

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511594

(P2005-511594A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/496	A61K 31/496	4C031
A61K 7/00	A61K 7/00	4C063
A61P 3/04	A61K 7/00	4C083
C07D 215/46	A61P 3/04	4C086
C07D 409/12	C07D 215/46	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-541838 (P2003-541838)  
 (86) (22) 出願日 平成14年11月6日 (2002. 11. 6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月7日 (2004. 5. 7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/002019  
 (87) 国際公開番号 W02003/039547  
 (87) 国際公開日 平成15年5月15日 (2003. 5. 15)  
 (31) 優先権主張番号 0103767-0  
 (32) 優先日 平成13年11月9日 (2001. 11. 9)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)  
 (31) 優先権主張番号 60/356, 890  
 (32) 優先日 平成14年2月13日 (2002. 2. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

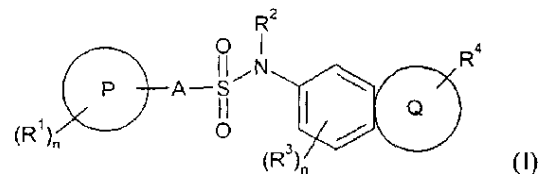
(71) 出願人 501354233  
 ビオヴィトルム・アクチボラゲット  
 Biovitrum AB  
 スウェーデン、エスエー-112 76ス  
 トックホルム  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (74) 代理人 100122301  
 弁理士 富田 憲史  
 (74) 代理人 100127638  
 弁理士 志賀 美苗

最終頁に続く

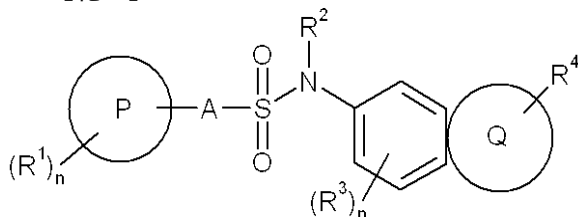
(54) 【発明の名称】 肥満の治療における、もしくは摂食量の減少のためのスルホンアミド誘導体の使用

(57) 【要約】

本発明により、処置が必要な患者への治療的に効果的な量の式 (I) のスルホンアミド化合物の投与を含む、肥満の治療もしくは予防または摂食量の減少のための方法が提供される。置換基は、明細書中に記載されている。



【化1】



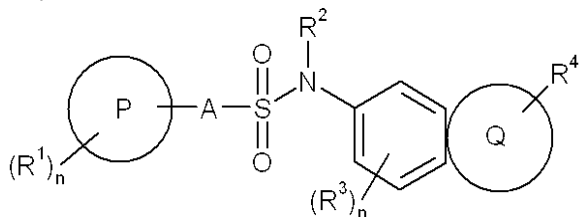
式 (I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

肥満の治療および/または予防のための、あるいは摂食量を減少させるための方法であって、かかる治療を必要とする患者に、有効量の式 (I) :

## 【化 1】



10

式 (I)

[ 式中 :

P はフェニル、ナフチル、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロアリール環、または酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む二環式もしくは三環式のヘテロアリール環であり ;

A は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレンもしくは  $C_{2-6}$  アルケニレン基であり ;

$R^1$  は、ハロゲン、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  シクロアルキル、フェニル、 $CO C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり ;

20

n は 0、1、2、3、4 もしくは 5 であり ;

$R^2$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルであるか、または基  $R^3$  と一緒になって基 -  $(CR^6 R^7)_p$  - を形成し、ここに  $R^6$  および  $R^7$  は独立して水素もしくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、p は 2、3 もしくは 4 であり ;

$R^3$  は、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子に置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルコキシであるか、または基  $R^2$  と一緒になって上で定義された基 -  $(CR^6 R^7)_p$  - を形成するものであり ;

m は 0、1 もしくは 2 であり ;

30

$R^4$  は、基 -  $X R^5$  であり、ここに X は単結合、 $CH_2$ 、O、NH もしくは  $N - C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R^5$  は、窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む、置換されていてもよい 5 ないし 7 員の複素環または二環式複素環であり ;

Q は、フェニル環であるか、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロアリール環である。]

