸性溶出液ですすぐことができる。次いで、塩基性メタノール溶液(例えば、メタノール/NH₄OH溶液)のような塩基性有機溶液を用いることにより、式(IV)または(VI)の化合物をカラムから溶出させることができる。次いで、式(IV)または(VI)の化合物を含む溶出液を回収し、蒸発乾固させることができる。得られた塩/抽出混合物をメタノールのような有機溶媒中に懸濁させることができる。塩はろ過によって懸濁液から除去することができる。得られたろ液を次いで、シクロヘキサンのような非極性有機溶媒で抽出して、抽出物中の脂質成分を除去することができる。極性層(またはメタノール層)を回収し、蒸発乾固させることができる。得られた材料を1-ブタノールのような有機溶媒中に懸濁させ、ろ過することができる。得られた有機溶液を水で抽出して、抽出物中の非常に極性の高い化合物を除去することができる。次いで、有機層を蒸発乾固させ、水に溶解することができる。水溶液を酢酸エチルのような有機溶媒で抽出して、中度の極性を有する非イオン性化合物を除去することができる。次いで水層を回収し、蒸発乾固させて、粗生成物を得ることができ、これを液体クロマトグラフィーによってさらに精製することができる。1つの態様において、粗生成物をシリカカラム、より具体的にはC18逆相シリカカラムによって精製する。

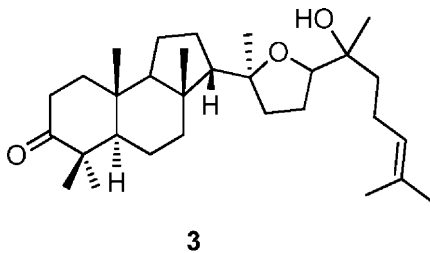
20

【0173】

別の態様において、本発明は、式(VII)の化合物、つまりX12063(すなわち、式(VI)の化合物)の合成異性体を調製する方法を提供する。本方法は、

30

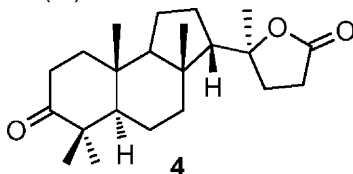
(1) 常緑のマラバルニワウルシ(*Ailanthus triphysa*)の樹脂から式3の化合物:



40

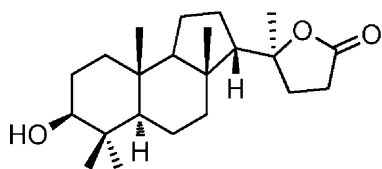
を単離する段階;

(2) 式3の化合物を酸化試薬と反応させて式4の化合物:



を生ずる段階;

(3) 式4の化合物を還元試薬と反応させて式5の化合物:



5

を生ずる段階;

(4) 式5の化合物を硫酸と反応させて式(VII)の化合物を生ずる段階を含む。

【0174】

1つの態様において、式3の化合物は、マラバルニワウルシの樹脂をヘキサンのような有機溶媒で抽出することによって単離される。

【0175】

任意の適当な酸化試薬を上記方法の段階(2)において用いることができる。1つの態様において、酸化試薬はクロロクロム酸ピリジニウム(PCC)である。

【0176】

任意の適当な還元試薬を上記方法の段階(3)において用いることができる。1つの態様において、還元試薬は、 LiAlH_4 および NaBH_4 を含むが、これらに限定されることはない。1つの態様において、還元試薬は NaBH_4 である。

【0177】

本発明者らが成功裏にたどったX12063の異性体を得るための1つの経路は、以下の通りである。

【0178】

マラバリコール(Malibaricol)の単離

マラバルニワウルシ抽出物(2.0 g, Halmaddi - India, Equinox Aromatics, LLC)およびヘキサン(40 mL)をそれぞれ含有する8本の遠心分離管を、30分間ボルテックスし、5分間遠心分離した。上清を丸底フラスコに移し、溶媒を減圧下で除去して粗抽出物11 gを得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60、230~400メッシュ、10~20%のヘキサン/酢酸エチルでの勾配溶出)により精製して、マラバリコール2.3 g(収率14%)を淡黄色の油状物として得た。

【0179】

マラバリコールの酸化

マラバリコール(2.43 g, 5.29 mmol, 1.0当量)のDCM/HOAc(3:1, 100 mL)攪拌溶液に、PCC(2.84 g, 13.2 mmol, 2.5当量)を添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物をシリカゲル(50 g)とともに5分間攪拌し、シリカゲルのパッドを通して過した(DCMを用いてシリカから化合物を完全に洗浄した)。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60、230~400メッシュ、10~50%のヘキサン/酢酸エチルでの勾配溶出)により精製して、ラクトン1.30 g(収率71%)を淡黄色の油状物として得た。

【0180】

A環ケトンの還元

0のケトン(250 mg, 0.722 mmol, 1.0当量)のTHF/MeOH(1:2, 7.5 mL)攪拌溶液に、 NaBH_4 (32 mg, 0.867 mmol, 1.2当量)を添加した。反応混合物を15分間攪拌し、10% H_2SO_4 (10 mL)の添加によってクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(60、230~400メッシュ、10~50%のヘキサン/酢酸エチルでの勾配溶出)により精製して、アルコール128 mg(収率51%)を淡黄色の油状物として得た。

【0181】

エクアトリアルアルコールの硫酸化

室温のピリジン(1.25 mL)および H_2SO_4 (40 μL , 0.75 mmol, 3.0当量)攪拌溶液に、 Ac_2O

10

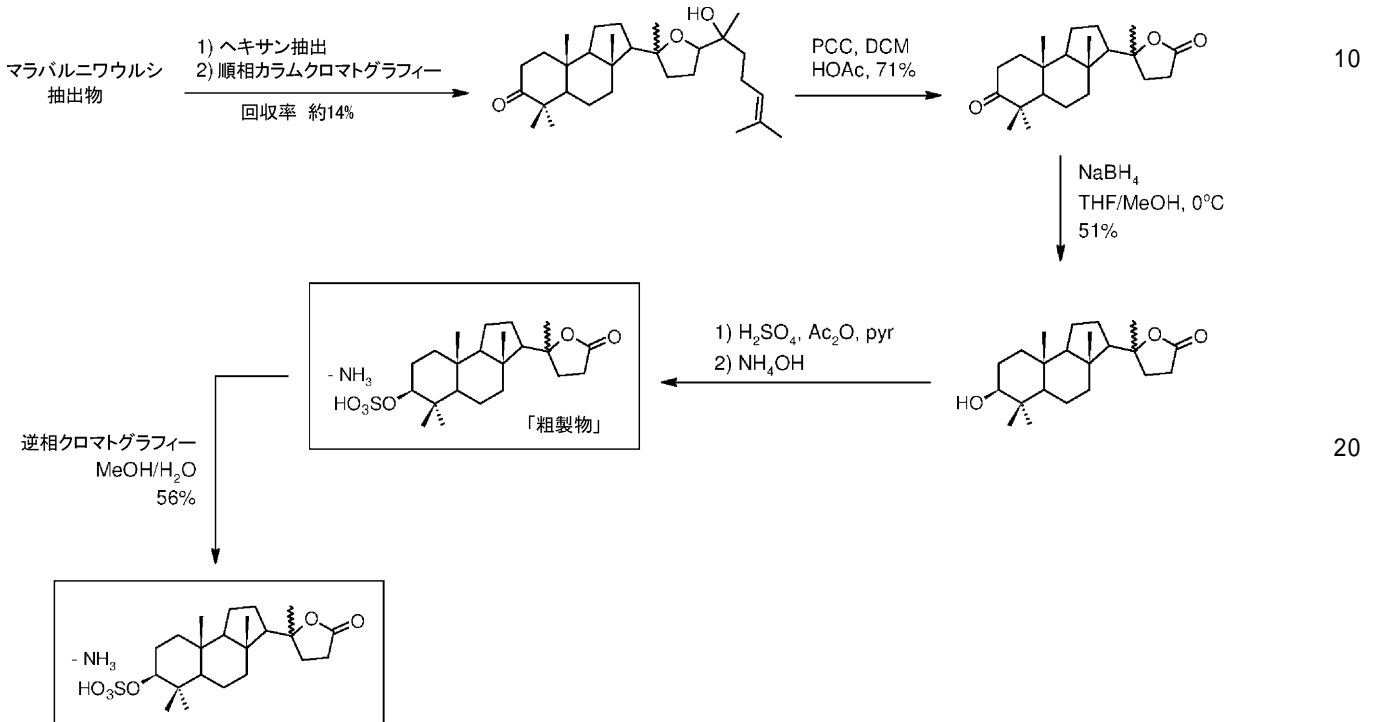
20

30

40

50

0 (70 μ L, 0.75 mmol, 3.0当量)を添加した。混合物を50 で5分間攪拌し、アルコール(87 mg, 0.25 mmol, 1.0当量)のピリジン(0.5 mL)溶液を滴下した。20分後、反応混合物を室温に冷却し、25% NH_4OH (185 μ L, 約0.8当量の NH_3)を添加した。フラスコの底に粘性固体が沈降した後、液体を別のフラスコに移し、さらに25% NH_4OH (185 μ L, 約0.8当量の NH_3)を添加した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(約1 mL)に溶解し、真空液体クロマトグラフィー(C18逆相シリカゲル, 20~50%のMeOH/水で溶出)によって精製した。画分を減圧下で(約50 にて)濃縮し、約6時間保持して、硫酸アンモニウム塩63 mg (56%)を白色固体として得た。



