

# CAVELIER

ABOGADOS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com  
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDI  
CARRE  
BOGOT

Radicacion : 0005961 0000001 Folios: 269  
Fecha (AMD): 2000-11-23 16:53:00  
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRADO/ 329 COMPLEMEN  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

(57) (I) 347-3611  
(57) (I) 310-4995

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E. S. D.

Referencia : Expediente No. 00.065.981  
Solicitante : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.  
Asunto : Solicitud de patente para: "COMPOSICIÓN  
FARMACEUTICA"  
Fecha de solicitud : 1 de septiembre de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito las copias certificadas de las solicitudes de patente Japonesas No. 250.443/1999 y No. 056.021/2000 del 3 de septiembre de 1999 y 28 de febrero de 2000 respectivamente, junto con las respectivas traducciones de sus carátulas, descripciones y reivindicaciones de las cuales se reclaman prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 23 NOV. 2000  
Señora Jefe,

  
EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

COLO 01763-801-006-0  
JJC-ID-51

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月 3日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第250443号

出願人

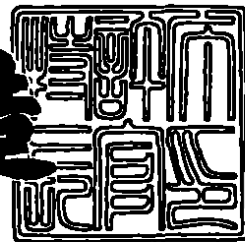
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

2000年 7月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3058045

209  
200

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99153

【提出日】 平成11年 9月 3日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明の名称】 医薬

【請求項の数】 10

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市安岡寺町5丁目47番22号

【氏名】 須藤 勝一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市鉢塚1丁目2番22号 池田サニーフラット203号

【氏名】 和田 康彦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号

【氏名】 杉山 泰雄

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【ブルーフの要否】 要

24  
202

【書類名】明細書

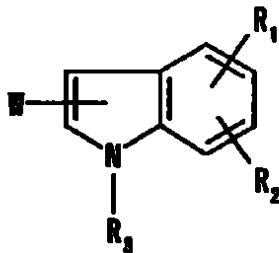
【発明の名称】医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 インスリン抵抗性改善薬と、

1) 式 [I]

【化 1】



〔式中、 $R_1$ はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の (a) ~ (d) から選ばれる基を意味するか、 $R_2$ とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a) 式： $-Xa-Ra$  で表される基

(ここにおいて、 $Xa$ はO、SまたはNH、 $Ra$ は水素原子または低級アルキル基である。但し $Xa$ がSのとき、 $Ra$ は低級アルキル基である)

(b) 式： $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$  で表される基

(ここにおいて、 $Rb$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $Rbb$ は低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $p$ は0~3の整数、 $q$ は0または1である)

(c) 式： $-O(CH_2)_r-Rc$  で表される基

(ここにおいて、 $Rc$ は低級アルカノイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または

式： $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

(ここにおいて、 $R_A$ は水素原子または低級アルキル基である) で表される基、 $r$ は1ないし4の整数である)

(d) 式:  $-Y a-(CH_2)_s-R d$  で表される基

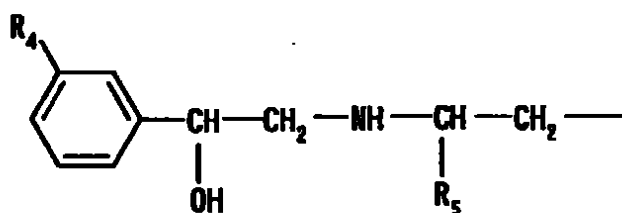
(ここにおいて、Y a は NH または S、R d はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、s は 1~4 の整数である)

R<sub>2</sub> は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記 (b) もしくは (c) と同じ基を意味するか、あるいは R<sub>1</sub> とともに前記メチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub> は水素原子または低級アルキル基を意味し、

W は式 [I] のインドール環の 2 位または 3 位に結合している下記式:

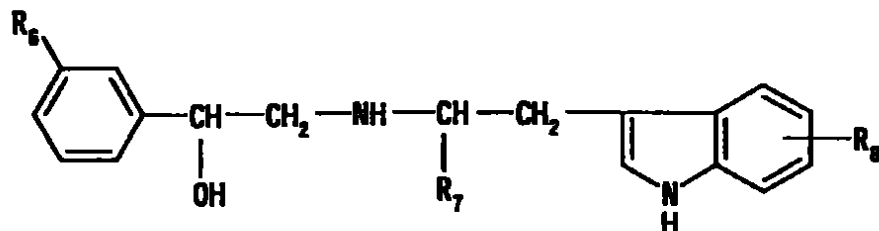
【化 2】



(ここにおいて、R<sub>4</sub> はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基、R<sub>5</sub> は低級アルキル基である) で表される基を意味する] で表される化合物またはその塩;

2) 式 [II]

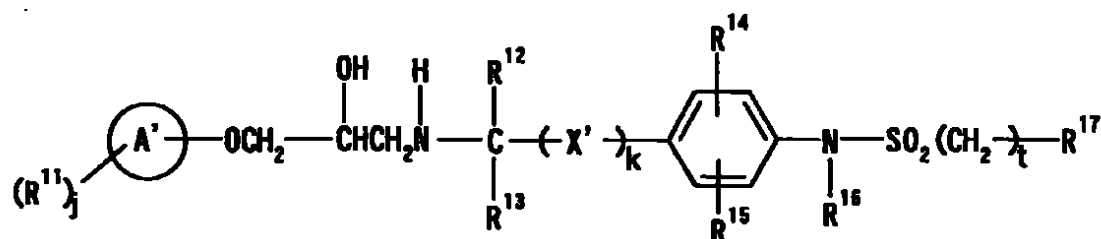
【化 3】



[式中、R<sub>6</sub> はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、R<sub>7</sub> は水素原子、低級アルキル基またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、R<sub>8</sub> は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル基、ニトロ基またはシアノ基を意味する] で表される化合物またはその塩; および

3) 式 [III]

## 【化 4】



〔式中、j は 0 ～ 7 の整数を；

k は 0 または 1 を；

t は 0 ～ 3 の整数を；

A' 環はベンゼン環；ナフタレン環；O、S および N から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環；C<sub>3-8</sub>シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環と縮合したベンゼン環；または O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環と縮合した O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環を；

R<sup>11</sup> はヒドロキシ、オキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>、SR<sup>18</sup>、ハロゲノ低級アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、フェニル、SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、COR<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>；またはヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>、SR<sup>18</sup>、ハロゲノ低級アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、フェニル、NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、COR<sup>19</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>または NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>で置換された C<sub>1-6</sub>アルキルを；

または R<sup>11</sup> は O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環基を；

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、またはヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたはハロゲンで置換された C<sub>1-6</sub>アルキルを；

X' は -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH- または -CH<sub>2</sub>O- を；

R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、NHR<sup>18</sup>、OR<sup>18</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> または NHSO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> を；

R<sup>16</sup> は水素原子または C<sub>1-6</sub>アルキルを；

$R^{17}$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $-B'-(R^{11})_j$  ( $R^{11}$ および $j$ は前記と同意義)を；

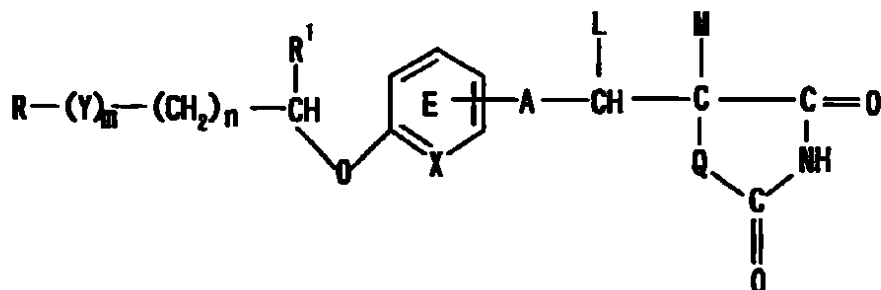
$B'$ 環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環； $C_{3-8}$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

$R^{18}$ は水素原子； $C_{1-10}$ アルキル； $C_{3-8}$ シクロアルキル；ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル；またはヒドロキシ、ハロゲン、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、またはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換された $C_{1-10}$ アルキルを；

$R^{19}$ は $R^{18}$ 、 $NHR^{18}$ または $NR^{18}$  ( $R^{18}$ は前記と同意義)を示す]で表される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種とを組み合わせる医薬。

【請求項2】インスリン抵抗性改善薬が式【IV】

【化5】



〔式中、 $R$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基； $Y$ は $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$  (ただし $R^3$ は置換されていてもよいアルキル基を示す。)で示される基； $m$ は0または1； $n$ は0、1または2； $X$ は $CH$ または $N$ ； $A$ は結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基； $Q$ は酸素原子または硫黄原子； $R^1$ は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。

環 $E$ はさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基は $R^1$ と結合して環を形成していてもよい。 $L$ および $M$ はそれぞれ水素原子を示すかあるいは互い

に結合して結合手を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の医薬。

【請求項3】式〔IV〕で表される化合物またはその塩がピオグリタゾンまたはその塩である請求項2記載の医薬。

【請求項4】式〔IV〕で表される化合物がトログリタゾンである請求項2記載の医薬。

【請求項5】式〔IV〕で表される化合物またはその塩がロシグリタゾンまたはその塩である請求項2記載の医薬。

【請求項6】ピオグリタゾンまたはその塩酸塩と2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる請求項1記載の医薬。

【請求項7】トログリタゾンと2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる請求項1記載の医薬。

【請求項8】ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩と2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる請求項1記載の医薬。

【請求項9】糖尿病の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項10】糖尿病がインスリン非依存型糖尿病である請求項9記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、インスリン抵抗性改善薬（インスリン感受性増強剤）を含有し、糖尿病の予防・治療剤として有用な医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬を記載した公知文献としては、例えば以下のよ

216  
201

うなものである。

1) WO 98/32753 には、チアゾール置換ベンゼンスルホンアミドが  $\beta$  3 アドレナージック受容体アゴニストであると記載されている。

2) ダイアビーツ・フロンティア (Diabetes Frontier)、8 巻、499 頁、(1997 年) には、肥満ラットに CL316243 ( $\beta$  3 アドレナージック受容体アゴニスト) および トログリタゾン を投与した場合、「CL316243 は トログリタゾン による褐色脂肪組織重量の増加を完全に阻止した」と記載されている。

3) 特開平 5-148196 には、4-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)エトキシ]フェニル酢酸およびその生前駆体が  $\beta$  3-アドレナリン性受容体アゴニストであると記載されている。

4) WO 96/16938 には、強い  $\beta$  3 アドレナリン受容体刺激作用を有する新規なインドール誘導体が記載されている。

#### 【0003】

##### 【発明が解決しようとする課題】

糖尿病の治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有する医薬の開発が切望されている。

#### 【0004】

##### 【課題を解決するための手段】

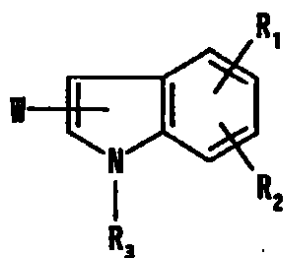
本発明者らは、インスリン抵抗性改善薬の他剤との併用について種々検討した結果、新しい併用によって、予想外に優れた効果が得られることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) インスリン抵抗性改善薬と、

1) 式 [I]

## 【化 6】



〔式中、 $R_1$ はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の（a）～（d）から選ばれる基を意味するか、 $R_2$ とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

（a）式： $-Xa-Ra$ で表される基

（ここにおいて、 $Xa$ はO、SまたはNH、 $Ra$ は水素原子または低級アルキル基である。但し $Xa$ がSのとき、 $Ra$ は低級アルキル基である）

（b）式： $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$ で表される基

（ここにおいて、 $Rb$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $Rbb$ は低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $p$ は0～3の整数、 $q$ は0または1である）

（c）式： $-O(CH_2)_r-Rc$ で表される基

（ここにおいて、 $Rc$ は低級アルカノイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または

式： $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

（ここにおいて、 $R_A$ は水素原子または低級アルキル基である）で表される基、 $r$ は1ないし4の整数である）

（d）式： $-Ya-(CH_2)_s-Rd$ で表される基

（ここにおいて、 $Ya$ はNHまたはS、 $Rd$ はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、 $s$ は1～4の整数である）

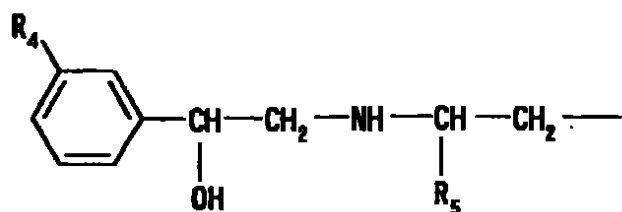
$R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記（b）もしくは（c）

)と同じ基を意味するか、あるいは $R_1$ とともに前記メチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

$R_3$ は水素原子または低級アルキル基を意味し、

Wは式 [I] のインドール環の 2 位または 3 位に結合している下記式：

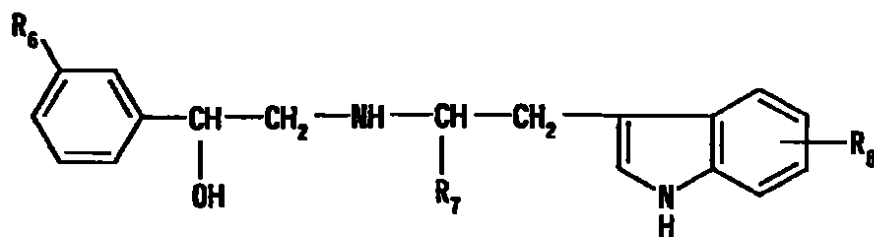
【化 7】



(ここにおいて、 $R_4$ はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基、 $R_5$ は低級アルキル基である)で表される基を意味する]で表される化合物またはその塩；

2) 式 [II]

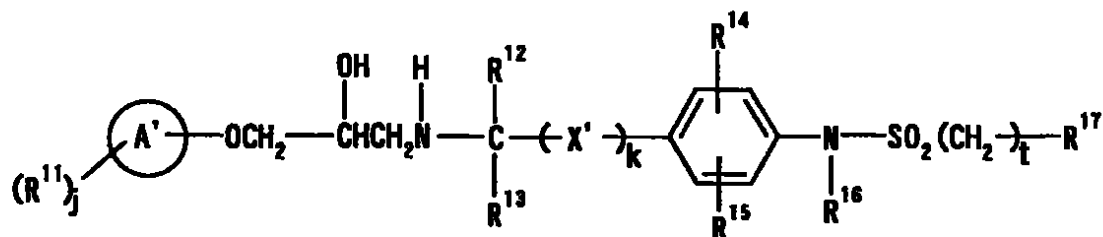
【化 8】



[式中、 $R_6$ はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、 $R_7$ は水素原子、低級アルキル基またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、 $R_8$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル基、ニトロ基またはシアノ基を意味する]で表される化合物またはその塩；および

3) 式 [III]

【化 9】



[式中、j は 0 ～ 7 の整数を；

kは0または1を；

tは0～3の整数を；

A'環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環；C<sub>3-8</sub>シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

R<sup>11</sup>はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>、SR<sup>18</sup>、ハロゲノ低級アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、フェニル、SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、COR<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>；またはヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>、SR<sup>18</sup>、ハロゲノ低級アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、フェニル、NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>、COR<sup>19</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>、NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>またはNR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを；

またはR<sup>11</sup>はO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基を；

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、またはヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたはハロゲンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを；

X'は-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-または-CH<sub>2</sub>O-を；

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン、NHR<sup>18</sup>、OR<sup>18</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>を；

R<sup>16</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキルを；

R<sup>17</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルまたは-B'-(R<sup>11</sup>)<sub>j</sub> (R<sup>11</sup>およびjは前記と同意義)を；

B'環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環；C<sub>3-8</sub>シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ない

220  
211

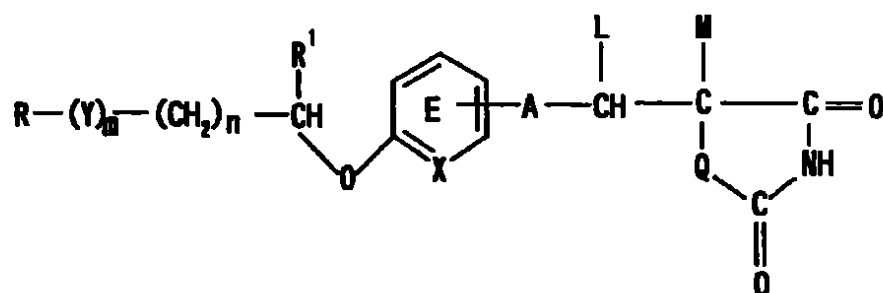
し 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環と縮合した O、S および N から選  
ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環を；

$R^{18}$  は水素原子； $C_{1-10}$  アルキル； $C_{3-8}$  シクロアルキル；ハロゲン、 $C_{1-6}$  アル  
キルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいフェニル；またはヒドロキ  
シ、ハロゲン、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  
、 $C_{1-6}$  アルコキシ、またはハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで  
置換されていてもよいフェニルで置換された  $C_{1-10}$  アルキルを；

$R^{19}$  は  $R^{18}$ 、 $NHR^{18}$  または  $NR^{18}$  ( $R^{18}$  は前記と同意義) を示す] で表される  
化合物またはその塩から選ばれる少なくとも 1 種とを組み合わせる医薬；

(2) インスリン抵抗性改善薬が式 [IV]

【化 1 0】



〔式中、R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Y は -  
CO-、-CH(OH)- または -NR<sup>3</sup>- (ただし R<sup>3</sup> は置換されていてもよい  
アルキル基を示す。) で示される基；m は 0 または 1；n は 0、1 または 2；X  
は CH または N；A は結合手または炭素数 1～7 の 2 価の脂肪族炭化水素基；Q  
は酸素原子または硫黄原子；R<sup>1</sup> は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。  
環 E はさらに 1～4 個の置換基を有していてもよく、該置換基は R<sup>1</sup> と結合して  
環を形成していてもよい。L および M はそれぞれ水素原子を示すかあるいは互い  
に結合して結合手を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩であ  
る前記 (1) 記載の医薬；

(3) 式 [IV] で表される化合物またはその塩がピオグリタゾンまたはその塩で  
ある前記 (2) 記載の医薬；

(4) 式 [IV] で表される化合物がトログリタゾンである前記 (2) 記載の医薬  
；

(5) 式 [IV] で表される化合物またはその塩がロシグリタゾンまたはその塩である前記 (2) 記載の医薬;

(6) ピオグリタゾンまたはその塩酸塩と 2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる前記 (1) 記載の医薬;

(7) トログリタゾンと 2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる前記 (1) 記載の医薬;

(8) ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩と 2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる前記 (1) 記載の医薬;

(9) 糖尿病の予防・治療剤である前記 (1) 記載の医薬;

(10) 糖尿病がインスリン非依存型糖尿病である前記 (9) 記載の医薬などに関する。

#### 【0005】

本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であって、その具体例としては、例えばチアゾリジンジオンまたはオキサゾリジンジオン骨格を有する化合物、好ましくは前記した式 [IV] で表される化合物またはその塩が挙げられる。

#### 【0006】

式 [IV] 中、R で示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは 1~14 である。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数 1~8 の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネ

オペンチル、t.ーペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、オクチルなど炭素数 1～8 の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基等）；例えばビニル、1ープロペニル、2ープロペニル、1ーブテニル、2ーブテニル、3ーブテニル、2ーメチルー1ープロペニル、1ーペンテニル、2ーペンテニル、3ーペンテニル、4ーペンテニル、3ーメチルー2ーブテニル、1ーヘキセニル、3ーヘキセニル、2,4ーヘキサジエニル、5ーヘキセニル、1ーヘブテニル、1ーオクテニル、エチニル、1ープロピニル、2ープロピニル、1ーブチニル、2ーブチニル、3ーブチニル、1ーペンチニル、2ーペンチニル、3ーペンチニル、4ーペンチニル、1ーヘキシニル、3ーヘキシニル、2,4ーヘキサジイニル、5ーヘキシニル、1ーヘブチニル、1ーオクチニルなど炭素数 2～8 の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基等）が挙げられる。

脂環族炭化水素基としては、炭素数 3～7 の脂環族炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、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、シクロヘブチルなど炭素数 3～7 の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基等）および 1ーシクロペンテニル、2ーシクロペンテニル、3ーシクロペンテニル、1ーシクロヘキセニル、2ーシクロヘキセニル、3ーシクロヘキセニル、1ーシクロヘブテニル、2ーシクロヘブテニル、3ーシクロヘブテニル、2,4ーシクロヘブタジエニルなど炭素数 5～7 の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

#### 【0007】

脂環族ー脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキルーアルキル基、シクロアルケニルーアルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数 4～9 の脂環族ー脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環族ー脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2ーシクロペンテニルメチル、3ーシクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2ーシクロヘキセニルメチル、3ーシクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエ

チル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数 7～13 の芳香脂肪族炭化水素基（例、アラルキル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数 7～9 のフェニルアルキル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなど炭素数 11～13 のナフチルアルキルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、炭素数 6～14 の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル（ $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル）などが挙げられる。

#### 【0008】

式 [IV] 中、R で示される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5～7 員の複素環基または縮合環基が挙げられる。縮合環としては、例えばこのような 5～7 員の複素環と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環との縮合環が挙げられる。

複素環基の具体例としては、例えば 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ [2,3-b] ピラジン-2-イル、1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-2

－イル、1H-イミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピラジン-2-イル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル等が挙げられる。該複素環基は、好ましくはピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

## 【0009】

式〔IV〕中、Rで示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な任意の位置に1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。

## 【0010】

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエ

チニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0011】

脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

アリール基の好適な例としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられる。

【0012】

芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,

3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

## 【0013】

非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジノ、ピベリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基において、置換されたアミノ基としては、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えばC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、芳香族基、複素環基またはC<sub>1-10</sub>アシル基を、1個または2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルア

ミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。

#### 【0014】

置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば炭素数1～13のアシル基、例えば炭素数1～10のアルカノイル基、炭素数3～10のアルケノイル基、炭素数4～10のシクロアルカノイル基、炭素数4～10のシクロアルケノイル基、炭素数6～12の芳香族カルボニル基等が挙げられる。

炭素数1～10のアルカノイル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。

炭素数3～10のアルケノイル基の好適な例としては、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。

炭素数4～10のシクロアルカノイル基の好適な例としては、例えばシクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。

炭素数4～10のシクロアルケノイル基の好適な例としては、例えば2-シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。

炭素数6～12の芳香族カルボニル基の好適な例としては、例えばベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。

置換されたアシル基における置換基としては、例えば炭素数1～3のアルキル基、例えば炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。

#### 【0015】

置換されていてもよいヒドロキシル基において、置換されたヒドロキシル基としては、例えばアルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメ

トキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど) 等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど) 等が挙げられる。

アリアルオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリアルオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。該アリアルオキシ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、塩素、フッ素、臭素など) 等が挙げられる。置換されたアリアルオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ等が挙げられる。

#### 【0016】

置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基、アリアルチオ基などが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例え

ばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。

シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど) 等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど) 等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。該アリールチオ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、塩素、フッ素、臭素など) 等が挙げられる。置換されたアリールチオ基としては、例えば4-クロロフェニルチオ等が挙げられる。

【0017】

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2～5のアルコキシカル

ボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。

アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数 8~10 のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数 7~15 のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニル等が挙げられる。

R で示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭素数 1~10 のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数 6~14 のアリール基であり、さらに好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルである。

#### 【0018】

式 [IV] 中、R で示される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それらが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基または非芳香族複素環基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を 1 個以上、好ましくは 1~3 個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数 1~6 のアルキル基、炭素数 2~6 のアルケニル基、炭素数 2~6 のアルキニル基、炭素数 3~7 のシクロアルキル基、炭素数 6~14 のアリール基、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペラジノなど）、炭素数 7~9 のアラルキル基、アミノ基、N-モノ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、炭素数 2~8 のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど）、アミジノ基、炭素数 2~8 のアシル基（例、炭素数 2~8 のアルカノイル基など）、カルバモイル基、N-モノ- $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_{1-4}$  アルキルスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数 2~8 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 2~5 のアルケニルオキシ基、炭素数 3~7 のシクロアル

キルオキシ基、炭素数 7~9 のアラルキルオキシ基、炭素数 6~14 のアリーロキシ基、メルカプト基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 7~9 のアラルキルチオ基、炭素数 6~14 のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などが挙げられる。

式 [IV] 中、R は、好ましくは置換されていてもよい複素環基である。R は、さらに好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

#### 【0019】

式 [IV] 中、Y は、 $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$  または  $-NR^3-$  (ただし  $R^3$  は置換されていてもよいアルキル基を示す。) を示すが、 $-CH(OH)-$  または  $-NR^3-$  が好ましい。ここにおいて、 $R^3$  で示される置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数 1~4 のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられる。また、置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数 1~4 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど)、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数 1~4 のアシル基 (例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなど) などが挙げられる。

m は、0 または 1 を示すが、好ましくは 0 である。

n は、0、1 または 2 を示すが、好ましくは 0 または 1 である。

X は、CH または N を示すが、好ましくは CH である。

#### 【0020】

式 [IV] 中、A は、結合手または炭素数 1~7 の 2 価の脂肪族炭化水素基を示す。該脂肪族炭化水素基は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$  などの飽和のもの、例えば  $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-$

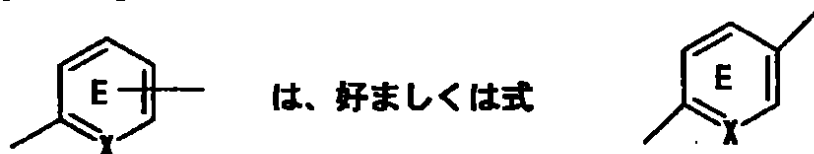
$C(C_2H_5)=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ などの不飽和のものが挙げられる。Aは、好ましくは結合手または炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基であり、該脂肪族炭化水素基は、さらに飽和であることが好ましい。Aは、さらに好ましくは結合手または $-(CH_2)_2-$ である。

$R^1$ で示されるアルキル基としては、前記した $R^3$ におけるアルキル基と同様のものが用いられる。 $R^1$ は、好ましくは水素原子である。

【0021】

式 [IV] 中、部分構造式

【化11】



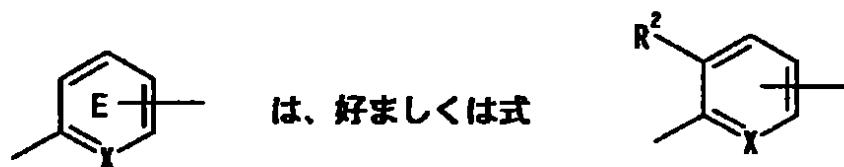
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕を示す。

また、環Eは、置換可能な任意の位置に、さらに1ないし4個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基および置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらは、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用いられる。

【0022】

環E、すなわち部分構造式

【化12】



〔式中、 $R^2$ は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されてい

233  
224

てもよいアミノ基を示す。)を示す。

$R^2$ で示されるアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、および置換されていてもよいアミノ基としては、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが挙げられる。 $R^2$ は、好ましくは水素原子、置換されていてもよいヒドロキシル基またはハロゲン原子である。 $R^2$ は、さらに好ましくは水素原子または置換されていてもよいヒドロキシル基であり、特に好ましくは水素原子または炭素数1~4のアルコキシ基である。

【0023】

式 [IV] 中、LおよびMは、水素原子あるいは互いに結合して結合手を示すが、好ましくは水素原子である。

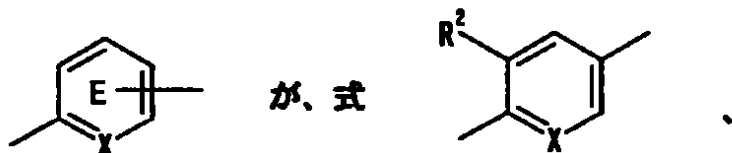
ここで、LとMが互いに結合して結合手を形成する化合物には、アゾリジンジオン環の5位の二重結合に関し、(E)体および(Z)体が存在する。

また、LおよびMがそれぞれ水素原子を示す化合物には、アゾリジンジオン環の5位の不斉炭素による(R) - 体および(S) - 体の光学異性体が存在し、該化合物は、これら(R) - 体および(S) - 体の光学活性体およびラセミ体を含む。

【0024】

式 [IV] で表される化合物の好ましい例としては、例えば、Rが $C_{1-3}$ アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがCH；Aが結合手または $-(CH_2)_2-$ ； $R^1$ が水素原子；環Eすなわち部分構造式

【化13】



かつ $R^2$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルコキシ基；LおよびMが水素原子である化合物が挙げられる。

## 【0025】

式 [IV] で表される化合物の好適な例としては、例えば

5-〔4-〔2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ〕ベンジル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ピオグリタゾン) ;

5-〔〔4-〔(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: トログリタゾン) ;

5-〔〔4-〔2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ロシグリタゾン) ;

5-〔3-〔4-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)フェニル〕プロピル〕-2,4-オキサゾリジンジオンなどが挙げられる。

## 【0026】

式 [IV] で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オル

ニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

## 【0027】

式 [IV] で表される化合物またはその塩は、好ましくはピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそれらの塩であり、さらに好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩であり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

## 【0028】

式 [IV] で表される化合物またはその塩は、例えば特開昭 55-22636 (EP-A 8203)、特開昭 60-208980 (EP-A 155845)、特開昭 61-286376 (EP-A 208420)、特開昭 61-85372 (EP-A 177353)、特開昭 61-267580 (EP-A 193256)、特開平 5-86057 (WO 92/18501)、特開平 7-82269 (EP-A 605228)、特開平 7-101945 (EP-A 612743)、EP-A-643050、EP-A-710659 等に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

## 【0029】

本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬としては、上記した以外に、さらに例えば

(士) -4- [4- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] ベンジル] イソオキサゾリジン-3, 5-ジオン (JTT-501) またはその塩;

5- [ [3,4-ジヒドロ-2- (フェニルメチル) -2H-1-ベンゾピラン-6-イル] メチル] -2,4-チアゾリジンジオン (一般名: エングリタゾン) またはその塩 (好ましくはナトリウム塩);

5- [ [4- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) -1-オキソプロピル] フェニル] メチル] -2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ダルグリタゾン/CP-86325) またはその塩 (好ましくはナトリウム塩)

;

228  
227

5-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル〕-2,4-オキサゾリジンジオン (CP-92768)

またはその塩;

5-(2-ナフタレニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン (AY-31637) またはその塩;

4-〔(2-ナフタレニル)メチル〕-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド (AY-30711) またはその塩;

5-〔〔6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン (MCC-555) またはその塩;

(土)-〔5-〔(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル〕-2-メトキシ-N-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル〕ベンズアミド (AHG-255) またはその塩;

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸 (LGD1069) またはその塩;

6-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロプロピル]ニコチン酸 (LG100268) またはその塩;

1,4-ビス〔4-〔(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル)メチル〕フェノキシ〕-2-ブテン (YM-440) またはその塩;

R-119702; デキスリボタム (dexlipotam); GI-262570; INS-1; AR-H-0329242; CLX-0901; FK-614; KR P-297; CRE-16336; NN-2344; BM-13-1258; S-15261; KB-R-7785; DN-108; DRF-2725; GW-2570; GW-2433; MXC-3255; L-746449; L-767827; L-783281なども挙げられる。

これらの化合物の塩としては、前記した式〔IV〕で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。

インスリン抵抗性改善薬は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、または(±)-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオンであり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

## 【0030】

式[I]で表される化合物またはその塩は、WO 96/16938に記載されたβ3アドレナリン受容体刺激作用を有する公知化合物、あるいはWO 96/16938に記載の方法に準じて製造される化合物である。式[I]中、「低級」なる用語を付した基は、その基が1ないし4の炭素原子を有することを意味する。

式[I]で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
2-[3-(7-メトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；  
2-[3-(7-エトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；  
2-[3-(7-メトキシカルボニルメトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；  
2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；およびこれらの光学異性体や塩などが挙げられる。なかでも、2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール（あるいは2-[3-[3-(2R)-2-[3-(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イル]オキシ]酢酸とも言う）（以下、化合物Aと略記する）が好ましい。

## 【0031】

式[II]で表される化合物またはその塩は、特開平6-345731に記載されたβ3アドレナリン受容体刺激作用を有する公知化合物、あるいは特開平6-

345731に記載の方法に準じて製造される化合物である。式 [II] 中、「低級アルキル基」および「ハロゲノ低級アルキル基」における「低級アルキル基」は、炭素数1ないし3のアルキル基を示す。

式 [II] で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
2-[(1R)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-  
(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール(以下、化合物Bと略記する)  
)およびその製薬学的に許容される酸付加塩などが挙げられる。

【0032】

式 [III] で表される化合物またはその塩は、米国特許5451677号に記載されており、 $\beta$ 3アドレナリン受容体アゴニスト活性を有する公知化合物である。

式 [III] で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)スルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ベンゼンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミドなどが挙げられる。

## 【0033】

本発明の医薬において、インスリン抵抗性改善薬と式 [I] で表される化合物またはその塩との組み合わせが好ましい。

本発明の医薬の好ましい具体例としては、例えば

- 1) ピオグリタゾンまたはその塩酸塩と化合物 A とを組み合わせるなる医薬；
- 2) トログリタゾンと化合物 A とを組み合わせるなる医薬；
- 3) ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩と化合物 A とを組み合わせるなる医薬などが挙げられる。

## 【0034】

本発明の医薬は、例えば糖尿病の予防・治療剤として用いられる。ここで、糖尿病の種類としては、例えばインスリン依存型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病などが挙げられ、本発明の医薬は、とりわけインスリン非依存型糖尿病に対して好適に用いられる。

さらに、本発明の医薬は、耐糖能異常 (Impaired Glucose Tolerance) の予防・治療薬として用いられる。ここで、耐糖能異常の定義については、WHO (世界保健機構) から、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g OGTT) における判定基準が提唱されている。この判定基準によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $140 \text{ mg/dl}$  未満であり、かつ、1 夜絶食後に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の 2 時間後血糖値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $140$  から  $199 \text{ mg/dl}$  を示す状態である。

なお、糖尿病とは、空腹時血糖値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $140 \text{ mg/dl}$  以上であり、かつ、1 夜絶食後に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の 2 時間後血糖値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $200 \text{ mg/dl}$  以上を示す状態である。

## 【0035】

糖尿病の判定基準については、1997 年に ADA (米国糖尿病学会) から、1998 年に WHO から、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値 (静脈血漿におけるグルコ

ース濃度)が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、1夜絶食後に $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $126\text{ mg/dl}$ 未満であり、かつ、1夜絶食後に $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $140\text{ mg/dl}$ 以上 $200\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $110\text{ mg/dl}$ 以上 $126\text{ mg/dl}$ 未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose)のうち、1夜絶食後に $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が $140\text{ mg/dl}$ 未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia)と呼ぶ。

本発明の医薬は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose)およびIFG (Impaired Fasting Glycemia)の予防・治療薬としても用いられる。さらに、本発明の医薬は、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose)またはIFG (Impaired Fasting Glycemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

#### 【0036】

さらに、本発明の医薬は、高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症など)、高インスリン血症、肥満、過食症、高血圧、心血管疾患(例、アテローム性動脈硬化症など)、多嚢胞性卵巣症候群、妊娠糖尿病、肺炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、高血圧性腎硬化症などの疾患、あるいはこれらの疾患のうちのいくつかを併せ持つ症候群(例、シンドロームX、内臓肥満症候群など)の予防・治療薬としても用いられる。

#### 【0037】

さらに、本発明の医薬は、糖尿病合併症(例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害、糖尿病性高浸透圧昏迷、感染症(呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症など)、糖尿病性骨減少症、糖尿病性壊疽

、口腔乾燥症、聴覚の低下、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害、末梢血行障害など）の予防・治療薬としても用いられる。

【0038】

さらに、本発明の医薬は、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢の予防・治療；消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善にも用いられる。

【0039】

本発明の医薬は、活性成分であるインスリン抵抗性改善薬と、式 [I] で表される化合物またはその塩、式 [II] で表される化合物またはその塩、および式 [III] で表される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種（以下、化合物 [I] ～ [III] と略記することがある）とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体と自体公知の手段〔製剤技術分野において慣用の手段、例えば日本薬局方（例えば第13改正）に記載の手段等〕にしたがって混合することによって製剤化されていてもよい。

本発明の医薬またはその各活性成分の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤等）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられる。

【0040】

以下に、経口剤および非経口剤の製造法について具体的に説明する。

経口剤は、活性成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など）、崩壊剤（例、炭酸カルシウム、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸など）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブ

ロビルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、メチルセルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイドシリカ、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形することにより製造される。また、経口剤には、活性成分の溶解促進を目的として、塩酸、リン酸、マロン酸、コハク酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の酸類または炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム等の塩基を添加してもよい。