で示される構造を持つ化合物、またはその医薬上許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

前記化合物が、P がフェニル、ナフチル、ベンゾフリルもしくはベンゾチエニルである前記化学式 (I) で示されるものである、請求項 1 に記載の方法。

40

## 【請求項 3】

前記化合物が、 $R^1$  がハロゲン (特にクロロもしくはブロモ)、または 1 つもしくはそれ以上のハロゲン原子によって置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である、前記式 (I) で示されるものである、請求項 1 もしくは 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記化合物が、 $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されていてもよいピペラジン環である、前記式 (I) で示されるものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記化合物が、Q と縮合したフェニル基と Q が一緒になって、キノリン、イソキノリン

50

もしくはキナゾリン環を形成する、前記式 ( I ) で示されるものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

$R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されていてもよいピペラジン環であり、Q と縮合したフェニル基と Q が一緒になって、キノリン環を形成するものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

化合物が以下の群：

4 - tert - ブチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミド、

10

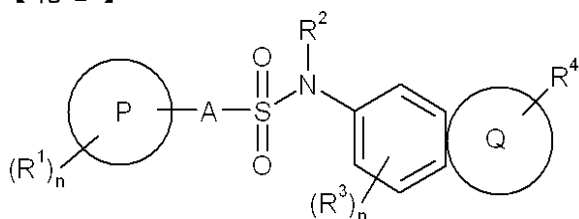
5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド

から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

肥満治療薬の製造における、式 ( I )：

【化 2】



20

式 ( I )

[ 式中：

P はフェニル、ナフチル、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロアリアル環、または酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む二環式もしくは三環式のヘテロアリアル環であり；

A は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレンもしくは  $C_{2-6}$  アルケニレン基であり；

$R^1$  は、ハロゲン、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  シクロアルキル、フェニル、 $CO C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり；

30

n は 0、1、2、3、4 もしくは 5 であり；

$R^2$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルであるか、または基  $R^3$  と一緒になって基 -  $(CR^6R^7)_p$  - を形成し、ここに  $R^6$  および  $R^7$  は独立して水素もしくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、p は 2、3 もしくは 4 であり；

$R^3$  は、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子に置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルコキシであるか、または基  $R^2$  と一緒になって上で定義された基 -  $(CR^6R^7)_p$  - を形成するものであり；

40

m は 0、1 もしくは 2 であり；

$R^4$  は、基 - X  $R^5$  であり、ここに X は単結合、 $CH_2$ 、O、NH もしくは N -  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^5$  は、窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む、置換されていてもよい 5 ないし 7 員の複素環または二環式複素環であり；

Q は、フェニル環であるか、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロアリアル環である]

で示される構造を持つ化合物の使用。

【請求項 9】

前記化合物が、P がフェニル、ナフチル、ベンゾフリルもしくはベンゾチエニルである

50

、前記式 (I) で示されるものである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記化合物が、 $R^1$  がハロゲン (特にクロロもしくはブromo) であるか、または 1 つもしくはそれ以上のハロゲン原子によって置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基である、前記式 (I) で示されるものである、請求項 8 もしくは 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物が、 $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキルによって置換されていてもよいピペラジン環である、前記式 (I) で示されるものである、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

前記化合物が、Q と縮合したフェニル基と Q が一緒になって、キノリン、イソキノリンもしくはキナゾリン環を形成する、前記式 (I) で示される、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 13】

化合物が以下の群：

4 - tert - ブチル - N - (4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - スルホン酸 (4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル) アミド

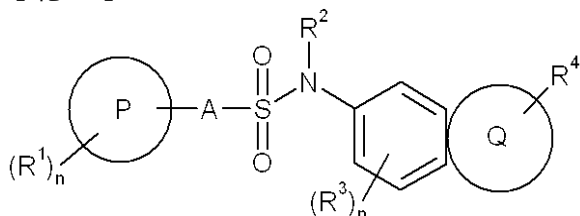
から選択される、請求項 8 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【請求項 14】

美容用製品としての式 (I)：

【化 3】



式 (I)

30

[ 式中：

P はフェニル、ナフチル、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロアリール環、または酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む二環式もしくは三環式のヘテロアリール環であり；