この方法の主要な参考文献はChawla, A.; Dev, S. 「A new class of triterpenoids from *Ailanthus Malabarica* DC derivatives of malabaricane」, *Tetrahedron Lett.* 1967, (48), 4837-42およびPaton, William F.; Paul, Iain C.; Bajaj, Ashok G.; Dev, Sukh . 「The structure of malabaricol」, *Tetrahedron Lett.* 1979, (43), 4153-4である。

【実施例】

【0182】

実施例1. 代謝産物レベルは前糖尿病対象において有意に上昇する

血糖管理の5つのカテゴリの対象から空腹時血漿サンプルを集めることにより、X12063 (または上記の化合物A)のレベルを測定した。カテゴリ1の対象(642名)は、正常空腹時グルコース/正常グルコース耐性(NFG/NGT)を有していた。カテゴリ2の対象(224名)は、空腹時グルコース障害/正常グルコース耐性(IFG)/NGTを有していた。カテゴリ3の対象は、正常空腹時グルコース/グルコース耐性障害(NFG/IGT)を有していた。カテゴリ4の対象(57名)は、空腹時グルコース障害/グルコース耐性障害(IFG/IGT)を有していた。カテゴリ5の対象(12名)は、2型糖尿病を有していた。空腹時血漿グルコース試験に基づいてNFG/IFG状態を判定し、経口グルコース負荷試験(OGTT)を用いてNGT/IGT状態を判定した。糖尿病を有する患者は、必ずしもIFGまたはIGTのカテゴリを経るというわけではなかった。メタノールを用い血漿サンプルからX12063 (および他のバイオマーカー)を抽出して分析サンプルを作製し、LC-MS/MSを用いて分析サンプル中のレベルを判定した。データから、X12063のレベルが対象の血糖のカテゴリを反映していることが示される。これらの対象におけるX12063および別の例示的なバイオマーカーのデータを、図1に提示する。

【0183】

X12063の相対的な空腹時血漿レベルは、その血糖状態に基づく健常な、非糖尿病対象のコホートにおいて増加した。コホートは、正常対象623名、単独の空腹時グルコース障害(

iIFG)を有する対象220名、単独のグルコース耐性障害(iIGT)を有する対象56名、ならびに空腹時グルコース障害およびグルコース耐性障害の両方を有する対象56名からなった。単独の空腹時グルコース障害(iIFG)、単独のグルコース耐性障害(iIGT)、ならびにIFGおよびIGTの組み合わせの前糖尿病状態において、X12063レベルは正常対象のレベルと比較して有意に高かった。

【0184】

結果を表1に提示する。表1において、X12063の平均レベルを提示し、括弧内に標準偏差を示す。p値はウィルコクソン(Wilcoxon)試験によって判定した。FPGは空腹時血漿グルコースを意味し；2hPGは経口グルコース負荷試験から2時間で測定された血漿グルコースのレベルを意味し；正常は正常空腹時血漿グルコースを意味し；正常グルコース耐性はFPG < 100および2hPG < 140 mg/dlを意味し；iIFGは、100 < FPG < 126および2hPG < 140 mg/dlである単独の空腹時グルコース障害を意味し；iIGTは、FPG < 100および140 < 2hPG < 200 mg/dlである単独のグルコース耐性障害を意味し；ならびにIFGとIGTとを組み合わせたものは、100 < FPG < 126および140 < 2hPG < 200 mg/dlを意味する。

10

【0185】

(表1)

変数	正常	iIFG	iIGT	IFGおよびIGT
対象の数	623	220	56	56
X12063 (相対レベル)	0.249 (0.18)	0.308 (0.19)	0.385 (0.27)	0.407 (0.27)
p値 vs. 正常	-	<.0001	<.0001	<.0001

20

【0186】

2つの独立した研究において、X12063は、経口グルコース負荷試験(OGTT)中2時間の時点で測定されたグルコースのレベルと相関した($r=0.35$, $r=0.32$)。これらの研究において、化合物のレベルにより、0.68~0.70の受信者動作特性曲線(AUC)下の領域でグルコース耐性障害(IGT)を有する対象が予測された(分類された)。第1の研究は対象517名からなり、そのうちの23%がIGTであり、第2の研究は対象300名からなり、そのうちの21%がIGTであった。これらの研究において、空腹時血漿グルコースのAUCは0.59 (研究1)および0.64 (研究2)であった。

30

【0187】

一個抜き交差検証(Leave One Out Cross Validation; LOOCV)モデルは、測定値の組み合わせを用いてIGT対象を予測するために開発された。X12063 + AHB + LGPCからなるモデルのAUCは、研究1のコホートで0.766、研究2のコホートで0.797であった。X12063 + AHB + LGPC + セリン + イソロイシンからなるモデルの場合、AUCは研究1のコホートについては0.785、研究2のコホートについては0.805であった。4~10個の変数からなる追加のモデルを作製して、研究コホートにおけるIGT対象を予測し、モデルごとにAUCを判定した。数千のモデルを作製し、その一部は0.78超のAUCを有していた。少なくとも0.800のAUCを有する例示的なモデルを表2に提示する。各モデルにおいて用いられる変数は、アスタリスクで示される。7つの変数を用いるさらなるモデルを、LOOCVを用いて作製し、AUCを判定した。実例の7変数モデルを表3に提示する。

40

【0188】

(表2) IGTを予測するための多変数モデル

変数/変数の数	10	9	8	7	6	5	4
年齢	*	*	*				
クレアチン	*	*	*	*			
空腹時グルコース	*	*	*	*	*	*	*
グリシン	*	*	*	*			
インスリン	*	*			*		
リレオイル-LPC (LGPC)	*	*	*	*	*	*	*
オレイン酸	*	*	*	*	*		
X12063	*	*	*	*	*	*	*
2-ヒドロキシ酪酸	*	*	*	*	*	*	*
3-メチル-2-オキソペンタン酸	*						
AUC	0.800	0.801	0.802	0.803	0.802	0.801	0.800

10

20

【 0 1 8 9 】

(表3) IGTを予測するための7変数の多変量モデル

変数									
2-ヒドロキシ酪酸	*	*	*	*	*	*	*	*	*
空腹時グルコース	*	*	*	*	*	*	*	*	*
リレオイル-LPC (LGPC)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
X12063	*	*	*	*	*	*	*	*	*
オレイン酸	*	*	*	*	*	*	*	*	*
グリシン	*	*	*		*				*
クレアチン	*		*	*			*		
年齢		*	*			*	*	*	
3-メチル-2-オキソ ペンタン酸				*			*		*
インスリン					*	*			
AUC	0.803	0.802	0.801	0.801	0.801	0.800	0.800	0.800	0.800

30

40

50

【 0 1 9 0 】

実施例2. X12063を用いた2型糖尿病の危険性のある対象における食事および運動療法のモニタリング

2型糖尿病への進行の危険性(前糖尿病IFGおよび/もしくはIGTのあるまたは糖尿病の危険性スコア(FINDRISC) > 12[#]を有する対象170名が、12週間の生活様式(食事および運動)の介入を受けた。ベースライン時に、本研究は女性49%で、平均年齢54歳および平均BMI 30.9であった。空腹時血漿X12063レベルは、生活様式の介入によって有意に低下した。

【 0 1 9 1 】

(表4) 12週間の変化の要約

変数	ベースラインからの低下(%)	P値 vs. ベースライン
体重	4.1	<.0001
FPG	3.0	<.0001
2hPG	4.8	0.03
X12063	22.1	<.0001

10

Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003; 26(3):725-31.