## 【0041】

さらに、味のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法により、経口剤にコーティングを行ってもよい。コーティング剤としては、例えば腸溶性ポリマー（例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等）、胃溶性ポリマー（例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE等）、水溶性ポリマー（例、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース等）、水不溶性ポリマー（例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等）、ワックスなどが用いられる。コーティングを行う場合、上記コーティング剤とともに、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄等の遮光剤を用いてもよい。

## 【0042】

注射剤は、活性成分を分散剤（例、ツイーン(Tween)80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロビルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、果糖等）などと共に、水性溶剤（

例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油；プロピレングリコール、マクロゴール、トリカプリリン等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。

この際、所望により、溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子等）、緩衝化剤（例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、プロピレングリコール、塩酸リドカイン、ベンジルアルコール等）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等）等の添加物を用いてもよい。

#### 【0043】

外用剤は、活性成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、活性成分をそのまま、あるいは賦形剤（例、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、白糖など）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤（例、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルア

ルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸など）などを含んでいてもよい。

【0044】

坐剤は、活性成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物の製造の際に用いられる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸トリグリセライド〔例、ミグリオール類（ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ）など〕、植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0045】

本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時にインスリン抵抗性改善薬と化合物〔I〕～〔III〕とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1）インスリン抵抗性改善薬と化合物〔I〕～〔III〕とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2）インスリン抵抗性改善薬と化合物〔I〕～〔III〕とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3）インスリン抵抗性改善薬と化合物〔I〕～〔III〕とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4）インスリン抵抗性改善薬と化合物〔I〕～〔III〕とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5）インスリン抵抗性改善薬と化合物〔I〕～〔III〕とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、インスリン抵抗性改善薬、化合物〔I〕～〔III〕の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。なかでも、上記2）または3）が好ましい。

さらに具体的には、インスリン抵抗性改善薬および化合物〔I〕～〔III〕を別々に錠剤などの経口剤とし、該経口剤を同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。

## 【0046】

本発明の医薬は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、経口的または非経口的に安全に用いられる。

本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

インスリン抵抗性改善薬および化合物 [I] ~ [III] の投与量は、臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することもできる。

例えばインスリン抵抗性改善薬を成人糖尿病患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.01 ~ 1000 mg、好ましくは 0.1 ~ 500 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。

とりわけインスリン抵抗性改善薬として塩酸ピオグリタゾンを用いる場合、塩酸ピオグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常 7.5 ~ 60 mg、好ましくは 15 ~ 45 mg である。また、インスリン抵抗性改善薬としてトログリタゾンを用いる場合、トログリタゾンの1日あたりの投与量は、通常 100 ~ 1000 mg、好ましくは 200 ~ 600 mg である。インスリン抵抗性改善薬としてロシグリタゾン（またはそのマレイン酸塩）を用いる場合、ロシグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常 1 ~ 12 mg、好ましくは 2 ~ 8 mg である。

化合物 [I] ~ [III] を成人糖尿病患者（体重 50 kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常 0.1 ~ 500 mg、好ましくは 0.1 ~ 200 mg、好ましくは 0.1 ~ 50 mg であり、この量を 1日1ないし数回に分けて投与することができる。とりわけ化合物 A の1日あたりの投与量は、通常 0.1 ~ 10 mg、好ましくは 0.2 ~ 3 mg である。

## 【0047】

本発明の医薬において、インスリン抵抗性改善薬と化合物 [I] ~ [III] との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばインスリン抵抗性改善薬 1 重量部に対し、化合物 [I] ~ [III] を通常 0.005 ~

1重量部程度、好ましくは0.01~0.2重量部程度用いればよい。

【0048】

本発明の医薬は、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]の単独投与に比べて、増強された血糖低下作用を有する。

また、本発明の医薬は、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]の単独投与に比べて、増強された血中脂質低下作用または血中インスリン低下作用を有する。

さらに、本発明の医薬は、優れた糖尿病治療効果を有するので、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]の単独投与に比べて、薬剤の使用量を低減することができる。

さらに、本発明の医薬を糖尿病患者に投与した場合、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]の単独投与に比べて、該患者の体重に減少傾向がみられる。

【0049】

本発明の医薬において、「インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[II I]の糖尿病治療効果の増強」、「インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]の使用量の低減」、「インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]の副作用の軽減」などを目的として、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]~[III]に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「利尿剤」などが挙げられる。また、本発明の医薬を用いる際に、食事療法（栄養あるいはカロリー制限による治療法）あるいは運動療法を行ってもよい。

【0050】

前記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが挙げられる。インスリンとしては、インスリン作用を有する物質であればよく、その具体例としては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌

、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。

また、インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

#### 【0051】

本発明の医薬と、インスリンとを組み合わせる用いる場合、インスリンの使用量がインスリン単独投与時の使用量よりも低減されるため、インスリン多量投与の弊害である血管合併症および低血糖誘発の危険性が低い。

また、本発明の医薬は、優れた糖尿病治療効果を有するので、インスリン単独投与時と比べてインスリンの使用量を低減しても、満足な糖尿病の治療効果が得られる。

#### 【0052】

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えばナテグリニド (nateglinide, AY-4166)、(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル) プロピオン酸カルシウム 2水和物 (KAD-1229)、レバグリニド (repaglinide) などが挙げられる。

#### 【0053】

ビッグアナイド剤としては、例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート (Emiglitate) などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット (ergoset)、プラムリントイド (pramlintide)、レプチン、BAY-27-9955、T-1095などが挙げられる。

#### 【0054】

例えば「糖尿病治療薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～2500mg、好ましくは0.5～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

インスリンを、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与（通常は注射剤として投与）する場合、1日あたりの投与量は、通常10から100U（単位）、好ましくは10から80U（単位）であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

インスリン分泌促進薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～1000mg、好ましくは1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

ピグアナイド剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常10～2500mg、好ましくは100～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～400mg、好ましくは0.6～300mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0055】

前記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸；イミレスタット；ゼナレスタット；6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン

ー4,4'-イミダゾリジン]ー2-カルボキサミド (SNK-860) ; ソボルレス  
タット ; ソルビニル ; および1-[(3-ブロモ-2-ベンゾフラニル)スル  
フォニル]ー2,4-イミダゾリジンジオン (M-16209) ; CT-112 ; NZ-314 ; ARI-  
509などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジン (pimagedine) などが挙げ  
られる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられ  
る。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、  
塩酸チアブリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、  
メマンチン (memantine) 、ピマゲドリン (pimagedline ; ALT-711) などが挙げ  
られる。

#### 【0056】

例えば「糖尿病合併症治療薬」を、成人糖尿病患者 (体重50kg) に投与す  
る場合、1日あたりの投与量は、通常0.1~2000mgであり、この量を1日  
1ないし数回に分けて投与することができる。

アルドース還元酵素阻害薬を、成人糖尿病患者 (体重50kg) に投与する場  
合、1日あたりの投与量は、通常1~1000mgであり、この量を1日1ないし  
数回に分けて投与することができる。

グリケーション阻害薬を、成人糖尿病患者 (体重50kg) に投与する場合、  
1日あたりの投与量は、通常1~2000mgであり、この量を1日1ないし数回  
に分けて投与することができる。

プロテインキナーゼC阻害薬を、成人糖尿病患者 (体重50kg) に投与する  
場合、1日あたりの投与量は、通常0.1~100mgであり、この量を1日1な  
いし数回に分けて投与することができる。

#### 【0057】

前記「抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げら  
れる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばデクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。

【0058】

例えば「抗肥満薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

リパーゼ阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

食欲抑制薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0059】

前記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リジノプリル、イミダプリル、ペナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシレ

ート (CS-866)、E4177などが挙げられる。

【0060】

例えば「高血圧治療薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～500mg、好ましくは0.1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

カルシウム拮抗薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは1～200mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

カリウムチャンネル開口薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

アンジオテンシンII拮抗薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0061】

前記「高脂血症治療薬」としては、例えばHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチルなどが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなどが挙げられる。

## 【0062】

例えば「高脂血症治療薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～3000mg、好ましくは1～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～100mg、好ましくは0.5～50mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

フィブレート系化合物を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

## 【0063】

前記「利尿剤」としては、例えばキサンチン誘導体製剤、チアジド系製剤、抗アルドステロン製剤、炭酸脱水酵素阻害剤、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤などが挙げられる。

キサンチン誘導体製剤としては、例えばサリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなどが挙げられる。

チアジド系製剤としては、例えばエチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロロチアジドなどが挙げられる。

抗アルドステロン製剤としては、例えばスピロノラクトン、トリウムテレンなどが挙げられる。

炭酸脱水酵素阻害剤としては、例えばアセタゾラミドなどが挙げられる。

クロルベンゼンスルホンアミド系製剤としては、例えばクロルタリドン、メフルシド、インダバミドなどが挙げられる。

上記以外にも、「利尿剤」としては、例えばアソセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

## 【0064】

例えば「利尿剤」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日

あたりの投与量は、通常0.01mg~100g、好ましくは0.05mg~10gであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

キサンチン誘導体制剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1~100g、好ましくは0.5~10gであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

チアジド系製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01~2000mg、好ましくは0.05~500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

抗アルドステロン製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1~2000mg、好ましくは10~1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

炭酸脱水酵素阻害剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常10~5000mg、好ましくは50~2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

クロルベンゼンスルホンアミド系製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1~2000mg、好ましくは10~1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0065】

前記した併用用薬剤は、任意の2種以上を組み合わせる用いてもよい。2種の併用用薬剤を組み合わせる場合の具体的な組み合わせとしては、例えば「インスリン分泌促進薬とピグアナイド剤との組み合わせ」、「インスリン分泌促進薬と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせ」、「インスリンとピグアナイド剤との組み合わせ」、「インスリンと $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせ」などが挙げられる。

#### 【0066】

本発明の医薬および併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時にこれらが組み合わされていればよい。

本発明の医薬と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法等により適宜選択することができる。例え

ば、本発明の医薬 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.0001~10000 重量部用いればよい。

#### 【0067】

インスリン抵抗性改善薬を用いずに、化合物 [I] ~ [III] と前記併用薬剤とを組合わせて用いることによっても、優れた糖尿病治療効果が得られる。

化合物 [I] ~ [III] と前記併用薬剤との組み合わせとしては、例えば「化合物 A とインスリンとの組み合わせ」、「化合物 B とインスリンとの組み合わせ」、「化合物 A とスルフォニル尿素剤（好ましくはグリベンクラミドなど）との組み合わせ」、「化合物 B とスルフォニル尿素剤（好ましくはグリベンクラミドなど）との組み合わせ」、「化合物 A とビッグアニド剤（好ましくはメトホルミンなど）との組み合わせ」、「化合物 B とビッグアニド剤（好ましくはメトホルミンなど）との組み合わせ」、「化合物 A と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（好ましくはアカルボースなど）との組み合わせ」、「化合物 B と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（好ましくはアカルボースなど）との組み合わせ」などが挙げられる。

#### 【0068】

本発明の医薬が有する糖尿病治療効果（例、血糖低下作用など）は、例えば該医薬の投与前後に、投与対象の静脈血血漿中のグルコースまたは Hb（ヘモグロビン）A1c の濃度を測定し、得られる濃度を投与前後で比較することにより評価できる。ここで、Hb A1c とは、糖化ヘモグロビン（glycosylated hemoglobin）を意味し、血中グルコース濃度に対応して徐々に生成される。よって、Hb A1c は、糖尿病患者における急激な血糖変化に影響されにくい血糖コントロール指標として重視されている。

#### 【0069】

##### 【発明の実施の形態】

以下に、参考例および実施例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

##### 【実施例】

##### 参考例 1

塩酸ピオグリタゾン 2479.5g（ピオグリタゾンとして 2250g）、乳糖 13930.5

25511  
246

gおよびカルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）540 gを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 450gを溶解した水溶液 7500gをスプレーして、造粒末を得た。得られる造粒末 16820gをカッターミル（昭和化学機械工作所製）を通し、整粒末とした。得られる整粒末 16530gとカルメロースカルシウム 513gおよびステアリン酸マグネシウム 57gをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末 16800gを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、1錠あたりピオグリタゾンを 15mg含有する下記組成の錠剤 140,000錠を得た。

錠剤 1錠あたりの組成（単位：m g）：

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| 1) 塩酸ピオグリタゾン      | 1 6 . 5 3 |
| 2) 乳糖             | 9 2 . 8 7 |
| 3) カルメロースカルシウム    | 7 . 2     |
| 4) ヒドロキシプロピルセルロース | 3 . 0     |
| 5) ステアリン酸マグネシウム   | 0 . 4     |
| 計                 | 1 2 0 . 0 |

【 0 0 7 0 】

参考例 2

参考例 1と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを 30mg含有する下記組成の錠剤 140,000錠を得た。

錠剤 1錠あたりの組成（単位：m g）：

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| 1) 塩酸ピオグリタゾン      | 3 3 . 0 6 |
| 2) 乳糖             | 7 6 . 3 4 |
| 3) カルメロースカルシウム    | 7 . 2     |
| 4) ヒドロキシプロピルセルロース | 3 . 0     |
| 5) ステアリン酸マグネシウム   | 0 . 4     |
| 計                 | 1 2 0 . 0 |

【 0 0 7 1 】

参考例 3

参考例 2と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを 45mg含有する下記組成

250  
247

の錠剤 140,000錠を得た。

錠剤 1錠あたりの組成 (単位: mg) :

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 1) 塩酸ピオグリタゾン      | 49.59  |
| 2) 乳糖             | 114.51 |
| 3) カルメロースカルシウム    | 10.8   |
| 4) ヒドロキシプロピルセルロース | 4.5    |
| 5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.6    |
| 計                 | 180.0  |

【0072】

#### 実施例 1

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者に、塩酸ピオグリタゾン (30 mg/日、経口投与) と化合物 A (0.5 mg/日、経口投与) とを、8週間にわたって併用投与することによって、優れた血糖低下作用がみられる。

【0073】

#### 実施例 2

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者に、塩酸ピオグリタゾン (30 mg/日、経口投与) と化合物 B (0.5 mg/日、経口投与) とを、8週間にわたって併用投与することによって、優れた血糖低下作用がみられる。

【0074】

#### 【発明の効果】

本発明の医薬は、インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III] の単独投与に比べて、増強された血糖低下作用、血中脂質低下作用または血中インスリン低下作用を有する。

257  
248

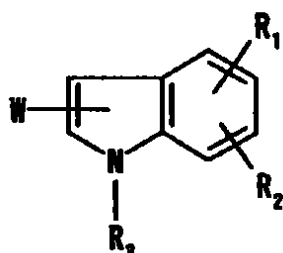
【書類名】要約書

【要約】

【課題】インスリン抵抗性改善薬を含有し、糖尿病の予防・治療剤として有用な医薬を提供する。

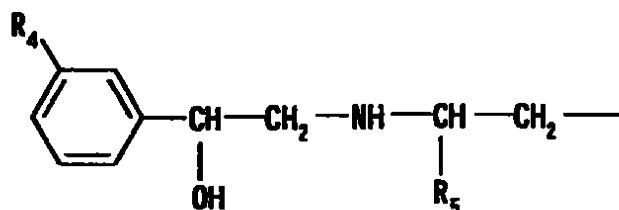
【解決手段】インスリン抵抗性改善薬と、式 [I]

【化 1】



【式中、 $R_1$ はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基などを、 $R_2$ は水素原子などを、 $R_3$ は水素原子などを意味し、Wは式 [I] のインドール環の 2 位または 3 位に結合している下記式：

【化 2】



（ここにおいて、 $R_4$ はハロゲン原子など、 $R_5$ は低級アルキル基である）で表される基を意味する】で表される化合物またはその塩などとを組み合わせてなる医薬。

【選択図】なし

258  
279

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 9 3 4]

1. 変更年月日 1 9 9 2 年 1 月 2 2 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号  
氏 名 武田薬品工業株式会社

259-  
250

OFICINA DE PATENTES

GOBIERNO JAPONÉS

La presente es para certificar que lo anexado es una copia fiel de la siguiente solicitud tal como fue registrada en esta oficina.

Fecha de Solicitud : 3 de septiembre de 1999

Número de Solicitud : 11-250443

Solicitante(s) : Takeda Chemical Industries, Ltd.

21 de julio de 2000

Comisionado,

Oficina de patentes Kozo Oikawa

Certificado No. 2000-3058043

260  
251

[Denominación de Documento]                      Solicitud de Patente  
[No. de reg. por solicitante]                      A99153  
[Fecha de registro]    3 de septiembre de 1999 (11º año de Heisei)  
[Destinatario]                      Comisionado de la JPO  
[IPC]                      A61K 31/00  
[Título de la Invención]    Composición farmacéutica  
[Número de Reivindicaciones]    10  
[Inventor]  
    [Domicilio]                      47-22, Ankojicho 5-chome, Takatsuki, OSAKA  
    [Nombre]                      Katsuichi SUDO  
[Inventor]  
    [Domicilio]                      2-22-203, Hachizuka 1-chome, Ikeda, OSAKA  
    [Nombre]                      Yasuhiko WADA  
[Inventor]  
    [Domicilio]                      7-2, Daiwahigashi 5-chome, Kawanishi, HYOGO  
    [Nombre]                      Yasuo SUIGAMA  
[Solicitante]  
    [No. de Identificación]                      000002934  
    [Nombre]                      Takeda Chemical Industries, Ltd.  
[Abogado].  
    [No. de Identificación]                      100073955  
    [Abogado de patentes]  
    [Nombre]                      Tadao ASAHINA  
  
[Abogado elegido]  
    [No. de Identificación]                      100110456  
    [Abogado de patentes]  
    [Nombre]                      Tsutomu UCHIYAMA  
[Indicación de Impuesto]  
    [No. de cuenta de depósito]                      005142  
    [Impuesto(Yen)]                      21.000 yen  
[Lista de Documentos Anexados]  
    [Documento]                      Descripción                      1  
    [Documento]                      Resumen                      1  
    [Número de Poder general]                      9909276  
    [Número de Poder general]                      9721047  
[Petición de recepción de prueba]                      si

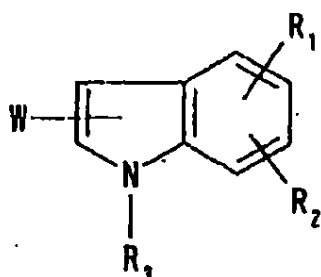
[Denominación del documento] Descripción

[Título de la invención] Composición farmacéutica

[Reivindicaciones]

[Reivindicación 1] Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R<sub>2</sub> para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula: -Xa-Ra

en donde Xa es O, S ó NH, Ra es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que Ra sea un grupo alquilo inferior cuando Xa sea S;

(b) un grupo de la fórmula:  $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior.  
un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un  
grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero  
de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula:  $-O(CH_2)_rRc$

en donde Rc es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo,  
grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o  
di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:  
 $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde  $R_A$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.  
r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula:  $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo  
alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

$R_1$  representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo  
alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo  
hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior, o el  
mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con  
 $R_1$  para formar el grupo metilendioxilo anterior, siendo dicho  
grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por grupo  
carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

$R_2$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  
W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2-  
o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:

en donde  $j$  representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,  
t representa un entero de valor 0 a 3,  
el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno;  
un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4  
hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno  
condensado con el anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; anillo benceno  
condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros  
conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un  
anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3  
heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un  
anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3  
heteroátomos seleccionados de O, S y N;  
R<sup>11</sup> representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>,  
SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior halogenado, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>,  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>, COR<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>,  
NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por hidroxilo,  
nitro, halógeno, ciano, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior  
halogenado, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>,  
COR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> o NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>;  
o R<sup>11</sup> representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros  
conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;  
R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente átomo de hidrógeno,  
alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por hidroxilo, alcoxilo  
C<sub>1-6</sub> o halógeno;  
X' representa -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- ó -CH<sub>2</sub>O-;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $NHR^{18}$ ,  $OR^{18}$ ,  $SO_2R^{19}$  o  $NHSO_2R^{19}$ ;

$R^{16}$  representa átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{17}$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o  $-B'-(R^{11})_j$  en donde  $R^{11}$  y  $j$  poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

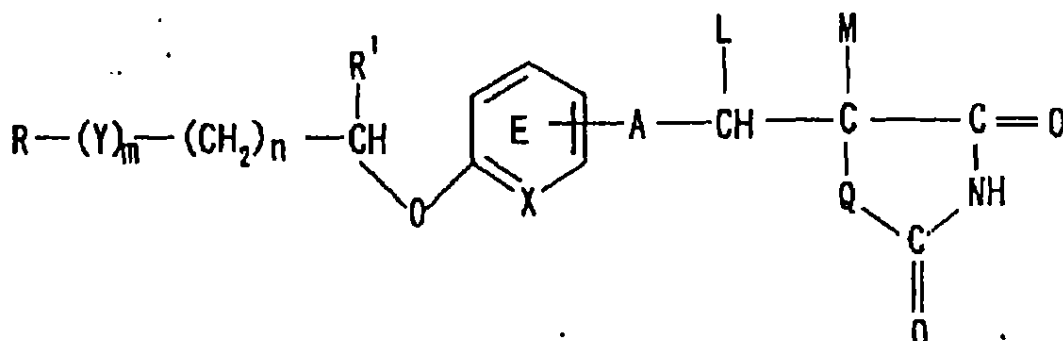
el anillo  $B'$  representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{18}$  representa átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-10}$ ; cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-10}$  sustituido por hidroxilo, halógeno,  $CO_2H$ , alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{19}$  representa  $R^{18}$ ,  $NHR^{18}$  o  $NR^{18}$  en donde  $R^{18}$  posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo.

[Reivindicación 2] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el sensibilizador de

insulina es un compuesto de la fórmula [IV]:



en donde R representa un grupo del hidrocarburo o un grupo del heterocíclico cada uno de los cuales pueden ser sustituidos; Y representa un grupo de la fórmula: -CO-, -CH(OH)- ó -NR<sup>3</sup>- en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que puede ser sustituido; m es 0 ó 1; n es 0, 1 ó 2; el X representa CH ó N; A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 7 átomos de carbono; la Q representa O ó S; R<sup>1</sup> representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; el anillo E puede tener 1 a 4 sustituyentes adicionales, que pueden formar un anillo en combinación con R<sup>1</sup>; la L y M representan respectivamente átomo de hidrógeno o pueden combinarse entre sí para formar un enlace químico, o una sal del mismo.

[Reivindicación 3] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es pioglitazona, o su sal.

[Reivindicación 4] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la

fórmula [IV] o una sal del mismo es troglitazona o su sal.

[Reivindicación 5] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es rosiglitazona o su sal.

[Reivindicación 6] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende pioglitazona o su hidrocloruro en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

[Reivindicación 7] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende troglitazona en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

[Reivindicación 8] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende rosiglitazona o su maleato en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

[Reivindicación 9] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que es para prevenir o tratar la diabetes.

[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por que la diabetes es es la diabetes mellitus que no es dependiente de insulina.

[Descripción detallada de la invención]

[Campo técnico al cual pertenece la invención]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que es útil como un agente para prevenir o tratar la diabetes, etc., que comprende un sensibilizador de insulina (agente que mejora la resistencia a la insulina).

[Técnica anterior]

Los ejemplos de referencia de la técnica anterior que describen un antagonista de receptor de adrenalina  $\beta 3$  se ilustran a continuación.

- 1) WO98/32753 describe que las bencensulfonamidas sustituidas por tiazol son antagonistas de receptor adrenérgico  $\beta 3$ .
- 2) En "Diabetes Frontier", Vol. 8. pág.499 (1997) se describe que cuando CL316243 (antagonista de receptor adrenérgico  $\beta 3$ ) y troglitazona se administran a ratas obesas, "el CL316243 inhibe un aumento de peso completamente en los tejidos adiposos marrones causados por troglitazona".
- 3) JP-A H5(1993)-148496 describe que el ácido 4-[2-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)etoxi]fenilacético y sus precursores son antagonistas de receptor adrenérgico  $\beta 3$ .
- 4) W096/16938 describe un nuevo derivado indol que posee una potente actividad estimuladora de receptor adrenérgico  $\beta 3$ .

[Problemas a ser resueltos por la invención]

Se desea el desarrollo de drogas de excelencia que sean

suficientemente mejoradas como para uso medicinal y que posean un efecto de tratamiento diabético excelente sin detección evidente de efectos secundarios.

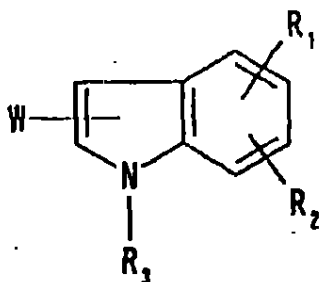
[Medios para resolver los problemas]

Como resultado de diversos estudios en la utilización de un sensibilizador de insulina en combinación con otras drogas, los presentes inventores han encontrado una nueva combinación que provee efectos inesperadamente excelentes. Basados en este hallazgo, los presentes inventores han completado la presente solicitud de invención.

A saber, la presente invención se refiere a

(1) una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los

siguientes (a) al (d), o se combina con  $R_2$  para formar el grupo metilendioxi, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula:  $-Xa-Ra$

en donde  $Xa$  es O, S ó NH,  $Ra$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que  $Ra$  sea un grupo alquilo inferior cuando  $Xa$  sea S;

(b) un grupo de la fórmula:  $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde  $Rb$  es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo,  $Rbb$  es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo,  $p$  es un entero de valor 0 a 3, la  $q$  es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula:  $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde  $Rc$  es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:  $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde  $R_A$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.  $r$  es un entero de valor 1 a 4,

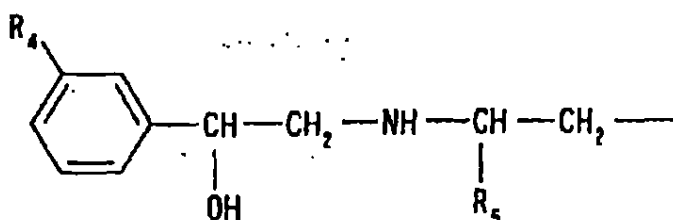
(d) un grupo de la fórmula:  $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde  $Ya$  es NH ó S,  $Rd$  es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior,  $s$  es un entero de valor 1 a 4,

$R_2$  representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo

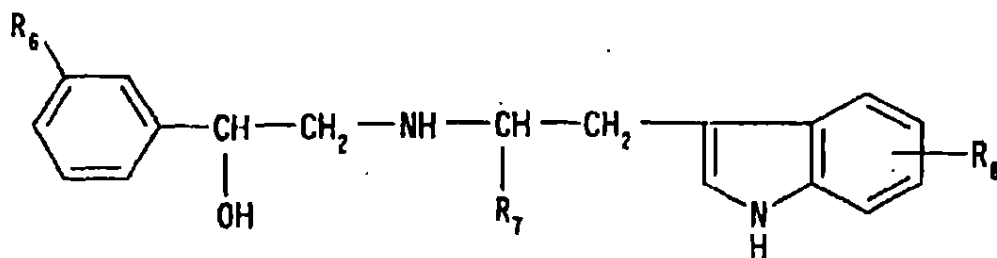
hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con  $R_1$  para formar el grupo metilendioxilo anterior, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

$R_2$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



en donde  $R_4$  representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado,  $R_5$  representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

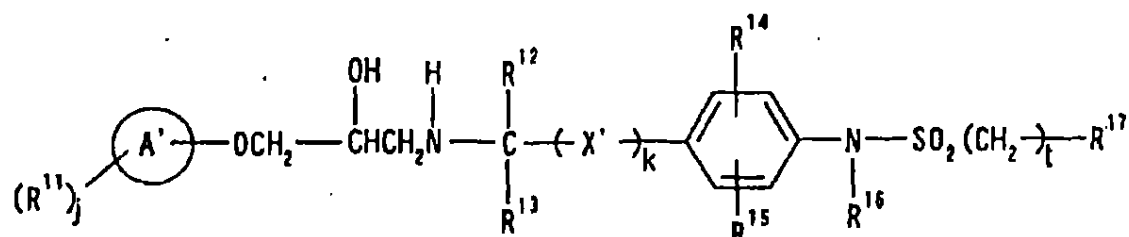
2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde  $R_4$  representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado,  $R_7$  representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado,  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior

halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R<sup>11</sup> representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior halogenado, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>, COR<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior

halogenado, alcoxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo,  $NR^{18}COR^{19}$ ,  $COR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $NR^{18}SO_2R^{19}$  o  $NR^{18}CO_2R^{18}$ ;

o  $R^{11}$  representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{12}$  y  $R^{13}$  representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por hidroxilo, alcoxilo  $C_{1-6}$  o halógeno;

$X'$  representa  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  ó  $-CH_2O-$ ;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $NHR^{18}$ ,  $OR^{18}$ ,  $SO_2R^{19}$  o  $NHSO_2R^{19}$ ;

$R^{16}$  representa átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{17}$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o  $-B'-(R^{11})_j$ ;

en donde  $R^{11}$  y  $j$  poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

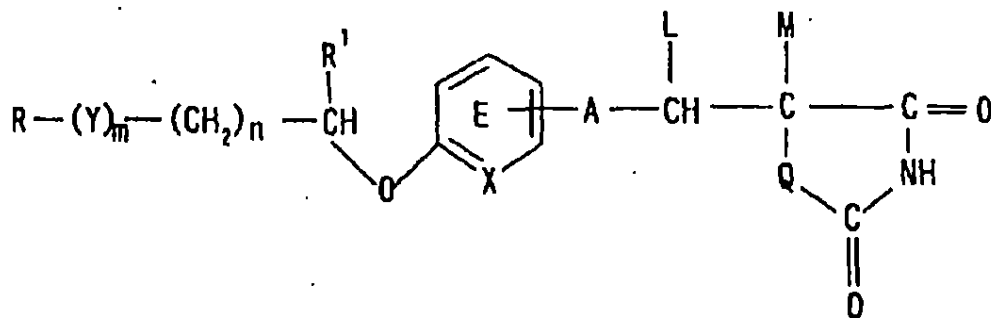
el anillo  $B'$  representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{18}$  representa átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{3-10}$ ; cicloalquilo

C<sub>3-8</sub>; fenilo sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido por hidroxilo, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alcoxi-carbonilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>19</sup> representa R<sup>18</sup>, NHR<sup>18</sup> o NR<sup>18</sup> en donde R<sup>18</sup> posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

(2) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), en donde el compuesto sensibilizador de insulina posee la fórmula [IV]:



en donde R representa un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico cada uno de los cuales pueden ser sustituido; Y representa un grupo de la fórmula:  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$  o  $-NR^3-$  en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que puede ser sustituido; m es 0 ó 1; n es 0, 1, ó 2; X representa CH ó N; A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 7 átomos de carbono; Q representa O ó S; R<sup>1</sup> representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; el anillo E puede tener además 1 a 4 sustituyentes que pueden formar un anillo en la combinación con R<sub>1</sub>; L y H respectivamente

representan átomo de hidrógeno o pueden combinarse para formar un enlace químico entre sí, o una sal del mismo;

(3) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es pioglitazona o su sal;

(4) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es troglitazona o su sal;

(5) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es rosiglitazona o su sal;

(6) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1) que comprende pioglitazona o su hidrocloruro es combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(7) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que comprende troglitazona en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(8) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que comprende rosiglitazona o su maleato en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(9) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que es para prevenir o tratar la diabetes;

278  
267

(10) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (9), en donde la diabetes es la diabetes mellitus no insulino dependiente;

El sensibilizador de insulina usado en la presente invención indica cualquier y todo tipo de droga que restablezca la función de receptor de insulina disminuída y mejore la resistencia a la insulina. Los ejemplos específicos del sensibilizador de insulina incluyen compuestos que poseen tiazolidinediona o esqueletos oxazolidindiona, preferentemente el compuesto de la fórmula [IV] mencionado precedentemente o una sal del mismo.

Con referencia a la fórmula [IV], los ejemplos del grupo hidrocarburo en el grupo hidrocarburo que pueden sustituirse por R incluye el grupo hidrocarburo alifático, el grupo hidrocarburo alicíclico, el grupo hidrocarburo alicíclico-alifático, el grupo hidrocarburo alifático-aromático, y grupos hidrocarburos aromáticos. El número de átomos de carbono que constituyen tales grupos hidrocarburos es preferentemente de 1 a 14.

El grupo hidrocarburo alifático es preferentemente un grupo hidrocarburo alifático  $C_{1-14}$ . Los ejemplos del grupo del hidrocarburo alifático incluyen grupos hidrocarburos alifáticos  $C_{1-14}$  saturados (por ejemplo grupo alquilo, etc.) como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t.-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, y octilo; y grupo hidrocarburo alifático  $C_{2-14}$ .

no saturado (por ejemplo grupo alqueno, el grupo alcadieno, grupo alquino, grupo alcadieno, etc.) como vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, 2-buteno, 3-buteno, 2-metilo-1-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 3-metilo-2-buteno, 1-hexeno, 3-hexeno, 2,4-hexadieno, 5-hexeno, 1-hepteno, 1-octeno, etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1-hexino, 3-hexino, 2,4-hexadieno, 5-hexino, 1-heptino, y 1-octino.

El grupo hidrocarburo alicíclico es preferentemente un grupo hidrocarburo alicíclico  $C_{3-7}$ . Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico incluyen el grupo hidrocarburo alicíclico  $C_{3-7}$ , saturado (por ejemplo grupo cicloalquilo, etc.) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. y grupo hidrocarburo alicíclico  $C_{3-7}$ , no saturado (por ejemplo grupo cicloalqueno, grupo cicloalcadieno, etc.) tal como ciclopenteno, 2-ciclopenteno, 3-ciclopenteno, 1-ciclohexeno, 2-ciclohexeno, 3-ciclohexeno, 1-ciclohepteno, 2-ciclohepteno, 3-ciclohepteno, y 2,4-cicloheptadieno.