A は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレンもしくは  $C_{2-6}$  アルケニレン基であり；

$R^1$  は、ハロゲン、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  シクロアルキル、フェニル、 $CO C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり；

40

n は 0、1、2、3、4 もしくは 5 であり；

$R^2$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルであるか、または基  $R^3$  と一緒になって基 -  $(CR^6 R^7)_p$  - を形成し、ここに  $R^6$  および  $R^7$  は独立して水素もしくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、p は 2、3 もしくは 4 であり；

$R^3$  は、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子に置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルコキシであるか、または基  $R^2$  と一緒になって上で定義された基 -  $(CR^6 R^7)_p$  - を形成するものであり；

m は 0、1 もしくは 2 であり；

$R^4$  は、基 - X  $R^5$  であり、ここに X は単結合、 $CH_2$ 、O、NH もしくは N -  $C_{1-6}$  アルキルであり；

50

R<sup>5</sup> は、窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む、置換されていてもよい 5 ないし 7 員の複素環または二環式複素環であり；

Q は、フェニル環であるか、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロアリール環である]

で示される構造をもつ化合物の使用。

【請求項 15】

請求項 14 において定義される化合物を含むことを特徴とする美容用組成物。

【請求項 16】

哺乳類の身体的外見を改善する非治療的方法であって、請求項 14 において定義された化合物、もしくはそれらの製薬上効果的な塩を、食欲を減少させるのに有効な用量にて、前記哺乳類に経口投与すること、ならびに美容的に有益な体重の減少が起きるまで前記投与を繰り返すことを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、肥満の治療および摂食量の減少のための、5-HT<sub>6</sub> 受容体に選択的に結合するスルホンアミドおよびそれらの誘導体の使用に関する。

【0002】

(背景技術)

肥満は、体脂肪量の増加と、それによる標準を超える過剰な体重を特徴とする状態である。肥満は、西洋における最も重大な栄養学的疾患であり、全ての先進工業国における重大な健康問題である。この疾患は、循環器疾患、消化器系疾患、呼吸器系疾患、癌、NIDDM (II型糖尿病) のような疾病の発生率の増加のために死亡率の増加を引き起こす。多年にわたり、体重を減少させる化合物の探索が行われてきた。研究の一つの流れは、セロトニン受容体サブタイプの直接的な活性化もしくはセロトニン再吸収の阻害のいずれかによる、セロトニン作動性機構の活性化である。しかしながら、必要とされる正確な受容体の概略は知られていない。

20

【0003】

セロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミンもしくは 5 - HT) は、末梢および中枢神経系の伝達物質であり、不安、睡眠調節、攻撃性、摂食および抑鬱を含む広範囲の生理学および病理学的機能を調節する。多数のセロトニン受容体サブタイプが同定およびクローニングされた。これらの一つである、5-HT<sub>6</sub> 受容体は、1993年に様々なグループによりクローニングされた (Ruat et al. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 193: 268-276; Sebben et al. (1994) *NeuroReport* 5: 2553-2557)。この受容体は、アデニリルシクラーゼと正の共役をして、クロザピンのような抗うつ薬に対して親和性を示す。近年、ラットにおける摂食量を減少させる 5-HT<sub>6</sub> 受容体のアンタゴニストおよび 5-HT<sub>6</sub> アンチセンスオリゴヌクレオチドの効果が報告されている (Bentley et al. (1999) *Br. J. Pharmac. Suppl* 126: P66; Bentley et al. (1997) *J. Psychopharmacol. Suppl.* A64: 255)

30

40

【0004】

W001/32646には、スルホンアミド化合物が 5-HT<sub>6</sub> 受容体に対する選択的リガンドであり、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症、抑鬱および不安を含む CNS 疾患の治療および予防において有用であることが開示されている。しかしながら、かかる誘導体が肥満の治療に有用であることは開示されていない。

【0005】

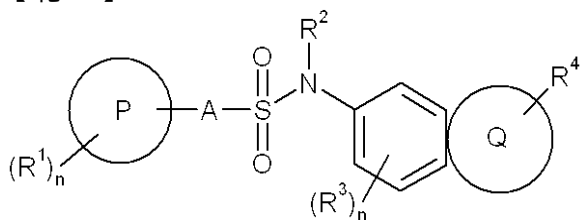
(本発明の開示)