20

【 0 1 9 2 】

実施例3 X12063を用いたIFG対象における食事、運動およびメトホルミン療法のモニタリング

IFGを有する対象33名が、生活様式(食事および運動)の変化と薬物(メトホルミン、用量: 2 g/日)療法の両方を含む12週間の介入を受けた。ベースライン時に、本研究は女性49%で、平均年齢54歳および平均BMI 30.9であった。空腹時血漿X12063レベルは、介入によって有意に低下した。

【 0 1 9 3 】

(表5) 12週間の変化の要約

変数	ベースラインからの低下(%)	P値 vs. ベースライン
体重	6.8	<.0001
FPG	9.4	<.008
2hPG	13.0	0.02
X12063	23.9	<.0001

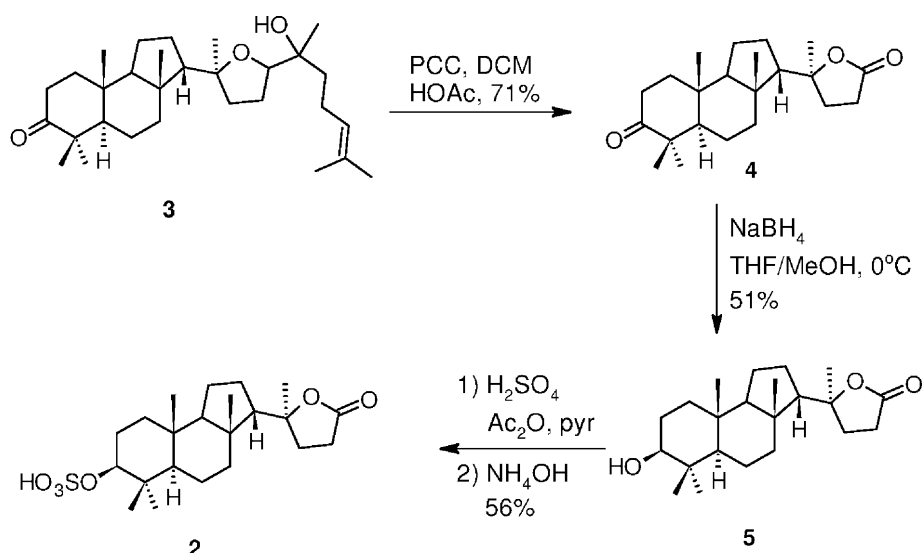
30

40

【 0 1 9 4 】

実施例4. 211-023 (化合物2)の合成

化合物2はマラバリコール(化合物3)から3段階で合成された。スキーム1を参照されたい。



10

【 0 1 9 5 】

マラバリコール(化合物3)は、インド、アジア、オーストラリアの全域で生育する常緑のマラバルニワウルシ(別名アイランタス・マラバリカ(*Ailanthus malabarica*))の樹脂の中に見出される。樹脂のヘキサン抽出物(Srinivas)を酸化条件(Chawla)に供し、側鎖の切断およびラクトン(化合物4)の形成をもたらした。NaBH₄によるケトンの還元で、エクアトリアルアルコール(化合物5)だけが得られた。次いで、標準条件下でアルコールを反応させて硫酸塩を形成し、後処理中にアンモニウム塩に変換し、上で詳述した中性逆相クロマトグラフィー条件を用いてアンモニウム塩(化合物2)として単離した。

20

【 0 1 9 6 】

マラバリコール(化合物3)の単離

マラバルニワウルシ抽出物(2.0 g, Halmaddi, India, Equinox Aromatics LLC)およびヘキサン(40 mL)をそれぞれ含有する8本の50 mL遠心分離管を、30分間ボルテックスし、5分間遠心分離した。上清を丸底フラスコに移し、溶媒を減圧下で除去して粗抽出物11 gを得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60、230~400メッシュ、10から20%のヘキサン/酢酸エチルでの勾配溶出)により精製して、マラバリコール(化合物3) 2.3 g(収率14%)を淡黄色の油状物として得た。

30

【 0 1 9 7 】

マラバリコールラクトン(化合物4)

マラバリコール(2.43 g, 5.29 mmol, 1.0当量)のDCM/HOAc(3:1, 100 mL)攪拌溶液に、PCC(2.84 g, 13.2 mmol, 2.5当量)を添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物をシリカゲル(50 g)とともに5分間攪拌し、シリカゲルのパッドを通してろ過した(DCMを用いてシリカから化合物を完全に洗浄した)。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60、230~400メッシュ、10から50%のヘキサン/酢酸エチルでの勾配溶出)により精製して、ラクトン4、1.30 g(収率71%)を淡黄色の油状物として得た。¹H NMRを300 MHzのVarian Inovaで記録し、CDCl₃中で取った。質量スペクトルをThermo Scientific Orbitrap Elite Hybrid Ion Trap-Orbitrap質量分析計(Mass Spectrometer)で記録した。

40

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.50–2.65(m, 3H), 2.41(ddd, J = 16.4, J = 7.5, J = 3.6), 2.1–2.3(m, 1H), 2.9–2.1(m, 3H), 1.7–1.9(m, 3H), 1.5–1.7(m, 8H), 1.42(s, 3H), 1.3–1.4(m, 2H), 1.11(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.99(s, 3H); HRMS(ESI⁺): m/z calculated for C₂₂H₃₇NO₃(M+H+NH₃), 364.2846, found: 364.2846

【 0 1 9 8 】

50

マラバリコールラクトンの硫酸化アルコール(化合物2)

0 のケトン(250 mg, 0.722 mmol, 1.0当量)のTHF/MeOH (1:2, 7.5 mL) 攪拌溶液に、NaBH₄ (32 mg, 0.867 mmol, 1.2当量)を添加した。反応混合物を15分間攪拌し、10% H₂SO₄ (10 mL)の添加によってクエンチし、DCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(60、230~400メッシュ、10から50%のヘキサン/酢酸エチルでの勾配溶出)により精製して、アルコール5、128 mg (収率51%)を淡黄色の油状物として得た。次いで、ピリジン(0.5 mL)の溶液としてアルコール(87 mg, 0.25 mmol, 1.0当量)を調製した。別々に、室温でピリジン(1.25 mL)およびH₂SO₄ (40 μL, 0.75 mmol, 3.0当量)の攪拌溶液にAc₂O (70 μL, 0.75 mmol, 3.0当量)を添加した。混合物を50 で5分間攪拌し、アルコール/ピリジン溶液を滴下した。20分後、反応混合物を室温に冷却し、25% NH₄OH (185 μL, 約0.8当量のNH₃)を添加した。フラスコの底に粘着性固体が沈降した後、上清を別のフラスコに移し、さらに25% NH₄OH (185 μL, 約0.8当量のNH₃)を添加した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(約1 mL)に溶解し、真空液体クロマトグラフィー(C18逆相シリカゲル、20から50%のMeOH/水で溶出)によって精製した。純粋な画分を減圧下で(約50 にて)濃縮し、約6時間保持して、硫酸アンモニウム塩(2) 63 mg (56%)を白色固体として得た。

【0199】

実施例5. X12063の単離、精製および構造解明

1. 一般材料

血漿サンプルは、Bioreclamation, LLC. (Westbury, NY)から購入した。d7-グルコース、d3-ロイシン、d8-フェニルアラニン、d6-コレステロール、d3-メチオニン、d15-オクタン酸およびd5-トリプトファンの真正の標準物質は、Cambridge Isotope Laboratories (Andover, MA)から購入した。D19-デカン酸、d27-テトラデカン酸、d35-オクタデカン酸およびd2-エイコサン酸は、C/D/N Isotopes, Inc. (Pointe-Claire, Quebec)から調達した。プロモフェニルアラニン、DL-4-クロロフェニルアラニン、DL-2-フルオロフェニルグリシンおよびトリデカン酸は、Sigma-Aldrich Co. LLC. (St. Louis, MO)によって提供された。分析用および半分取用C18カラムは、Waters (Milford, MA)から購入した。順相キラルカラムは、Chiral Technologies Inc. (West Chester, PA)から購入した。陰イオン交換樹脂カラムおよび樹脂(より大規模な固相抽出用)は、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)から購入した。