El grupo hidrocarburo alicíclico-alifático es un grupo que consiste del grupo hidrocarburo alicíclico y el grupo hidrocarburo alifático descrito precedentemente (por ejemplo grupos cicloalquilalquilo, grupo cicloalqueno-alquilo, etc.)

y es preferentemente un grupo hidrocarburo alicíclico-alifático  $C_4$ , Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico-alifático incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentenilmetilo, 3-ciclopentenilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, 3-ciclohexenilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, etc

El grupo del hidrocarburo aromático-alifático es preferiblemente un grupo hidrocarburo alifático aromático  $C_{11}$ , (por ejemplo grupos aralquilo, etc) Los ejemplos de grupo hidrocarburo aromático alifático incluyen fenilalquilo  $C_7$ , como bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, y 1-fenilpropilo, naftilalquilo  $C_{11}$ , tal como  $\alpha$ -naftilmetilo,  $\alpha$ -naftiletilo,  $\beta$ -naftilmetilo, y  $\beta$ -naftiletilo

El grupo hidrocarburo aromático es preferentemente un grupo hidrocarburo aromático  $C_{14}$  (por ejemplo grupo arilo, etc) Los ejemplos del grupo hidrocarburo aromático incluyen fenilo y naftilo ( $\alpha$ -naftilo,  $\beta$ -naftilo)

Con referencia a la fórmula [IV], los ejemplos del grupo heterocíclico en el grupo heterocíclico que puede ser sustituido para R es un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros conteniendo 1 a 4 hetero-átomos seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno además de carbono como los miembros del anillo o un grupo en anillo condensado Los ejemplos del anillo condensado incluyen uno que consiste de tal grupo heterocíclico de 5- a 7-

~~279~~  
270

miembros con un anillo de 6- miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un anillo benceno, o un anillo de 5- miembros conteniendo un átomo de azufre

Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen 2-pirídilo, 3-pirídilo, 4-pirídilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5 - los pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2pirazinilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, tetrazol-5-ilo, benzimidazol-2-ilo, indol3-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 1H-imidazo-[4,5-b]pirazin-2-ilo, benzopirranilo y dihidrobenzopirranilo El grupo heterocíclico es preferentemente pirídilo, oxazolilo o grupo tiazolilo

Con referencia a la fórmula [IV], el grupo hidrocarburo y grupo heterocíclico para R puede tener 1 a 5, preferentemente 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, respectivamente Tales sustituyentes incluyen por ejemplo el grupo hidrocarburo alifático, grupo hidrocarburo alicíclico, grupo arilo, grupo heterocíclico aromático, grupos heterocíclicos no aromáticos, halógeno, nitro, grupos amino que pueden ser sustituidos, grupos acilo que pueden ser sustituidos,

grupos hidroxilo que pueden ser sustituidos, grupos tiol que pueden ser sustituidos, grupos carboxilo que pueden ser esterificados, amidino, carbamoilo, sulfamoilo, sulfo, ciano, azido, y nitroso

Los ejemplos del grupo hidrocarburo alifático incluyen grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificado que posee 1 a 15 átomos de carbono, como los grupos alquilo, grupo alquenilo, y grupos alquinilo

El grupo alquilo preferido es un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo, pentilo, octilo, nonilo, y decilo

El grupo del alquenilo preferido es un grupo alquenilo  $C_{2-10}$ , como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metilo-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, y 5-hexenilo

El grupo alquinilo preferido es un grupo alquinilo  $C_{1-10}$ , como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, y 5-hexinilo

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de alicíclico incluyen

~~201~~  
272

grupos hidrocarburo alicíclicos saturados o no saturados que poseen 3 a 12 átomos de carbono, tales como grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo, y grupos cicloalcadienilo

Los grupos cicloalquilo preferibles son un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ , como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2 2 1]heptilo, biciclo[2 2 2]octilo, biciclo[3 2 1]octilo, biciclo[3 2 2]nonilo, biciclo[3 3 1]nonilo, biciclo[4 2 1]nonilo, y biciclo[4 3 1]decilo

El grupo cicloalquenilo preferido es un grupo cicloalquenilo  $C_{3-10}$ , como 2-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, y 3-ciclohexen-1-ilo

El grupo cicloalcadienilo preferido es un grupo cicloalcadienilo  $C_{4-10}$ , como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, y 2,5-ciclohexadien-1-ilo

El grupo arilo preferido es un grupo arilo  $C_{6-14}$ , tal como fenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), antrilo, fenantrilo, y acenaftilenilo

El grupo heterocíclico aromático preferido incluye grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo,

pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo, y grupo heterocíclico aromático condensado, como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo,  $\alpha$ -carbolinilo,  $\beta$ -carbolinilo,  $\gamma$ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizininilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, y 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo

El grupo heterocíclico no aromático preferido incluye oxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tictanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, y tiomorfolino

Los ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y iodo

Con referencia al grupo amino que puede ser sustituido, los ejemplos del grupo amino sustituido incluyen los grupos amino N-mono-sustituídos y los grupos amino N,N-di-sustituídos Los

ejemplos del grupo amino sustituido incluyen grupos amino que tienen uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo grupo  $C_{1-10}$ , grupo alquenilo  $C_{1-10}$ , grupo alquinilo  $C_{1-10}$ , grupo cicloalquilo  $C_{1-10}$ , grupos aromáticos (por ejemplo, fenilo), grupo heterocíclico, o grupo acilo  $C_{1-10}$  (por ejemplo, grupo alcanoil  $C_{1-10}$ , benzoil, nicotinoil) (por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dibutilamino, diallilamino, ciclohexilamino, fenilamino, N-metil-N-fenilamino, acetilamino, propionilamino, benzoilamino, nicotinoilamino, etc )

Los ejemplos del grupo acilo en los grupos acilo que pueden ser sustituidos incluyen grupo acilo  $C_{1-10}$ , por ejemplo, grupo alcanoil  $C_{1-10}$ , grupo alquenoil  $C_{1-10}$ , grupo cicloalcanoil  $C_{1-10}$ , grupo cicloalquenoil  $C_{1-10}$ , grupos carbonilo aromáticos  $C_{1-10}$

Los ejemplos preferidos de los grupos alcanoil  $C_{1-10}$  incluyen formil, acetil, propionil, butiril, isobutiril, valeril, isovaleril, pivaloil, hexanoil, heptanoil, y octanoil

Los ejemplos preferidos de los grupos alquenoil  $C_{1-10}$  incluyen acriloil, metacriloil, crotonoil, e isocrotonoil

Los ejemplos preferidos de los grupos cicloalcanoil  $C_{1-10}$  incluyen ciclobutancarbonil, ciclopentancarbonil, ciclohexancarbonil, y cicloheptancarbonil

Los ejemplos preferidos de los grupos cicloalquenoil  $C_{1-10}$  incluyen 2-ciclohexencarbonil

284  
295

Los ejemplos preferidos de los grupos carbonilo aromáticos  $C_{6-12}$  incluyen benzoilo, naftoilo, y nicotinoilo

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos acilo sustituidos incluyen grupo alquilo  $C_{1-10}$ , grupo alcoxilo  $C_{1-10}$ , halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, etc), nitro, hidroxilo, y amino

Con referencia al grupo hidroxilo que puede ser sustituido, los ejemplos del hidroxilo sustituido incluyen grupo alcoxilo, grupo cicloalquiloxilo, grupo alqueniloxilo, grupo cicloalqueniloxilo, grupo aralquiloxilo, grupo aciloxilo, y grupo ariloxilo

El grupo alcoxilo preferido incluye grupo alcoxilo  $C_{1-10}$ , como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, y noniloxilo

El grupo cicloalquiloxilo preferido incluye grupo cicloalquiloxilo  $C_{3-10}$ , como ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, y ciclohexiloxilo

El grupo alqueniloxilo preferido incluye grupo alqueniloxilo  $C_{2-10}$  como el alililoxilo, crotiloxilo, 2-penteniloxilo y 3-hexeniloxilo

El grupo del cicloalqueniloxilo preferido incluye el grupo cicloalqueniloxilo  $C_{3-10}$ , como 2-ciclopenteniloxilo, y 2-ciclohexeniloxilo

~~205~~  
276

El grupo aralquilo xilo preferido incluye grupo aralquilo xilo  $C_{7,10}$ , como fenil-alquilo xilo  $C_{1,4}$  (por ejemplo bencilo xilo, fenetiloxilo, etc )

El grupo acilo xilo preferido incluye grupo acilo xilo  $C_{2,11}$ , más preferentemente grupo alcanooilo xilo  $C_{2,4}$  (por ejemplo acetilo xilo, propionilo xilo, butirilo xilo, isobutirilo xilo, etc

El grupo arilo xilo preferido incluye grupo arilo xilo  $C_{6,14}$ , como fenoxilo, y naftilo xilo Este grupo arilo xilo puede tener 1 o 2 sustituyentes Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, etc ) Los ejemplos del grupo arilo xilo sustituido incluyen 4-clorofenoxilo

Con referencia al grupo tiol que puede ser sustituido, los ejemplos del grupo tiol sustituido incluyen grupo alquiltio, grupo cicloalquiltio, grupo alqueniiltio, grupo cicloalqueniiltio, grupo aralquiltio, grupo aciltio, y grupos ariltio

El grupo alquiltio preferido incluye grupo alquiltio  $C_{1,10}$ , como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobbutiltio, sec -butiltio, t -butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio, heptiltio, y noniltio

El grupo cicloalquiltio preferido incluye grupo cicloalquiltio  $C_{3,10}$  como ciclobutiltio, ciclopentiltio, y ciclohexiltio

El grupo alqueniiltio preferido incluye grupo alqueniiltio  $C_{2,10}$ , como aliltio, crotiltio, 2- y 3-hexeniiltio

El grupo cicloalqueniiltio preferido incluye grupo

~~286~~  
277

cicloalqueniltio  $C_{10}$  como 2-ciclopenteniltio, y 2-ciclohexeniltio

El grupo aralquiltio preferido incluye el grupo aralquiltio  $C_{10}$ , como fenil-alquiltio  $C_4$ , (por ejemplo benciltio, fenetiltio, etc )

El grupo aciltio es preferentemente un grupo aciltio  $C_{11}$ , más preferentemente un grupo alcanoltio  $C_4$ , (por ejemplo acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, etc )

El grupo ariltio preferido incluye grupo ariltio  $C_{14}$ , como feniltio, y naftiltio Este grupo ariltio puede tener 1 o 2 sustituyentes Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo cloro, fluoro, bromo, etc ) Los ejemplos de grupo ariltio sustituido incluyen 4-clorofeniltio

El grupo carboxilo que puede ser esterificado incluye el grupo alcóxicarbonilo, grupo aralquiloalcoyloxycarbonilo, y grupo arilalcoyloxycarbonilo

El grupo alcóxicarbonilo preferido incluye grupos alcóxicarbonilo  $C_5$ , tales como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, y butóxicarbonilo

El grupo aralquiloalcoyloxycarbonilo preferido incluye grupos aralquiloalcoyloxycarbonilo  $C_{10}$ , tal como bencilalcoyloxycarbonilo

El grupo arilalcoyloxycarbonilo preferido incluye grupos arilalcoyloxycarbonilo  $C_{15}$ , tales como fenóxicarbonilo, y p-tolilalcoyloxycarbonilo

Los sustituyentes preferidos en el grupo hidrocarburo o

grupo heterocíclico para R incluyen grupo alquilo  $C_{1-10}$ , grupo heterocíclico aromático, y grupo arilo  $C_{6-14}$ . Además son preferidos el alquilo  $C_{1-3}$ , furilo, tienilo, fenilo, o naftilo.

Con referencia a la fórmula [IV], cuando el sustituyente en el grupo hidrocarburo o grupos heterocíclicos para R es un grupo hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, o un grupo heterocíclico no aromático, este sustituyente pueden tener uno mas, preferentemente 1 a 3 sustituyentes convenientes. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen grupos alquilo  $C_{1-6}$ , grupos alquenilo  $C_{2-6}$ , grupos alquinilo  $C_{2-6}$ , grupos cicloalquilo  $C_{3-7}$ , grupos arilo  $C_{6-14}$ , grupos heterocíclicos aromáticos (por ejemplo el tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, triazolilo, etc), los grupos heterocíclicos no aromáticos (por ejemplo tetrahidrofurilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, etc), grupo aralquilo  $C_{7-14}$ , amino, grupo N-mono-alquilamino  $C_{1-4}$ , grupo N,N-di-alquilamino  $C_{1-4}$ , grupo acilamino  $C_{2-6}$  (por ejemplo acetilamino, propionilamino, benzoilamino, etc), amidino, grupo acilo  $C_{2-6}$  (por ejemplo grupo alcanilo  $C_{2-6}$ , etc), carbamoilo, grupo N-alquilcarbamoilo, grupo N,N-di-alquilcarbamoilo  $C_{1-4}$ , sulfamoilo, grupos N-mono-alquilsulfamoilo  $C_{1-4}$ , grupo N,N-di-alquilsulfamoilo  $C_{1-4}$ , carboxilo, grupos alcóxicarbonilo  $C_{2-6}$ , hidroxilo, grupo alcóxilo  $C_{1-6}$ , grupo alqueniloxilo  $C_{2-6}$ , grupo cicloalquiloxilo  $C_{3-7}$ , grupo aralquiloxilo  $C_{7-14}$ , grupo ariloxilo  $C_{6-14}$ , mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo aralquiltio  $C_{7-14}$ , grupo

~~288~~  
279

arilitio  $C_{6,11}$ , sulfo, ciano, azido, nitro, nitroso, y halógeno

Con referencia a la fórmula [IV], R es preferentemente un grupo heterocíclico que puede ser sustituido. Más preferentemente, R es piridilo, oxazolilo, o grupo tiazolilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo  $C_1$ , furilo, tienilo, fenilo, y naftilo

Con referencia a la fórmula (IV), Y representa  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$  ó  $-NR^3-$  en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo que puede ser sustituido. El preferido es  $-CH(OH)-$  ó  $-NR^3-$ . Los ejemplos de un grupo alquilo en el grupo alquilo que puede ser sustituido para  $R^3$ , incluyen el grupo alquilo  $C_{1,4}$ , como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Los ejemplos del sustituyente incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo), grupo alcoxilo  $C_1$ , (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo, etc), hidroxilo, nitro, y grupo acilo  $C_1$ , (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, etc)

El símbolo m representa 0 ó 1, y es preferentemente 0

El símbolo n representa 0, 1 ó 2, y es preferentemente 0 ó 1

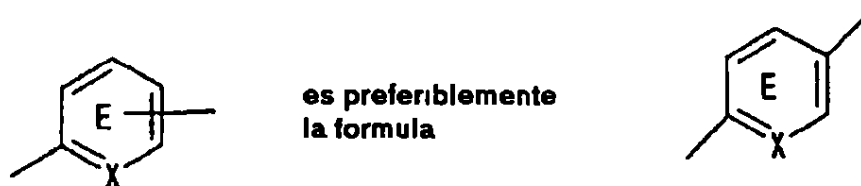
El X representa CH ó N, y es preferentemente CH

Con referencia a la fórmula [IV], A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 7 átomos de carbono. Este grupo hidrocarburo alifático puede

ser de cadena lineal o puede ser ramificado y además puede ser saturado o no saturado Así, por ejemplo,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-(\text{CH}_2)_6-$ ,  $-(\text{CH}_2)_7-$ , etc pueden mencionarse para el grupo hidrocarburo alifático bivalente saturado, mientras que  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ , etc pueden mencionarse para el grupo hidrocarburo alifático bivalente no saturado Preferentemente el A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 4 átomos de carbono, es preferentemente un grupo saturado Más preferentemente, A representa un enlace químico o  $-(\text{CH}_2)_2-$

El grupo alquilo para  $\text{R}^1$  incluye el similar al grupo alquilo para el  $\text{R}^1$  descripto precedentemente El  $\text{R}^1$  es preferentemente átomo de hidrógeno

Con referencia a la fórmula [IV], la fórmula estructural parcial es

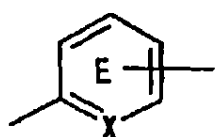


en donde cada símbolo posee los mismos significados como los descriptos anteriormente

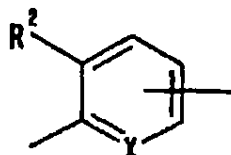
Además, el anillo E puede tener opcionalmente además 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles Los ejemplos de

tales sustituyentes incluyen un grupo alquilo, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, un grupo acilo que puede ser sustituido, nitro, y un grupo amino que puede ser sustituido. Estos sustituyentes son similares a aquéllos en el grupo hidrocarburo y grupo heterocíclico para el R descripto precedentemente.

El anillo E, es decir la fórmula estructural parcial



es preferiblemente la fórmula



en donde el  $R^2$  representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, un acilo, grupo que puede ser sustituido, nitro, o un grupo amino que puede ser sustituido.

El grupo alquilo, grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, grupo acilo que puede ser sustituido, y grupo amino que puede ser sustituido, para  $R^2$ , es similar a los del grupo hidrocarburo o grupo heterocíclico para el R descripto precedentemente. El  $R^2$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, o halógeno. Mas preferentemente  $R_2$  es átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido. Especialmente  $R^2$  es preferentemente átomo de hidrógeno, o un grupo alcoxilo  $C_1$ .

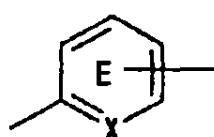
Con referencia a la fórmula [IV], L y M representan respectivamente átomo de hidrógeno o pueden combinarse entre sí

para formar un enlace químico, y preferentemente éstos son átomo de hidrógeno

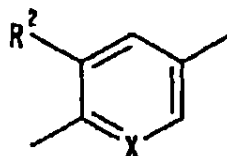
El compuesto en que se combinan L y M entre sí para formar un enlace químico, puede existir como isómeros (E)- y (Z)-, debido al enlace doble en posición 5- del anillo azolidinediona

El compuesto en donde la L y M respectivamente representan átomo de hidrógeno, puede existir como isómeros ópticos, es decir forma (R)- y (S)-, con respecto al carbono asimétrico en la posición 5- del anillo azolidindiona Este compuesto incluye los compuestos ópticamente activos, es decir formas (R)- y (S)-, así como la forma racémica

El compuesto preferido de la fórmula [IV] incluye el compuesto en donde R representa grupo piridilo, oxazolilo, o tiazolilo cada uno de los cuales puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo  $C_1$ , furilo, tienilo, fenilo, y naftilo, m es 0, n es 0 ó 1, el X representa CH, A representa un enlace químico o  $-(CH_2)_2-$ ,  $R^1$  representa hidrógeno, el anillo E, a saber la fórmula estructural parcial



es la formula



en donde  $R_1$  es hidrógeno o un grupo alcóxido  $C_1$ , y la L y M representan átomo de hidrógeno

Los ejemplos del compuesto preferido de fórmula (IV) incluyen

5-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]-2,4-tiazolidindiona  
(denominación genérica pioglitazona),

5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona  
(denominación común troglitazona),

5-[[4-[2-(metil-2-piridilamino)etoxi]fenil]metil]-  
2,4-tiazolidindiona (denominación genérica rosiglitazona), y

5-[3-[4-(5-metil-2-fenil-4-tiazolilmetoxi)fenil]propil]-2,4-  
oxazolidindiona

Una sal de un compuesto representada por la fórmula (IV)  
es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable que  
incluye las sales con bases inorgánicas, las sales con bases  
orgánicas, las sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos  
orgánicos, y sales con aminoácidos básicos o ácidos

La sal preferida con una base inorgánica incluye sales con  
metal alcalino como sodio, potasio, etc, el metal alcalino  
térreo como calcio, magnesio, etc, aluminio, amonio etc

La sal preferida con una base orgánica incluye las sales  
con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina,  
etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina,  
N,N-dibenciletilendiamina, etc

La sal preferida con un ácido inorgánico incluye sales con  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido  
sulfúrico, ácido fosfórico, etc

La sal preferida con un ácido orgánico incluye sales con

ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc

La sal preferida con un aminoácido básico incluye las sales con arginina, lisina, ornitina, etc La sal preferida con un aminoácido ácido incluye las sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc

Un compuesto representado por la fórmula [IV] o sales del mismo que es preferentemente pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o sus sales, mas preferentemente pioglitazona o su hidrocloreto, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, especialmente preferentemente hidrocloreto pioglitazona

Un compuesto representado por la fórmula [IV] o sales del mismo puede producirse de acuerdo con los métodos descriptos en JP-A S55(1980)-22636 (EP-A-8203), JP-A S60(1985)-208980 (EP-A-155845), JP-A S61(1986)-286376 (EP-A-208420), JP-A S61(1986)-85372 (EP-A-177353), JP-A S61(1986)-267580 (EP-A-193256), JP-A H5(1993)-86057 (WO-A92/18501), JP-A H7(1995)-82269 (EP-A-605228), JP-A H7(1995)-101945 (EP-A612743), EP-A-643050, EP-A-710659, USP 5002953, JP-A H9(1997)295970, etc , o métodos análogos a los mismos

Los ejemplos del sensibilizador de insulina utilizado en la presente invención incluyen, además de los compuestos descriptos precedentemente,

294  
285

(±)-4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencil]isoxazolidin-3,5-diona (JTT-501) o su sal,  
5-[[3,4-dihidro-2-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-6-il]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica englitazona) o su sal (preferentemente la sal de sodio),  
5-[[4-[3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica darglitazona/CP-86325) o su sal (preferentemente la sal de sodio),  
5-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetil)benzofuran-5-ilmetil]-2,4-oxazolidindiona (CP-92768) o su sal,  
5-(2-naftalenilsulfonil)-2,4-tiazolidindiona (AY31637) o su sal,  
4-[(2-naftalenil)metil]-3H-1,2,3,5-oxatiazol-2-óxido (AY-30711) o su sal,  
5-[[6-(2-fluorobenciloxi)-2-naftil]metil]-2,4-tiazolidindiona (MCC-555) o su sal,  
(±)-[5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxi-N-[[4(trifluorometil)fenil]metil]benzamido (AHG-255) o su sal,  
ácido 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil]benzoico (LGD1069) o su sal,  
ácido 6-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil]nicotínico (LGD100268) o su sal,  
1,4-bis[4[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il)metil]fenoxi]-2-butileno (YM-440) o su sal,  
R-119702, dexlipotam, GI-262570, INS-1, AR-H-0329242, CLX-0901,

FK-614, KRP-297, CRE-16336, NN-2344, BM-13-1258, S-15261, KB-R-7785, DN-108, DRF-2725, GW-2570, GW-2433, MXC3255, L-746449, L-767827, L-783281, etc

Las sales de estos compuestos incluyen las similares a la sal de un compuesto de la fórmula [IV] expresado precedentemente

Un sensibilizador de insulina es preferentemente pioglitazona o su hidrocloreto, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, o  $(\pm)$ -4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencil]isoxazolidin-3,5-diona, especialmente preferentemente el hidrocloreto de pioglitazona

El compuesto de la fórmula [I] o su sal es un compuesto conocido que se describe en W096/16938 y posee una actividad estimulante de receptor adrenérgico  $\beta$  3, o un compuesto producido de acuerdo con un método análogo a un método descrito en la W096/16938 En la fórmula [I], los grupos que poseen el término "inferior" indican que estos grupos poseen 1 a 4 átomos de carbono

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula [I] o su sal incluyen

2-[3-(7-metoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol,  
2-[3-(7-etoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol,  
2-[3-(7-metoxycarbonilmetoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol,  
2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-

clorofenil)etanol, y sus isómeros ópticos o sales. Entre éstos, los preferidos son 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol, también denominado como ácido 2-[[3-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxiethyl]amino]propil]-1H-indol-7-il]oxi]acético (de ahora en adelante abreviado como Compuesto A)

El compuesto de la fórmula (II) o su sal es un compuesto conocido que se describe en JP-A H6(1994)-345731 y posee una actividad estimulante de receptor adrenérgico  $\beta_3$ , o un compuesto producido de acuerdo con un método análogo a un método descrito en JP-A H6(1994)-345731. En la fórmula [II], "grupo alquilo inferior" en "grupo alquilo inferior" y "grupo alquilo inferior - halogeno" significa grupo alquilo  $C_1$ ,

Los ejemplos preferibles de compuesto de fórmula [II] o su sal incluyen

2-[(1R)-2-(indol-3-il)-1-metiletilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol (de ahora en adelante abreviado como el Compuesto B) y su sal de adición ácida farmacológicamente aceptable

El compuesto de la fórmula [III] o su sal es un compuesto conocido que se describe en la USP 5451677 y posee una actividad agonista de receptor adrenérgico  $\beta_3$

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula [III] o su sal incluyen

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-

297  
288

hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]bencensulfonamida,  
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-  
hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-4-iodobencensulfonamida,  
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-  
hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-2-naftalensulfonamida,  
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-  
hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-4-(benzo-  
2,1,3-tiadiazol)sulfonamida,  
N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-  
hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-2-feniletansulfonamida,  
N-[4-[2-[[3-(4-fluorofenoxi)-2-  
hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-bencensulfonamida,  
N-[4-[2-[[3-[(2-amino-5-piridinil)oxi]-2-  
hidroxil]propil]amino]etil]fenil]-2-naftalensulfonamida

En la composición farmacéutica de la presente invención,  
la combinación de un sensibilizador de insulina y un compuesto  
de la fórmula [I] o su sal es preferible

Los ejemplos preferidos de la composición farmacéutica de  
la presente invención incluyen

- 1) una composición farmacéutica que comprende pioglitazona o su  
hidrocloruro en combinación con el Compuesto A,
- 2) una composición farmacéutica que comprende troglitazona en  
combinación con el Compuesto A,
- 3) una composición farmacéutica que comprende rosiglitazona o  
su maleato en combinación con el Compuesto A

~~298~~  
289

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo puede usarse como un agente para prevención o tratamiento de la diabetes. Los ejemplos de diabetes incluyen la diabetes mellitus insulina dependiente (tipo I), diabetes mellitus no insulina dependiente (tipo II), etc. Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo se utiliza sobre todo preferentemente para la diabetes mellitus no dependiente de insulina.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para tratar la tolerancia a glucosa disminuida. Con referencia a la definición de tolerancia de glucosa disminuida, la WHO (la Organización Mundial de la Salud) sugiere un criterio de una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75g (75g OGTT). Según este criterio, la tolerancia a glucosa disminuida significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es menor de 140mg/dl, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando se realiza una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g después de un ayuno durante la noche, los rangos varían de 140 a 199 mg/dl.

La diabetes significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es de 140mg/dl o más, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando se

realiza una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g después de un ayuno de noche, es de 200 mg/dl o más

Con respecto al criterio de diabetes, un nuevo criterio informa la ADA (Asociación Americana de Diabetes) en 1997 y WHO en 1998

Según estos informes, la diabetes significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es de 126mg/dl o más, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g se realiza después del ayuno de noche, es de 200 mg/dl o más

Según los informes anteriores, la tolerancia a glucosa disminuída significa una condición en donde un nivel de ayuno de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es menos de 126 mg/dl, y unas 2 hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso cuando se realiza una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75g después de un ayuno de noche, es de 140 mg/dl o más y menos de 200 mg/dl

Según los informes de ADA, una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es 110mg/dl o más y menos de 126mg/dl, se denomina IFG (Ayuno de glucosa disminuído) Según informa WHO, una condición, entre este IFG (Ayuno de glucosa disminuído), en donde un nivel de glucosa 2hr después (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g

~~300~~  
291

se realiza después de un ayuno de noche, es menos de 140mg/dl, se denomina IFG (Ayuno de glicemia disminuído)

La composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden usarse como un agente para tratar o prevenir la diabetes, la tolerancia a glucosa disminuída, IFG (Ayuno de glucosa disminuído), IFG (Ayuno de glicemia disminuído) todos los cuales se definen por el nuevo criterio anterior. La composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden prevenir el progreso a la diabetes desde la tolerancia de glucosa disminuída, IFG (Ayuno de glucosa disminuído) o IFG (Ayuno de glicemia disminuído)

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades como hiperlipidemia (por ej, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-lipoproteinemia de alta densidad, hiperlipidemia postprandial, etc), hiperinsulinemia, obesidad (incluso el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar, después de detener la terapia alimentaria, o después de detener el ejercicio), hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, etc), síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de

301  
292

intestino (por ejemplo, colitis inflamatoria, colitis ulcerativa), etc , o síndromes (por ejemplo , síndrome X, síndrome de obesidad de grasa visceral, etc ) que poseen algunas de estas enfermedades en combinación

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía, coma hiperosmolar diabético, las enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección de tejido blando dérmico, infección de miembro inferior), osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido de oído disminuído, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, apoplejía cerebral, infarto cerebral) o la perturbación circulatoria periférica, etc )

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para prevenir o tratar el síndrome del intestino irritable, la diarrea aguda o crónica, o para mejorar el dolor abdominal, náusea, vómito, o disforia en epigastrio cada uno de los cuales se acompaña por úlcera gastrointestinal, gastritis aguda o crónica, diskinesia biliar, o colecistitis

Una composición farmacéutica de la presente invención puede obtenerse combinando los ingredientes activos, un sensibilizador

de insulina y por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula [I] o su sal, un compuesto de la fórmula [II] o su sal, un compuesto de la fórmula [III] o su sal, un compuesto de la fórmula [V] o su sal, y un compuesto de la fórmula [VI] o su sal (de ahora en adelante también abreviado como el compuesto [I] a [III], [V], [VI], respectivamente) Estos ingredientes activos pueden someterse separadamente o concomitantemente a los procesos de fabricación farmacéuticos por mezcla con portadores farmacéuticamente aceptables de acuerdo con por los medios conocidos por sí mismos [los medios convencionales en los campos de técnicas industriales farmacéuticas, por ejemplo, los medios que se describen en la Farmacopea de Japón (por ejemplo, la Decimotercer Edición, etc )]

Los ejemplos de formas de dosis de una composición farmacéutica de la presente invención o sus ingredientes activos respectivos incluyen las presentaciones de medicamento orales como las tabletas, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcapsules), polvos, gránulos, jarabes, etc , y presentaciones de medicamento no orales como las inyecciones (por ejemplo, inyecciones hipodérmicas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc ), la forma de aplicación externa (por ejemplo, las preparaciones de rocío nasales, preparaciones transdermales, ungüentos, supositorios etc (por ejemplo,

supositorios rectales, supositorios vaginales, etc ), óvulos, infusiones de goteo, preparaciones de liberación prolongada, etc

Los métodos de producción de presentaciones de medicamento orales y presentaciones de medicamento no orales se explican específicamente a continuación

Las formas de dosificación orales son producidos agregando al (los) ingrediente(s) activo(s), por ejemplo, un excipiente (por ej , lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, xilitol, sorbitol, eritriol, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etc ), un desintegrador (por ej , carbonato de calcio, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, anhídrido silícico ligero, etc ), un aglomerante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, metilcelulosa, sacarosa, D-mannitol, trehalosa, dextrina, etc ), o un lubricante (por ej , talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, polietilen glicol 6000, etc ), y luego comprimiendo y moldeando la mezcla resultante A la presentación de medicamento oral, ácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido malónico, ácido succínico, ácido DL-málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, etc , o bases

tales como el carbonato de sodio, carbonato hidrógeno de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, etc pueden agregarse con el propósito de promover la disolución de ingrediente(s) activo(s)

Las formas de dosificación orales pueden recubrirse, por métodos conocido por sí mismos, para enmascarar el sabor o para disolución entérica o liberación prolongada. Los ejemplos de un material de la capa que puede emplearse incluyen, polímeros de capa entérica como el ftalato de acetato de celulosa, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, etc, los polímeros de recubrimiento gástrico como el dietilaminoacetate de polivinilacetal, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, etc, los polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc, los polímeros insolubles en agua tales como etilcelulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímeros de etilacrilato-metilmetacrilato, etc, cera, etc. Cuando el recubrimiento se lleva a cabo, los plastificadores tales como el polietilén glicol, etc, y pantallas solares como el óxido de titanio, sesquióxido férrico, etc pueden utilizarse junto con el material de recubrimiento anterior.

Las inyecciones pueden ser producidas por disolución,

suspensión o emulsionado de ingrediente(s) activo(s) en un vehículo acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución fisiológica salina, solución de Ringer, etc ) o un vehículo aceitoso (por ejemplo, aceite vegetal como el aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de la semilla de algodón, aceite de maíz, etc , o propilenglicol, macrogol, tricaprilin, etc ) junto con un dispersante (por ejemplo, Tween 80 (producido por "Atlas Powder", E U A ), HCO 60 (producido por "Nikko Chemicals"), polietilen glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc ), un conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc ), agente de isotonización (por ej , cloruro de sodio, glicerol, D-sorbitol, D-manitol, xilitol, glucosa, fructosa, etc ) etc

Si se desea, también se utilizan los aditivos como un solubilizador (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, polietilen glicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc ), agente de suspensión (por ejemplo, agentes tensioactivos como el esteariltrietaanolamina, sulfato láurico de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monostearato de glicerilo, etc , y polímeros hidrófilos como polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa,

hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc ), agente de amortiguación (por ejemplo, soluciones tampón como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc ), un estabilizador (por ejemplo, albúmina de suero humana, etc ), agente de suavizado (por ejemplo, propilenglicol, hidroccloruro de lidocaína, alcohol bencílico, etc ), un antiséptico (por ejemplo, ester ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, fenetil alcohol, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc ), etc

Las formas de la aplicación externa pueden ser producidas procesando ingrediente(s) activo(s) en una composición sólida, semisólida o líquida. Por ejemplo, una composición sólida se produce procesando ingredient(s) activo(s), o tal como está o en una mezcla con un vehículo (por ej , lactosa, D-mannitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc ) un espesante (por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de ácido acrílico, etc ), etc , en forma de polvo. La composición líquida anterior se produce substancialmente de la misma manera como en el caso de las inyecciones. La composición semisólida se provee preferentemente en una forma de gel hidratado o aceitoso o una forma de pomada. Estas composiciones pueden contener opcionalmente un agente de control de pH (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc ), un antiséptico (por ejemplo, ester ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio,

bencil alcohol, fenetil alcohol, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc ), etc

Los supositorios pueden ser producidos procesando ingrediente(s) activo(s) en una composición aceitosa o acuosa, tanto sólida, semisólida o líquida. Los ejemplos de excipientes oleaginosos que pueden usarse para producir la composición incluyen glicéridos de ácido graso superior [por ejemplo, aceite de manteca de cacao, Witepsols ("huels Aktiengesellschaft", Alemania), etc ], triglicéridos de ácido graso de cadena intermedia [por ejemplo, "Migriols" ("huels Aktiengesellschaft", Alemania), etc ], aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de la semilla de algodón, etc ), etc. Los ejemplos de bases acuosas incluyen polietilén glicoles, propilenglicol, etc. Adicionalmente, los ejemplos de las bases de gel acuosas incluyen las gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, y polímeros del ácido acrílico, etc.

El método para administrar una composición farmacéutica de, la presente invención no está limitado en tanto un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se combinan en el momento de la administración. Los ejemplos de tales métodos incluyen 1) la administración de una sola preparación realizada con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] al mismo tiempo, 2) la administración

concomitante de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por la misma vía de administración, 3) la administración alternada de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por la misma vía de administración, 4) la administración concomitante de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por diferente vía de administración, 5) la administración alternada de dos tipos de preparaciones realizadas de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por diferente vía de administración (por ejemplo, administración de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en este orden, o en orden inverso), etc. Entre otros, los anteriores 2) y 3) son los que se prefieren.

Las modalidades de realización preferidas incluyen el proceso de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente en presentaciones de medicamento orales tales como tabletas, y administrar las presentaciones de medicamento orales concomitantemente o con un tiempo alternado.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su

309  
300

ingrediente activo es baja en toxicidad potencial, y puede usarse de manera segura en los mamíferos (por ej , ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono, etc ), oralmente o no oralmente

La dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención puede determinarse apropiadamente con referencia a la dosificación recomendada para ingrediente(s) activo(s) respectivo(s), y puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, presentación de medicamento, método de administración, combinación de droga(s), etc

La dosificación de un sensibilizador de insulina y compuestos [I] a [III], [V] y [VI] puede seleccionarse apropiadamente basada en la dosificación clínicamente usada

Para la administración de un sensibilizador de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,01 a 1000 mg, preferentemente 0,1 a 500 mg Esta dosis puede administrarse una vez a varios veces por día Especialmente, cuando el hidrocloreuro de pioglitazona es utilizado como el sensibilizador de insulina, la dosis de hidrocloreuro de pioglitazona por día normalmente es de 7,5 a 60 mg, preferentemente 15 a 45 mg Cuando la troglitazona es utilizada como el sensibilizador de insulina, la dosis de troglitazona por día normalmente es de 100

3705  
301

a 1000 mg, preferentemente de 200 a 600 mg Cuando se utiliza rosiglitazona (o su maleato) como el sensibilizador de insulina, la dosis de rosiglitazona por día normalmente es de 1 a 12 mg, preferentemente 2 a 8 mg

Para la administración de compuestos [I] a [III], [V] y [VI] a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,1 a 500 mg, preferentemente 0,1 a 200 mg, más preferentemente de 0,1 a 50 mg Especialmente, la dosis de compuesto A por día normalmente es de 0,1 a 10 mg, preferentemente de 0,2 a 3 mg

La proporción de un sensibilizador de insulina y compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en una composición farmacéutica de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, la edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, la presentación de medicamento, método de administración, la combinación de droga(s), etc por ejemplo, los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se usan en una proporción normalmente de aproximadamente 0,005 a 1 parte en peso y preferentemente aproximadamente 0,001 a 0,2 partes en peso a una parte de peso de un sensibilizador de insulina

Una composición farmacéutica de la presente invención posee acción de disminución de azúcar en la sangre reforzada en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III],

exclusivamente

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención posee una acción de disminución de lípido en sangre reforzada o acción de disminución de insulina en sangre reforzada en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], exclusivamente

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención posee un efecto excelente para tratar la diabetes, y por consiguiente, la cantidad de drogas usada puede ser reducida en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], exclusivamente

Adicionalmente, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra a un paciente diabético, se observa una tendencia a disminución en el peso del cuerpo del paciente en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], solamente

Con referencia a una composición farmacéutica de la presente invención, las drogas concomitantes que no interfieren con un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], pueden usarse con el propósito de "reforzar efectos de tratamiento de diabetes de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III]", "reducir la dosis de un sensibilizador

312  
303

de insulina o compuestos [I] a [III]", "reducir efectos colaterales de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III]", etc Los ejemplos de las drogas concomitantes incluyen "agentes para tratar diabetes", "agentes para tratar complicaciones diabéticas", "agentes anti-obesidad", "agentes para tratar hipertensión", "agentes para tratar hiperlipidemia", "diuréticos", etc Adicionalmente, una terapia dietética (la terapia por restricción de nutrición o calorías) o un ejercicio terapéutico pueden emplearse en el momento de usar una composición farmacéutica de la presente invención

Los ejemplos de los "agentes para tratar la diabetes" incluyen insulina, mejoradores de secreción de insulina, biguanidas, un inhibidor de glucosidasa, etc

La insulina significa cualquiera y todas las sustancias que tienen una acción de insulina, y son ejemplificadas mediante, por ejemplo, la insulina animal extraída de bovino o páncreas de porcino, insulina humana semisintetizada que se sintetiza enzimáticamente de la insulina extraída del páncreas del porcino, y la insulina humana sintetizada por técnicas de ingeniería genética que usan típicamente *Escherichia coli* o levaduras, etc

Adicionalmente, como insulina se utiliza insulina-cinc que contiene 0,45 a 0,9 (p/p)% de cinc, protamina-insulina-cinc producida del cloruro de zinc, sulfato de protamina e insulina, etc La insulina puede estar en la forma de sus fragmentos o

derivados (por ejemplo, INS-1)

Mientras la insulina está disponible en una variedad de tipos como el de acción super inmediata, acción inmediata, acción bimodal, acción intermedia, acción posterior, etc , éstos tipos pueden seleccionarse apropiadamente según la condición del paciente

El uso de una composición farmacéutica de la presente invención en combinación con la insulina habilita la reducción de la dosis de insulina en comparación con la dosis en el momento de administración de la insulina Por consiguiente, el riesgo de complicación del vaso sanguíneo e inducción de la hipoglucemia, presetándose estos dos problemas con grandes cantidades de administración de insulina es bajo

Debido a que una composición farmacéutica de la presente invención posee un efecto excelente para tratar la diabetes, un efecto satisfactorio para tratar la diabetes puede obtenerse aun cuando la dosis de insulina es reducida en comparación con la administración exclusiva de insulina

Los ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen sulfonilureas Los ejemplos específicos de sulfonilureas incluyen tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopíramida y su sal de amonio, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, glíquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidine, glipinamida, fenbutamida, tolclclamida,

glimepirida, etc

Además de lo anterior, los ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen nateglinida (AY-4166), calcio hidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinilcarbonil)propionato (mitiglinida, KAD1229), repaglinida, etc

Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformin, metformin, buformin, etc

Los ejemplos de un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato, etc

Además de los anterior, los ejemplos de "agentes para tratar diabetes" incluyen ergoset, pramlintide, leptin, BAY-27-9955, T-1095, etc

Para la administración de los "agentes para tratar la diabetes" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg) por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 2500 mg, preferentemente desde 0,5 a 1000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez a varios veces por día

Para la administración (normalmente la administración en la forma de inyecciones) de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 10 a 100 U (Unidades), preferentemente de 10 a 80 U (Unidades) Esta dosis puede administrarse una vez a varias veces por día

Para la administración de mejoradores de secreción de

insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,1 a 1000 mg, preferentemente desde 1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse una vez a varias veces por día.