W001/32646に開示されるスルホンアミド化合物の類に属する 5-HT<sub>6</sub> 受容体のアンタゴニストが摂食量と体重を減少させることは、驚くべき発見であった。その結果として、本発

50

明は、ヒトを含む哺乳類における肥満の治療法もしくは予防法を提供する。該方法は、かかる治療が必要な患者に、治療上有効量の式 (I) :

【化1】



式 (I)

[ 式中 :

P はフェニル、ナフチル、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員のヘテロアリール環、または酸素、窒素および硫黄から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む二環式もしくは三環式のヘテロアリール環であり ;

A は単結合、 $C_{1-6}$  アルキレンもしくは  $C_{2-6}$  アルケニレン基であり ;

$R^1$  は、ハロゲン、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  シクロアルキル、フェニル、 $CO C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $OCF_3$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ -  $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノであり ;

n は 0、1、2、3、4 もしくは 5 であり ;

$R^2$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルであるか、または基  $R^3$  と一緒になって基 -  $(CR^6 R^7)_p$  - を形成し、ここに  $R^6$  および  $R^7$  は独立して水素もしくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、p は 2、3 もしくは 4 であり ;

$R^3$  は、1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子に置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルコキシであるか、または基  $R^2$  と一緒になって上で定義された基 -  $(CR^6 R^7)_p$  - を形成するものであり ;

m は 0、1 もしくは 2 であり ;

$R^4$  は、基 - X  $R^5$  であり、ここに X は単結合、 $CH_2$ 、O、NH もしくは  $N - C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R^5$  は、窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む、置換されていてもよい 5 ないし 7 員の複素環または二環式複素環であり ;

Q は、フェニル環であるか、または 1 個もしくは 2 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロアリール環である ]

で示される化合物もしくは医薬上許容されるその塩を投与することを含む。

【0006】

本発明の具体例のいくつかにおいて、取り扱われている体重疾患はヒトにおける肥満であり、現在一般的な基準である、個人のもつボディマスインデックス (Body Mass Index) (「BMI」)、時にはケトレー指数 (Quetelet's Index) と呼ばれるものの状態として定義される。BMI は、体重 (kg) / 身長<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) によって計算される。男女ともに「正常」と認められる現在の基準は、BMI 20 - 24.9 kg / m<sup>2</sup> である。グレード I (Grade I) 肥満は BMI 25 - 29.9 kg / m<sup>2</sup> に対応し、グレード II (Grade II) 肥満は BMI 30 - 40 kg / m<sup>2</sup> に対応し、グレード III (Grade III) 肥満は 40 kg / m<sup>2</sup> 以上の BMI に対応している (E. Jequier, "Energy, obesity, and body weight standards," Am. J Clin. Nutr., 45:1035-47 (1987))。理想体重は、身長、体型、骨格および性別をもとに、人種間および個人間で多様であろう。

【0007】

本明細書中の肥満は、遺伝的もしくは環境的ないずれの要因によるものでもよい。肥満を引き起こしうる、もしくは肥満の要因となりうる要因の例は、過食、脂肪もしくは糖分の多い食事、環境的な要因、投薬、代謝の減少を示す病理学的状態、もしくは合計除脂肪

10

20

30

40

50

量のパーセンテージとして示される安静時エネルギー消費の減少を含む。このような体重増加の誘導は、特に、本発明の使用もしくは手順、あるいは本発明の方法によって生じる該化合物および組成物を用いた治療に適している。これに関連して、体重疾患の「治療」は、例えば、異常にもしくは病理学的に増加した体重の減少、あるいは異常に高い体重増加量の減少を指す。

【0008】

従って、一態様において、本発明は、本明細書中のいずれかの化学式の化合物または本明細書中のいずれかの化学式の化合物を含む組成物の投与による、肥満の哺乳類における脂質生成、すなわちヒトおよび動物の肥満の大きな特徴の一つである脂肪細胞における脂肪の過剰な蓄積の阻害および/または完全な抑制のための方法、あるいは合計体重の減少