【0200】

a) X12063の抽出

血漿中のX12063の存在量が少ないため、NMR分析に十分な材料を得るには血漿40 Lを抽出する必要があると推定された。抽出の各段階をLC-MSによってモニターし、抽出効率に向けて最適化した。抽出のため、本発明者らは、X12063の二つの物理化学的性質、つまりその陰イオン性および親油性を利用し、極性および非極性溶媒分配のさまざまな組み合わせを用いることにより抽出可能とした。

【0201】

計40 Lのヒトクエン酸塩処理血漿を1 Lの部分量で処理した。血漿1 Lをメタノール3 Lと激しく混合することにより、血漿をタンパク質沈殿に供した。得られた懸濁液を遠心分離した。上清をろ過し、その後、等量の脱イオン水で希釈して、血漿1 Lあたり抽出物およそ7 Lを得た。抽出物7 Lを12 N HCl (抽出物1 L当たり20 mL)で酸性化し、ロードする前に、脱イオン水2 Lですすぎ0.1 N HCl水1 Lで平衡化した陰イオン交換樹脂カラム(300 gのAmberlite IRA 96, 3" IDカラム)に通した。抽出物をロードした後に、樹脂をメタノール/水(1:3)中0.1 N HCl 1 Lですすぎ、その後、メタノール中4%のNH₄OH 1 Lで溶出した。ほぼ無色の溶出液の最初の300 mLを捨てた。その後の溶出液(黄色) 700 mLを集め、ほぼ乾固するまで蒸発させた。蒸発中に塩化アンモニウムが沈殿した。抽出物/塩混合物を50 mLのメタノールに5回連続して懸濁し、ろ過した。得られたメタノール溶液をシクロヘキサン250 mLで抽出した(脂質を除去するため)。メタノール層をほぼ乾固するまで蒸発させた。再度、塩化アンモニウム塩の沈殿物が形成された。抽出物/塩混合物を50 mLの1-ブ

タノールに5回連続して懸濁し、ろ過した。1-ブタノール相を水250 mLで抽出した(非常に極性の高い化合物の除去)。1-ブタノール層を蒸発乾固し、水200 mLに溶解し、酢酸エチル250 mLで抽出した(中度極性の非イオン性化合物の除去)。水層を蒸発乾固させ、メタノール2 mLおよび水1 mLを順次添加することにより溶解させ、等量の水でさらに希釈した。

【0202】

血漿のロット5 Lからの抽出物を合わせ、C18逆相真空液体クロマトグラフィーに供した。抽出物をロードする前に、メタノール30 mLで活性化しその後水30 mLですすいだC18逆相シリカゲル(VersaFlash C18, 45~75 μm, Supelco) 10 gを有する60 mLのポリプロピレンカラムに、抽出物をロードした。メタノール/水の段階勾配により真空下でカラム溶出を行った。10~15 mLの画分を集め、LC-MSにより試験した。X12063含有画分(50~60%メタノール)を合わせ、蒸発乾固させた。

【0203】

b) 精製

血漿のロット1×5 Lの抽出からの乾燥VLC X12063画分をメタノール/水(1:3)に溶解し、質量分析検出(HESI源を有するThermo Quantum Ultra; 陰イオンモード)を用いてゆるやかな勾配; 7分で45% Bから65% B、2分で65% Bから98% B(カラムを洗浄するため); 移動相A: 水中6.5 mMの重炭酸アンモニウム; 移動相B: 水/メタノール(1:19)中6.5 mMの重炭酸アンモニウムを使いBEH C18逆相カラム(XBridge BEH C 18, 2.5 μm, 4.6 × 150 mm, Waters)でクロマトグラフィー分離した。X12063画分の回収は、Thermo Quantum質量分析計の切替弁を利用して時間差で行った。X12063画分の分析により、アンドロステロン硫酸塩も含有する画分中にX12063が濃縮されていたことが実証された。

【0204】

X12063画分を蒸発乾固させ、再度、今回は質量分析検出(HESI源を有するThermo Quantum Ultra; 陰イオンモード)を用いキラルOJ-3Rカラム(2.5 μm, 2.1 × 100 mm, Chiral Technologies)および定組成勾配; 7分間45% B; 移動相A: 水中6.5 mMの重炭酸アンモニウム; 移動相B: 水/メタノール(1:19)中6.5 mMの重炭酸アンモニウムを使った二次精製のために、メタノール/水(1:3)に溶解した。X12063画分の回収は、Thermo Quantum質量分析計の切替弁を利用して時間差で行った。X12063画分の分析により、X12063が精製されていたことが実証された。

【0205】

残りの血漿ロット5 Lからの抽出物を合わせ、Scynexis Inc. (Durham, NC)によりXBridge C18逆相カラム(5 μm, 10 × 150 mm, Waters Corp.) 勾配; 12分間50% B、3分間で50% Bから80% B、カラムを洗浄するため0.6分間80% B; 移動相A: 水中8.2 mMの重炭酸アンモニウム; 移動相B: 水/メタノール(5:95)中8.2 mMの重炭酸アンモニウムを用いたLC-MS精製によって精製した。X12063画分を質量分離精製によって回収した。この大規模精製の後に、X12063画分を蒸発乾固させ、メタノール/水(1:3)中で再構成し、キラルOJ-3Rカラムを上記のように用いて二次精製を行った。

【0206】

全てのX12063画分のLC-MS分析によって各画分の純度が確認されたら、画分を合わせ、蒸発乾固して、構造解明のための精製化合物のLC-MS/MSおよびNMR分析を可能にした。

【0207】

c) メタボロームプロファイリングおよび構造解明LC-MS/MS分析

LC-MS/MS分析のための血漿サンプルは、必要になるまで-80 °Cで保存し、その後、抽出直前に氷上で解凍した。LC-MS/MS分析のためのサンプルの抽出は、自動液体取扱ロボット(Hamilton LabStar, Hamilton Robotics, Inc., Reno, NV)を用いて実行し、ここでメタノール450 μLをサンプル100 μLに添加してタンパク質を沈殿させた。メタノールに4つの回収標準物質、つまりDL-2-フルオロフェニルグリシン、トリデカン酸、d6-コレステロールおよび4-クロロフェニルアラニンを含めて、抽出効率の確認を可能にした。各サンプルのアリコットを抽出物から採取し、乾燥させた。次いで、陰イオン分析のために、水中6.5 mMの重炭酸アンモニウム(pH 8) 50 μL中でサンプルを再構成した。再構成溶媒に装

10

20

30

40

50

置の内部標準物質(上記で一般材料に列挙したように)を含めて、装置の性能を評価し、クロマトグラフィックアライメントのための保持指標マーカーとした。

【0208】

Waters Acquity UPLC (Waters, Milford, MA)を用いて、全血漿抽出物とクエン酸塩処理血漿からの精製抽出物の両方のLC分離を行った。逆相陰イオン分析では、水中6.5 mMの重炭酸アンモニウム、pH 8 (A)および95%メタノール/5%水中6.5 mMの重炭酸アンモニウム(B)からなる移動相を用いた。勾配は11分間の全実行時間に対し、4分間で0.5% Bから70% B、その後に98% Bへの0.5分間の急勾配、0.9分間98% Bで保持、次に0.2分で0.5% Bに戻し、最後に0.5% Bで5.4分間平衡というプロファイルを用い0.35 ml/分で実行した。サンプル注入量は5 μ Lとし、2 \times ニードルループオーバーフィルを用いた。分離には、40 に保持した2.1 mm \times 100 mm Waters BEH C18 1.7 μ mカラムを利用した。

10

【0209】

主に、ThermoFisher Scientific (Waltham, MA) Orbitrap Eliteを、定方向に断片化ラウンドを行うその能力を考慮して構造的特徴分析のために利用した。また、Q-Exactive (ThermoFisher)を用いて、1/3質量カットオフの規則に従わない四重極に基づく断片化スペクトルを生成した。構造解明のため、詳細な精密質量断片化ツリーが生成されるように、関心対象のピークを複数ラウンドの断片化に供した。モニタリングされた全ての標準物質について5 ppm未満の質量誤差を維持するために、必要に応じて質量較正を行った。