Para la administración de biguanidas a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 10 a 2500 mg, preferentemente desde 100 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varios veces por día.

Para la administración de un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 400 mg, preferentemente desde 0,6 a 300 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar las complicaciones diabéticas" incluyen inhibidores de aldosa reductasa, los inhibidores de glicación, los inhibidores quinasas proteínicas C, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de aldosa reductasa incluyen tolurestat, epalrestat, ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazin-4-acético, imirestat, zenarestat, 6-fluoro-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-spiro[4H-1-benzopirán-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida (SNK 860), zopolrestat, sorbinil, 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidindiona (M-16209), CT-112, NZ-314, ARI-509, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de glicación incluyen pimagedina, etc ,

Los ejemplos de los inhibidores de quinase proteínica C incluyen NGF, LY-333531, etc

Además de lo anterior, los ejemplos de los "agentes para complicaciones diabéticas" incluyen alprostadil, hidrocloreuro de tiaprida, cilostazol, hidrocloreuro de mexiletina, eicosapentaenoato de etilo, memantina, pimagedline (ALT-711), etc

Para la administración de los "agentes para tratar las complicaciones diabéticas" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 2000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de inhibidores de aldosa reductasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 1000 mg Esta dosis puede ser administrada de una vez o en varias veces por día

Para la administración de inhibidores de glicación a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de inhibidores de quinasa proteínica C a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 100 mg Esta dosis

puede ser administrado de vez o en varias veces por día

Los ejemplos de los "agentes para tratar la obesidad" incluyen inhibidores de lipasa, anorécticos, etc

Los ejemplos de los inhibidores de lipasa incluyen orlistat, etc

Los ejemplos de anorécticos incluyen dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, baiamina, etc

Para la administración de los "agentes para tratar la obesidad" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg, preferentemente desde 0,1 a 1000 mg Esta dosis puede administrarse desde una vez hasta varias veces por día

Para la administración de inhibidores de lipasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 1000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces por día

Para la administración de anorécticos a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg, preferentemente desde 0,1 a 500 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Los ejemplos de los "agentes para tratar la hipertensión" incluyen los inhibidores de enzima que convierte angiotensina, antagonistas de calcio, abridor de canal de potasio, antagonistas de angiotensina II, etc

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima que convierte angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, manidipina, etc

Los ejemplos de los antagonistas del calcio incluyen nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc

Los ejemplos de abridores de canal de potasio incluyen levromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121, etc

Los ejemplos de antagonistas de angiotensina II incluyen losartan, cilexetil, valsartan, candesartan, irbesartan, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoran-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato (C-866), E4177, etc

Para la administración de los "agentes para tratar la hipertensión" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de los inhibidores de la enzima que convierte angiotensina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 500 mg, preferentemente desde 0,1 a 100 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de antagonistas del calcio a un

319  
310

paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 500 mg, preferentemente desde 1 a 200 mg que Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de abridores de canal de potasio a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg Esta dosis puede ser administrado de una vez o en varias veces por día

Para la administración de antagonistas de angiotensina II a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 500 mg, es preferentemente desde 1 a 100 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Los ejemplos de los "agentes para tratar hiperlipidemia" incluyen, inhibidores de reductasa HMG-CoA, compuestos de fibrato, etc

Los ejemplos de los inhibidores de reductasa HMG-CoA incluyen pravastatina y su sal sodio, cerivastatina y su sal de sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, itavastatina, ZD-4522, etc

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, beclofibrato, binifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, etc

Para la administración de los "agentes para tratar hiperlipidemia" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 3000 mg, preferentemente desde 1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de reductasa HMG-CoA a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 100 mg, preferentemente desde 0,5 a 50 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de compuestos fibrato a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1500 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "diuréticos" incluyen las preparaciones derivadas de xantina, las preparaciones tiazide, las preparaciones de antialdosterona, los inhibidores de carbonato deshidratasa, las preparaciones de clorbencensulfonamida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones derivadas de xantina incluyen teobromina y salicilato de sodio, teobromina y salicilato de calcio, etc.

Los ejemplos de las preparaciones tiazida incluyen etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida,

politiazida, meticlotiazida, etc

Los ejemplos de las preparaciones antialdosterona incluyen espironolactona, triamtereno, etc

Los ejemplos de los inhibidores de carbonato de deshidratasa incluyen acetazolamida, etc

Los ejemplos de las preparaciones de clorobencensulfonamida incluyen clortalidona, mefrusida, indapamida, etc ,

Además de lo anterior, los ejemplos de los "diuréticos" incluyen azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc

Para la administración de los "diuréticos" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 mg a 100 g, preferentemente desde 0,05, mg a 10 g Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de las preparaciones derivadas de xantina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 100 g, preferentemente desde 0,5 a 10 g Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de preparaciones de tiazida a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 2000 mg, preferentemente desde 0,05 a 500 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

322  
313

Para la administración de preparaciones de antialdosterona a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de carbonato de deshidratasa a un adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 10 a 5000 mg, preferentemente desde 50 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de preparaciones de clorbencensulfonamida a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Las drogas concomitantes mencionadas precedentemente pueden usarse opcionalmente como una mezcla de dos o más especies seleccionadas. Los ejemplos específicos de combinación cuando se usan dos tipos de drogas concomitantes en combinación incluyen "combinación de un mejorador de secreción de insulina y una biguanida", "combinación de un mejorador de secreción de insulina y un inhibidor de glucosidasa", la "combinación de insulina y una biguanida", la "combinación de insulina y un inhibidor de un  $\alpha$ -glucosidasa", etc.

El método de administración de una composición farmacéutica

de la presente invención y una droga concomitante no está limitada con la condición que éstas se usen en combinación en el momento de administración

La proporción de una composición farmacéutica de la presente invención y una droga concomitante puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, la edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, presentación de medicamento, método de administración, etc por ejemplo, una droga concomitante se usa en una proporción desde 0,0001 hasta 10000 partes de peso en relación a una parte de peso de una composición farmacéutica de la presente invención

El uso de compuestos [I] a [III], en combinación con por lo menos una especies entre la droga concomitante expresada precedentemente, sin usar un sensibilizador de insulina, provee diversos efectos farmacéuticos en referencia a los de una composición farmacéutica de la presente invención, tal como un efecto excelente para tratar la diabetes

La combinación específica de los compuestos [I] a [III], con las drogas concomitantes anteriores incluye, por ejemplo, "combinación de Compuesto A y una insulina", "combinación de Compuesto B y una insulina", "combinación de Compuesto A y una sulfonilurea (preferentemente glibenclamida)", "combinación de Compuesto B y una sulfonilures (preferentemente glibenclamida)", "combinación de Compuesto A y una biguanida (preferentemente metformin, etc )", "combinación de Compuesto B y una biguanida

(preferentemente metformin, etc )", "combinación de Compuesto A y un inhibidor  $\alpha$ -glucosidasa (preferentemente acarbosa, etc )", "combinación de Compuesto B y un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa (preferentemente acarbosa, etc )", etc

El efecto de tratamiento de diabetes (por ejemplo efecto de disminución de azúcar en la sangre, etc ) de una composición farmacéutica de la presente invención puede evaluarse mediante determinación de concentración de glucosa o Hb (hemoglobina)A<sub>1c</sub> en el plasma de sangre venosa en el sujeto antes y después de la administración, y comparar la concentración obtenida entonces antes de la administración y después de la administración El HbA<sub>1c</sub> quiere decir la hemoglobina glicosilada, y se produce gradualmente en respuesta a la concentración de glucosa en sangre Por consiguiente, se cree que el HbA<sub>1c</sub> es importante como un índice del control de azúcar en sangre que no es influenciado fácilmente por el rápido cambio de azúcar en sangre en los pacientes diabéticos

[Modalidad de realización de la invención]

Los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos describen la presente invención en mayor detalle y no deben ser tomados de ninguna manera como definiendo el alcance de la invención

[Ejemplos]

Ejemplo de referencia 1

Una máquina de granulación y secado en lecho fluidizado

(producida por "Powerex") se cargó con 2479,5 g de hidrocloreuro de pioglitazona (2250 g por lo que se refiere a pioglitazona), 13930,5 g de lactosa y 540 g de carboximetilcelulosa de calcio (caramelosa de calcio), seguido por mezclado a la temperatura de precalentamiento y 7500 g de una solución acuosa que contiene 450 g de hidroxipropilcelulosa para producir los gránulos Se procesaron 16820 g de los gránulos con el molino de corte (producido por "Showa Kagaku Kikai Kousakusho") para producir los gránulos molidos Se mezclaron 16530 g de los gránulos molidos, 513 g de caramelosa de calcio y 57 g de estearato de magnesio para producir los polvos mezclados usando un mezclador de movimiento de rotación (producido por "Showa Kagaku Kikai Kousakusho") A 16800 g de los polvos mixtos se los moldea en tabletas usando una máquina de formación de tableta (producida por "Kikusui Seisakusho") para producir 140000 tabletas que tienen la siguiente la composición y cada uno que contiene 15 mg de pioglitazona

Composición por tableta (Unidad mg) ,

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| 1) Hidrocloreuro de Pioglitazona | 16,53      |
| 2) Lactosa                       | 92,87      |
| 3) Caramelosa de calcio          | 7,2        |
| 4) Hidroxipropilcelulosa         | 3,0        |
| 5) <u>Estearato de magnesio</u>  | <u>0,4</u> |
| Total                            | 120,0      |

326  
317

Ejemplo de referencia 2

En una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1, 140000 tabletas que tienen una composición siguiente y cada una contiene 30 mg de pioglitazona fueron obtenidas La composición por la tableta (Unidad mg)

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 1) Hidrocloruro de Pioglitazona | 33,06      |
| 2) Lactosa                      | 76,34      |
| 3) Caramelos de calcio          | 7,2        |
| 4) Hidroxipropilcelulosa        | 3,0        |
| <u>5) Estearato de magnesio</u> | <u>0,4</u> |
| Total                           | 120,0      |

Ejemplo de referencia 3

En una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 2, 140000 tabletas que tienen una composición siguiente y cada una contiene 45 mg de pioglitazona fueron obtenidos La composición por tableta (Unidad mg)

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 1) Hidrocloruro de Pioglitazona | 49,59      |
| 2) Lactosa                      | 114,51     |
| 3) Caramelosa de calcio         | 10,8       |
| 4) Hidroxipropilcelulosa        | 4,5        |
| <u>5) Estearato de magnesio</u> | <u>0,6</u> |
| Total                           | 180,0      |

Ejemplo 1

Cuando el hidrocloruro de pioglitazona (30 mg/día,

327  
318

administración oral) y Compuesto A (0,5 mg/día, administración oral) se administra concomitantemente a un paciente NIDDM durante un período de 8 semanas, se observa una excelente acción de disminución de la glucosa en sangre

Ejemplo 2

Cuando el hidrocloruro de pioglitazona (30 mg/día, administración oral) y el Compuesto B (0,5 mg/día, administración oral) se administra concomitantemente a un paciente NIDDM durante un periodo de 8 semanas, se observa una excelente acción de disminución de la glucosa en sangre

[Efecto de la invención]

Una composición farmacéutica de la presente invención posee acción reforzada de disminución de azúcar en sangre, acción reforzada de disminución de lípidos en sangre o acción de disminución de insulina en sangre en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], exclusivamente

[Denominación del documento] Resumen

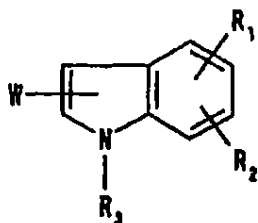
[Resumen]

[Problema]

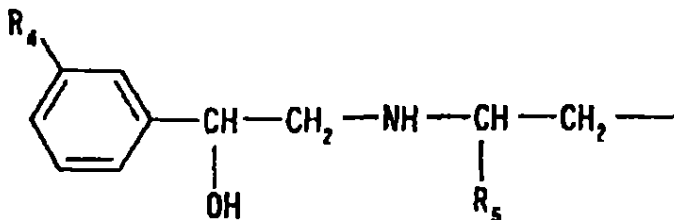
Proveer una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina y que sea útil como un agente para prevenir o tratar diabetes, etc

[Medios para resolver el problema]

Una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con un compuesto de la fórmula [I]



en donde  $R_1$ , representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, etc ,  $R_2$  representa átomo de hidrógeno, etc ,  $R_3$  representa átomo de hidrógeno, etc ,  $W$  representa un grupo de la fórmula que se enlaza a la posición 2- ó 3- del anillo indol en la fórmula [I]



donde  $R_4$  representa un átomo halógeno, etc ,  $R_5$  representa un grupo alquilo inferior, o a una sal del mismo, etc

[Figura seleccionada] Ninguna

224  
320

# 日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application

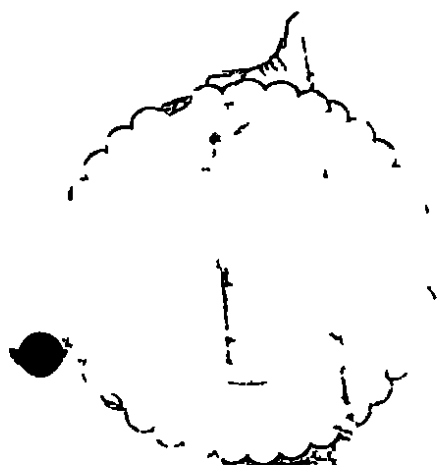
2000年 2月28日

出 願 番 号  
Application Number

特願2000-056021

出 願 人  
Applicant(s)

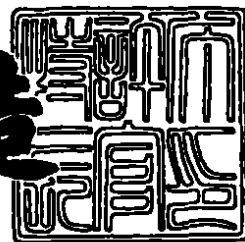
武田薬品工業株式会社



2000年 7月21日

特許庁長官  
Commissioner  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3058054

【書類名】 特許願

【整理番号】 B00044

【提出日】 平成12年 2月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明の名称】 医薬

【請求項の数】 11

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市安岡寺町5丁目47番22号

【氏名】 須藤 勝一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市鉢塚1丁目2番22号 池田サニーフラット203号

【氏名】 和田 康彦

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号

【氏名】 杉山 泰雄

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

302

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第250443号

【出願日】 平成11年 9月 3日

【整理番号】 A99153

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

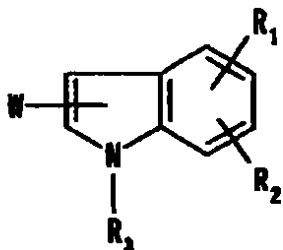
【発明の名称】 医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 インスリン抵抗性改善薬と

1) 式 [I]

【化 1】



〔式中、 $R_1$ はヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の (a) ~ (d) から選ばれる基を意味するか、 $R_2$ とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a) 式  $-Xa-Ra$  で表される基

(ここにおいて、 $Xa$ はO、SまたはNH、 $Ra$ は水素原子または低級アルキル基である。但し $Xa$ がSのとき、 $Ra$ は低級アルキル基である)

(b) 式  $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$  で表される基

(ここにおいて、 $Rb$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基、 $Rbb$ は低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基、 $p$ は0~3の整数、 $q$ は0または1である)

(c) 式  $-O(CH_2)_r-Rc$  で表される基

(ここにおいて、 $Rc$ は低級アルカノイル基、ヒドロキシ基、シアノ基、フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または

式  $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

(ここにおいて、 $R_A$ は水素原子または低級アルキル基である) で表される基、 $r$ は1ないし4の整数である)

(d) 式:  $-Y a-(CH_2)_s-R d$  で表される基

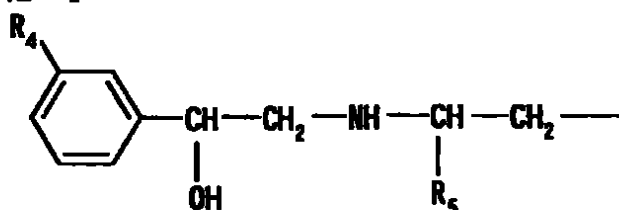
(ここにおいて、Y a はNHまたはS、R d はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、s は1~4の整数である)

R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記(b)もしくは(c)と同じ基を意味するか、あるいはR<sub>1</sub>とともに前記メチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>は水素原子または低級アルキル基を意味し、

Wは式[I]のインドール環の2位または3位に結合している下記式:

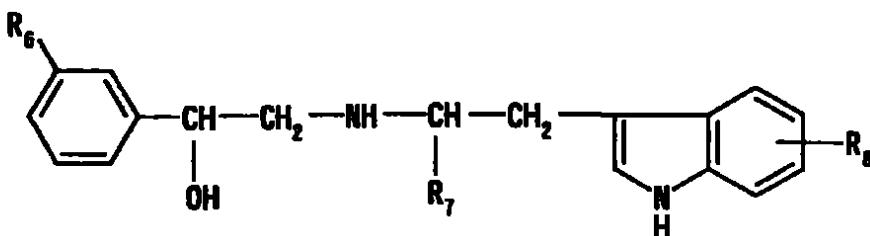
【化2】



(ここにおいて、R<sub>4</sub>はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基、R<sub>5</sub>は低級アルキル基である) で表される基を意味する] で表される化合物またはその塩;

2) 式 [II]

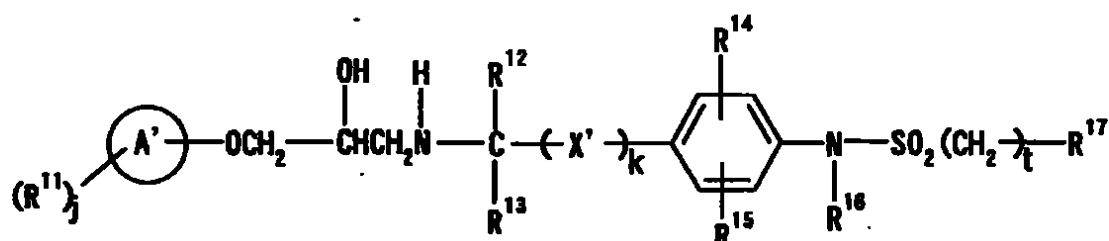
【化3】



[式中、R<sub>6</sub>はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、R<sub>7</sub>は水素原子、低級アルキル基またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、R<sub>8</sub>は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル基、ニトロ基またはシアノ基を意味する] で表される化合物またはその塩;

3) 式 [III]

## 【化4】



〔式中、 $j$  は0～7の整数を；

$k$  は0または1を；

$t$  は0～3の整数を；

$A'$  環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環； $C_{3-8}$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

$R^{11}$  はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $NR^{18}R^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、 $SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}COR^{19}$ 、 $COR^{19}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}CO_2R^{18}$ ；またはヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $NR^{18}R^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、 $NR^{18}COR^{19}$ 、 $COR^{19}$ 、 $SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{19}$ または $NR^{18}CO_2R^{18}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルを；

または $R^{11}$  はO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基を；

$R^{12}$  および  $R^{13}$  は独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、またはヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシまたはハロゲンで置換された $C_{1-6}$ アルキルを；

$X'$  は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2O-$ を；

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、

$NHR^{18}$ 、 $OR^{18}$ 、 $SO_2R^{19}$ または $NHSO_2R^{19}$ を；

$R^{16}$  は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを；

$R^{17}$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $-B'-(R^{11})_j$  ( $R^{11}$ および $j$ は前記と同意義)を；

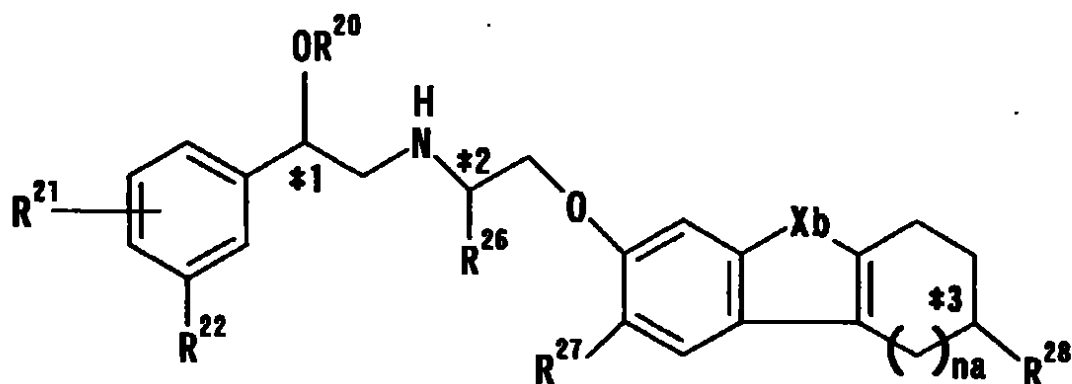
$B'$ 環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環； $C_{3-8}$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

$R^{18}$ は水素原子； $C_{1-10}$ アルキル； $C_{3-8}$ シクロアルキル；ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル；またはヒドロキシ、ハロゲン、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、またはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換された $C_{1-10}$ アルキルを；

$R^{19}$ は $R^{18}$ 、 $NHR^{18}$ または $NR^{18}$  ( $R^{18}$ は前記と同意義)を示す]で表される化合物またはその塩；

#### 4) 式 [V]

【化5】

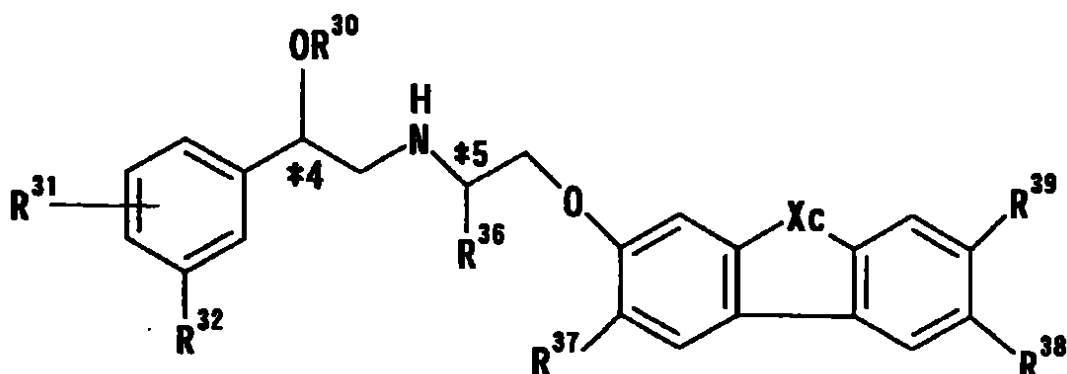


〔式中、 $R^{20}$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^{21}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^{22}$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^{23}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{24'}$ またはニトロ基を示す。ただし、 $R^{23}$ は水素原子、メチル基、 $SO_2NR^{25}$ 、ホルミル基または $CONHR^{26'}$ を示し、 $R^{25}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{24}R^{24'}$ を

示す。また、 $R^{24}$ および $R^{24'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{26'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{26}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n_a$ は1または2であり、 $X_b$ は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n_a$ が1のとき、 $R^{27}$ あるいは $R^{28}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n_a$ が2のとき、 $R^{28}$ は水素原子で、 $R^{27}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。  
\* 1は不斉炭素原子を示し、\* 2および\* 3は $R^{26}$ および $R^{28}$ がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で表される化合物またはその塩；  
および

5) 式 [VI]

【化 6】



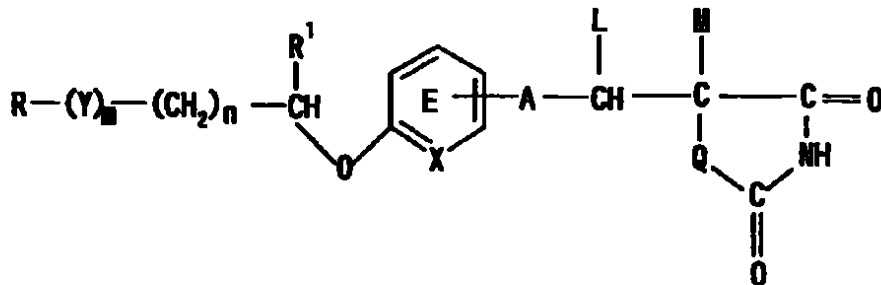
【式中、 $R^{30}$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^{31}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^{32}$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^{33}$ 、 $SO_2NR^{34}R^{34'}$ またはニトロ基を示す。ただし、 $R^{33}$ は水素原子、メチル基、 $SO_2NR^{35}$ 、ホルミル基または $CONHR^{36'}$ を示し、 $R^{35}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{34}R^{34'}$ を示す。また、 $R^{34}$ および $R^{34'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{36'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{36}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $X_c$ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $X_c$ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{38}$ は水素原子で、 $R^{37}$ あるいは $R^{38}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基

328

または水酸基を示す。また、Xcがメチレン基の場合は、R<sup>37</sup>およびR<sup>38</sup>はいずれも水素原子で、R<sup>39</sup>は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。\*4は、不斉炭素原子を示し、\*5は、R<sup>36</sup>が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。]で表される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種とを組み合わせる医薬。

【請求項2】インスリン抵抗性改善薬が式[IV]

【化7】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Yは—CO—、—CH(OH)—または—NR<sup>3</sup>—（ただしR<sup>3</sup>は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR<sup>1</sup>と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の医薬。

【請求項3】式[IV]で表される化合物またはその塩がピオグリタゾンまたはその塩である請求項2記載の医薬。

【請求項4】式[IV]で表される化合物がトログリタゾンである請求項2記載の医薬。

【請求項5】式[IV]で表される化合物またはその塩がロシグリタゾンまたはその塩である請求項2記載の医薬。

【請求項6】ピオグリタゾンまたはその塩酸塩と2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-

1- (3-クロロフェニル) エタノールとを組み合わせる請求項1記載の医薬。

【請求項7】 トログリタゾンと2- [3- (7-カルボキシメトキシインドール-3-イル) - (2R) - 2-プロピルアミノ] - (1R) - 1- (3-クロロフェニル) エタノールとを組み合わせる請求項1記載の医薬。

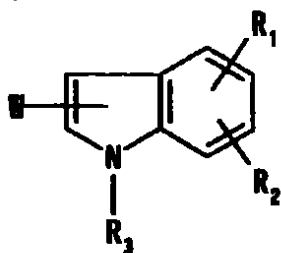
【請求項8】 ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩と2- [3- (7-カルボキシメトキシインドール-3-イル) - (2R) - 2-プロピルアミノ] - (1R) - 1- (3-クロロフェニル) エタノールとを組み合わせる請求項1記載の医薬。

【請求項9】 糖尿病の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項10】 糖尿病がインスリン非依存型糖尿病である請求項9記載の医薬。

【請求項11】 1) 式 [I]

【化8】



【式中、 $R_1$ はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の(a)～(d)から選ばれる基を意味するか、 $R_2$ とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a) 式:  $-Xa-Ra$  で表される基

(ここにおいて、 $Xa$ はO、SまたはNH、 $Ra$ は水素原子または低級アルキル基である。但し $Xa$ がSのとき、 $Ra$ は低級アルキル基である)

(b) 式:  $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_q Rbb$  で表される基

(ここにおいて、 $Rb$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $Rbb$ は低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $p$ は0～3の整数、 $q$ は0または1である)

(c) 式:  $-O(CH_2)_r-R_c$  で表される基

(ここにおいて、 $R_c$ は低級アルカノイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または

式:  $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

(ここにおいて、 $R_A$ は水素原子または低級アルキル基である) で表される基、  
 $r$ は1ないし4の整数である)

(d) 式:  $-Y_a-(CH_2)_s-R_d$  で表される基

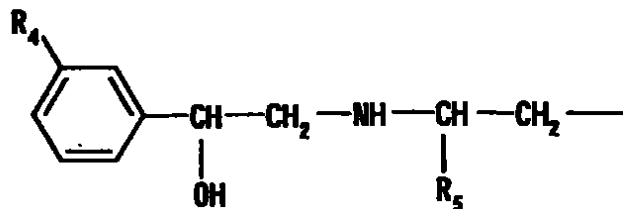
(ここにおいて、 $Y_a$ はNHまたはS、 $R_d$ はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、 $s$ は1~4の整数である)

$R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記(b)もしくは(c)と同じ基を意味するか、あるいは $R_1$ とともに前記メチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

$R_3$ は水素原子または低級アルキル基を意味し、

Wは式[I]のインドール環の2位または3位に結合している下記式:

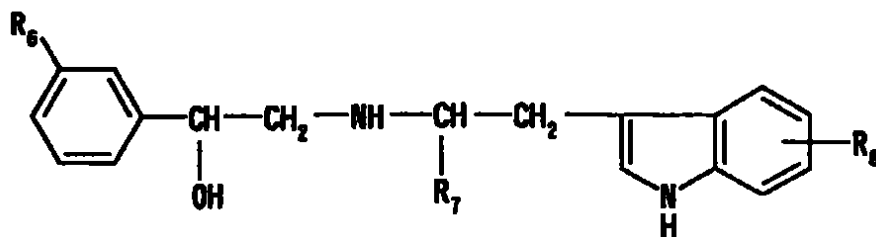
【化9】



(ここにおいて、 $R_4$ はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基、 $R_5$ は低級アルキル基である) で表される基を意味する] で表される化合物またはその塩;

2) 式 [II]

【化10】

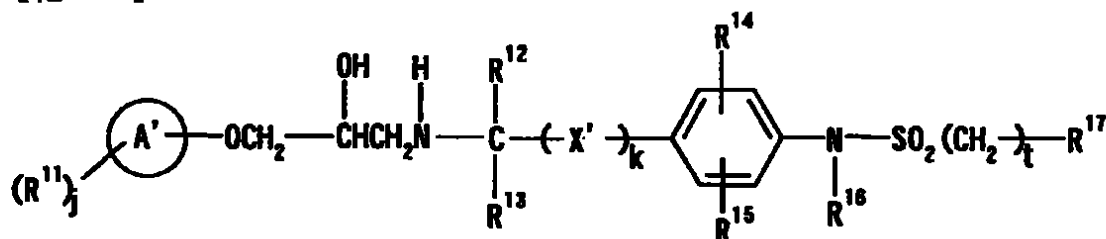


340  
331

〔式中、 $R_6$ はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、 $R_7$ は水素原子、低級アルキル基またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、 $R_8$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル基、ニトロ基またはシアノ基を意味する〕で表される化合物またはその塩；

3) 式 [III]

〔化11〕



〔式中、 $j$ は0～7の整数を；

$k$ は0または1を；

$t$ は0～3の整数を；

$A'$ 環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環； $C_{3-8}$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

$R^{11}$ はヒドロキシ、オキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $NR^{18}R^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、 $SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}COR^{19}$ 、 $COR^{19}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}CO_2R^{18}$ ；またはヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $NR^{18}R^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、 $NR^{18}COR^{19}$ 、 $COR^{19}$ 、 $SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{19}$ または $NR^{18}CO_2R^{18}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルを；

または $R^{11}$ はO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基を；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、またはヒドロキシ、 $C_{1-6}$

アルコキシまたはハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキルを；

$X'$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$  または  $-CH_2O-$  を；

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、

$NHR^{18}$ 、 $OR^{18}$ 、 $SO_2R^{19}$  または  $NHSO_2R^{19}$  を；

$R^{16}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキルを；

$R^{17}$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは  $-B'-(R^{11})_j$  ( $R^{11}$  および  $j$  は前記と同意義) を；

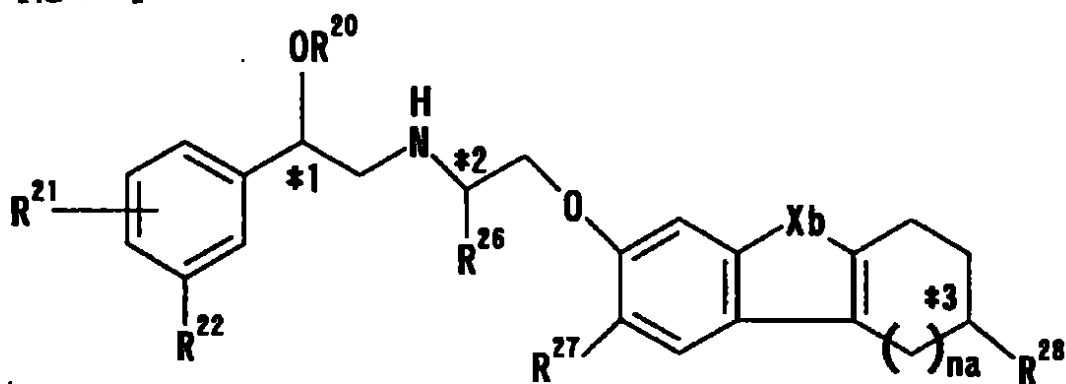
$B'$  環はベンゼン環；ナフタレン環；O、S および N から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環； $C_{3-8}$  シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環と縮合したベンゼン環；または O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環と縮合した O、S および N から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員複素環を；

$R^{18}$  は水素原子； $C_{1-10}$  アルキル； $C_{3-8}$  シクロアルキル；ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいフェニル；またはヒドロキシ、ハロゲン、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、またはハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換された  $C_{1-10}$  アルキルを；

$R^{19}$  は  $R^{18}$ 、 $NHR^{18}$  または  $NR^{18}$  ( $R^{18}$  は前記と同意義) を示す] で表される化合物またはその塩；

#### 4) 式 [V]

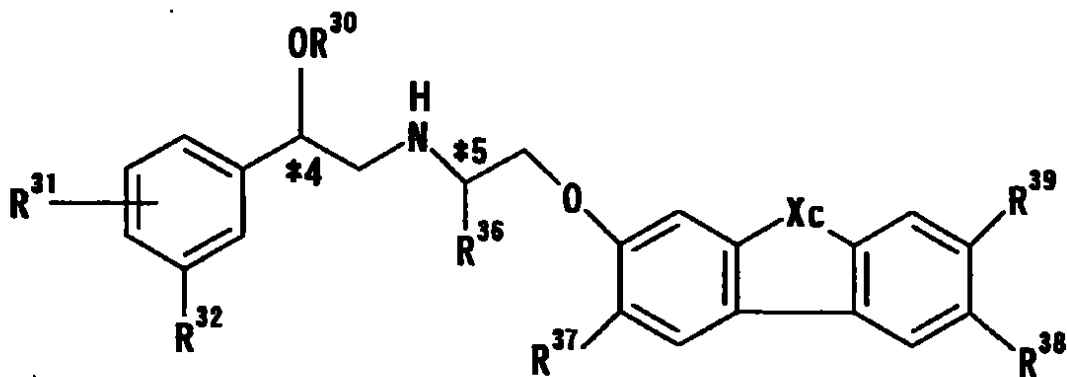
【化 1 2】



[式中、 $R^{20}$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^{21}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^{22}$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^{23}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{24'}$ またはニトロ基を示す。ただし、 $R^{23}$ は水素原子、メチル基、 $SO_2NR^{25}$ 、ホルミル基または $CONHR^{26'}$ を示し、 $R^{25}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{24}R^{24'}$ を示す。また、 $R^{24}$ および $R^{24'}$ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{26'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{26}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $n_a$ は1または2であり、 $X_b$ は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $n_a$ が1のとき、 $R^{27}$ あるいは $R^{28}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $n_a$ が2のとき、 $R^{28}$ は水素原子で、 $R^{27}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。  
\*1は不斉炭素原子を示し、\*2および\*3は $R^{26}$ および $R^{28}$ がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で表される化合物またはその塩；  
および