【0210】

d) NMR分析

20

入手可能な精製材料を d_6 -DMSOのアリコット200 μ Lに溶解することにより、X12063および211-023 (上記の実施例4を参照のこと)のNMR溶液を調製した。推定量はX12063の場合およそ25~50 μ gおよび211-023の場合およそ3~5 mgであった。溶液を3 mm NMR管に移し、D2Oのアリコット20 μ Lを各管に添加して、交換可能なプロトンを除去した。

【0211】

NMRデータは、三重共鳴非放射性プローブおよび低温炭素プリアンプを備えたAgilent D2 800 MHz NMR分光計を用いて25 で記録した。 1 Hスペクトルは、水および残存DMSOピークのPURGE (Simpson) 予備飽和、8 kHzのスペクトル幅(SW)、3.8秒の捕捉時間(AT)、2秒の予備飽和遅延で得て、32kポイントを用いてデジタル化した。zTOCSY (Trippleton)およびNOESY (Macura)データを、8 kHz SWおよび2Kポイントで記録した。同種核2D配列は、Agilentからの標準的な配列であり、水および残存DMSOピークのPURGE (Simpson) 予備飽和で用いた。TOCSYデータは、128増分、X12063の場合は増分あたり40スキャン、211-023の場合は4スキャン、ならびにTOCSYでは30および100 ms、NOESYでは500 msの混合時間での多元法を用い位相敏感モードで集めた。また、NOESYデータは多元法を用い位相敏感モードで集めたが、200増分、および増分あたり48スキャンを用いた。最終的な2D行列は、ガウス関数重み付けを両次元で用い2K \times 2Kであった。

30

【0212】

単結合 1 H、 13 C 2D化学シフト相関スペクトルは、 13 Cデカップリング、bipまたは断熱180°パルスを用いて両チャンネルに対して用い感度増強HSQCシーケンスを用いた 1 H検出、および多重度編集を使い逆モードで記録した。(Boyer, Hu) 多元位相敏感モードではt2の2Kポイントで128時間増分2セットが得られた。時間増分ごとに320スキャンを記録し、2Dデータを、ガウス関数を用いて処理し、ゼロ充填して最終サイズ2K \times 2Kにした。

40

【0213】

捕捉中に 13 Cデカップリングなく多元位相敏感モードでプロトン検出多重結合2D相関スペクトル(HMBC) (Bax)を記録した。HMBCスペクトルを混合モード[f2で絶対値(1 H)およびf1で位相敏感(13 C)]でプロットした。シフトされたガウス重み付け関数をf2に沿って用い、コサイン重み付け関数をf1に沿って用いた。120時間増分2セットをt2の2Kポイントで記録し、最終サイズ2K \times 2Kにゼロ充填した。フィルタによる遅延は140 Hzの平均 $^1J_{C,H}$ に対応し、X12063の場合には増分あたり600過渡応答(transients)が得られ、211-023の場合には64過渡応答が得られた。83 msの遅延(6 Hz最適化)のために長距離 1 H- 13 Cカップリングを

50

展開させることができた。

【0214】

プロービングダウンを最小限に抑えるために、炭素エコータイプのパルスシーケンス (Smith) を使い 48076.92 Hz SW のみを用いて ^1H デカップリング ^{13}C スペクトルを 211-023 について記録した。

【0215】

2. LC-MS/MS および NMR 分析

抽出物の LC-MS/MS および NMR 分析、ならびに得られたデータと、X12063 の合成由来の立体異性体 (211-023、実施例 4 参照) に対して取得されたデータとの比較から、式 (VI) に示されるように X12063 の構造および立体化学の解明が可能になった。

【0216】

実施例 6. グルコース耐性のバイオマーカーとしての X12063

経口グルコース負荷試験 (OGTT) 中の時間 = 0 の時点で採取した空腹時血漿サンプルにおいて、3 組の対象で X12063 レベルを測定した。対象は、インスリン感受性と心血管疾患との間の関係 (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease; RISC) の研究の 3 年間追跡調査、および糖尿病と血管健康イニシアチブ (Diabetes Mellitus and Vascular Health Initiative; DMVhi) 研究の 2 つのサブコホートに由来した。これらの後者 2 つの群は、12 超の、非臨床危険性評価試験 FINDRISC スコア、ならびに / またはグルコース耐性障害 (IGT) および / もしくは空腹時グルコース障害 (IFG) を有することによって糖尿病への進行の危険性のある対象から構成された。第 1 は、DEXLIFE (Diet and Exercise for Life) プログラム (DEXLIFE DMVhi, $n=668$) の一部である観察コホートであり、第 2 は食事と運動介入の研究 (DEXLIFE Lifestyle Intervention (DLI) $n=170$) である。

【0217】

X12063 レベルは、研究対象の全 3 群でいくつかの人体計測および代謝のパラメータと高度に相関することが分かった (表 6)。特に、X12063 レベルは、BMI および体重と、そして、それ程ではないが、血漿インスリンと最も強く相関している。RISC 研究では、X12063 レベルは正常と比べて、2 型糖尿病において、ならびに 3 つの別個の、非重複性の前糖尿病状態: 単独の IFG、単独の IGT、および IFG と IGT との組み合わせにおいて有意に上昇した (表 7)。これらの 3 つの前糖尿病状態との関連性を、年齢、性別、および BMI の補正も含めながら、X12063 レベルの 1 標準偏差の変化に対して各状態のオッズ比対正常を計算することによってさらに分析した。この分析により、X12063 は 2 つの IGT 状態、単独の IGT および IFG と IGT との組み合わせと有意に関連したが、単独の IFG とは関連しなかった。

【0218】

DLI 研究では、12 週間の介入後に体重、FPG および 2hPG が全て有意に低減された。これには、X12063 レベルの有意な低減が伴われた。対照群は体重、FPG、2hPG、または X12063 の有意な変化を有していなかった。介入中の X12063 の変化は、いくつかの有効性パラメータの変化と相関していた。最も顕著なのは体重 ($r=0.50$) および BMI ($r=0.49$) の変化に対する相関であった。

【0219】

(表 6) X12063 血漿レベルとのピアソン相関

10

20

30

40

	RISC	DEXLIFE DMVhi	DLI ベースライン
n	955	668	170
BMI	0.42	0.37	0.44
体重	0.41	0.35	0.44
インスリン	0.35	0.37	0.29
FPG	0.18	0.25	0.21
2hPG	0.22	0.15	0.13*

* を除き全てのp値は0.05未満

【 0 2 2 0 】

(表7) 血糖カテゴリによるRISCでのX12063レベル

正常	単独のIGT	単独のIFG	IGTおよびIFG	T2D
623	56	220	56	10
0.249 ± 0.18	0.385 ± 0.28†	0.308 ± 0.19†	0.407 ± 0.27†	0.367 ± 0.20‡

全ての値=面積比; 平均 ± SD; vs 正常: †ウィルコクソン検定によりp<0.0001

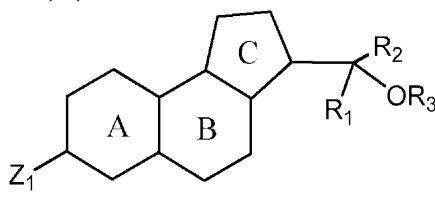
【 0 2 2 1 】

本発明は同様に、以下の態様を提供する。

【 0 2 2 2 】

態様1.

(1) 対象由来の生体サンプルにおける式(I):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階であって、式中:

環A、BおよびCがハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルからなる群より選択される1つもしくは複数の置換基で置換されてもよく;

Z₁が-OH、-OR^a、-OSO₃H、-OPO(OH)₂、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^cR^dもしくは=Oであり;

R₁が(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂

10

20

30

40

50

~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり;

R₂がH、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり;

R₃がH、-C(=O)R^b、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり;

またはOR₃がR₂と一緒に、=O、(C₁~C₆)アルキル、-OHもしくは-OR^aで置換されてもよい3~9員環を形成し;

R^aが(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり;

R^bがHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり;

R^cおよびR^dが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり; ならびに

R^e、R^f、R^gおよびR^hが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり;

式中で上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、段階; ならびに

(2) 生体サンプルにおける該化合物のレベルを、正常対照サンプルにおける該化合物のレベルと比較する段階

を含み、生体サンプルにおける該化合物のレベル変化が対象における疾患または障害を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断するための方法。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 3 】

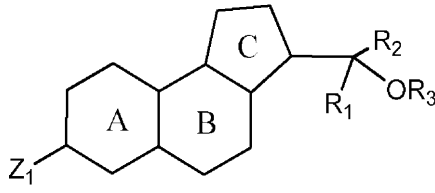
態様2.