## 5) 式 [VI]

## 【化13】



[式中、 $R^{30}$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^{31}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^{32}$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^{33}$ 、 $SO_2NR^{34}R^{34'}$ またはニトロ基を示す。ただし、 $R^{33}$ は水素原子、メチル基、 $SO_2NR^{35}$ 、ホルミル基または $CONHR^{36'}$ を示し、 $R^{35}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{34}R^{34'}$ を

示す。また、 $R^{34}$ および $R^{34'}$ は同一かもしくは互いに異なっているいてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{36'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{36}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $Xc$ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $Xc$ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{39}$ は水素原子で、 $R^{37}$ あるいは $R^{38}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $Xc$ がメチレン基の場合は、 $R^{37}$ および $R^{38}$ はいずれも水素原子で、 $R^{39}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*4$ は、不斉炭素原子を示し、 $*5$ は、 $R^{36}$ が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。］で表される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種を含有してなる禁煙後の体重増加抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、インスリン抵抗性改善薬（インスリン感受性増強剤）を含有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用な医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

$\beta 3$  アドレナリン受容体作動薬を記載した公知文献としては、例えば以下のようなものがある。

1) WO 98/32753 には、チアゾール置換ベンゼンスルホンアミドが  $\beta 3$  アドレナージック受容体アゴニストであると記載されている。

2) ダイアビーツ・フロンティア (Diabetes Frontier)、8巻、499頁、(1997年) には、肥満ラットに CL316243 ( $\beta 3$  アドレナージック受容体アゴニスト) および トログリタゾン を投与した場合、「CL316243 は トログリタゾン による褐色脂肪組織重量の増加を完全に阻止した」と記載されている。

3) 特開平5-148196 には、4-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)エトキシ]フェニル酢酸およびその生前駆体が  $\beta 3$ -アドレナリン性受容体アゴニストであると記載されている。

4) WO96/16938には、強い $\beta$ 3アドレナリン受容体刺激作用を有する新規なインドール誘導体が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

糖尿病の治療効果が優れており、かつ副作用が見られないなど、医薬として十分に優れた性質を有する医薬の開発が切望されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

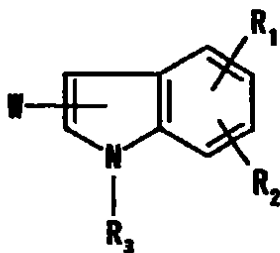
本発明者らは、インスリン抵抗性改善薬の他剤との併用について種々検討した結果、新しい併用によって、予想外に優れた効果が得られることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) インスリン抵抗性改善薬と、

1) 式[I]

【化14】



【式中、 $R_1$ はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の(a)～(d)から選ばれる基を意味するか、 $R_2$ とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a) 式： $-Xa-Ra$ で表される基

(ここにおいて、 $Xa$ はO、SまたはNH、 $Ra$ は水素原子または低級アルキル基である。但し $Xa$ がSのとき、 $Ra$ は低級アルキル基である)

(b) 式： $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$ で表される基

(ここにおいて、 $R_b$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $R_{bb}$ は低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、 $p$ は0～3の整数、 $q$ は0または1である)

(c) 式： $-O(CH_2)_r-R_c$ で表される基

(ここにおいて、 $R_c$ は低級アルカノイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、フェニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または

式： $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

(ここにおいて、 $R_A$ は水素原子または低級アルキル基である)で表される基、 $r$ は1ないし4の整数である)

(d) 式： $-Y_a-(CH_2)_s-R_d$ で表される基

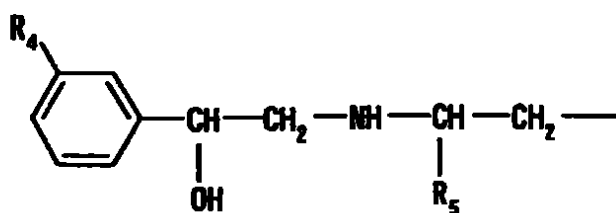
(ここにおいて、 $Y_a$ はNHまたはS、 $R_d$ はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、 $s$ は1～4の整数である)

$R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記(b)もしくは(c)と同じ基を意味するか、あるいは $R_1$ とともに前記メチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

$R_3$ は水素原子または低級アルキル基を意味し、

Wは式[I]のインドール環の2位または3位に結合している下記式：

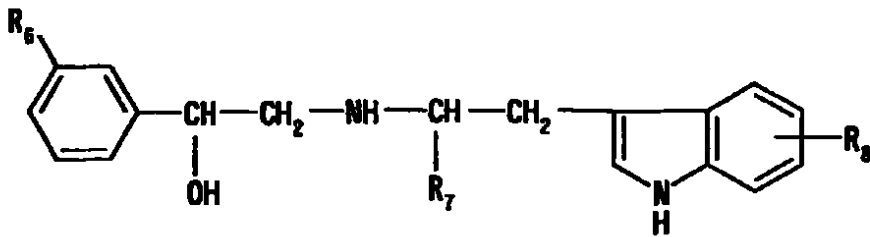
【化15】



(ここにおいて、 $R_4$ はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基、 $R_5$ は低級アルキル基である)で表される基を意味する]で表される化合物またはその塩；

2) 式[II]

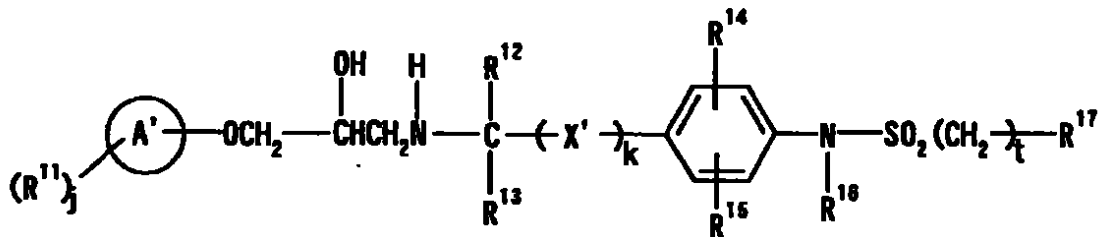
【化16】



〔式中、 $R_6$ はハロゲン原子またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、 $R_7$ は水素原子、低級アルキル基またはハロゲノ低級アルキル基を意味し、 $R_8$ は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル基、ニトロ基またはシアノ基を意味する〕で表される化合物またはその塩；

3) 式 [III]

【化17】



〔式中、 $j$ は0～7の整数を；

$k$ は0または1を；

$t$ は0～3の整数を；

$A'$ 環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環； $C_{3-8}$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

$R^{11}$ はヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $NR^{18}R^{18}$ 、 $SR^{18}$ 、ハロゲノ低級アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、 $SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}COR^{19}$ 、 $COR^{19}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}CO_2R^{18}$ ；またはヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 $NR^{18}R^{18}$ 、S

$R^{18}$ 、ハロゲン低級アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、フェニル、 $NR^{18}COR^{19}$ 、 $COR^{19}$ 、 $SO_2R^{19}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{19}$ または $NR^{18}CO_2R^{18}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルを；

または $R^{11}$ はO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基を；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、またはヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシまたはハロゲンで置換された $C_{1-6}$ アルキルを；

$X'$ は $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2O-$ を；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $NHR^{18}$ 、 $OR^{18}$ 、 $SO_2R^{19}$ または $NHSO_2R^{19}$ を；

$R^{16}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキルを；

$R^{17}$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $-B'-(R^{11})_j$  ( $R^{11}$ および $j$ は前記と同意義)を；

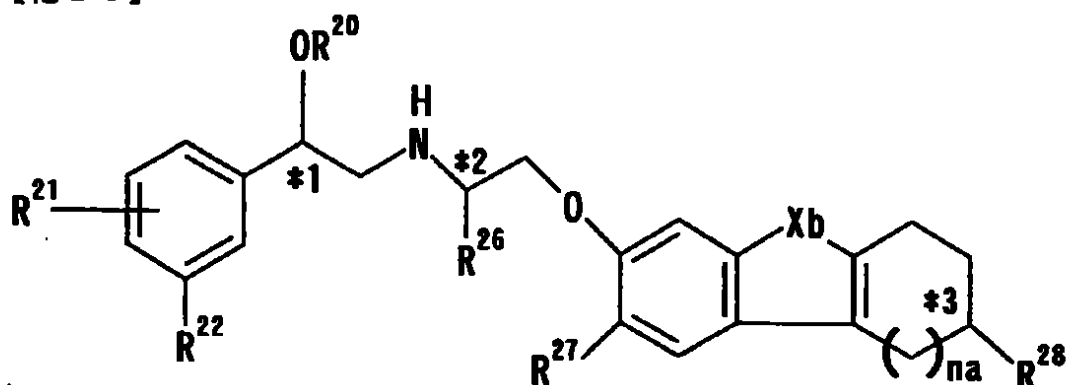
$B'$ 環はベンゼン環；ナフタレン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5または6員複素環； $C_{3-8}$ シクロアルキル環と縮合したベンゼン環；O、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したベンゼン環；またはO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環と縮合したO、SおよびNから選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環を；

$R^{18}$ は水素原子； $C_{1-10}$ アルキル； $C_{3-8}$ シクロアルキル；ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニル；またはヒドロキシ、ハロゲン、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、またはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換された $C_{1-10}$ アルキルを；

$R^{19}$ は $R^{18}$ 、 $NHR^{18}$ または $NR^{18}$  ( $R^{18}$ は前記と同意義)を示す]で表される化合物またはその塩；

4) 式[V]

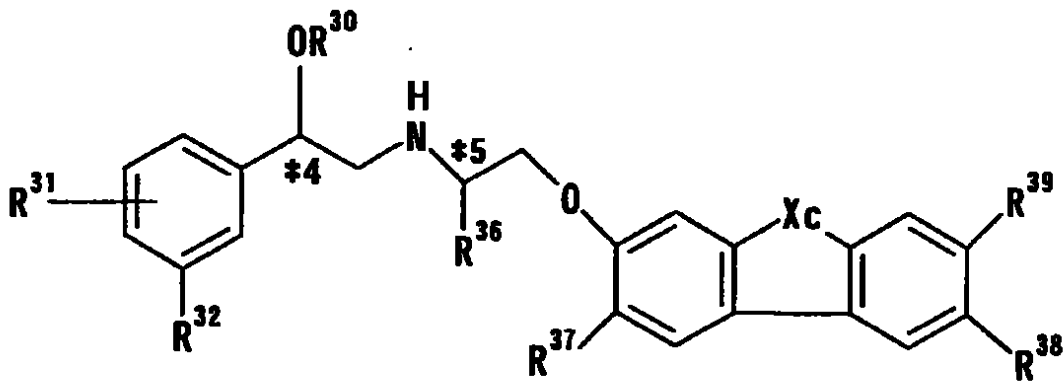
【化 18】



〔式中、 $R^{20}$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^{21}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^{22}$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^{23}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{24'}$ またはニトロ基を示す。ただし、 $R^{23}$ は水素原子、メチル基、 $SO_2NR^{25}$ 、ホルミル基または $CONHR^{26'}$ を示し、 $R^{25}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{24}R^{24'}$ を示す。また、 $R^{24}$ および $R^{24'}$ は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{26'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{26}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $na$ は1または2であり、 $Xb$ は二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 $na$ が1のとき、 $R^{27}$ あるいは $R^{28}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $na$ が2のとき、 $R^{28}$ は水素原子で、 $R^{27}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。  
\*1は不斉炭素原子を示し、\*2および\*3は $R^{26}$ および $R^{28}$ がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物またはその塩；  
および

5) 式 [VI]

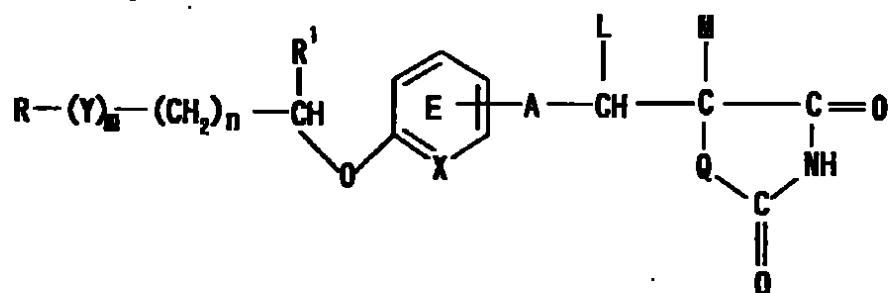
【化 19】



〔式中、 $R^{30}$ は水素原子またはメチル基を示し、 $R^{31}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、 $R^{32}$ は水素原子、ヒドロキシメチル基、 $NHR^{33}$ 、 $SO_2NR^{34}R^{34'}$ またはニトロ基を示す。ただし、 $R^{33}$ は水素原子、メチル基、 $SO_2NR^{35}$ 、ホルミル基または $CONHR^{36'}$ を示し、 $R^{35}$ は低級アルキル基、ベンジル基または $NR^{34}R^{34'}$ を示す。また、 $R^{34}$ および $R^{34'}$ は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。 $R^{36'}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、 $R^{36}$ は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。 $Xc$ は、二級窒素原子、酸素原子、硫黄原子またはメチレン基を示し、 $Xc$ が二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子の場合は、 $R^{39}$ は水素原子で、 $R^{37}$ あるいは $R^{38}$ のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。また、 $Xc$ がメチレン基の場合は、 $R^{37}$ および $R^{38}$ はいずれも水素原子で、 $R^{39}$ は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。 $*4$ は、不斉炭素原子を示し、 $*5$ は、 $R^{36}$ が低級アルキル基である場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種とを組み合わせる医薬；

(2) インスリン抵抗性改善薬が式〔IV〕

【化20】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基；Yは—CO—、—CH(OH)—または—NR<sup>3</sup>—（ただしR<sup>3</sup>は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR<sup>1</sup>と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である前記（1）記載の医薬；

（3）式〔IV〕で表される化合物またはその塩がピオグリタゾンまたはその塩である前記（2）記載の医薬；

（4）式〔IV〕で表される化合物がトログリタゾンである前記（2）記載の医薬；

（5）式〔IV〕で表される化合物またはその塩がロシグリタゾンまたはその塩である前記（2）記載の医薬；

（6）ピオグリタゾンまたはその塩酸塩と2-〔3-（7-カルボキシメトキシインドール-3-イル）-（2R）-2-プロピルアミノ〕-（1R）-1-（3-クロロフェニル）エタノールとを組み合わせる前記（1）記載の医薬；

（7）トログリタゾンと2-〔3-（7-カルボキシメトキシインドール-3-イル）-（2R）-2-プロピルアミノ〕-（1R）-1-（3-クロロフェニル）エタノールとを組み合わせる前記（1）記載の医薬；

（8）ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩と2-〔3-（7-カルボキシメトキシインドール-3-イル）-（2R）-2-プロピルアミノ〕-（1R）-

1-(3-クロロフェニル)エタノールとを組み合わせる前記(1)記載の医薬；

(9) 糖尿病の予防・治療剤である前記(1)記載の医薬；

(10) 糖尿病がインスリン非依存型糖尿病である前記(9)記載の医薬；

(11) 式[I]で表される化合物またはその塩；式[II]で表される化合物またはその塩；式[III]で表される化合物またはその塩；式[V]で表される化合物またはその塩；および式[VI]で表される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種を含有してなる禁煙後の体重増加抑制剤；などに関する。

#### 【0005】

本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリンの抵抗性を改善する薬剤であって、その具体例としては、例えばチアソリジンジオンまたはオキサソリジンジオン骨格を有する化合物、好ましくは前記した式[IV]で表される化合物またはその塩が挙げられる。

#### 【0006】

式[IV]中、Rで示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは1~14である。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~8の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基等）；例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、

ル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数2~8の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基等）が挙げられる。

脂環族炭化水素基としては、炭素数3~7の脂環族炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、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、シクロヘプチルなど炭素数3~7の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基等）および1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5~7の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

#### 【0007】

脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数4~9の脂環族-脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7~13の芳香脂肪族炭化水素基（例、アラルキル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7~9のフェニルアルキル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチル

など炭素数11～13のナフチルアルキルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル（ $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル）などが挙げられる。

#### 【0008】

式[IV]中、Rで示される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の複素環基または縮合環基が挙げられる。縮合環としては、例えばこのような5～7員の複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環との縮合環が挙げられる。

複素環基の具体例としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ペンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジーン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジーン-6-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジーン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジーン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジーン-2-イル、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル等が挙げられる。該複素環基は、好ましくはピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

#### 【0009】

式[IV]中、Rで示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な任意の位置に1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有していてもよい。該置

換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。

#### 【0010】

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

#### 【0011】

脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル

基などが挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

アリール基の好適な例としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられる。

#### 【0012】

芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-

ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

## 【0013】

非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジノ、ピベリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基において、置換されたアミノ基としては、N-モノ置換アミノ基およびN, N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えば $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、芳香族基、複素環基または $C_{1-10}$ アシル基を、1個または2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等）が挙げられる。

## 【0014】

置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば炭素数1~13のアシル基、例えば炭素数1~10のアルカノイル基、炭素数3~10のアルケノイル基、炭素数4~10のシクロアルカノイル基、炭素数4~10のシク

ロアルケノイル基、炭素数6～12の芳香族カルボニル基等が挙げられる。

炭素数1～10のアルカノイル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。

炭素数3～10のアルケノイル基の好適な例としては、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。

炭素数4～10のシクロアルカノイル基の好適な例としては、例えばシクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。

炭素数4～10のシクロアルケノイル基の好適な例としては、例えば2-シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。

炭素数6～12の芳香族カルボニル基の好適な例としては、例えばベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。

置換されたアシル基における置換基としては、例えば炭素数1～3のアルキル基、例えば炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素など）、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。

#### 【0015】

置換されていてもよいヒドロキシル基において、置換されたヒドロキシル基としては、例えばアルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ

基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7~10のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど) 等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2~13のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数2~4のアルカノイルオキシ基 (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど) 等が挙げられる。

アリアルオキシ基の好適な例としては、炭素数6~14のアリアルオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。該アリアルオキシ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、塩素、フッ素、臭素など) 等が挙げられる。置換されたアリアルオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ等が挙げられる。

#### 【0016】

置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基、アリアルチオ基などが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。

シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど) 等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基 (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど) 等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。該アリールチオ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子 (例、塩素、フッ素、臭素など) 等が挙げられる。置換されたアリールチオ基としては、例えば4-クロロフェニルチオ等が挙げられる。

#### 【0017】

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。

アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8～10のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニル等が挙げられる。

Rで示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数6～14のアリール基であり、さらに好ましくは $C_{1-3}$ アルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルである。

## 【0018】

式 [IV] 中、Rで示される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それらが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基または非芳香族複素環基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペラジノなど）、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、N-モノ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど）、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、炭素数2～8のアルカノイル基など）、カルバモイル基、N-モノ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ- $C_{1-4}$ アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_{1-4}$ アルキルスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などが挙げられる。

式 [IV] 中、Rは、好ましくは置換されていてもよい複素環基である。Rは、さらに好ましくは $C_{1-3}$ アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリル

またはチアゾリル基である。

【0019】

式 [IV] 中、Yは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^3-$ （ただし $\text{R}^3$ は置換されていてもよいアルキル基を示す。）を示すが、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^3-$ が好ましい。ここにおいて、 $\text{R}^3$ で示される置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～4のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられる。また、置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど）、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数1～4のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなど）などが挙げられる。

mは、0または1を示すが、好ましくは0である。

nは、0、1または2を示すが、好ましくは0または1である。

Xは、CHまたはNを示すが、好ましくはCHである。

【0020】

式 [IV] 中、Aは、結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基を示す。該脂肪族炭化水素基は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ などの飽和のもの、例えば $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ などの不飽和のものが挙げられる。Aは、好ましくは結合手または炭素数1～4の2価の脂肪族炭化水素基であり、該脂肪族炭化水素基は、さらに飽和であることが好ましい。Aは、さらに好ましくは結合手または $-(\text{CH}_2)_2-$ である。

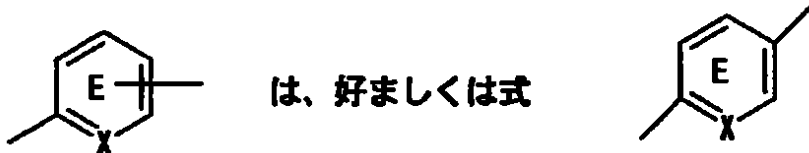
$\text{R}^1$ で示されるアルキル基としては、前記した $\text{R}^3$ におけるアルキル基と同様の

ものが用いられる。 $R^1$ は、好ましくは水素原子である。

【0021】

式 [IV] 中、部分構造式

【化21】



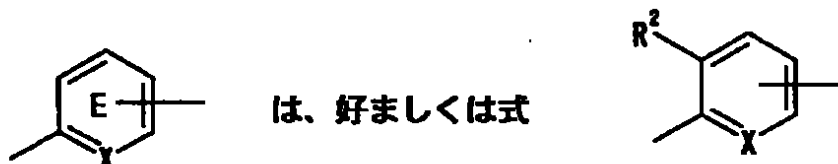
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕を示す。

また、環Eは、置換可能な任意の位置に、さらに1ないし4個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基および置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらは、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用いられる。

【0022】

環E、すなわち部分構造式

【化22】



〔式中、 $R^2$ は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕を示す。

$R^2$ で示されるアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、および置換されていてもよいアミノ基としては、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが挙げられる。 $R^2$ は、好ましくは水素原子、置換されていてもよいヒドロキシル基またはハロゲン原子である。 $R^2$ は、さらに好ましくは水素原子または置換されていてもよいヒドロキシル基であり、特に好ましく

は水素原子または炭素数1～4のアルコキシ基である。

【0023】

式 [IV] 中、LおよびMは、水素原子あるいは互いに結合して結合手を示すが、好ましくは水素原子である。

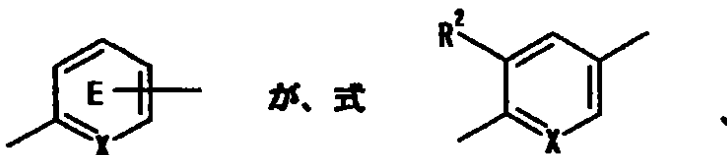
ここで、LとMが互いに結合して結合手を形成する化合物には、アゾリジンジオン環の5位の二重結合に関し、(E)体および(Z)体が存在する。

また、LおよびMがそれぞれ水素原子を示す化合物には、アゾリジンジオン環の5位の不斉炭素による(R)－体および(S)－体の光学異性体が存在し、該化合物は、これら(R)－体および(S)－体の光学活性体およびラセミ体を含む。

【0024】

式 [IV] で表される化合物の好ましい例としては、例えば、RがC<sub>1-3</sub>アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがCH；Aが結合手または－(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>－；R<sup>1</sup>が水素原子；環Eすなわち部分構造式

【化23】



かつR<sup>2</sup>が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基；LおよびMが水素原子である化合物が挙げられる。

【0025】

式 [IV] で表される化合物の好適な例としては、例えば  
 5－〔4－〔2－（5－エチル－2－ピリジル）エトキシ〕ベンジル〕－2,4－チアゾリジンジオン（一般名：ピオグリタゾン）；  
 5－〔〔4－〔（3,4－ジヒドロ－6－ヒドロキシ－2,5,7,8－テトラメチル－2H－1－ベンゾピラン－2－イル）メトキシ〕フェニル〕メチル〕－2,4－チアゾリジンジオン（一般名：トログリタゾン）；

5-〔〔4-〔2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン (一般名: ロシグリタゾン) ;

5-〔3-〔4-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)フェニル〕プロピル〕-2,4-オキサゾリジンジオンなどが挙げられる。

#### 【0026】

式〔IV〕で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容し得る塩、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

#### 【0027】

式〔IV〕で表される化合物またはその塩は、好ましくはピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそれらの塩であり、さらに好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩であり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

## 【0028】

式 [IV] で表される化合物またはその塩は、例えば特開昭55-22636 (EP-A 8203)、特開昭60-208980 (EP-A 155845)、特開昭61-286376 (EP-A 208420)、特開昭61-85372 (EP-A 177353)、特開昭61-267580 (EP-A 193256)、特開平5-86057 (WO 92/18501)、特開平7-82269 (EP-A 605228)、特開平7-101945 (EP-A 612743)、EP-A-643050、EP-A-710659等に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

## 【0029】

本発明に用いられるインスリン抵抗性改善薬としては、上記した以外に、さらに例えば

(±)-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]イソオキサゾリジン-3,5-ジオン (JTT-501) またはその塩；

5-[[3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：エングリタゾン) またはその塩 (好ましくはナトリウム塩)；

5-[[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソプロピル]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン (一般名：ダルグリタゾン/CP-86325) またはその塩 (好ましくはナトリウム塩)；

5-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン (CP-92768) またはその塩；

5-(2-ナフタレニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン (AY-31637) またはその塩；

4-[(2-ナフタレニル)メチル]-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド (AY-30711) またはその塩；

5-[ [6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル] メチル] -2, 4-チアゾリジンジオン (MCC-555) またはその塩;

(±)-[5-[ (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル] -2-メトキシ-N-[ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ベンズアミド (AHG-255) またはその塩;

4-[1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) エテニル] 安息香酸 (LGD1069) またはその塩;

6-[1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) シクロプロピル] ニコチン酸 (LG100268) またはその塩;

1, 4-ビス [4-[ (3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル) メチル] フェノキシ] -2-ブテン (YM-440) またはその塩;

R-119702; デキクスリポタム (dexlipotam); GI-262570; INS-1; AR-H-0329242; CLX-0901; FK-614; KR P-297; CRE-16336; NN-2344; BM-13-1258; S-15261; KB-R-7785; DN-108; DRF-2725; GW-2570; GW-2433; MXC-3255; L-746449; L-767827; L-783281なども挙げられる。

これらの化合物の塩としては、前記した式 [IV] で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。

インスリン抵抗性改善薬は、好ましくはピオグリタゾンまたはその塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、または(±)-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] ベンジル] イソオキサゾリジン-3, 5-ジオンであり、特に好ましくは塩酸ピオグリタゾンである。

本発明において、インスリン抵抗性改善薬は、2種以上を適宜の割合で組み合わせ用いてもよい。

## 【0030】

式【I】で表される化合物またはその塩は、WO96/16938に記載されたβ3アドレナリン受容体刺激作用を有する公知化合物、あるいはWO96/16938に記載の方法に準じて製造される化合物である。式【I】中、「低級」なる用語を付した基は、その基が1ないし4の炭素原子を有することを意味する。

式【I】で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
2-[3-(7-メトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；  
2-[3-(7-エトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；  
2-[3-(7-メトキシカルボニルメトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；  
2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-2-プロピルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール；およびこれらの光学異性体や塩などが挙げられる。なかでも、2-[3-(7-カルボキシメトキシインドール-3-イル)-(2R)-2-プロピルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール（あるいは2-[3-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-1H-インドール-7-イル]オキシ]酢酸とも言う）（以下、化合物Aと略記する）が好ましい。

## 【0031】

式【II】で表される化合物またはその塩は、特開平6-345731に記載されたβ3アドレナリン受容体刺激作用を有する公知化合物、あるいは特開平6-345731に記載の方法に準じて製造される化合物である。式【II】中、「低級アルキル基」および「ハロゲノ低級アルキル基」における「低級アルキル基」は、炭素数1ないし3のアルキル基を示す。

式【II】で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
2-[(1R)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-

(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール(以下、化合物Bと略記する)およびその製薬学的に許容される酸付加塩などが挙げられる。

## 【0032】

式[III]で表される化合物またはその塩は、米国特許5451677号に記載されており、 $\beta$ 3アドレナリン受容体アゴニスト活性を有する公知化合物である。

式[III]で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ベンゾ-2,1,3-チアジアゾール)スルホンアミド;  
N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-フェニルエタンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ベンゼンスルホンアミド;  
N-[4-[2-[3-[(2-アミノ-5-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシ]プロピル]アミノ]エチル]フェニル]-2-ナフタレンスルホンアミドなどが挙げられる。

## 【0033】

式[V]で表される化合物またはその塩は、WO99/01431に記載された $\beta$ 3作動活性を有する公知化合物である。式[V]中、「低級」なる用語を付した基は、その基が1ないし4の炭素原子を有することを意味する。

式[V]で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば  
(R)-N'-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カ

ルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N, N-ジメチルスルファミド塩酸塩などが挙げられる。

【0034】

式 [VI] で表される化合物またはその塩は、WO 97/23511 に記載された  $\beta$  3 作動活性を有する公知化合物である。式 [VI] 中、「低級」なる用語を付した基は、その基が1ないし4の炭素原子を有することを意味する。

式 [VI] で表される化合物またはその塩の好適な例としては、例えば

(±)-N-[5-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩；

(±)-N-[3-[2-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩；

(±)-2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール塩酸塩；

およびこれらの光学異性体などが挙げられる。

さらに、式 [V] または [VI] で表される化合物またはその塩としては、AZ 40140 など挙げられる。

前記式 [I]、[II]、[III]、[V] または [VI] で表される化合物の塩としては、前記した式 [IV] で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

【0035】

本発明の医薬において、インスリン抵抗性改善薬と式 [I] で表される化合物またはその塩との組み合わせが好ましい。

本発明の医薬の好ましい具体例としては、例えば

- 1) ピオグリタゾンまたはその塩酸塩と化合物Aとを組み合わせる医薬；
- 2) トログリタゾンと化合物Aとを組み合わせる医薬；
- 3) ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩と化合物Aとを組み合わせる医薬などが挙げられる。

## 【0036】

本発明の医薬およびその各活性成分は、例えば糖尿病の予防・治療剤として用いられる。ここで、糖尿病の種類としては、例えばインスリン依存型（1型）糖尿病、インスリン非依存型（2型）糖尿病などが挙げられ、本発明の医薬およびその各活性成分は、とりわけインスリン非依存型糖尿病に対して好適に用いられる。

さらに、本発明の医薬およびその各活性成分は、耐糖能異常（Impaired Glucose Tolerance）の予防・治療薬として用いられる。ここで、耐糖能異常の定義については、WHO（世界保健機構）から、75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）における判定基準が提唱されている。この判定基準によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満であり、かつ、1夜絶食後に75g経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140から199mg/dlを示す状態である。

なお、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上であり、かつ、1夜絶食後に75g経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

## 【0037】

糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、1夜絶食後に75g経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、1夜絶食後に75g経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さら

に、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 以上 $126\text{ mg/dl}$ 未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、1夜絶食後に $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験を行った場合の2時間後血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明の医薬およびその各活性成分は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療薬としても用いられる。さらに、本発明の医薬およびその各活性成分は、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

#### 【0038】

本発明の医薬およびその各活性成分は、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症など）、高インスリン血症、肥満（禁煙後の体重増加の抑制なども含む）、過食症、高血圧、心血管疾患（例、アテローム性動脈硬化症など）、多嚢胞性卵巣症候群、妊娠糖尿病、肺炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、高血圧性腎硬化症などの疾患、あるいはこれらの疾患のうちのいくつかを併せ持つ症候群（例、シンドロームX、内臓肥満症候群など）の予防・治療薬としても用いられる。

#### 【0039】

本発明の医薬およびその各活性成分は、糖尿病合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害、糖尿病性高浸透圧昏迷、感染症（呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症など）、糖尿病性骨減少症、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害、末梢血行障害など）の予防・治療薬としても用いられる。

#### 【0040】

本発明の医薬およびその各活性成分は、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢の予防・治療；消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう

炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善にも用いられる。

【0041】

本発明の医薬およびその各活性成分は、悪液質の改善作用、すなわち悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌疾患、感染症および後天性免疫不全症候群などの慢性病において発現する進行性の体重減少（脂肪組織分解による体重減少および筋肉組織分解による体重減少を含む）、貧血、浮腫、食欲不振などを主な症状とする全身性の症候群を改善する作用を有し、悪液質の予防・治療薬としても用いられる。

本発明の医薬およびその各活性成分は、 $\text{TNF-}\alpha$  が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、 $\text{TNF-}\alpha$  が関与する炎症性疾患とは、 $\text{TNF-}\alpha$  の存在により発症し、 $\text{TNF-}\alpha$  抑制効果を介して治療され得る炎症性疾患である。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、通風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎などが挙げられる。

本発明の医薬およびその各活性成分は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進に関わる疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進に関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性など）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血など）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中など）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎など）、関節疾患（例、変形性関節症など）、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

【0042】

本発明の医薬は、活性成分であるインスリン抵抗性改善薬と、式 [I] で表される化合物またはその塩、式 [II] で表される化合物またはその塩、式 [III] で表される化合物またはその塩、式 [V] で表される化合物またはその塩、および式 [VI] で表される化合物またはその塩から選ばれる少なくとも1種（以下、それぞれ化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] と略記することがある）とを

組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容される担体と自体公知の手段〔製剤技術分野において慣用の手段、例えば日本薬局方（例えば第13改正）に記載の手段等〕にしたがって混合することによって製剤化されていてもよい。

本発明の医薬またはその各活性成分の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤等）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられる。

#### 【0043】

以下に、経口剤および非経口剤の製造法について具体的に説明する。

経口剤は、活性成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸など）、崩壊剤（例、炭酸カルシウム、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸など）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、メチルセルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイドシリカ、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形することにより製造される。また、経口剤には、活性成分の溶解促進を目的として、塩酸、リン酸、マロン酸、コハク酸、DL-リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸等の酸類または炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム等の塩基を添加してもよい。

#### 【0044】

さらに、味のマスキング、腸溶化あるいは徐放化を目的として、自体公知の方法により、経口剤にコーティングを行ってもよい。コーティング剤としては、例

えば腸溶性ポリマー（例、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等）、胃溶性ポリマー（例、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE等）、水溶性ポリマー（例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等）、水不溶性ポリマー（例、エチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体等）、ワックスなどが用いられる。コーティングを行う場合、上記コーティング剤とともに、ポリエチレングリコール等の可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄等の遮光剤を用いてもよい。

#### 【0045】

注射剤は、活性成分を分散剤（例、ツイーン(Tween) 80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、果糖等）などと共に、水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油；プロピレングリコール、マクロゴール、トリカプリリン等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。

この際、所望により、溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビ

ニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子等)、緩衝化剤(例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液等)、安定剤(例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤(例、プロピレングリコール、塩酸リドカイン、ベンジルアルコール等)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等)等の添加物を用いてもよい。

#### 【0046】

外用剤は、活性成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、活性成分をそのまま、あるいは賦形剤(例、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、白糖など)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤(例、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸など)などを含んでいてもよい。

#### 【0047】

坐剤は、活性成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物の製造の際に用いられる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプソル類(ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸トリグリセライド〔例、ミグリオール類(ヒュルス アクチエンゲゼルシャフト社製、ドイツ)など〕、植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ピ

ニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0048】

本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時にインスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]とが組み合わされていればよい。

このような投与形態としては、例えば、1) インスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) インスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) インスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) インスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) インスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、インスリン抵抗性改善薬、化合物[I]～[III]、[V]、[VI]の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。なかでも、上記2)または3)が好ましい。

さらに具体的には、インスリン抵抗性改善薬および化合物[I]～[III]、[V]、[VI]を別々に錠剤などの経口剤とし、該経口剤を同時に、または時間差をおいて投与することが好ましい。

【0049】

本発明の医薬およびその各活性成分は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、経口的または非経口的に安全に用いられる。

本発明の医薬の投与量は、各活性成分の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。

インスリン抵抗性改善薬および化合物[I]～[III]、[V]、[VI]の投与量は、臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することもできる。

例えばインスリン抵抗性改善薬を成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

とりわけインスリン抵抗性改善薬として塩酸ピオグリタゾンを用いる場合、塩酸ピオグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常7.5～60mg、好ましくは15～45mgである。また、インスリン抵抗性改善薬としてトログリタゾンを用いる場合、トログリタゾンの1日あたりの投与量は、通常100～1000mg、好ましくは200～600mgである。インスリン抵抗性改善薬としてロシグリタゾン（またはそのマレイン酸塩）を用いる場合、ロシグリタゾンの1日あたりの投与量は、通常1～12mg、好ましくは2～8mgである。

化合物[I]～[III]、[V]、[VI]を成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは0.1～200mg、好ましくは0.1～50mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。とりわけ化合物Aの1日あたりの投与量は、通常0.1～10mg、好ましくは0.2～3mgである。

#### 【0050】

本発明の医薬において、インスリン抵抗性改善薬と化合物[I]～[III]、[V]、[VI]との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばインスリン抵抗性改善薬1重量部に対し、化合物[I]～[III]、[V]、[VI]を通常0.005～1重量部程度、好ましくは0.01～0.2重量部程度用いればよい。

#### 【0051】

本発明の医薬は、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]～[III]、[V]、[VI]の単独投与に比べて、増強された血糖低下作用を有する。