正常対照サンプルにおける化合物のレベルと比較して生体サンプルにおいて化合物のレベル変化が存在する場合に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む、態様1の方法。

【 0 2 2 4 】

態様3.

(1) 対象から第1の時点で得られた第1の生体サンプルにおける式(I):



により表される化合物またはその塩のレベルを判定する段階であって、式中:

環A、BおよびCがハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルおよびヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルからなる群より選択される1つもしくは複数の置換基で置換されてもよく;

Z_1 が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ もしくは $=\text{O}$ であり;

R_1 が $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルであり;

R_2 が H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルであり;

R_3 が H 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ シクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、アリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、ヘテロアリール $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルであり;

または OR_3 が R_2 と一緒にあって、 $=\text{O}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OH}$ もしくは $-\text{OR}^a$ で置換されて

10

20

30

40

50

もよい3~9員環を形成し;

R^a が($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルキニル、アリーール、アリーール($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリーール($C_2 \sim C_6$)アルケニル、アリーール($C_2 \sim C_6$)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヘテロアリーール($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ヘテロアリーール($C_2 \sim C_6$)アルキニルであり;

R^b がHもしくは($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

R^c および R^d が各々独立してHもしくは($C_1 \sim C_6$)アルキルであり; ならびに

R^e 、 R^f 、 R^g および R^h が各々独立してHもしくは($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

式中で上記の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルキニル、アリーール、アリーール($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリーール($C_2 \sim C_6$)アルケニル、アリーール($C_2 \sim C_6$)アルキニル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヘテロアリーール($C_2 \sim C_6$)アルケニルおよびヘテロアリーール($C_2 \sim C_6$)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルおよびヒドロキシル($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、段階;

(2) 第1の時点よりも遅い第2の時点で対象から得られた第2の生体サンプルにおける該化合物のレベルを判定する段階; および

(3) 第2の生体サンプルにおける該化合物のレベルを、第1の生体サンプルにおける該化合物のレベルと比較する段階

を含み、該化合物のレベルの変化が対象における疾患の進行または退行を示す、対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害の進行または退行をモニタリングするための方法。

【0225】

態様4.

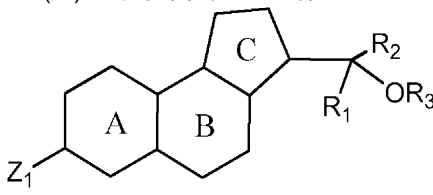
疾患または障害の退行が観察される場合に、疾患または障害を処置するのに適した有効な治療法で対象を処置する段階をさらに含む、態様3の方法。

【0226】

態様5.

対象におけるインスリン抵抗性処置、代謝障害処置、糖尿病処置または前糖尿病処置の有効性をモニタリングする方法であって、

(1) 対象由来の生体サンプルにおける式(I):



の化合物またはその塩のレベルを判定する段階であって、式中:

環A、BおよびCがハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_8$)シク

10

20

30

40

50

ロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルからなる群より選択される1つもしくは複数の置換基で置換されてもよく；

Z₁が-OH、-OR^a、-OSO₃H、-OPO(OH)₂、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^cR^dもしくは=Oであり；

R₁が(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり；

R₂がH、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり；

R₃がH、-C(=O)R^b、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり；

またはOR₃がR₂と一緒にあって、=O、(C₁~C₆)アルキル、-OHもしくは-OR^aで置換されてもよい3~9員環を形成し；

R^aが(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり；

R^bがHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり；

R^cおよびR^dが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり； ならびに

R^e、R^f、R^gおよびR^hが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり；

式中で上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニ

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリアル(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリアル(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、段階;

(2) インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病に有効な治療法で対象を処置する段階;

(3) 処置後の第2の時点で対象から得られた、対象由来の第2の生体サンプルを分析して、式(1)の化合物のレベルを判定する段階; ならびに

(4) 第1のサンプルにおける式(1)の化合物のレベルを第2のサンプルにおける式(1)の化合物のレベルと比較して、インスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病または前糖尿病を処置するための処置の有効性を評価する段階

を含む、該方法。

【0227】

態様6.

対象を処置する段階が、疾患または障害を処置するのに適した治療剤の有効量を対象に投与することを含む、態様2、4および5のいずれかの方法。

【0228】

態様7.

治療剤が抗糖尿病薬または抗肥満薬である、態様6の方法。

【0229】

態様8.

治療剤が、メトホルミン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、アカルボース、テトラヒドロリプスタチン、およびフェンテルミン/トピラメートを含む群より選択される、態様6の方法。

【0230】

態様9.

対象を処置する段階が、対象の生活様式の改変を含む、態様2、4および5のいずれかの方法。

【0231】

態様10.

生活様式の改変が改変および/または活動もしくは運動の増加を含む、態様9の方法。

【0232】

態様11.

化合物のレベルがクロマトグラフィー、質量分析、ELISA、抗体結合または酵素反応もしくはアッセイ法によって判定される、態様1~10のいずれかの方法。

【0233】

態様12.

化合物のレベルがタンデム液体クロマトグラフィー - 質量分析(LC-MS/MS)によって判定される、態様11の方法。

【0234】

態様13.

生体サンプルを分析して、疾患または障害に関連する1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む、態様1~12のいずれかの方法。

【0235】

態様14.

1つまたは複数のさらなるバイオマーカーが、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、 α -ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンからなる群より選択さ

10

20

30

40

50

れる、態様13の方法。

【0236】

態様15.

生体サンプルを分析して、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)のレベルを判定する段階をさらに含む、態様14の方法。

【0237】

態様16.

生体サンプルを分析して、3-メチル-2-オキソ-酪酸、 α -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、バリン、ヒドロ桂皮酸、キサンチン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 β -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトイルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のさらなるバイオマーカーのレベルを判定する段階をさらに含む、態様13~15のいずれかの方法。

10

【0238】

態様17.

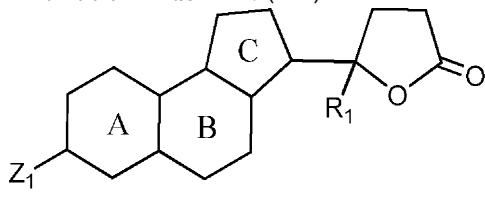
生体サンプルを分析して、空腹時グルコースレベルを判定する段階をさらに含む、態様13~16のいずれかの方法。

20

【0239】

態様18.

化合物が構造式(II):



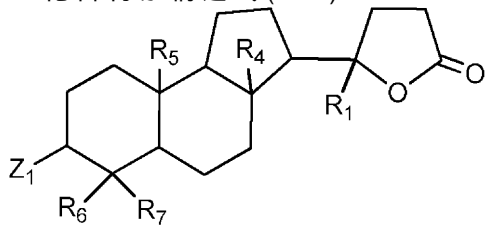
30

またはその塩により表され、式中、 Z_1 が $-OR^a$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-OPO(OH)_2$ 、 $-OC(=O)R^b$ または $-OC(=O)NR^cR^d$ である、態様1~17のいずれかの方法。

【0240】

態様19.

化合物が構造式(III):



40

またはその塩により表され、式中:

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 が各々独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^e$ 、 $-SR^e$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(=O)OR^e$ 、 $-OC(=O)R^e$ 、 $-C(=O)R^e$ 、 $-C(=O)NR^fR^g$ 、 $OC(=O)NR^fR^g$ 、 $-NR^hC(=O)R^e$ 、 $-NR^hC(=O)OR^e$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリーール、アリーール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリーール $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヘ

50

テロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルからなる群より選択され;

式中、上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、態様18の方法。

【0241】

態様20.

R₁が(C₁~C₆)アルキルである、態様18または19の方法。

【0242】

態様21.

R₁がメチルである、態様20の方法。

【0243】

態様22.

R₄、R₅、R₆およびR₇が各々独立して-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₆)アルキルである、態様19~21のいずれかの方法。

【0244】

態様23.

R₄、R₅、R₆およびR₇が各々独立して(C₁~C₆)アルキルまたはハロ(C₁~C₆)アルキルである、態様22の方法。

【0245】

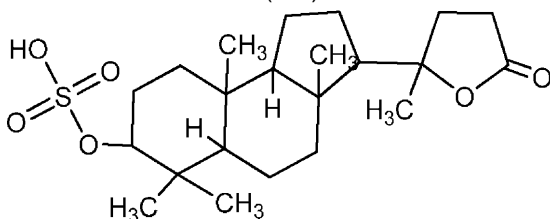
態様24.

R₄、R₅、R₆およびR₇が全てメチルである、態様23の方法。

【0246】

態様25.

化合物が構造式(IV):



またはその塩により表される、態様1~17のいずれかの方法。

【0247】

態様26.

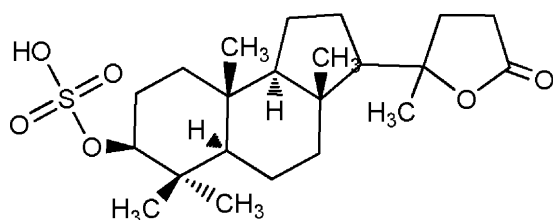
化合物が以下:

10

20

30

40



またはその塩である、態様1～17のいずれかの方法。

【0248】

態様27.

化合物が少なくとも60%光学的に純粋である、態様26の方法。

10

【0249】

態様28.

化合物が少なくとも70%光学的に純粋である、態様26の方法。

【0250】

態様29.

化合物が少なくとも80%光学的に純粋である、態様26の方法。

【0251】

態様30.

化合物が少なくとも90%光学的に純粋である、態様26の方法。

20

【0252】

態様31.

化合物が少なくとも95%光学的に純粋である、態様26の方法。

【0253】

態様32.

化合物が少なくとも99%光学的に純粋である、態様26の方法。

【0254】

態様33.

化合物が不純物を実質的に含まない、態様1～32のいずれかの方法。

【0255】

態様34.

化合物が少なくとも60%純粋である、態様33の方法。

30

【0256】

態様35.

化合物が少なくとも70%純粋である、態様33の方法。

【0257】

態様36.

化合物が少なくとも80%純粋である、態様33の方法。

【0258】

態様37.

化合物が少なくとも90%純粋である、態様33の方法。

40

【0259】

態様38.

化合物が少なくとも95%純粋である、態様33の方法。

【0260】

態様39.

化合物が少なくとも99%純粋である、態様33の方法。

【0261】

態様40.

式(1):

ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり;

R^bがHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり;

R^cおよびR^dが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり; ならびに

R^e、R^f、R^gおよびR^hが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり;

式中、上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、化合物またはその塩; ならびに

対象由来の生体サンプルにおいて検出された該化合物のレベルに基づき対象におけるインスリン抵抗性、代謝障害、糖尿病および前糖尿病からなる群より選択される疾患または障害を診断およびモニタリングするための使用説明書を含むキット。

【0262】

態様41.

疾患または障害に関連する1つまたは複数のさらなるバイオマーカーを含む、態様40のキット。

【0263】

態様42.

1つまたは複数のさらなるバイオマーカーが、2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)、リノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)、オレイン酸塩、4-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、パントテン酸塩(ビタミンB5)、 α -ヒドロキシ酪酸塩(BHBA)およびセリンからなる群より選択される、態様41のキット。

【0264】

態様43.

キットがさらなるバイオマーカーとして2-ヒドロキシ酪酸塩(AHB)およびリノレオイルリゾホスファチジルコリン(LGPC)をさらに含む、態様42の方法。

【0265】

態様44.

3-メチル-2-オキソ-酪酸、 α -ケトグルタン酸塩、クレアチン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、ロイシン、オレオイルリゾホスファチジルコリン、フェニルアラニン、トリゴネリン、チロシン、パリン、ヒドロ桂皮酸、キサンチン、マンノース、3-メチル-2-オキソ吉草酸塩、グリセロールホスホリルコリン、アドレネート、3-メチル-2-オキソ-吉草酸塩、2-メチルコハク酸塩、1-オクタデカノール、2-アミノアジピン酸塩、3-ヒドロキシイソ酪酸塩、 α -トコフェロール、アルギニン、ベタイン、デカノイルカルニチン、ドコサテトラエン酸、グルタミン酸、リノール酸、リノレン酸、マルガリン酸、N-アセチルグリシン、オクタノイルカルニチン、パルミチン酸塩、パルミトレイン酸、パルミトリルリゾホスファチジルコリン、ステアリン酸塩、トレオニンおよびトリプトファンからなる群より選択される1つまたは複数のさらなるバイオマーカーをさらに含む、態様41~43のいずれかのキット。

【0266】

態様45.

式(1):

10

20

30

40

50

ヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルであり;

R^bがHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり;

R^cおよびR^dが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり; ならびに

R^e、R^f、R^gおよびR^hが各々独立してHもしくは(C₁~C₆)アルキルであり;

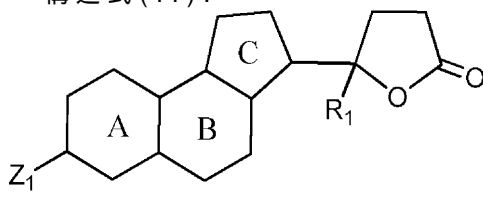
式中で上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、化合物またはその塩。

10

【0267】

態様46.

構造式(II):



(II)

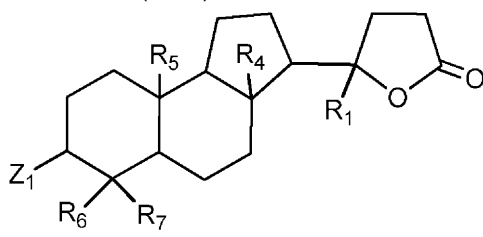
または薬学的に許容されるその塩により表され、式中、Z₁が-OR^a、-OSO₃H、-OPO(OH)₂、-OC(=O)R^bまたは-OC(=O)NR^cR^dである、態様45の化合物。

20

【0268】

態様47.

構造式(III):



(III)

または薬学的に許容されるその塩により表され、式中:

R₄、R₅、R₆およびR₇が各々独立して、-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニルからなる群より選択され;

30

40

式中、上記の(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₈)シクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアル

50

キル(C₂~C₆)アルケニル、(C₃~C₉)ヘテロシクロアルキル(C₂~C₆)アルキニル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₂~C₆)アルケニル、アリール(C₂~C₆)アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂~C₆)アルケニルおよびヘテロアリール(C₂~C₆)アルキニル基の各々が、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよびヒドロキシル(C₁~C₆)アルキルからなる群より独立して選択される1~5個の置換基で置換されてもよい、態様46の化合物。

【0269】

態様48.

10

R₁が(C₁~C₆)アルキルである、態様45~47のいずれかの化合物。

【0270】

態様49.

R₁がメチルである、態様48の化合物。

【0271】

態様50.

R₄、R₅、R₆およびR₇が各々独立して-H、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR^e、-SR^e、-NR^fR^g、-C(=O)OR^e、-OC(=O)R^e、-C(=O)R^e、-C(=O)NR^fR^g、-OC(=O)NR^fR^g、-NR^hC(=O)R^e、-NR^hC(=O)OR^e、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₆)アルキルである、態様47~49のいずれかの化合物。

20

【0272】

態様51.

R₄、R₅、R₆およびR₇が各々独立して(C₁~C₆)アルキルまたはハロ(C₁~C₆)アルキルである、態様50の化合物。

【0273】

態様52.

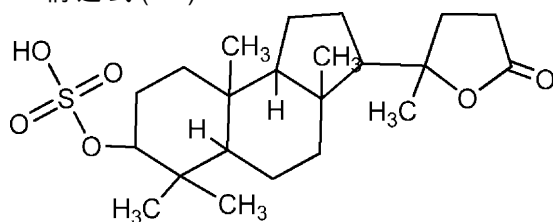
R₄、R₅、R₆およびR₇が全てメチルである、態様51の化合物。

【0274】

態様53.

構造式(IV):

30



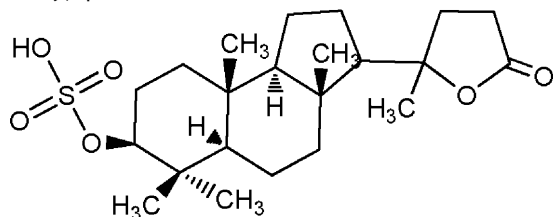
または薬学的に許容されるその塩により表される、態様45の化合物。

【0275】

態様54.