また、本発明の医薬は、インスリン抵抗性改善薬または化合物[I]～[III]、[V]、[VI]の単独投与に比べて、増強された血中脂質低下作用または血中インスリン低下作用を有する。

さらに、本発明の医薬は、優れた糖尿病治療効果を有するので、インスリン抵

抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] の単独投与に比べて、薬剤の使用量を低減することができる。

さらに、本発明の医薬を糖尿病患者に投与した場合、インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] の単独投与に比べて、該患者の体重に減少傾向がみられる。

#### 【0052】

本発明の医薬において、「インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] の糖尿病治療効果の増強」、「インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] の使用量の低減」、「インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] の副作用の軽減」などを目的として、インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「利尿剤」などが挙げられる。また、本発明の医薬を用いる際に、食事療法（栄養あるいはカロリー制限による治療法）あるいは運動療法を行ってもよい。

#### 【0053】

前記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが挙げられる。

インスリンとしては、インスリン作用を有する物質であればよく、その具体例としては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。

また、インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

## 【0054】

本発明の医薬と、インスリンとを組み合わせる場合、インスリンの使用量がインスリン単独投与時の使用量よりも低減されるため、インスリン多量投与の弊害である血管合併症および低血糖誘発の危険性が低い。

また、本発明の医薬は、優れた糖尿病治療効果を有するので、インスリン単独投与時と比べてインスリンの使用量を低減しても、満足な糖尿病の治療効果が得られる。

## 【0055】

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリドなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えばナテグリニド (nateglinide, AY-4166)、(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)プロピオン酸カルシウム 2水和物 (ミチグリニド; KAD-1229)、レパグリニド (repaglinide) などが挙げられる。

## 【0056】

ビグアナイド剤としては、例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート (Emiglitate) などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット (ergoset)、プラムリントイド (pramlintide)、レプチン、BAY-27-9955、T-1095などが挙げられる。

## 【0057】

例えば「糖尿病治療薬」を、成人糖尿病患者 (体重50kg) に投与する場合

、1日あたりの投与量は、通常0.1～2500mg、好ましくは0.5～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

インスリンを、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与（通常は注射剤として投与）する場合、1日あたりの投与量は、通常10から100U（単位）、好ましくは10から80U（単位）であり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

インスリン分泌促進薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～1000mg、好ましくは1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

ビグアナイド剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常10～2500mg、好ましくは100～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

α-グルコシダーゼ阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～400mg、好ましくは0.6～300mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0058】

前記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エバルレスタット；3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸；イミレスタット；ゼナレスタット；6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド（SNK-860）；ソボルレスタット；ソルビニル；および1-〔（3-ブロモ-2-ベンゾフラニル）スルフォニル〕-2,4-イミダゾリジンジオン（M-16209）；CT-112；NZ-314；ARI-509などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジン（pinagedine）などが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられ

る。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline; ALT-711) などが挙げられる。

#### 【0059】

例えば「糖尿病合併症治療薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

アルドース還元酵素阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

グリケーション阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

プロテインキナーゼC阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0060】

前記「抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばデクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミンなどが挙げられる。

#### 【0061】

例えば「抗肥満薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

リパーゼ阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あ

たりの投与量は、通常0.1～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

食欲抑制薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0062】

前記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リジノプリル、イミダプリル、ペナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-プロピル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イルメチル]イミダゾール-5-カルボキシレート (CS-866)、E4177などが挙げられる。

#### 【0063】

例えば「高血圧治療薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～500mg、好ましくは0.1

～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

カルシウム拮抗薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは1～200mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

カリウムチャンネル開口薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

アンジオテンシンII拮抗薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～500mg、好ましくは1～100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0064】

前記「高脂血症治療薬」としては、例えばHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、セリバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、イタバスタチン、ZD-4522などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなどが挙げられる。

#### 【0065】

例えば「高脂血症治療薬」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～3000mg、好ましくは1～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害薬を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～100mg、好ましくは0.5～50mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

30A  
375

フィブラート系化合物を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1500mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

## 【0066】

前記「利尿剤」としては、例えばキサンチン誘導体製剤、チアジド系製剤、抗アルドステロン製剤、炭酸脱水酵素阻害剤、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤などが挙げられる。

キサンチン誘導体製剤としては、例えばサリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミンなどが挙げられる。

チアジド系製剤としては、例えばエチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロロチアジドなどが挙げられる。

抗アルドステロン製剤としては、例えばスピロノラクトン、トリウムテレンなどが挙げられる。

炭酸脱水酵素阻害剤としては、例えばアセタゾラミドなどが挙げられる。

クロルベンゼンスルホンアミド系製剤としては、例えばクロルタリドン、メフルシド、インダバミドなどが挙げられる。

上記以外にも、「利尿剤」としては、例えばアゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

## 【0067】

例えば「利尿剤」を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01mg～100g、好ましくは0.05mg～10gであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

キサンチン誘導体製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.1～100g、好ましくは0.5～10gであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

チアジド系製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常0.01～2000mg、好ましくは0.05～500mgで

あり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

抗アルドステロン製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

炭酸脱水酵素阻害剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常10～5000mg、好ましくは50～2000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

クロルベンゼンスルホンアミド系製剤を、成人糖尿病患者（体重50kg）に投与する場合、1日あたりの投与量は、通常1～2000mg、好ましくは10～1000mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

#### 【0068】

前記した併用用薬剤は、任意の2種以上を組み合わせる用いてもよい。2種の併用用薬剤を組み合わせる用いる場合の具体的な組み合わせとしては、例えば「インスリン分泌促進薬とビッグアニド剤との組み合わせ」、「インスリン分泌促進薬と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせ」、「インスリンとビッグアニド剤との組み合わせ」、「インスリンと $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせ」などが挙げられる。

#### 【0069】

本発明の医薬および併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時にこれらが組み合わせられていればよい。

本発明の医薬と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法等により適宜選択することができる。例えば、本発明の医薬1重量部に対し、併用用薬剤を0.0001～10000重量部用いればよい。

#### 【0070】

インスリン抵抗性改善薬を用いずに、化合物[I]～[III]、[V]、[VI]の少なくとも1種と前記併用用薬剤の少なくとも1種とを組合わせて用いることによっても、本発明の医薬の効果として前記した各種医薬効果、例えば優れた糖尿病治療効果などが得られる。

化合物[I]～[III]、[V]、[VI]と前記併用薬剤との組み合わせとしては、例えば「化合物Aとインスリンとの組み合わせ」、「化合物Bとインスリンとの組み合わせ」、「化合物Aとインスリン分泌促進薬（好ましくはグリベンクラミドなどのスルフォニル尿素剤；レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドなど）との組み合わせ」、「化合物Bとインスリン分泌促進薬（好ましくはグリベンクラミドなどのスルフォニル尿素剤；レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドなど）との組み合わせ」、「化合物Aとビグアナイド剤（好ましくはメトホルミンなど）との組み合わせ」、「化合物Bとビグアナイド剤（好ましくはメトホルミンなど）との組み合わせ」、「化合物Aと $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（好ましくはアカルボースなど）との組み合わせ」、「化合物Bと $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（好ましくはアカルボースなど）との組み合わせ」、「化合物AとHMG-CoA還元酵素阻害薬（好ましくはプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、セリバスタチンおよびそのナトリウム塩、アトルバスタチンなど）との組み合わせ」、「化合物BとHMG-CoA還元酵素阻害薬（好ましくはプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、セリバスタチンおよびそのナトリウム塩、アトルバスタチンなど）との組み合わせ」などが挙げられる。

化合物[I]～[III]、[V]、[VI]を単独で使用する場合、前記した本発明の医薬での使用方法を適宜適用することができ、また公知の使用方法を適宜適用することもできる。

#### 【0071】

本発明の医薬が有する糖尿病治療効果（例、血糖低下作用など）は、例えば該医薬の投与前後に、投与対象の静脈血血漿中のグルコースまたはHb（ヘモグロビン）A1cの濃度を測定し、得られる濃度を投与前後で比較することにより評価できる。ここで、HbA1cとは、糖化ヘモグロビン（glycosylated hemoglobin）を意味し、血中グルコース濃度に対応して徐々に生成される。よって、HbA1cは、糖尿病患者における急激な血糖変化に影響されにくい血糖コントロール指標として重視されている。

307  
378

【0072】

【発明の実施の形態】

以下に、参考例および実施例を掲げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例】

参考例1

塩酸ピオグリタゾン 2479.5g (ピオグリタゾンとして 2250g)、乳糖 13930.5gおよびカルボキシメチルセルロースカルシウム (カルメロースカルシウム) 540gを流動造粒乾燥機 (パウレック社製) に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース 450gを溶解した水溶液 7500gをスプレーして、造粒末を得た。得られる造粒末 16820gをカッターミル (昭和化学機械工作所製) を通し、整粒末とした。得られる整粒末 16530gとカルメロースカルシウム 513gおよびステアリン酸マグネシウム 57gをタンブラー混合機 (昭和化学機械工作所製) を用いて混合末とし、この混合末 16800gを打錠機 (菊水製作所製) により打錠し、1錠あたりピオグリタゾンを 15mg含有する下記組成の錠剤 140,000錠を得た。

錠剤1錠あたりの組成 (単位: mg) :

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 1) 塩酸ピオグリタゾン      | 16.53 |
| 2) 乳糖             | 92.87 |
| 3) カルメロースカルシウム    | 7.2   |
| 4) ヒドロキシプロピルセルロース | 3.0   |
| 5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.4   |
| 計                 | 120.0 |

【0073】

参考例2

参考例1と同様にして、1錠あたりピオグリタゾンを 30mg含有する下記組成の錠剤 140,000錠を得た。

錠剤1錠あたりの組成 (単位: mg) :

|              |       |
|--------------|-------|
| 1) 塩酸ピオグリタゾン | 33.06 |
| 2) 乳糖        | 76.34 |

300  
379

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 3) カルメロースカルシウム    | 7.2   |
| 4) ヒドロキシプロピルセルロース | 3.0   |
| 5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.4   |
| 計                 | 120.0 |

【0074】

### 参考例3

参考例2と同様にして、1錠あたりピオグリタゾン を 45mg含有する下記組成の錠剤 140,000錠を得た。

錠剤 1錠あたりの組成 (単位: mg) :

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 1) 塩酸ピオグリタゾン      | 49.59  |
| 2) 乳糖             | 114.51 |
| 3) カルメロースカルシウム    | 10.8   |
| 4) ヒドロキシプロピルセルロース | 4.5    |
| 5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.6    |
| 計                 | 180.0  |

【0075】

### 実施例1

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者に、塩酸ピオグリタゾン (30 mg/日、経口投与) と化合物A (0.5 mg/日、経口投与) とを、8週間にわたって併用投与することによって、優れた血糖低下作用がみられる。

【0076】

### 実施例2

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者に、塩酸ピオグリタゾン (30 mg/日、経口投与) と化合物B (0.5 mg/日、経口投与) とを、8週間にわたって併用投与することによって、優れた血糖低下作用がみられる。

【0077】

### 【発明の効果】

本発明の医薬は、インスリン抵抗性改善薬または化合物 [I] ~ [III]、[V]、[VI] の単独投与に比べて、増強された血糖低下作用、血中脂質低下作用

または血中インスリン低下作用を有する。

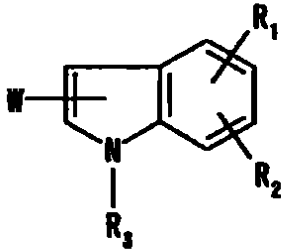
## 【 類名】要約書

## 【要約】

【課題】 インスリン抵抗性改善薬を含有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用な医薬を提供する。

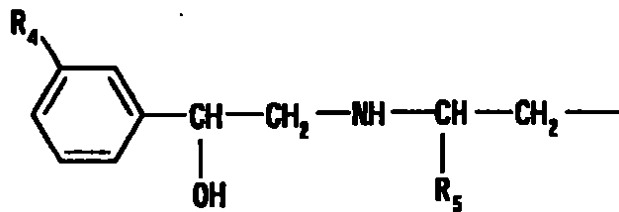
【解決手段】 インスリン抵抗性改善薬と、式 [I]

## 【化 1】



【式中、 $R_1$ はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基などを、 $R_2$ は水素原子などを、 $R_3$ は水素原子などを意味し、Wは式 [I] のインドール環の 2 位または 3 位に結合している下記式：

## 【化 2】



（ここにおいて、 $R_4$ はハロゲン原子など、 $R_5$ は低級アルキル基である）で表される基を意味する」で表される化合物またはその塩などとを組み合わせる医薬。

【選択図】 なし

391  
382

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
氏 名 武田薬品工業株式会社

OFICINA DE PATENTES  
GOBIERNO JAPONÉS

La presente es para certificar que lo anexado es una copia fiel de la siguiente solicitud tal como fue registrada en esta oficina.

Fecha de Solicitud : 28 de febrero de 2000

Número de Solicitud : 2000-056021

Solicitante(s) : Takeda Chemical Industries, Ltd.

21 de julio de 2000

Comisionado,

Oficina de patentes Kozo Oikawa

Certificado No. 2000-3058052

|                                                       |                                                             |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| [Denominación de Documento]                           | Solicitud de Patente                                        |
| [No. de reg. por solicitante]                         | B00044                                                      |
| [Fecha de registro]                                   | 28 de febrero de 2000 (12° año de Heisei)                   |
| [Destinatario]                                        | Comisionado de la JPO                                       |
| [IPC]                                                 | A61K 31/00                                                  |
| [Título de la Invención]                              | Composición farmacéutica                                    |
| [Número de Reivindicaciones]                          | 11                                                          |
| [Inventor]                                            |                                                             |
| [Domicilio]                                           | 47-22, Ankojicho 5-chome, Takatsuki, OSAKA                  |
| [Nombre]                                              | Katsuichi SUDO                                              |
| [Inventor]                                            |                                                             |
| [Domicilio]                                           | 2-22-203, Hachizuka 1-chome, Ikeda, OSAKA                   |
| [Nombre]                                              | Yasuhiko WADA                                               |
| [Inventor]                                            |                                                             |
| [Domicilio]                                           | 7-2, Daiwahigashi 5-chome, Kawanishi, HYOGO                 |
| [Nombre]                                              | Yasuo SUIGAMA                                               |
| [Solicitante]                                         |                                                             |
| [No. de Identificación]                               | 000002934                                                   |
| [Nombre]                                              | Takeda Chemical Industries, Ltd.                            |
| [Abogado]                                             |                                                             |
| [No. de Identificación]                               | 100114041                                                   |
| [Abogado de patentes]                                 |                                                             |
| [Nombre]                                              | Shuichi TAKAHASHI                                           |
| [Abogado elegido]                                     |                                                             |
| [No. de Identificación]                               | 100110456                                                   |
| [Abogado de patentes]                                 |                                                             |
| [Nombre]                                              | Tsutomu UCHIYAMA                                            |
| [Reivindicación de prioridad bajo solicitud anterior] |                                                             |
| [Número de registro]                                  | Solicitud de patente No. 250443 de 1999 (11° año de Heisei) |
| [Fecha de registro]                                   | 3 de septiembre 1999 (11° año de Heisei)                    |
| [Número de registro por solicitante]                  | A99153                                                      |

394  
385

[Indicación de Impuesto]

[No. de cuenta de depósito] 005142

[Impuesto(Yen)] 21.000 yen

[Lista de Documentos Anexados]

[Documento] Descripción 1

[Documento] Resumen 1

[Número de Poder general] 9909276

[Número de Poder general] 9721047

[Petición de recepción de prueba] si

375  
386

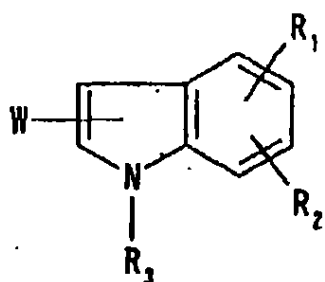
[Denominación del documento] Descripción

[Título de la invención] Composición farmacéutica

[Reivindicaciones]

[Reivindicación 1] Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde  $R_1$  representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con  $R_2$  para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula:  $-Xa-Ra$

en donde  $Xa$  es O, S ó NH,  $Ra$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que  $Ra$  sea un grupo alquilo inferior cuando  $Xa$  sea S;

(b) un grupo de la fórmula:  $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcóxicarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula:  $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanoilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:  $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

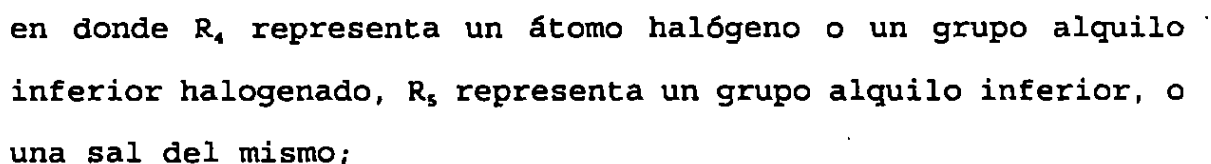
en donde  $R_A$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, r es un entero de valor 1 a 4,

(d) un grupo de la fórmula:  $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcóxicarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

$R_1$  representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con  $R_1$  para formar el grupo metilendioóxido anterior, siendo dicho grupo metilendioóxido opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior,

$R_2$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:

R6c1ccc(cc1)C(O)CCNC(R7)CCc2c[nH]c3ccccc23R8

en donde R<sub>1</sub> representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado, R<sub>2</sub> representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado, R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

$$(R^{11})_j - \textcircled{A'} - \text{OCH}_2 - \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}(\text{H}) - \text{C}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13}) - (\text{X}')_k - \text{C}_6\text{H}_2(\text{R}^{14})(\text{R}^{15}) - \text{N}(\text{R}^{16}) - \text{SO}_2(\text{CH}_2)_l - \text{R}^{17}$$

en donde  $j$  representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R<sup>11</sup> representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior halogenado, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>, COR<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>, COR<sup>19</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> o NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>;

o R<sup>11</sup> representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por hidroxilo, alcoxilo C<sub>1-6</sub> o halógeno;

X' representa -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- ó -CH<sub>2</sub>O-;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $NHR^{18}$ ,  $OR^{18}$ ,  $SO_2R^{19}$  o  $NHSO_2R^{19}$ ;

$R^{16}$  representa átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{17}$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o  $-B'-(R^{11})_j$ ;

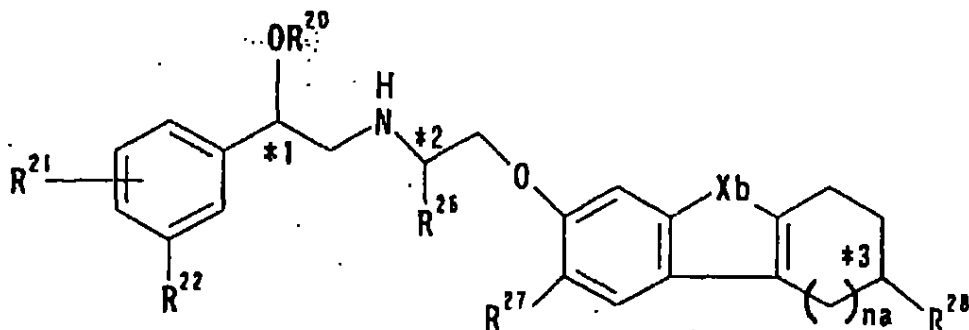
en donde  $R^{11}$  y  $j$  poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo  $B'$  representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{18}$  representa átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{3-10}$ ; cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-10}$  sustituido por hidroxilo, halógeno,  $CO_2H$ , alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{19}$  representa  $R^{18}$ ,  $NHR^{18}$  o  $NR^{18}$  en donde  $R^{18}$  posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:

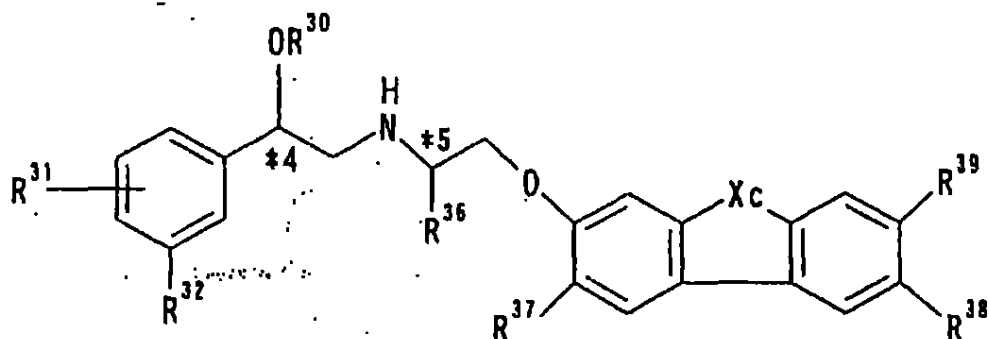


en donde  $R^{20}$  representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,  
 $R^{21}$  representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.  
 $R^{22}$  representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo,  $NHR^{23}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{24'}$  o grupo nitro,  
 $R^{23}$  representa átomo de hidrógeno, grupo metilo.  $SO_2NR^{25}$ , grupo formilo, o  $CONHR^{26}$ ,  
 $R^{25}$  representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o  $NR^{24}R^{24'}$ ,  
 $R^{24}$  y  $R^{24'}$  son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,  
 $R^{26}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  
 $R^{26}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  
na es 1 ó 2,  
Xb representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,  
uno de  $R^{27}$  o  $R^{28}$  es el átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1,  
 $R^{28}$  es átomo de hidrógeno, y  $R^{27}$  es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2,

\*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

\*2 y \*3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando  $R^{26}$  y  $R^{28}$  no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde  $R^{30}$  representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

$R^{31}$  representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

$R^{32}$  representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo,  $NHR^{33}$ ,  $SO_2NR^{34}R^{34'}$  o grupo nitro,

$R^{33}$  representa átomo de hidrógeno, grupo metilo,  $SO_2NR^{35}$ , grupo formilo, o  $CONHR^{36'}$ ,

$R^{35}$  representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o  $NR^{34}R^{34'}$ ,

$R^{34}$  y  $R^{34'}$  son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36'}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

$R^{36}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

$X_c$  representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

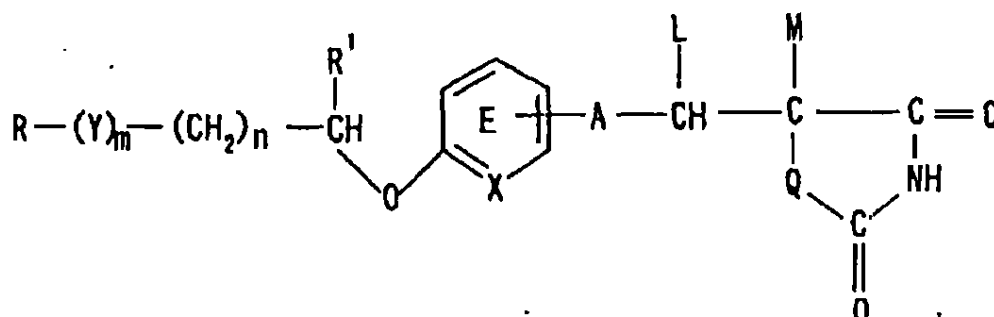
R<sup>39</sup> es átomo de hidrógeno, uno de R<sup>37</sup> o R<sup>38</sup> es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> son ambos átomo de hidrógeno, y R<sup>39</sup> es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

\*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

\*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R<sup>36</sup> es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

[Reivindicación 2] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el sensibilizador de insulina es un compuesto de la fórmula [IV]:



en donde R representa un grupo del hidrocarburo o un grupo del heterocíclico cada uno de los cuales pueden ser sustituidos; Y representa un grupo de la fórmula: -CO-, -CH(OH)- ó -NR<sup>3</sup>- en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que puede ser sustituido; m es 0 ó 1; n es 0, 1 ó 2; el X representa CH ó N; A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente

que posee 1 a 7 átomos de carbono; la Q representa O ó S; R<sup>1</sup> representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; el anillo E puede tener 1 a 4 sustituyentes adicionales, que pueden formar un anillo en combinación con R<sup>1</sup>; la L y M representan respectivamente átomo de hidrógeno o pueden combinarse entre sí para formar un enlace químico, o una sal del mismo.

[Reivindicación 3] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es pioglitazona o su sal.

[Reivindicación 4] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es troglitazona o su sal.

[Reivindicación 5] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es rosiglitazona o su sal.

[Reivindicación 6] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende pioglitazona o su hidrocloreuro en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

[Reivindicación 7] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende troglitazona en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

[Reivindicación 8] Una composición farmacéutica de acuerdo con

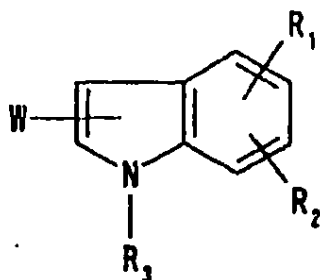
la reivindicación 1, caracterizada por que comprende rosiglitazona o su maleato en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol.

[Reivindicación 9] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que es para prevenir o tratar la diabetes.

[Reivindicación 10] Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por que la diabetes es es la diabetes mellitus no insulín dependiente.

[Reivindicación 11] Una composición farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar caracterizada por que comprende por lo menos a un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]



en donde R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con R<sub>2</sub> para formar el grupo

metilendioxi, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula:  $-X_a-R_a$

en donde  $X_a$  es O, S ó NH,  $R_a$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que  $R_a$  sea un grupo alquilo inferior cuando  $X_a$  sea S;

(b) un grupo de la fórmula:  $-[O(CH_2)_p-CH(R_b)]_qR_{bb}$

en donde  $R_b$  es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior. un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo,  $R_{bb}$  es un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo,  $p$  es un entero de valor 0 a 3, la  $q$  es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula:  $-O(CH_2)_r-R_c$

en donde  $R_c$  es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:  $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde  $R_s$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.  $r$  es un entero de valor 1 a 4,

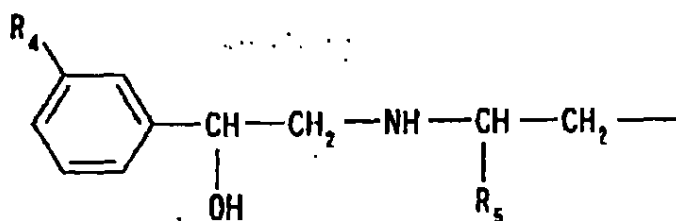
(d) un grupo de la fórmula:  $-Y_a-(CH_2)_s-R_d$

en donde  $Y_a$  es NH ó S,  $R_d$  es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior,  $s$  es un entero de valor 1 a 4,

$R_2$  representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo inferior, o el

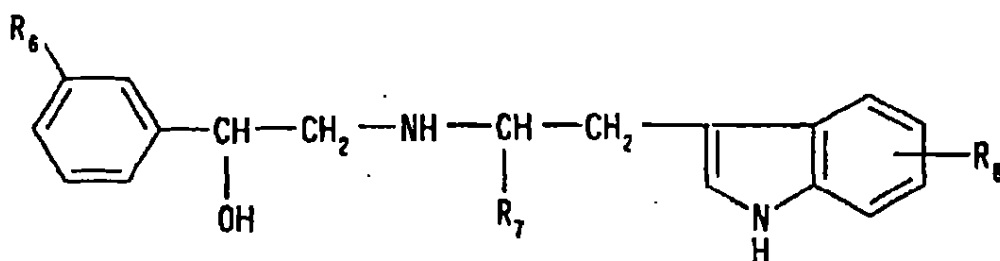
mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con  $R_1$  para formar el grupo metilendioxilo anterior, siendo dicho grupo metilendioxilo opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior,

$R_2$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



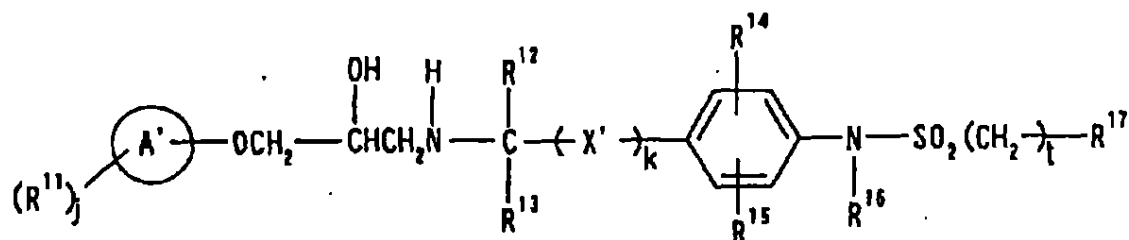
en donde  $R_4$  representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado,  $R_5$  representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde  $R_4$  representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado,  $R_5$  representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado,  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde j representa un entero de valor 0 a 7,

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4 hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con el anillo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

R<sup>11</sup> representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior halogenado, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, fenilo, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>, COR<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, NR<sup>18</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por hidroxilo, nitro, halógeno, ciano, NR<sup>18</sup>R<sup>18</sup>, SR<sup>18</sup>, un alquilo inferior halogenado, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, fenilo, NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>,

408  
399

$\text{COR}^{19}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$ ,  $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$  o  $\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{18}$ ;

o  $\text{R}^{11}$  representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por hidroxilo, alcóxilo  $\text{C}_{1-6}$  o halógeno;  $\text{X}'$  representa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

$\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  representan independientemente átomo de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , halógeno,  $\text{NHR}^{18}$ ,  $\text{OR}^{18}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}$  o  $\text{NHSO}_2\text{R}^{19}$ ;

$\text{R}^{16}$  representa átomo de hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

$\text{R}^{17}$  representa alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  o  $-\text{B}'-(\text{R}^{11})$ ;

en donde  $\text{R}^{11}$  y  $j$  poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

el anillo  $\text{B}'$  representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

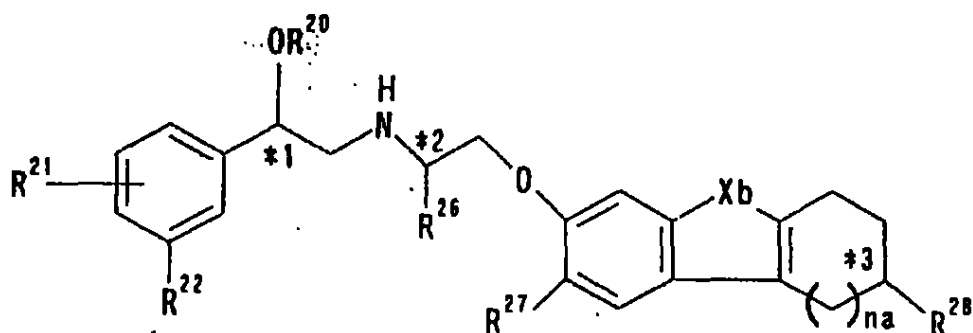
$\text{R}^{18}$  representa átomo de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ; cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alcóxilo  $\text{C}_{1-6}$ ; alquilo  $\text{C}_{1-10}$  sustituido por hidroxilo, halógeno,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,

409  
400

alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{19}$  representa  $R^{18}$ ,  $NHR^{18}$  o  $NR^{18}$  en donde  $R^{18}$  posee el mismo significado como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:



en donde  $R^{20}$  representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

$R^{21}$  representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

$R^{22}$  representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo,  $NHR^{23}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{24'}$  o grupo nitro,

$R^{23}$  representa átomo de hidrógeno, grupo metilo.  $SO_2NR^{25}$ , grupo formilo, o  $CONHR^{26}$ ,

$R^{25}$  representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o  $NR^{24}R^{24'}$ ,

$R^{24}$  y  $R^{24'}$  son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{26}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

$R^{26}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

na es 1 ó 2,

$Xb$  representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,

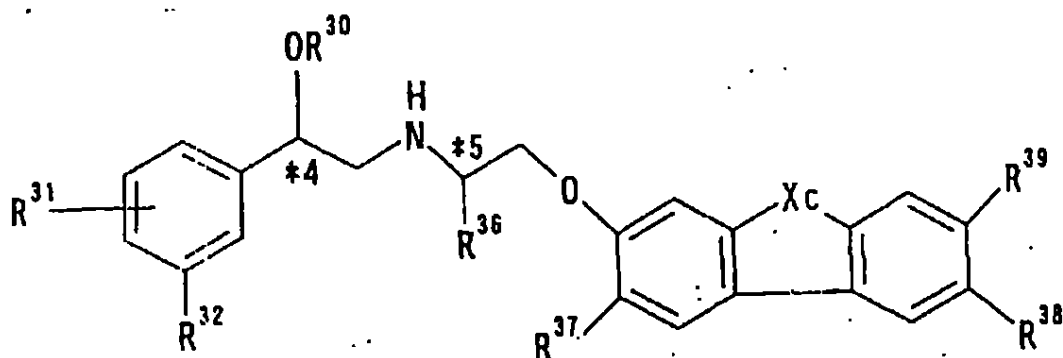
~~410~~  
401

uno de  $R^{27}$  o  $R^{28}$  es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 1;

$R^{28}$  es átomo de hidrógeno, y  $R^{27}$  es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el na es 2, \*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

\*2 y \*3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando  $R^{26}$  y  $R^{28}$  no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde  $R^{30}$  representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,  $R^{31}$  representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.  $R^{32}$  representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo,  $NHR^{33}$ ,  $SO_2NR^{34}R^{34'}$  o grupo nitro,  $R^{33}$  representa átomo de hidrógeno, grupo metilo,  $SO_2NR^{35}$ , grupo formilo, o  $CONHR^{36}$ ,

411  
402

R<sup>35</sup> representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>34'</sup> son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo, R<sup>36</sup> representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R<sup>36</sup> representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, Xc representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

R<sup>39</sup> es átomo de hidrógeno, uno de R<sup>37</sup> o R<sup>38</sup> es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> son ambos átomo de hidrógeno, y R<sup>39</sup> es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

\*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

\*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando R<sup>36</sup> es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo.

[Descripción detallada de la invención]

[Campo técnico al cual pertenece la invención]

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que es útil como un agente para prevenir o tratar la diabetes, etc., que comprende un sensibilizador de insulina (agente que mejora la resistencia a la insulina).

[Técnica anterior]

Los ejemplos de referencia de la técnica anterior que

ATL  
403

describen un antagonista de receptor de adrenalina  $\beta 3$  se ilustran a continuación.

- 1) W098/32753 describe que las bencensulfonamidas sustituidas por tiazol son antagonistas de receptor adrenérgico  $\beta 3$ .
- 2) En "Diabetes Frontier", Vol. 8. pág.499 (1997) se describe que cuando CL316243 (antagonista de receptor adrenérgico  $\beta 3$ ) y troglitazona se administran a ratas obesas, "el CL316243 inhibe un aumento de peso completamente en los tejidos adiposos marrones causados por troglitazona".
- 3) JP-A H5(1993)-148496 describe que el ácido 4-[2-(2-hidroxí-2-fenil-etilamino)etoxi]fenilacético y sus precursores son antagonistas de receptor adrenérgico  $\beta 3$ .
- 4) W096/16938 describe un nuevo derivado indol que posee una potente actividad estimuladora de receptor adrenérgico  $\beta 3$ .

[Problemas a ser resueltos por la invención]

Se desea el desarrollo de drogas de excelencia que sean suficientemente mejoradas como para uso medicinal y que posean un efecto de tratamiento diabético excelente sin detección evidente de efectos secundarios.

[Medios para resolver los problemas]

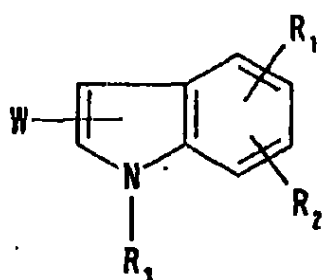
Como resultado de diversos estudios en la utilización de un sensibilizador de insulina en combinación con otras drogas, los presentes inventores han encontrado una nueva combinación

que provee efectos inesperadamente excelentes. Basados en este hallazgo, los presentes inventores han completado la presente solicitud de invención.

A saber, la presente invención se refiere a

(1) una composición farmacéutica que comprende un sensibilizador de insulina en combinación con por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de

1) un compuesto de la fórmula [I]:



en donde  $R_1$  representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por grupo hidroxilo, grupo fenilsulfonilamino, un grupo alquilsulfonilamino inferior, un grupo mono- o di-alquilaminosulfonilo inferior, o un grupo seleccionado de los siguientes (a) al (d), o se combina con  $R_2$  para formar el grupo metilendiooxilo, siendo dicho grupo metilendiooxilo opcionalmente sustituido por el grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo inferior.

(a) un grupo de la fórmula:  $-Xa-Ra$

en donde  $Xa$  es O, S ó NH,  $Ra$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, con la condición que  $Ra$  sea un grupo alquilo inferior cuando  $Xa$  sea S;

(b) un grupo de la fórmula:  $-[O(CH_2)_p-CH(Rb)]_qRbb$

en donde Rb es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, Rbb es un grupo alcoxycarbonilo inferior o grupo carboxilo, p es un entero de valor 0 a 3, la q es 0 ó 1,

(c) un grupo de la fórmula:  $-O(CH_2)_r-Rc$

en donde Rc es un grupo alcanilo inferior, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo fenilo, un grupo mono- o di-alquilaminocarbonilo inferior o un grupo de la fórmula:  $-P(=O)(OR_A)(OR_A)$

en donde  $R_A$  es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, r es un entero de valor 1 a 4,

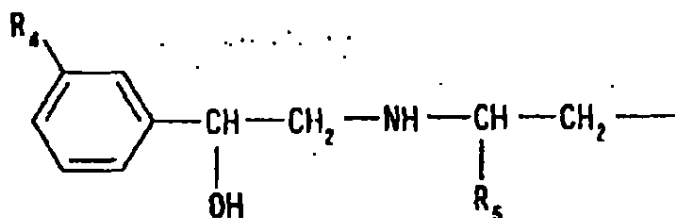
(d) un grupo de la fórmula:  $-Ya-(CH_2)_s-Rd$

en donde Ya es NH ó S, Rd es grupo carboxilo o grupo alcoxycarbonilo inferior, s es un entero de valor 1 a 4,

$R_1$  representa el átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por el grupo hidroxilo, grupo hidroxilo, un grupo alcóxido inferior, o el mismo grupo como el punto anterior (b) ó (c), o se combina con  $R_1$  para formar el grupo metilendioxi anterior, siendo dicho grupo metilendioxi opcionalmente sustituido por grupo carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo inferior,

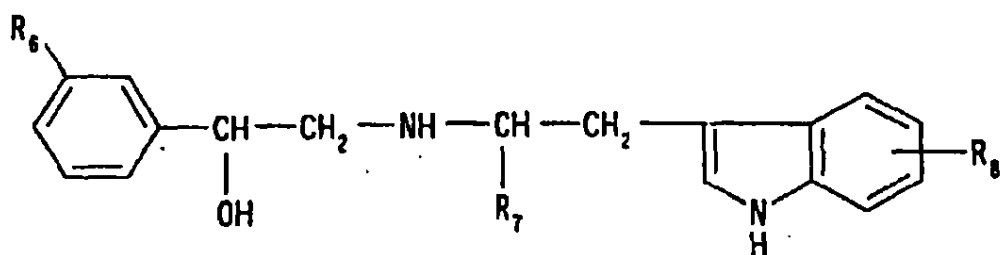
$R_2$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

W representa un grupo de la fórmula que se une a la posición 2- o 3- del anillo indol en la fórmula [I]:



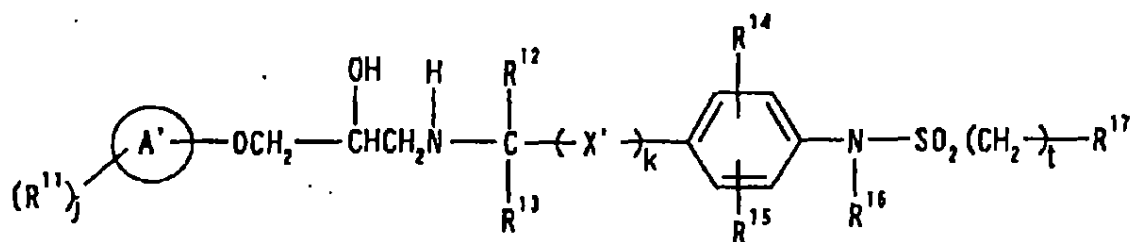
en donde  $R_4$  representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado,  $R_5$  representa un grupo alquilo inferior, o una sal del mismo;

2) un compuesto de la fórmula [II]:



en donde  $R_4$  representa un átomo halógeno o un grupo alquilo inferior halogenado,  $R_7$  representa átomo de hidrógeno, un alquilo, grupo alquilo inferior halogenado,  $R_8$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo inferior halogenado, grupo nitro o grupo ciano, o una sal del mismo;

3) un compuesto de la fórmula [III]:



en donde  $j$  representa un entero de valor 0 a 7,

46  
407

k representa 0 ó 1,

t representa un entero de valor 0 a 3,

el anillo A' representa el anillo benceno; anillo de naftaleno;

un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 4

hetero átomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno

condensado con el anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; anillo benceno

condensado con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros

conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; ó un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3

heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un

anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3

heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{11}$  representa hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro,  $NR^{18}R^{18}$ ,

$SR^{18}$ , un alquilo inferior halogenado, alquilo  $C_{1-6}$ , alcóxilo  $C_{1-6}$ ,

cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo,  $SO_2R^{19}$ ,  $NR^{18}COR^{19}$ ,  $COR^{19}$ ,  $NR^{18}SO_2R^{19}$ ,

$NR^{18}CO_2R^{18}$ ; o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por hidroxilo,

nitro, halógeno, ciano,  $NR^{18}R^{18}$ ,  $SR^{18}$ , un alquilo inferior

halogenado, alcóxilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo,  $NR^{18}COR^{19}$ ,

$COR^{19}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $NR^{18}SO_2R^{19}$  o  $NR^{18}CO_2R^{18}$ ;

o  $R^{11}$  representa un grupo heterocíclico de 5- o 6- miembros

conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{12}$  y  $R^{13}$  representan independientemente átomo de hidrógeno,

alquilo  $C_{1-6}$ , o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por hidroxilo, alcóxilo

$C_{1-6}$  o halógeno;  $X'$  representa  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  ó  $-CH_2O-$ ;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan independientemente átomo de hidrógeno,

alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno,  $NHR^{18}$ ,  $OR^{18}$ ,  $SO_2R^{19}$  o  $NHSO_2R^{19}$ ;

$R^{16}$  representa átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{17}$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o  $-B'-(R^{11})_j$ ,

en donde  $R^{11}$  y  $j$  poseen los mismos significados como los definidos precedentemente;

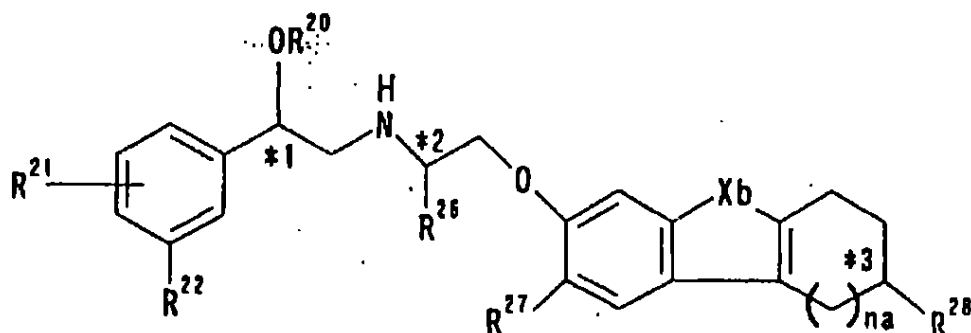
el anillo  $B'$  representa anillo benceno; anillo naftaleno; un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N; anillo benceno condensado con anillo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; anillo benceno condensado con un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros conteniendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N que se condensa con un anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

$R^{18}$  representa átomo de hidrógeno, alquilo  $C_{3-10}$ ; cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-10}$  sustituido por hidroxilo, halógeno,  $CO_2H$ , alcoxi-carbonilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , o fenilo sustituido por halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{19}$  representa  $R^{18}$ ,  $NHR^{18}$  o  $NR^{18}$  en donde  $R^{18}$  posee el mismo significando como anteriormente, o una sal del mismo;

4) un compuesto de la fórmula [V]:

410  
409

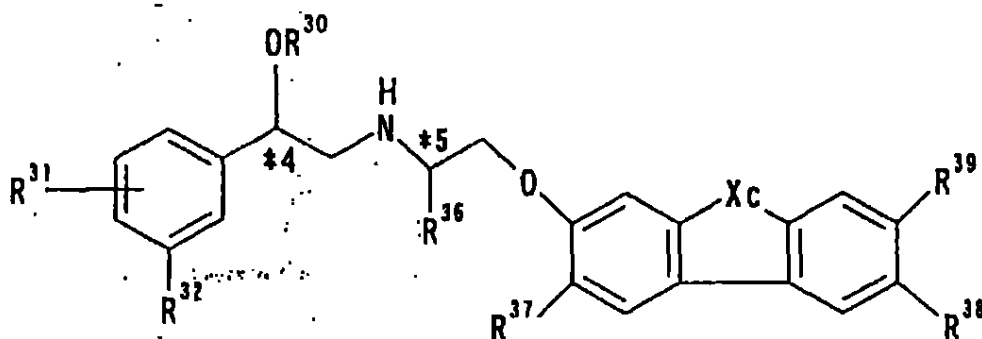


en donde  $R^{20}$  representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,  
 $R^{21}$  representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.  
 $R^{22}$  representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo,  $NHR^{23}$ ,  $SO_2NR^{24}R^{24'}$  o grupo nitro,  
 $R^{23}$  representa átomo de hidrógeno, grupo metilo.  $SO_2NR^{25}$ , grupo formilo, o  $CONHR^{26}$ ,  
 $R^{25}$  representa grupo alquilo inferior, grupo bencilo o  $NR^{24}R^{24'}$ ,  
 $R^{24}$  y  $R^{24'}$  son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,  
 $R^{26}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  
 $R^{26}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,  
 $na$  es 1 ó 2,  
 $Xb$  representa átomo de nitrógeno secundario, O ó S,  
 uno de  $R^{27}$  o  $R^{28}$  es el átomo de hidrógeno, y el otro es el átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el  $na$  es 1,  
 $R^{28}$  es átomo de hidrógeno, y  $R^{27}$  es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando el  $na$  es 2,

\*1 representan un átomo de carbono asimétrico.

\*2 y \*3 representan un átomo de carbono asimétrico cuando  $R^{26}$  y  $R^{28}$  no son respectivamente átomo de hidrógeno, o una sal del mismo; y

5) un compuesto de la fórmula [VI]:



en donde  $R^{30}$  representa átomo de hidrógeno o grupo metilo,

$R^{31}$  representa átomo de hidrógeno, átomo halógeno, grupo hidroxilo, grupo benciloxilo, grupo amino o grupo hidroximetilo.

$R^{32}$  representa átomo de hidrógeno, grupo hidroximetilo,  $NHR^{33}$ ,  $SO_2NR^{34}R^{34'}$  o grupo nitro,

$R^{33}$  representa átomo de hidrógeno, grupo metilo,  $SO_2NR^{35}$ , grupo formilo, o  $CONHR^{36}$ ,

$R^{35}$  representa un grupo alquilo inferior, grupo bencilo o  $NR^{34}R^{34'}$ ,

$R^{34}$  y  $R^{34'}$  son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o grupo bencilo,

$R^{36}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

$R^{36}$  representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

$Xc$  representa el átomo de nitrógeno secundario. O, S ó grupo metileno.

420  
411

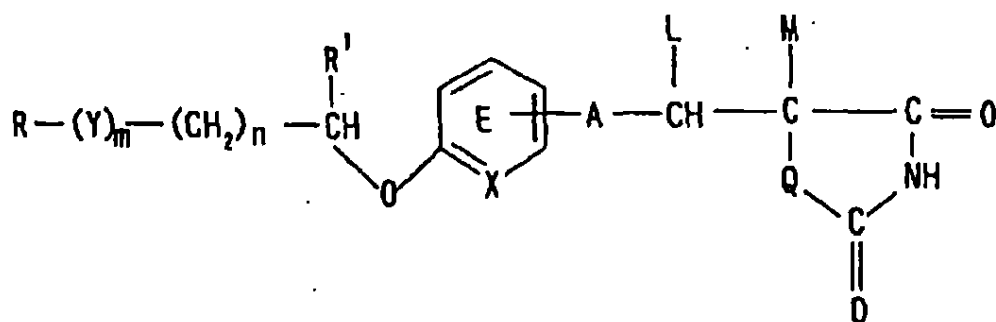
$R^{39}$  es átomo de hidrógeno, uno de  $R^{37}$  o  $R^{38}$  es átomo de hidrógeno, y el otro es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es el átomo de nitrógeno secundario, O ó S.

$R^{37}$  y  $R^{38}$  son ambos átomo de hidrógeno, y  $R^{39}$  es átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo acetilamino o grupo hidroxilo, cuando Xc es grupo metileno.

\*4 representa un átomo de carbono asimétrico,

\*5 representa un átomo de carbono asimétrico cuando  $R^{36}$  es un grupo alquilo inferior o una sal del mismo;

(2) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), en donde el compuesto sensibilizador de insulina posee la fórmula [IV]:



en donde R representa un grupo hidrocarburo o un grupo heterocíclico cada uno de los cuales pueden ser sustituido; Y representa un grupo de la fórmula: -CO-, -CH(OH)- o -NR<sup>3</sup>- en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que puede ser sustituido; m es 0 ó 1; n es 0, 1, ó 2; X representa CH ó N; A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente

que posee 1 a 7 átomos de carbono; Q representa O ó S; R<sup>1</sup> representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; el anillo E puede tener además 1 a 4 sustituyentes que pueden formar un anillo en la combinación con R<sub>1</sub>; L y H respectivamente representan átomo de hidrógeno o pueden combinarse para formar un enlace químico entre sí, o una sal del mismo;

(3) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es pioglitazona o su sal;

(4) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es troglitazona o su sal;

(5) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (2), en donde el compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo es rosiglitazona o su sal;

(6) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1) que comprende pioglitazona o su hidrocloruro es combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(7) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que comprende troglitazona en combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(8) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que comprende rosiglitazona o su maleato en

combinación con 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol;

(9) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (1), que es para prevenir o tratar la diabetes;

(10) una composición farmacéutica de acuerdo con el punto anterior (9), en donde la diabetes es la diabetes mellitus no insulino dependiente;

(11) una composición farmacéutica para inhibir el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar que comprende por lo menos a un miembro seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula [I] o una sal del mismo; un compuesto de la fórmula [II] o una sal del mismo; un compuesto de la fórmula [III] o una sal del mismo; un compuesto de la fórmula [IV] o una sal del mismo; y un compuesto de la fórmula [V] o una sal del mismo.

El sensibilizador de insulina usado en la presente invención indica cualquier y todo tipo de droga que restablezca la función de receptor de insulina disminuída y mejore la resistencia a la insulina. Los ejemplos específicos del sensibilizador de insulina incluyen compuestos que poseen tiazolidinediona o esqueletos oxazolidindiona, preferentemente el compuesto de la fórmula [IV] mencionado precedentemente o una sal del mismo.

Con referencia a la fórmula [IV], los ejemplos del grupo hidrocarburo en el grupo hidrocarburo que pueden sustituirse por

R incluye el grupo hidrocarburo alifático, el grupo hidrocarburo alicíclico, el grupo hidrocarburo alicíclico-alifático, el grupo hidrocarburo alifático-aromático, y grupos hidrocarburos aromáticos. El número de átomos de carbono que constituyen tales grupos hidrocarburos es preferentemente de 1 a 14.

El grupo hidrocarburo alifático es preferentemente un grupo hidrocarburo alifático  $C_{1-14}$ . Los ejemplos del grupo del hidrocarburo alifático incluyen grupos hidrocarburos alifáticos  $C_{1-4}$  saturados (por ejemplo grupo alquilo, etc.) como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t.-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, y octilo; y grupo hidrocarburo alifático  $C_{2-14}$  no saturado (por ejemplo grupo alquenilo, el grupo alcadienilo, grupo alquinilo, grupo alcadiinilo, etc.) como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilo-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metilo-2-butenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 2,4-hexadienilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 3-hexinilo, 2,4-hexadiynilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, y 1-octinilo.

El grupo hidrocarburo alicíclico es preferentemente un grupo hidrocarburo alicíclico  $C_{3-14}$ . Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico incluyen el grupo hidrocarburo

alicíclico  $C_{3-7}$ , saturado (por ejemplo grupo cicloalquilo, etc.) como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. y grupo hidrocarburo alicíclico  $C_{3-7}$ , no saturado (por ejemplo grupo cicloalquenilo, grupo cicloalcadienilo, etc.) tal como ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo, y 2,4-cicloheptadienilo.

El grupo hidrocarburo alicíclico-alifático es un grupo que consiste del grupo hidrocarburo alicíclico y el grupo hidrocarburo alifático descrito precedentemente (por ejemplo grupos cicloalquilalquilo, grupo cicloalquenil-alquilo, etc.) y es preferentemente un grupo hidrocarburo alicíclico-alifático  $C_{4-12}$ . Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico-alifático incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentenilmetilo, 3-ciclopentenilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexenilmetilo, 3-ciclohexenilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, etc.

El grupo del hidrocarburo aromático-alifático es preferiblemente un grupo hidrocarburo alifático aromático  $C_{1-13}$  (por ejemplo grupos aralquilo, etc.). Los ejemplos de grupo hidrocarburo aromático alifático incluyen fenilalquilo  $C_{7-13}$ , como bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, y 1-fenilpropilo; naftilalquilo  $C_{11-13}$ , tal como  $\alpha$ -naftilmetilo,

$\alpha$ -naftiletilo,  $\beta$ -naftilmetilo, y  $\beta$ -naftiletilo.

El grupo hidrocarburo aromático es preferentemente un grupo hidrocarburo aromático  $C_{6-14}$  (por ejemplo grupo arilo, etc.). Los ejemplos del grupo hidrocarburo aromático incluyen fenilo y naftilo ( $\alpha$ -naftilo,  $\beta$ -naftilo).

Con referencia a la fórmula [IV], los ejemplos del grupo heterocíclico en el grupo heterocíclico que puede ser sustituido para R es un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros conteniendo 1 a 4 hetero-átomos seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno además de carbono como los miembros del anillo o un grupo en anillo condensado. Los ejemplos del anillo condensado incluyen uno que consiste de tal grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros con un anillo de 6- miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, un anillo benceno, o un anillo de 5- miembros conteniendo un átomo de azufre.

Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5 - los pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2pirazinilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, tetrazol-5-ilo, benzimidazol-2-ilo, indol3-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-ilo,

426  
417

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 1H-imidazo-[4,5-b]pirazin-2-ilo, benzopiraniilo y dihidrobenzopiraniilo. El grupo heterocíclico es preferentemente piridilo, oxazolilo o grupo tiazolilo.

Refiriéndose a la fórmula [IV], el grupo hidrocarburo y grupo heterocíclico para R puede tener 1 a 5, preferentemente 1 a 3 sustituyentes en las posiciones sustituibles, respectivamente. Tales sustituyentes incluyen por ejemplo el grupo hidrocarburo alifático, grupo hidrocarburo alicíclico, grupo arilo, grupo heterocíclico aromático, grupos heterocíclicos no aromáticos, halógeno, nitro, grupos amino que pueden ser sustituidos, grupos acilo que pueden ser sustituidos, grupos hidroxilo que pueden ser sustituidos, grupos tiol que pueden ser sustituidos, grupos carboxilo que pueden ser esterificados, amidino, carbamoilo, sulfamoilo, sulfo, ciano, azido, y nitroso.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo alifático incluyen grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificado que posee 1 a 15 átomos de carbono, como los grupos alquilo, grupo alquenilo, y grupos alquinilo.

El grupo alquilo preferido es un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t.-pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, hexilo, pentilo,

octilo, nonilo, y decilo.

El grupo del alquenilo preferido es un grupo alquenilo  $C_{2-10}$ , como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metilo-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, y 5-hexenilo.

El grupo alquinilo preferido es un grupo alquinilo  $C_{2-10}$ , como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, y 5-hexinilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de alicíclico incluyen grupos hidrocarburo alicíclicos saturados o no saturados que poseen 3 a 12 átomos de carbono, tales como grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo, y grupos cicloalcadienilo.

Los grupos cicloalquilo preferibles son un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ , como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, y biciclo[4.3.1]decilo.

El grupo cicloalquenilo preferido es un grupo cicloalquenilo  $C_{3-10}$ , como 2-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, y 3-ciclohexen-1-ilo.

El grupo cicloalcadienilo preferido es un grupo

420  
419

cicloalcadienilo  $C_{4-10}$ , como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, y 2,5-ciclohexadien-1-ilo.

El grupo arilo preferido es un grupo arilo  $C_{6-14}$ , tal como fenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), antrilo, fenantrilo, y acenaftilenilo.

El grupo heterocíclico aromático preferido incluye grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos, como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo; y grupo heterocíclico aromático condensado, como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo,  $\alpha$ -carbolinilo,  $\beta$ -carbolinilo,  $\gamma$ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizininilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo,

429  
420

imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, y 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo.

El grupo heterocíclico no aromático preferido incluye oxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, y tiomorfolino.

Los ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro, bromo, y iodo.

Con referencia al grupo amino que puede ser sustituido, los ejemplos del grupo amino sustituido incluyen los grupos amino N-mono-sustituídos y los grupos amino N,N-di-sustituídos. Los ejemplos del grupo amino sustituido incluyen grupos amino que tienen uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo grupo  $C_{1-10}$ , grupo alquenilo  $C_{2-10}$ , grupo alquinilo  $C_{2-10}$ , grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ , grupos aromáticos (por ejemplo, fenilo), grupo heterocíclico, o grupo acilo  $C_{1-10}$  (por ejemplo, grupo alcanilo  $C_{1-10}$ , benzoilo, nicotinoilo) (por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dibutilamino, diallilamino, ciclohexilamino, fenilamino, N-metil-N-fenilamino, acetilamino, propionilamino, benzoilamino, nicotinoilamino, etc.).

Los ejemplos del grupo acilo en los grupos acilo que pueden ser sustituidos incluyen grupo acilo  $C_{1-10}$ , por ejemplo, grupo alcanilo  $C_{1-10}$ , grupo alquenoilo  $C_{3-10}$ , grupo cicloalcanilo  $C_{4-10}$ ,

grupo cicloalquenoilo  $C_{4-10}$ , grupos carbonilo aromáticos  $C_{6-12}$ .

Los ejemplos preferidos de los grupos alcanilo  $C_{1-10}$  incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, y octanoilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos alquenoilo  $C_{3-10}$  incluyen acrililo, metacrililo, crotonilo, e isocrotonilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos cicloalcanoilo  $C_{4-10}$  incluyen ciclobutancarbonilo, ciclopentancarbonilo, ciclohexancarbonilo, y cicloheptancarbonilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos cicloalquenoilo  $C_{4-10}$  incluyen 2-ciclohexencarbonilo.

Los ejemplos preferidos de los grupos carbonilo aromáticos  $C_{6-12}$  incluyen benzoilo, naftoilo, y nicotinoilo.

Los ejemplos de sustituyentes en los grupos acilo sustituidos incluyen grupo alquilo  $C_{1-3}$ , grupo alcoxilo  $C_{1-3}$ , halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, etc.), nitro, hidroxilo, y amino.

Con referencia al grupo hidroxilo que puede ser sustituido, los ejemplos del hidroxilo sustituido incluyen grupo alcoxilo, grupo cicloalquiloxilo, grupo alqueniloxilo, grupo cicloalqueniloxilo, grupo aralquiloxilo, grupo aciloxilo, y grupo ariloxilo.

El grupo alcoxilo preferido incluye grupo alcoxilo  $C_{1-10}$ , como el metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo,

421  
422

isobutoxilo, sec-butoxilo, t.-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, neopentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, y noniloxilo.

El grupo cicloalquiloxilo preferido incluye grupo cicloalquiloxilo  $C_{3-10}$ , como ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, y ciclohexiloxilo.

El grupo alqueniloxilo preferido incluye grupo alqueniloxilo  $C_{2-10}$  como el alililoxilo, crotiloxilo, 2-penteniloxilo y 3-hexeniloxilo.

El grupo del cicloalqueniloxilo preferido incluye el grupo cicloalqueniloxilo  $C_{3-10}$ , como 2-ciclopenteniloxilo, y 2-ciclohexeniloxilo.

El grupo aralquiloxilo preferido incluye grupo aralquiloxilo  $C_{7-10}$ , como fenil-alquiloxilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo benciloxilo, fenetiloxilo, etc.).

El grupo aciloxilo preferido incluye grupo aciloxilo  $C_{1-13}$ , más preferentemente grupo alcanoiloxilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, etc.).

El grupo ariloxilo preferido incluye grupo ariloxilo  $C_{6-14}$ , como fenoxilo, y naftiloxilo. Este grupo ariloxilo puede tener 1 o 2 sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, etc.). Los ejemplos del grupo ariloxilo sustituido incluyen 4-clorofenoxilo.

Con referencia al grupo tiol que puede ser sustituido, los ejemplos del grupo tiol sustituido incluyen grupo alquiltio,

grupo cicloalquiltio, grupo alqueniltio, grupo cicloalqueniltio, grupo aralquiltio, grupo aciltio, y grupos ariltio.

El grupo alquiltio preferido incluye grupo alquiltio  $C_{1-10}$ , como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isóobtultio, sec.-butiltio, t.-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio, heptiltio, y noniltio.

El grupo cicloalquiltio preferido incluye grupo cicloalquiltio  $C_{3-10}$  como ciclobutiltio, ciclopentiltio, y ciclohexiltio.

El grupo alqueniltio preferido incluye grupo alqueniltio  $C_{2-10}$ , como alliltio, crotiltio, 2- y 3-hexeniltio.

El grupo cicloalqueniltio preferido incluye grupo cicloalqueniltio  $C_{3-10}$  como 2-ciclopenteniltio, y 2-ciclohexeniltio.

El grupo aralquiltio preferido incluye el grupo aralquiltio  $C_{7-10}$ , como fenil-alquiltio  $C_{1-4}$  (por ejemplo benciltio, fenetiltio, etc.).

El grupo aciltio es preferentemente un grupo aciltio  $C_{2-13}$ , más preferentemente un grupo alcanoltio  $C_{2-4}$ , (por ejemplo acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, etc.).

El grupo ariltio preferido incluye grupo ariltio  $C_{6-14}$ , como feniltio, y naftiltio. Este grupo ariltio puede tener 1 o 2 sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo cloro, fluoro, bromo, etc.). Los ejemplos de grupo ariltio sustituido incluyen 4-clorofeniltio.

El grupo carboxilo que puede ser esterificado incluye el grupo alcoxycarbonilo, grupo aralquilocarbonilo, y grupo arilocarbonilo.

El grupo alcoxycarbonilo preferido incluye grupos alcoxycarbonilo  $C_{1-5}$ , tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, y butoxycarbonilo.

El grupo aralquilocarbonilo preferido incluye grupos aralquilocarbonilo  $C_{1-10}$ , tal como benciloxycarbonilo.

El grupo arilocarbonilo preferido incluye grupos arilocarbonilo  $C_{7-15}$ , tales como fenoxycarbonilo, y p-toliloxycarbonilo.

Los sustituyentes preferidos en el grupo hidrocarburo o grupo heterocíclico para R incluyen grupo alquilo  $C_{1-10}$ , grupo heterocíclico aromático, y grupo arilo  $C_{6-14}$ . Además son preferidos el alquilo  $C_{1-3}$ , furilo, tienilo, fenilo, o naftilo.

Con referencia a la fórmula [IV], cuando el sustituyente en el grupo hidrocarburo o grupos heterocíclicos para R es un grupo hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, o un grupo heterocíclico no aromático, este sustituyente pueden tener uno mas, preferentemente 1 a 3 sustituyentes convenientes. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen grupos alquilo  $C_{1-6}$ , grupos alquenilo  $C_{2-6}$ , grupos alquinilo  $C_{1-6}$ , grupos cicloalquilo  $C_{3-7}$ , grupos arilo  $C_{6-14}$ , grupos heterocíclicos aromáticos (por ejemplo el tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, tiazolilo, etc.), los grupos heterocíclicos

425

no aromáticos (por ejemplo tetrahidrofurilo, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, etc.), grupo aralquilo  $C_{7-9}$ , amino, grupo N-mono-alquilamino  $C_{1-4}$ , grupo N,N-di-alquilamino  $C_{1-4}$ , grupo acilamino  $C_{2-8}$  (por ejemplo acetilamino, propionilamino, benzoilamino, etc.), amidino, grupo acilo  $C_{2-8}$  (por ejemplo grupo alcanilo  $C_{2-8}$ , etc.), carbamoilo, grupo N-alquilcarbamoilo, grupo N,N-di-alquilcarbamoilo  $C_{1-4}$ , sulfamoilo, grupos N-mono-alquilsulfamoilo  $C_{1-4}$ , grupo N,N-di-alquilsulfamoilo  $C_{1-4}$ , carboxilo, grupos alcoxicarbonilo  $C_{2-8}$ , hidroxilo, grupo alcóxilo  $C_{1-4}$ , grupo alquéniloxilo  $C_{2-5}$ , grupo cicloalquiloxilo  $C_{3-7}$ , grupo aralquiloxilo  $C_{7-9}$ , grupo ariloxilo  $C_{6-14}$ , mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-4}$ , grupo aralquiltio  $C_{7-9}$ , grupo ariltio  $C_{6-14}$ , sulfo, ciano, azido, nitro, nitroso, y halógeno.

Con referencia a la fórmula [IV], R es preferentemente un grupo heterocíclico que puede ser sustituido. Más preferentemente, R es piridilo, oxazolilo, o grupo tiazolilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo  $C_{1-3}$ , furilo, tienilo, fenilo, y naftilo.

Con referencia a la fórmula (IV), Y representa  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$  ó  $-NR^3-$  en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo que puede ser sustituido. El preferido es  $-CH(OH)-$  ó  $-NR^3-$ . Los ejemplos de un grupo alquilo en el grupo alquilo que puede ser sustituido para  $R^3$ , incluyen el grupo alquilo  $C_{1-4}$ , como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, y t.-butilo. Los ejemplos del sustituyente incluyen

485  
426

halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, iodo), grupo alcoxilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec.-butoxilo, t.-butoxilo, etc.), hidroxilo, nitro, y grupo acilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, etc.).

El símbolo m representa 0 ó 1, y es preferentemente 0.

El símbolo n representa 0, 1 ó 2, y es preferentemente 0 ó 1.

El X representa CH ó N, y es preferentemente CH.

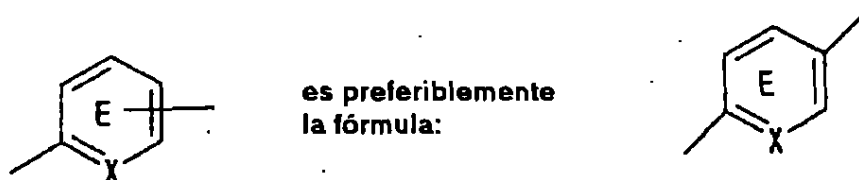
Con referencia a la fórmula [IV], A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 7 átomos de carbono. Este grupo hidrocarburo alifático puede ser de cadena lineal o puede ser ramificado y además puede ser saturado o no saturado. Así, por ejemplo,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-CH(C_2H_5)-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_7-$ , etc. pueden mencionarse para el grupo hidrocarburo alifático bivalente saturado, mientras que  $-CH=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(C_2H_5)=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ , etc. pueden mencionarse para el grupo hidrocarburo alifático bivalente no saturado. Preferentemente el A representa un enlace químico o un grupo hidrocarburo alifático bivalente que posee 1 a 4 átomos de carbono, es preferentemente un grupo saturado. Más preferentemente, A representa un enlace químico o  $-(CH_2)_2-$ .

El grupo alquilo para  $R^1$  incluye el similar al grupo

426  
427

alquilo para el  $R^3$  descripto precedentemente. El  $R^1$  es preferentemente átomo de hidrógeno.

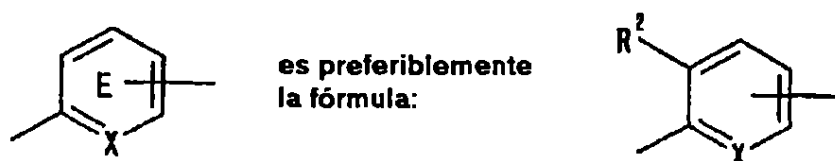
Con referencia a la fórmula [IV], la fórmula estructural parcial es:



en donde cada símbolo posee los mismos significados como los descriptos anteriormente.

Además, el anillo E puede tener opcionalmente además 1 a 4 sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen un grupo alquilo, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, un grupo acilo que puede ser sustituido, nitro, y un grupo amino que puede ser sustituido. Estos sustituyentes son similares a aquéllos en el grupo hidrocarburo y grupo heterocíclico para el R descripto precedentemente.

El anillo E, es decir la fórmula estructural parcial:



en donde el  $R^2$  representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, un acilo, grupo que puede ser sustituido, nitro, o un grupo amino que

puede ser sustituido.

El grupo alquilo, grupo hidroxilo que puede ser sustituido, halógeno, grupo acilo que puede ser sustituido, y grupo amino que puede ser sustituido, para  $R^2$ , es similar a los del grupo hidrocarburo o grupo heterocíclico para el R descrito precedentemente. El  $R^2$  es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que puede ser sustituido, o halógeno. Mas preferentemente  $R_2$  es átomo de hidrógeno, o un grupo hidroxilo que puede ser sustituido. Especialmente  $R^2$  es preferentemente átomo de hidrógeno, o un grupo alcóxido  $C_{1-4}$ .

Con referencia a la fórmula [IV], L y M representan respectivamente átomo de hidrógeno o pueden combinarse entre sí para formar un enlace químico, y preferentemente éstos son átomo de hidrógeno.

El compuesto en que se combinan L y M entre sí para formar un enlace químico, puede existir como isómeros (E)- y (Z)-, debido al enlace doble en posición 5- del anillo azolidinediona.

El compuesto en donde la L y M respectivamente representan átomo de hidrógeno, puede existir como isómeros ópticos, es decir forma (R)- y (S)-, con respecto al carbono asimétrico en la posición 5- del anillo azolidindiona. Este compuesto incluye los compuestos ópticamente activos, es decir formas (R)- y (S)-, así como la forma racémica.

El compuesto preferido de la fórmula [IV] incluye el compuesto en donde R representa grupo piridilo, oxazolilo, o

tiazolilo cada uno de los cuales puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo  $C_{1-3}$ , furilo, tienilo, fenilo, y naftilo; m es 0; n es 0 ó 1; el X representa CH; A representa un enlace químico o  $-(CH_2)_2-$ ;  $R^1$  representa hidrógeno; el anillo E, a saber la fórmula estructural parcial:



en donde  $R_2$  es hidrógeno o un grupo alcoxilo  $C_{1-4}$ ; y la L y M representan átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del compuesto preferido de fórmula (IV) incluyen

- 5-[4-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]bencil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: pioglitazona);
- 5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación común: troglitazona);
- 5-[[4-[2-(metil-2-piridilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: rosiglitazona); y
- 5-[3-[4-(5-metil-2-fenil-4-tiazolilmetoxi)fenil]propil]-2,4-oxazolidindiona.

Una sal de un compuesto representada por la fórmula (IV) es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable que incluye las sales con bases inorgánicas, las sales con bases orgánicas, las sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos

439  
430

orgánicos, y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

La sal preferida con una base inorgánica incluye sales con metal alcalino como sodio, potasio, etc.; el metal alcalino térreo como calcio, magnesio, etc.; aluminio; amonio etc.

La sal preferida con una base orgánica incluye las sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenciletilendiamina, etc.

La sal preferida con un ácido inorgánico incluye sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.

La sal preferida con un ácido orgánico incluye sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.

La sal preferida con un aminoácido básico incluye las sales con arginina, lisina, ornitina, etc. La sal preferida con un aminoácido ácido incluye las sales con ácido aspártico, ácido glutámico, etc.

Un compuesto representado por la fórmula [IV] o sales del mismo que es preferentemente pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o sus sales; mas preferentemente pioglitazona o su hidrocloreuro, troglitazona, rosiglitazona o su maleato; especialmente preferentemente hidrocloreuro pioglitazona.

Un compuesto representado por la fórmula [IV] o sales del mismo puede producirse de acuerdo con los métodos descriptos en JP-A S55(1980)-22636 (EP-A-8203), JP-A S60(1985)-208980 (EP-A-155845), JP-A S61(1986)-286376 (EP-A-208420), JP-A S61(1986)-85372 (EP-A-177353), JP-A S61(1986)-267580 (EP-A-193256), JP-A H5(1993)-86057 (WO-A92/18501), JP-A H7(1995)-82269 (EP-A-605228), JP-A H7(1995)-101945 (EP-A612743), EP-A-643050, EP-A-710659, USP 5002953, JP-A H9(1997)295970, etc., o métodos análogos a los mismos.