以下:

40



または薬学的に許容されるその塩である、態様45の化合物。

【0276】

態様55.

少なくとも60%光学的に純粋である、態様54の化合物。

50

【0277】

態様56.

少なくとも70%光学的に純粋である、態様54の化合物。

【0278】

態様57.

少なくとも80%光学的に純粋である、態様54の化合物。

【0279】

態様58.

少なくとも90%光学的に純粋である、態様54の化合物。

【0280】

態様59.

少なくとも95%光学的に純粋である、態様54の化合物。

【0281】

態様60.

少なくとも99%光学的に純粋である、態様54の化合物。

【0282】

態様61.

不純物を実質的に含まない、態様45～60のいずれかの化合物。

【0283】

態様62.

少なくとも60%純粋である、態様61の化合物。

【0284】

態様63.

少なくとも70%純粋である、態様61の化合物。

【0285】

態様64.

少なくとも80%純粋である、態様61の化合物。

【0286】

態様65.

少なくとも90%純粋である、態様61の化合物。

【0287】

態様66.

少なくとも95%純粋である、態様61の化合物。

【0288】

態様67.

少なくとも99%純粋である、態様61の化合物。

【0289】

態様68.

薬学的に許容される担体または希釈剤および態様45～67のいずれかの化合物または薬学的に許容されるその塩を含む薬学的組成物。

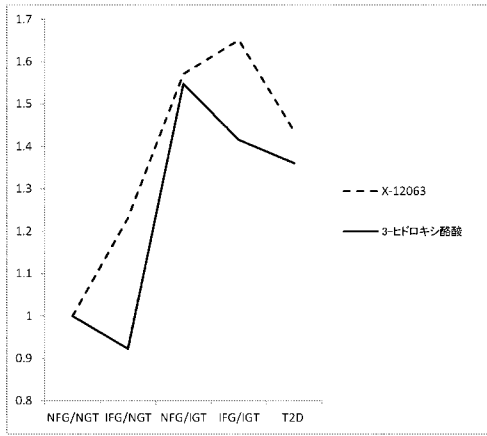
10

20

30

40

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/016536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/50 A61K31/685 G01N33/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WALTER E. GALL ET AL: "[alpha]-Hydroxybutyrate Is an Early Biomarker of Insulin Resistance and Glucose Intolerance in a Nondiabetic Population", PLOS ONE, vol. 5, no. 5, 28 May 2010 (2010-05-28), page e10883, XP055107195, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0010883 the whole document figure 2; table 2 ----- -/--	1-89
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
24 May 2016	06/06/2016	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cervigni, S	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/016536

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. COBB ET AL: "A Novel Test for IGT Utilizing Metabolite Markers of Glucose Tolerance", JOURNAL OF DIABETES SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol. 9, no. 1, 26 September 2014 (2014-09-26), pages 69-76, XP055274815, US ISSN: 1932-2968, DOI: 10.1177/1932296814553622 the whole document figure 1; tables 1,3-4 -----	1-89
X	EVA ALBRECHT ET AL: "Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans", METABOLOMICS, vol. 10, no. 1, 1 February 2014 (2014-02-01), pages 141-151, XP055274818, US ISSN: 1573-3882, DOI: 10.1007/s11306-013-0565-2 the whole document figure 1; table 1 -----	1-89
X	WO 2013/006278 A2 (METABOLON INC [US]; HELMHOLTZ ZENTRUM MUENCHEN [DE]; MILBURN MICHAEL []) 10 January 2013 (2013-01-10) the whole document -----	1-89
X	WO 2013/039898 A1 (METABOLON INC [US]; GALL WALTER [US]; LAWTON KAY A [US]) 21 March 2013 (2013-03-21) the whole document -----	1-89
A	MARIYA D. KOLESNIKOVA ET AL: "Stereochemistry of Water Addition in Triterpene Synthesis: The Structure of Arabidiol", ORGANIC LETTERS, vol. 9, no. 11, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 2183-2186, XP055274816, US ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/o1070709b the whole document -----	1-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/016536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013006278 A2	10-01-2013	EP 2726636 A2	07-05-2014
		US 2014212872 A1	31-07-2014
		WO 2013006278 A2	10-01-2013

WO 2013039898 A1	21-03-2013	EP 2756095 A1	23-07-2014
		JP 2014532168 A	04-12-2014
		US 2015065460 A1	05-03-2015
		WO 2013039898 A1	21-03-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	G 0 1 N 27/62	X 4 H 0 4 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
C 0 7 D 307/33 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 0 7 D 307/32	C S P G
C 0 7 K 16/44 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
	C 0 7 K 16/44	
	C 1 2 P 21/08	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ミラー ルーク

アメリカ合衆国 2 7 5 0 3 ノースカロライナ州 パハマ フィニッシュ ライン ロード 2
2

(72)発明者 アダム クラウス ピーター

アメリカ合衆国 2 7 5 1 9 ノースカロライナ州 ケーリー グレーストーン クレスト ウェ
イ 8 0 7

(72)発明者 ミルバーン マイケル ブイ .

アメリカ合衆国 2 7 5 1 9 ノースカロライナ州 ケーリー ホロウリッジ コート 5 0 8

(72)発明者 コブ ジェフリー イー .

アメリカ合衆国 2 7 5 1 6 ノースカロライナ州 チャペル ヒル タリホー トレイル 1 0
1 5

(72)発明者 エバンス アン エム .

アメリカ合衆国 2 7 5 1 9 ノースカロライナ州 ケーリー キャメロン ポンド ドライブ
2 8 0 1

(72)発明者 チャン キボ

アメリカ合衆国 27519 ノースカロライナ州 ケーリー アイビーショー ロード 607
Fターム(参考) 2G041 CA01 EA04 FA10 GA09 HA01 KA01 LA08
4B063 QA19 QQ02 QS14 QS16 QS17 QS33 QX02
4B064 AG27 CA19 CC24 DA13
4C037 EA07
4C084 AA17 MA52 NA20 ZA70 ZC21 ZC35
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA50 FA74

专利名称(译)	诊断方法，治疗剂及其用途		
公开(公告)号	JP2018507404A	公开(公告)日	2018-03-15
申请号	JP2017541232	申请日	2016-02-04
申请(专利权)人(译)	Metaborun股份有限公司Retiddo		
[标]发明人	ミラールーク アダムクラウドスピーター ミルバーンマイケルブイ コブジェフリーイー エバンスアンエム チャンキボ		
发明人	ミラー ルーク アダム クラウド ピーター ミルバーン マイケル ブイ. コブ ジェフリー イー. エバンス アン エム. チャン キボ		
IPC分类号	G01N33/53 G01N30/72 G01N30/96 G01N27/62 A61P3/10 A61P3/00 A61K45/00 C07D307/33 A61P3/04 C12Q1/02 C07K16/44 C12P21/08		
CPC分类号	A61K45/00 C07D307/20 C07K16/44 C07K2317/56 C07K2319/00 C12N15/80 G01N33/507 G01N33/6893 A61K31/137 A61K31/155 A61K31/341 A61K31/4439 A61K31/485 A61K31/7048 A61P3/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P5/50 C07D307/33 G01N33/50 G01N33/5008 G01N2800/042 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.S G01N30/72.C G01N30/96.B G01N33/53.H G01N27/62.V G01N27/62.X A61P3/10 A61P3/00 A61K45/00 C07D307/32.CSP.G A61P3/04 C12Q1/02 C07K16/44 C12P21/08		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/EA04 2G041/FA10 2G041/GA09 2G041/HA01 2G041/KA01 2G041/LA08 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QS14 4B063/QS16 4B063/QS17 4B063/QS33 4B063/QX02 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA13 4C037/EA07 4C084/AA17 4C084/MA52 4C084/NA20 4C084/ZA70 4C084/ZC21 4C084/ZC35 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/113113 2015-02-06 US		
其他公开文献	JP6639512B2 JP2018507404A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种在受试者中诊断选自胰岛素抵抗，代谢紊乱，糖尿病和糖尿病前期的疾病或病症的方法。该方法包括确定结构式(VI)的化合物或其盐的水平步骤。还描述了组合物及其制备方法。