Los ejemplos del sensibilizador de insulina utilizado en la presente invención incluyen, además de los compuestos descriptos precedentemente,

(±)-4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencil]isoxazolidin-3,5-diona (JTT-501) o su sal;  
5-[[3,4-dihidro-2-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-6-il]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: englitazona) o su sal (preferentemente la sal de sodio);  
5-[[4-[3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (denominación genérica: darglitazona/CP-86325) o su sal (preferentemente la sal de sodio);  
5-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolilmetil)benzofuran-5-ilmetil]-2,4-oxazolidindiona (CP-92768) o su sal;  
5-(2-naftalenilsulfonil)-2,4-tiazolidindiona (AY31637) o su sal;  
4-[(2-naftalenil)metil]-3H-1,2,3,5-oxatiadiazol-2-óxido

~~441~~  
432

(AY-30711) o su sal;  
5-[[6-(2-fluorobenciloxi)-2-naftil]metil]-2,4-tiazolidindiona  
(MCC-555) o su sal;  
(±) - [5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxi-  
N-[[4(trifluoroinetil)fenil]metil]benzamido (AHG-255) o su sal;  
ácido 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-  
il)etenil]benzoico (LGD1069) o su sal;  
ácido 6-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-  
il)ciclopropil]nicotínico (LGD100268) o su sal;  
1,4-bis[4[(3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-  
il)metil]fenoxi]-2-butileno (YM-440) o su sal;  
R-119702; dexlipotam; GI-262570; INS-1; AR-H-0329242; CLX-0901;  
FK-614, KRP-297; CRE-16336; NN-2344; BM-13-1258; S-15261;  
KB-R-7785; DN-108; DRF-2725; GW-2570; GW-2433; MXC3255;  
L-746449; L-767827; L-783281; etc.

Las sales de estos compuestos incluyen las similares a la  
sal de un compuesto de la fórmula [IV] expresado  
precedentemente.

Un sensibilizador de insulina es preferentemente  
pioglitazona o su hidrocloreto, troglitazona, rosiglitazona o  
su maleato, o (±)-4-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-  
il)etoxi]bencil]isoxazolidin-3,5-diona, especialmente  
preferentemente el hidrocloreto de pioglitazona.

En la presente invención, el sensibilizador de insulina  
puede utilizarse como una mezcla de dos o más especies en una

442  
433

proporción apropiada.

El compuesto de la fórmula [I] o su sal es un compuesto conocido que se describe en W096/16938 y posee una actividad estimulante de receptor adrenérgico  $\beta$  3, o un compuesto producido de acuerdo con un método análogo a un método descrito en la W096/16938. En la fórmula [I], los grupos que poseen el término "inferior" indican que estos grupos poseen 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula [I] o su sal incluyen

2-[3-(7-metoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol;  
2-[3-(7-etoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol;  
2-[3-(7-metoxicarbonilmetoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol;

2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-2-propilamino]-1-(3-clorofenil)etanol; y sus isómeros ópticos o sales. Entre éstos, los preferidos son 2-[3-(7-carboximetoxiindol-3-il)-(2R)-2-propilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol, también denominado como ácido 2-[[3-[(2R)-2-[[[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-1H-indol-7-il]oxi]acético (de ahora en adelante abreviado como Compuesto A).

El compuesto de la fórmula (II) o su sal es un compuesto conocido que se describe en JP-A H6(1994)-345731 y posee una actividad estimulante de receptor adrenérgico  $\beta$  3, o un compuesto producido de acuerdo con un método análogo a un método

descrito en JP-A H6(1994)-345731. En la fórmula [II], "grupo alquilo inferior" en "grupo alquilo inferior" y "grupo alquilo inferior - halogeno" significa grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

Los ejemplos preferibles de compuesto de fórmula [II] o su sal incluyen

2-[(1R)-2-(indol-3-il)-1-metiletilamino]-(1R)-1-(3-clorofenil)etanol (de ahora en adelante abreviado como el Compuesto B) y su sal de adición ácida farmacológicamente aceptable.

El compuesto de la fórmula [III] o su sal es un compuesto conocido que se describe en la USP 5451677 y posee una actividad agonista de receptor adrenérgico  $\beta_3$ .

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula [III] o su sal incluyen

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]bencensulfonamida;

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-4-iodobencensulfonamida;

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-2-naftalensulfonamida;

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-4-(benzo-2,1,3-tiadiazol)sulfonamida;

N-[4-[2-[[2-hidroxi-3-(4-hidroxifenoxi)propil]amino]etil]fenil]-2-feniletansulfonamida;

~~444~~  
435

N-[4-[2-[[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]-4-bencensulfonamida;  
N-[4-[2-[[3-[(2-amino-5-piridinil)oxi]-2-hidroxil]propil]amino]etil]fenil]-2-naftalensulfonamida.

El compuesto de la fórmula (V) o su sal es un compuesto conocido que se describe en W099/01431 y posee una actividad agonista de  $\beta_3$ . En la fórmula [V], los grupos que tienen el término "inferior" significa que éstos grupos tienen 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula [V] o su sal incluyen

hidrocloruro de (R)-N'-[5-[2-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-9H-carbazol-2-iloxi)etilamino]-1-hidroxi]etil]-2-hidroxifenil]-N,N-dimetilsulfamida.

El compuesto de la fórmula [VI] o su sal es un compuesto conocido que se describe en la W097/23511 y se posee una actividad agonista de  $\beta_3$ . En la fórmula <sup>23511</sup>[VI], los grupos que tienen el término "inferior" significa que éstos grupos tienen 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos del compuesto preferido de la fórmula [VI] o su sal incluyen

hidrocloruro de (+)-N-[5-[2-[2-(9H-carbazol-2-iloxi)etilamino]-1-hidroxi]etil]-2-hidroxifenil]metansulfonamida;  
hidrocloruro de (+)-N-[3-[2-[2-(9H-carbazol-2-iloxi)etilamino]-1-hidroxi]etil]fenil]metansulfonamida;  
hidrocloruro de (+)-2-[N-[2-(9H-carbazol-2-iloxi)etil]amino]-1-

feniletanol; y sus isómeros ópticos.

Adicionalmente, los ejemplos del compuesto de fórmula [V] ó [VI], o su sal incluye AZ40140, etc.

Las sales del compuesto de la fórmula [I], [II], [III], [V] ó [VI] incluyen aquellas similares a la sal de un compuesto de la fórmula [IV] expresada precedentemente.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la combinación de un sensibilizador de insulina y un compuesto de la fórmula [I] o su sal es preferible.

Los ejemplos preferidos de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen

- 1) una composición farmacéutica que comprende pioglitazona o su hidrocloreuro en combinación con el Compuesto A;
- 2) una composición farmacéutica que comprende troglitazona en combinación con el Compuesto A;
- 3) una composición farmacéutica que comprende rosiglitazona o su maleato en combinación con el Compuesto A.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo puede usarse como un agente para prevención o tratamiento de la diabetes. Los ejemplos de diabetes incluyen la diabetes mellitus insulina dependiente (tipo I), diabetes mellitus no insulina dependiente (tipo II), etc. Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo se utiliza sobre todo preferentemente para la diabetes mellitus no insulina dependiente.

446  
431

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para tratar la tolerancia a glucosa disminuída. Con referencia a la definición de tolerancia de glucosa disminuída, la WHO (la Organización Mundial de la Salud) sugiere un criterio de una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75g (75g OGTT). Según este criterio, la tolerancia a glucosa disminuída significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es menor de 140mg/dl, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando se realiza una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g después de un ayuno durante la noche, los rangos varían de 140 a 199 mg/dl.

La diabetes significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es de 140mg/dl o más, y 2hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando se realiza una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g después de un ayuno de noche, es de 200 mg/dl o más.

Con respecto al criterio de diabetes, un nuevo criterio informa la ADA (Asociación Americana de Diabetes) en 1997 y WHO en 1998.

Según estos informes, la diabetes significa una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es de 126mg/dl o más, y 2hr después

~~444~~  
438

el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g se realiza después del ayuno de noche, es de 200 mg/dl o más.

Según los informes anteriores, la tolerancia a glucosa disminuída significa una condición en donde un nivel de ayuno de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es menos de 126 mg/dl, y unas 2 hr después el nivel de glucosa (la concentración de glucosa en el plasma venoso cuando se realiza una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75g después de un ayuno de noche, es de 140 mg/dl o más y menos de 200 mg/dl.

Según los informes de ADA, una condición en donde un nivel de glucosa de ayuno (la concentración de glucosa en el plasma venoso) es 110mg/dl o más y menos de 126mg/dl, se denomina IFG (Ayuno de glucosa disminuído). Según informa WHO, una condición, entre este IFG (Ayuno de glucosa disminuído), en donde un nivel de glucosa 2hr después (la concentración de glucosa en el plasma venoso), cuando una prueba de tolerancia a glucosa oral de 75g se realiza después de un ayuno de noche, es menos de 140mg/dl, se denomina IFG (Ayuno de glicemia disminuído).

La composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden usarse como un agente para tratar o prevenir la diabetes, la tolerancia a glucosa disminuída, IFG (Ayuno de glucosa disminuído), IFG (Ayuno de glicemia disminuído) todos los cuales se definen por el nuevo criterio anterior. La composición farmacéutica de la presente

~~440~~  
439

invención y su ingrediente activo también pueden prevenir el progreso a la diabetes desde la tolerancia de glucosa disminuída, IFG (Ayuno de glucosa disminuído) o IFG (Ayuno de glicemia disminuído).

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo también pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades como hiperlipidemia (por ej., hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipo-lipoproteínemia de alta densidad, hiperlipidemia postprandial, etc.), hiperinsulinemia, obesidad (incluso el aumento de peso de cuerpo después de detener el hábito de fumar, después de detener la terapia alimentaria, o después de detener el ejercicio), hiperfagia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, etc.), síndrome de ovario policístico, diabetes de gestación, pancreatitis, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, nefrosclerosis hipertensiva, enfermedad inflamatoria de intestino (por ejemplo, colitis inflamatoria, colitis ulcerativa), etc.; o síndromes (por ejemplo, síndrome X, síndrome de obesidad de grasa visceral, etc.) que poseen algunas de estas enfermedades en combinación.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía,

coma hiperosmolar diabético, las enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección de tejido blando dérmico, infección de miembro inferior), osteoporosis diabética, gangrena diabética, xerostomía, sentido de oído disminuído, infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, apoplejía cerebral, infarto cerebral) o la perturbación circulatoria periférica, etc.).

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo pueden usarse como un agente para prevenir o tratar el síndrome del intestino irritable, la diarrea aguda o crónica; o para mejorar el dolor abdominal, náusea, vómito, o disforia en epigastrio cada uno de los cuales se acompaña por úlcera gastrointestinal, gastritis aguda o crónica, diskinesia biliar, o colecistitis.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo posee el efecto de mejorar caquexia, a saber un efecto de mejorar el síndrome sistemático que ofrece pérdida progresiva de peso de cuerpo, (inclusive de pérdida de peso del cuerpo debido a lipólisis y pérdida de peso del cuerpo debido a miólisis), anemia, edema, y anorexia en las enfermedades crónicas como el tumor maligno, tuberculosis, diabetes, discrasia sanguínea, las enfermedades endocrinas, las enfermedades infecciosas, y síndrome de inmunodeficiencia adquirido.

~~440~~  
441

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo puede usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias en las que interviene TNF- $\alpha$ . Las enfermedades inflamatorias relacionadas al TNF- $\alpha$  indican enfermedades inflamatorias que ocurren en la presencia de TNF- $\alpha$  y pueden tratarse por medio de una acción inhibitoria de TNF- $\alpha$ .

Los ejemplos de tales enfermedades inflamatorias incluyen las complicaciones diabéticas (por ej., retinopatía, nefropatía, neuropatía, macroangiopatía), artritis reumatoidea, osteoartritis de la columna, osteoartritis, dolor de espalda inferior, gota, inflamación postoperatoria o traumática, remisión de hinchazón, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis, neumonía, etc.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo tienen una actividad inhibitoria de apoptosis, y pueden usarse como un agente para prevenir o tratar las enfermedades relacionadas con la promoción de apoptosis.

Los ejemplos de las enfermedades relacionadas con la promoción de apoptosis incluyen las enfermedades virales (por ejemplo, SIDA, hepatitis fulminante), enferma neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, degeneración cerebelar), mielodisplasia (por ejemplo, anemia aplástica), enfermedad isquémica (por ejemplo, infarto del inf

451  
442

del miocardio, apoplejía cerebral), las enfermedades hepáticas (por ejemplo, hepatitis alcohólicas, hepatitis B, hepatitis C), enfermedades de articulaciones (por ejemplo, osteoartritis), aterosclerosis, etc.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede obtenerse combinando los ingredientes activos, un sensibilizador de insulina y por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula [I] o su sal, un compuesto de la fórmula [II] o su sal, un compuesto de la fórmula [III] o su sal, un compuesto de la fórmula [V] o su sal, y un compuesto de la fórmula [VI] o su sal (de ahora en adelante también abreviado como el compuesto [I] a [III], [V], [VI], respectivamente). Estos ingredientes activos pueden someterse separadamente o concomitantemente a los procesos de fabricación farmacéuticos por mezcla con portadores farmacéuticamente aceptables de acuerdo con por los medios conocidos por sí mismos [los medios convencionales en los campos de técnicas industriales farmacéuticas, por ejemplo, los medios que se describen en la Farmacopea de Japón (por ejemplo, la Decimotercer Edición, etc.)].

Los ejemplos de formas de dosis de una composición farmacéutica de la presente invención o sus ingredientes activos respectivos incluyen las presentaciones de medicamento orales como las tabletas, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcapsules), polvos, gránulos, jarabes, etc.; y

presentaciones de medicamento no orales como las inyecciones (por ejemplo, inyecciones hipodérmicas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, etc.), la forma de aplicación externa (por ejemplo, las preparaciones de rocío nasales, preparaciones transdermales, ungüentos, supositorios etc. (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc.), óvulos, infusiones de goteo, preparaciones de liberación prolongada, etc.

Los métodos de producción de presentaciones de medicamento orales y presentaciones de medicamento no orales se explican específicamente a continuación.

Las formas de dosificación orales son producidos agregando al (los) ingrediente(s) activo(s), por ejemplo, un excipiente (por ej., lactosa, sacarosa, almidón, D-manitol, xilitol, sorbitol, eritriol, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etc.), un desintegrador (por ej., carbonato de calcio, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, anhídrido silícico ligero, etc.), un aglomerante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa cristalina, metilcelulosa, sacarosa, D-mannitol, trehalosa, dextrina, etc.), o un lubricante (por ej., talco, estearato de

magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, polietilen glicol 6000, etc.), y luego comprimiendo y moldeando la mezcla resultante. A la presentación de medicamento oral, ácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido malónico, ácido succínico, ácido DL-málico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, etc.; o bases tales como el carbonato de sodio, carbonato hidrógeno de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, etc. pueden agregarse con el propósito de promover la disolución de ingrediente(s) activo(s).

Las formas de dosificación orales pueden recubrirse, por métodos conocido por sí mismos, para enmascarar el sabor o para disolución entérica o liberación prolongada. Los ejemplos de un material de la capa que puede emplearse incluyen, polímeros de capa entérica como el ftalato de acetado de celulosa, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, etc.; los polímeros de recubrimiento gástrico como el dietilaminoacetate de polivinilacetal, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, etc.; los polímeros solubles agua tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.; los polímeros insolubles en agua tales como etilcelulosa, copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímeros de

etilacrilato-metilmetakrilato, etc.; cera, etc. Cuando el recubrimiento se lleva a cabo, los plastificadores tales como el polietilén glicol, etc.; y pantallas solares como el óxido de titanio, sesquióxido férrico, etc. pueden utilizarse junto con el material de recubrimiento anterior.

Las inyecciones pueden ser producidas por disolución, suspensión o emulsión de ingrediente(s) activo(s) en un vehículo acuoso (por ejemplo, agua destilada, solución fisiológica salina, solución de Ringer, etc.) o un vehículo aceitoso (por ejemplo, aceite vegetal como el aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de la semilla de algodón, aceite de maíz, etc.; o propilenglicol, macrogol, tricaprilin, etc.) junto con un dispersante (por ejemplo, Tween 80 (producido por "Atlas Powder", E. U. A.), HCO 60 (producido por "Nikko Chemicals"), polietilén glicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un conservante (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), agente de isotonización (por ej., cloruro de sodio, glicerol, D-sorbitol, D-manitol, xilitol, glucosa, fructosa, etc.) etc.

Si se desea, también se utilizan los aditivos como un solubilizador (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, polietilén glicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc.),

agente de suspensión (por ejemplo, agentes tensioactivos como el esteariltrietaanolamina, sulfato láurico de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monostearato de glicerilo, etc.; y polímeros hidrófilos como polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc.), agente de amortiguación (por ejemplo, soluciones tampón como fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.), un estabilizador (por ejemplo, albúmina de suero humana, etc.), agente de suavizado (por ejemplo, propilenglicol, hidrocloruro de lidocaína, alcohol bencílico, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ester ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, fenetil alcohol, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.), etc.

Las formas de la aplicación externa pueden ser producidas procesando ingrediente(s) activo(s) en una composición sólida, semisólida o líquida. Por ejemplo, una composición sólida se produce procesando ingredient(s) activo(s), o tal como está o en una mezcla con un vehículo (por ej., lactosa, D-mannitol, almidón, celulosa microcristalina, sacarosa, etc.). un espesante (por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de ácido acrílico, etc.), etc., en forma de polvo. La composición líquida anterior se produce substancialmente de la misma manera como en el caso de las inyecciones. La composición

436  
447

semisólida se provee preferentemente en una forma de gel hidratado o aceitoso o una forma de pomada. Estas composiciones pueden contener opcionalmente un agente de control de pH (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, etc.), un antiséptico (por ejemplo, ester ácido p-hidroxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, bencil alcohol, fenetil alcohol, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.), etc.

Los supositorios pueden ser producidos procesando ingrediente(s) activo(s) en una composición aceitosa o acuosa, tanto sólida, semisólida o líquida. Los ejemplos de excipientes oleaginosos que pueden usarse para producir la composición incluyen glicéridos de ácido graso superior [por ejemplo, aceite de manteca de cacao, Witepsols ("huels Aktiengesellschaft", Alemania), etc.], triglicéridos de ácido graso de cadena intermedia [por ejemplo, "Migriols" ("huels Aktiengesellschaft", Alemania), etc.], aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de la semilla de algodón, etc.), etc. Los ejemplos de bases acuosas incluyen polietilen glicoles, propilenglicol, etc. Adicionalmente, los ejemplos de las bases de gel acuosas incluyen las gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo, y polímeros del ácido acrílico, etc.

El método para administrar una composición farmacéutica de, la presente invención no está limitado en tanto un

sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se combinan en el momento de la administración. Los ejemplos de tales métodos incluyen 1) la administración de una sola preparación realizada con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] al mismo tiempo; 2) la administración concomitante de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por la misma vía de administración; 3) la administración alternada de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por la misma vía de administración; 4) la administración concomitante de dos tipos de preparaciones realizadas con un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por diferente vía de administración; 5) la administración alternada de dos tipos de preparaciones realizadas de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente por diferente vía de administración (por ejemplo, administración de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en este orden, o en orden inverso); etc. Entre otros, los anteriores 2) y 3) son los que se prefieren.

Las modalidades de realización preferidas incluyen el

proceso de un sensibilizador de insulina y cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] separadamente en presentaciones de medicamento orales tales como tabletas, y administrar las presentaciones de medicamento orales concomitantemente o con un tiempo alternado.

Una composición farmacéutica de la presente invención y su ingrediente activo es baja en toxicidad potencial, y puede usarse de manera segura en los mamíferos (por ej., ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono, etc.), oralmente o no oralmente.

La dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención puede determinarse apropiadamente con referencia a la dosificación recomendada para ingrediente(s) activo(s) respectivo(s), y puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, presentación de medicamento, método de administración, combinación de droga(s), etc.

La dosificación de un sensibilizador de insulina y compuestos [I] a [III], [V] y [VI] puede seleccionarse apropiadamente basada en la dosificación clínicamente usada.

Para la administración de un sensibilizador de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,01 a 1000 mg, preferentemente 0,1 a 500 mg. Esta dosis puede administrarse una

vez a varios veces por día. Especialmente, cuando el hidrocloreuro de pioglitazona es utilizado como el sensibilizador de insulina, la dosis de hidrocloreuro de pioglitazona por día normalmente es de 7,5 a 60 mg, preferentemente 15 a 45 mg. Cuando la troglitazona es utilizada como el sensibilizador de insulina, la dosis de troglitazona por día normalmente es de 100 a 1000 mg, preferentemente de 200 a 600 mg. Cuando se utiliza rosiglitazona (o su maleato) como el sensibilizador de insulina, la dosis de rosiglitazona por día normalmente es de 1 a 12 mg, preferentemente 2 a 8 mg.

Para la administración de compuestos [I] a [III], [V] y [VI] a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,1 a 500 mg, preferentemente 0,1 a 200 mg, más preferentemente de 0,1 a 50 mg. Especialmente, la dosis de compuesto A por día normalmente es de 0,1 a 10 mg, preferentemente de 0,2 a 3 mg.

La proporción de un sensibilizador de insulina y compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en una composición farmacéutica de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, la edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, la presentación de medicamento, método de administración, la combinación de droga(s), etc. por ejemplo, los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se usan en una proporción normalmente de aproximadamente 0,005 a 1 parte en peso y preferentemente aproximadamente 0,001

a 0,2 partes en peso a una parte de peso de un sensibilizador de insulina.

Una composición farmacéutica de la presente invención posee acción de disminución de azúcar en la sangre reforzada en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención posee una acción de disminución de lípido en sangre reforzada o acción de disminución de insulina en sangre reforzada en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente.

Adicionalmente, una composición farmacéutica de la presente invención posee un efecto excelente para tratar la diabetes, y por consiguiente, la cantidad de drogas usada puede ser reducida en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] exclusivamente.

Adicionalmente, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra a un paciente diabético, se observa una tendencia a disminución en el peso del cuerpo del paciente en comparación con la administración de un sensibilizador de insulina o cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] solo.

Con referencia a una composición farmacéutica de la presente invención, las drogas concomitantes que no interfieren con un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [VI] y [VII] pueden usarse con el propósito de "reforzar efectos de tratamiento de diabetes de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [V] y [VII]", "reducir la dosis de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [V] y [VI]", "reducir efectos colaterales de un sensibilizador de insulina o compuestos [I] a [III], [V] y [VII]", etc. Los ejemplos de las drogas concomitantes incluyen "agentes para tratar diabetes", "agentes para tratar complicaciones diabéticas", "agentes anti-obesidad", "agentes para tratar hipertensión", "agentes para tratar hiperlipidemia", "diuréticos", etc. Adicionalmente, una terapia dietética (la terapia por restricción de nutrición o calorías) o un ejercicio terapéutico pueden emplearse en el momento de usar una composición farmacéutica de la presente invención.

Los ejemplos de los "agentes para tratar la diabetes" incluyen insulina, mejoradores de secreción de insulina, biguanidas, un inhibidor de glucosidasa, etc.

La insulina significa cualquiera y todas las sustancias que tienen una acción de insulina, y son ejemplificadas mediante, por ejemplo, la insulina animal extraída de bovino o páncreas de porcino; insulina humana semisintetizada que se sintetiza enzimáticamente de la insulina extraída del páncreas del

~~462~~  
453

porcino; y la insulina humana sintetizada por técnicas de ingeniería genéticaa que usan típicamente Escherichia coli o levaduras; etc.

Adicionalmente, como insulina se utiliza insulina-cinc que contiene 0,45 a 0,9 (p/p)% de cinc; protamina-insulina-cinc producida del cloruro de zinc, sulfato de protamina e insulina; etc. La insulina puede estar en la forma de sus fragmentos o derivados (por ejemplo, INS-1).

Mientras la insulina está disponible en una variedad de tipos como el de acción super inmediata, acción inmediata, acción bimodal, acción intermedia, acción posterior, etc., éstos tipos pueden seleccionarse apropiadamente según la condición del paciente.

El uso de una composición farmacéutica de la presente invención en combinación con la insulina habilita la reducción de la dosis de insulina en comparación con la dosis en el momento de administración de la insulina. Por consiguiente, el riesgo de complicación del vaso sanguíneo e inducción de la hipoglucemia, presetándose estos dos problemas con grandes cantidades de administración de insulina es bajo.

Debido a que una composición farmacéutica de la presente invención posee un efecto excelente para tratar la diabetes, un efecto satisfactorio para tratar la diabetes puede obtenerse aun cuando la dosis de insulina es reducida en comparación con la administración exclusiva de insulina.

Los ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen sulfonilureas. Los ejemplos específicos de sulfonilureas incluyen tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida y su sal de amonio, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metanililurea, carbutamide, glibornurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidine, glipinamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida, etc.

Además de lo anterior, los ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen nateglinida (AY-4166), calcio hidrato de (2S)-2-bencil-3-(cis-hexahidro-2-isoindolinilcarbonil)propionato (mitiglinida, KAD1229), repaglinida, etc.

Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformin, metformin, buformin, etc.

Los ejemplos de un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitato, etc.

Además de los anterior, los ejemplos de "agentes para tratar diabetes" incluyen ergoset, pramlintide, leptin, BAY-27-9955, T-1095, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar la diabetes" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg) por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 2500 mg, preferentemente desde 0,5 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varios veces por día.

Para la administración (normalmente la administración en la forma de inyecciones) de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 10 a 100 U (Unidades), preferentemente de 10 a 80 U (Unidades). Esta dosis puede administrarse una vez a varias veces por día.

Para la administración de mejoradores de secreción de insulina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es de 0,1 a 1000 mg, preferentemente desde 1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse una vez a varias veces por día.

Para la administración de biguanidas a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 10 a 2500 mg, preferentemente desde 100 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varios veces por día.

Para la administración de un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 400 mg, preferentemente desde 0,6 a 300 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar las complicaciones diabéticas" incluyen inhibidores de aldosa reductasa, los inhibidores de glicación, los inhibidores quinasa proteínica C, etc.

464  
455

Los ejemplos de los inhibidores de aldosa reductasa incluyen tolurestat; epalrestat; ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazin-4-acético; imirestat; zenarestat; 6-fluoro-2,3-dihidro-2',5'-dioxo-spiro[4H-1-benzopiran-4,4'-imidazolidin]-2-carboxamida (SNK 860); zopolrestat; sorbinil; 1-[(3-bromo-2-benzofuranil)sulfonil]-2,4-imidazolidindiona (M-16209); CT-112; NZ-314; ARI-509; etc.

Los ejemplos de los inhibidores de glicación incluyen pimagedina, etc.,

Los ejemplos de los inhibidores de quinase proteínica C incluyen NGF, LY-333531, etc.

Además de lo anterior, los ejemplos de los "agentes para complicaciones diabéticas" incluyen alprostadil, hidrocloreto de tiaprida, cilostazol, hidrocloreto de mexiletina, eicosapentaenoato de etilo, memantine, pimagedline (ALT-711), etc.

Para la administración de los "agentes para tratar las complicaciones diabéticas" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de aldosa reductasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 1000 mg. Esta dosis puede ser administrada de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de glicación a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de quinasa proteínica C a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 100 mg. Esta dosis puede ser administrado de vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar la obesidad" incluyen inhibidores de lipasa, anorécticos, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de lipasa incluyen orlistat, etc.

Los ejemplos de anorécticos incluyen dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, baiamina, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar la obesidad" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg, preferentemente desde 0,1 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse desde una vez hasta varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de lipasa a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez a varias veces por día.

Para la administración de anorécticos a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día

~~466~~  
457

467  
458

normalmente es desde 0,01 a 1000 mg, preferentemente desde 0,1 a 500 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar la hipertensión" incluyen los inhibidores de enzima que convierte angiotensina, antagonistas de calcio, abridor de canal de potasio, antagonistas de angiotensina II, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de la enzima que convierte angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, manidipina, etc.

Los ejemplos de los antagonistas del calcio incluyen nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.

Los ejemplos de abridores de canal de potasio incluyen levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121, etc.

Los ejemplos de antagonistas de angiotensina II incluyen losartan, cilexetil, valsartan, candesartan, irbesartan, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxoran-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato (C-866), E4177, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar la hipertensión" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias

468  
459

veces por día.

Para la administración de los inhibidores de la enzima que convierte angiotensina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 500 mg, preferentemente desde 0,1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de antagonistas del calcio a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 500 mg, preferentemente desde 1 a 200 mg. que Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de abridores de canal de potasio a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 1000 mg. Esta dosis puede ser administrado de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de antagonistas de angiotensina II a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 500 mg, es preferentemente desde 1 a 100 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "agentes para tratar hiperlipidemia" incluyen, inhibidores de reductasa HMG-CoA, compuestos de fibrato, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de reductasa HMG-CoA incluyen pravastatina y su sal sodio, cerivastatina y su sal de

469  
460

sodio, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantil, itavastatina, ZD-4522, etc.

Los ejemplos de los compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, beclofibrato, binifibrato, ciplofibrato, clinofibrato, clofibrato, ácido clofíbrico, etofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, teofibrato, etc.

Para la administración de los "agentes para tratar hiperlipidemia" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 3000 mg, preferentemente desde 1 a 2000 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de inhibidores de reductasa HMG-CoA a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 100 mg, preferentemente desde 0,5 a 50 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de compuestos fibrato a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1500 mg. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Los ejemplos de los "diuréticos" incluyen las preparaciones derivadas de xantina, las preparaciones tiazide, las preparaciones de antialdosterona, los inhibidores de carbonato

deshidratasa, las preparaciones de clorbencensulfonamida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones derivadas de xantina incluyen teobromina y salicilato de sodio, teobromina y salicilato de calcio, etc.

Los ejemplos de las preparaciones tiazida incluyen etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones antialdosterona incluyen espironolactona, triamtereno, etc.

Los ejemplos de los inhibidores de carbonato de deshidratasa incluyen acetazolamida, etc.

Los ejemplos de las preparaciones de clorbencensulfonamida incluyen clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.,

Además de lo anterior, los ejemplos de los "diuréticos" incluyen azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

Para la administración de los "diuréticos" a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), por ejemplo, la dosis por día normalmente es desde 0,01 mg a 100 g, preferentemente desde 0,05, mg a 10 g. Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día.

Para la administración de las preparaciones derivadas de xantina a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo: 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,1 a 100 g,

~~421~~  
462

preferentemente desde 0,5 a 10 g Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de preparaciones de tiazida a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 0,01 a 2000 mg, preferentemente desde 0,05 a 500 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de preparaciones de antialdosterona a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de inhibidores de carbonato de deshidratasa a un adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 10 a 5000 mg, preferentemente desde 50 a 2000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Para la administración de preparaciones de clorbencensulfonamida a un paciente diabético adulto (peso del cuerpo 50 kg), la dosis por día normalmente es desde 1 a 2000 mg, preferentemente desde 10 a 1000 mg Esta dosis puede administrarse de una vez o en varias veces por día

Las drogas concomitantes mencionadas precedentemente pueden usarse opcionalmente como una mezcla de dos o más especies seleccionadas Los ejemplos específicos de combinación cuando

se usan dos tipos de drogas concomitantes en combinación incluyen "combinación de un mejorador de secreción de insulina y una biguanida", "combinación de un mejorador de secreción de insulina y un inhibidor de glucosidasa", la "combinación de insulina y una biguanida", la "combinación de insulina y un inhibidor de un  $\alpha$ -glucosidasa", etc

El método de administración de una composición farmacéutica de la presente invención y una droga concomitante no está limitada con la condición que éstas se usen en combinación en el momento de administración

La proporción de una composición farmacéutica de la presente invención y una droga concomitante puede seleccionarse apropiadamente según el sujeto, la edad y peso del cuerpo del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, presentación de medicamento, método de administración, etc por ejemplo, una droga concomitante se usa en una proporción desde 0,0001 hasta 10000 partes de peso en relación a una parte de peso de una composición farmacéutica de la presente invención

El uso de por lo menos una especie entre los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] en combinación con por lo menos una especie entre la droga concomitante expresada precedentemente, sin usar un sensibilizador de insulina, provee diversos efectos farmacéuticos en referencia a los de una composición farmacéutica de la presente invención, tal como un efecto excelente para tratar la diabetes

La combinación específica de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] con las drogas concomitantes anteriores incluye, por ejemplo, "combinación de Compuesto A y una insulina", "combinación de Compuesto B y una insulina", "combinación de Compuesto A y un mejorador de secreción de insulina (preferentemente sulfonilureas tales como glibenclamida, repaglinida, nateglinida, mitiglinida, etc )", "combinación de Compuesto B y un mejorador de secreción de insulina (preferentemente sulfonilureas tales como glibenclamida, repaglinida, nateglinida, mitiglinida, etc )", "combinación de Compuesto A y una biguanida (preferentemente metformin, etc )", "combinación de Compuesto B y una biguanida (preferentemente metformin, etc )", "combinación de Compuesto A y un inhibidor de glucosidasa (preferentemente acarbosa, etc )", "combinación de Compuesto B y un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa (preferentemente acarbosa, etc )", "combinación de Compuesto A y un inhibidor de reductasa HMG-CoA (preferiblemente pravastatina o su sal sodio, cerivastatina o su sal de sodio, atorvastatina, etc )", "combinación de Compuesto B y un inhibidor de reductasa HMGCoA (preferiblemente pravastatina o su de sal de sodio, cerivastatina o su sal de sodio, atorvastatina, etc )", etc

Cuando cualquiera de los compuestos [I] a [III], [V] y [VI] se usan solos, método de utilización en la composición farmacéutica de la presente invención mencionada precedentemente puede aplicarse apropiadamente, y un método conocido de uso

también puede aplicarse apropiadamente

El efecto de tratamiento de diabetes (por ejemplo efecto de disminución de azúcar en la sangre, etc ) de una composición farmacéutica de la presente invención puede evaluarse mediante determinación de concentración de glucosa o Hb (hemoglobina)A<sub>1c</sub> en el plasma de sangre venosa en el sujeto antes y después de la administración, y comparar la concentración obtenida entonces antes de la administración y después de la administración El HbA<sub>1c</sub> quiere decir la hemoglobina glicosilada, y se produce gradualmente en respuesta a la concentración de glucosa en sangre Por consiguiente, se cree que el HbA<sub>1c</sub> es importante como un índice del control de azúcar en sangre que no es influenciado fácilmente por el rápido cambio de azúcar en sangre en los pacientes diabéticos

[Modalidad de realización de la invención]

Los siguientes Ejemplos de referencia y Ejemplos describen la presente invención en mayor detalle y no deben ser tomados de ninguna manera como definiendo el alcance de la invención

[Ejemplos]

Ejemplo de referencia 1

Una máquina de granulación y secado en lecho fluidizado (producida por "Powerex") se cargó con 2479,5 g de hidrocloreuro de pioglitazona (2250 g por lo que se refiere a pioglitazona), 13930,5 g de lactosa y 540 g de carboximetilcelulosa de calcio

475  
466

(caramelosa de calcio), seguido por mezclado a la temperatura de precalentamiento y 7500 g de una solución acuosa que contiene 450 g de hidroxipropilcelulosa para producir los gránulos Se procesaron 16820 g de los gránulos con el molino de corte (producido por "Showa Kagaku Kikai Kousakusho") para producir los gránulos molidos Se mezclaron 16530 g de los gránulos molidos, 513 g de caramelosa de calcio y 57 g de estearato de magnesio para producir los polvos mezclados usando un mezclador de movimiento de rotación (producido por "Showa Kagaku Kikai Kousakusho") A 16800 g de los polvos mixtos se los moldea en tabletas usando una máquina de formación de tableta (producida por "Kikusui Seisakusho") para producir 140000 tabletas que tienen la siguiente la composición y cada uno que contiene 15 mg de pioglitazona

Composición por tableta (Unidad mg) ,

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 1) Hidrocloruro de Pioglitazona | 16,53      |
| 2) Lactosa                      | 92,87      |
| 3) Caramelosa de calcio         | 7,2        |
| 4) Hidroxipropilcelulosa        | 3,0        |
| 5) <u>Estearato de magnesio</u> | <u>0,4</u> |
| Total                           | 120,0      |

Ejemplo de referencia 2

En una manera similar a la del Ejemplo de referencia 1, 140000 tabletas que tienen una composición siguiente y cada una contiene 30 mg de pioglitazona fueron obtenidas La composición

476  
467

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
1ª EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO Nº 1849

EXPEDIENTE Nº 0-65981

IPC A61K 31/404

Revisar y corregir el numero de la solicitud de la cual se reivindica prioridad presentada en japon el 28 de febrero de 2000, ya que en la hoja de presentación se establece 056021/2000 mientras que en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático aparece 05621/2000 Esto se presta para confusión

- \* Debe tenerse en cuenta que el titulo debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención Por este motivo, el titulo de la solicitud debe modificarse de forma tal que en el se haga referencia a los componentes de la composición Esto con el fin de que el titulo cumpla con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención

Al corregir el titulo se debe anexar nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario

Adjuntar el arte final de la figura característica en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm

Bogotá D C, 15 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes  
Q F Cód 202010

Copia para el solicitante