10

【0009】

本発明の別の態様は、本明細書中のいずれかの化学式の化合物または本明細書中のいずれかの化学式の化合物を含む組成物の投与による、疾病の結果である状態を改善するための方法であり、例えば多嚢胞性卵巣病の進行を防止または停止させて患者が不妊でなくなるための方法、あるいは糖尿病患者、例えば成人型糖尿病もしくはII型糖尿病の患者におけるインシュリン感受性の増大および/またはインシュリンの必要量もしくは使用量を減少するもしくはなくすための方法である。

【0010】

本発明のさらに別の態様は、本明細書中のいずれかの化学式の化合物または本明細書中のいずれかの化学式の化合物を含む組成物の投与によって、ヒトを含む哺乳類において摂食量を減少させるための方法である。

20

【0011】

本発明のさらなる態様は、減量のための本明細書に記載された化学式(I)の化合物の美容上の使用、および前記の化合物を含む美容用組成物である。

【0012】

本発明のさらに別の態様は、ヒトを含む哺乳類の身体的外見を改善するための非治療的方法であり、該方法は本明細書に記載の化学式(I)の化合物を前記の哺乳類に経口投与することを含む。

【0013】

(肥満の)「治療」とは、哺乳類のBMIを約25.9未満に減少させ、その体重を少なくとも6ヶ月間維持することを指す。適当には、治療は、哺乳類の食物もしくはカロリー摂取量を減少させるものである。

30

【0014】

(肥満の)「予防」とは、肥満状態が始まる前に治療薬を投与する場合には、肥満の発生を予防することを指す。さらに、すでに肥満である被験者において治療を開始した場合には、かかる治療は、例えば動脈硬化、II型糖尿病、多嚢胞性卵巣病、循環器疾患、骨関節症、皮膚疾患、高血圧、インシュリン耐性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症のような後発症を予防すること、もしくはその進行を防止することが期待される。

40

【0015】

「ハロゲン」という語は、特に指定のない限り、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素から選択される基を記載するために本明細書中で用いられる。

【0016】

「C<sub>1-6</sub>アルキル」という語は、メチルおよびエチル基、ならびに直鎖状、分岐状もしくは環状のプロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシル基を含む。特定のアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびtert-ブチル基である。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」および「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」のような派生語は、対応して解釈されるべきである。

【0017】

50

本明細書中で用いられる「 $C_{1-6}$ アルキレン」という語は、1～6個の炭素原子を含む直鎖状および分岐状アルキル基を指す。典型例は、メチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレン基を含む。

## 【0018】

本明細書中で用いられる「 $C_{1-6}$ アルケニレン」という語は、2～6個の炭素原子を含む直鎖状もしくは分岐状のアルケニレン基である。典型例は、ビニレン、アリル、ジメチルアリルおよびブテニレン基を含む。

## 【0019】

「ヘテロアリアル」という語は、炭素原子ならびに単環式ならば1～3個のヘテロ原子、二環式ならば1～6個のヘテロ原子、三環式ならば1～9個のヘテロ原子を持つ、芳香族5～8員の単環式、8～12員の二環式、もしくは11～14員の三環式の環系をいい、前記のヘテロ原子はO、NもしくはSから選択され、各環の0、1、2または3個の原子は置換基によって置換されてもよい。

10

## 【0020】

「複素環式」という語は、炭素原子ならびに単環式ならば1～3個のヘテロ原子、二環式ならば1～6個のヘテロ原子、三環式ならば1～9個のヘテロ原子を持つ、非芳香族5～8員の単環式、8～12員の二環式、もしくは11～14員三環式の環系をいい、前記のヘテロ原子はO、NもしくはSから選択され、各環の0、1、2または3個の原子は置換基によって置換されてもよい環系を意味する。

## 【0021】

Pがナフチル基である場合、これは1-ナフチルおよび2-ナフチル基の両方を指す。Pが5もしくは6員のヘテロアリアル環である場合、適当な例はチエニル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、ジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジルおよびピラジニルを含む。Pが二環式ヘテロアリアル環である場合、好ましい例はインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリニルおよびイソキノリニルを含む。Pが三環式ヘテロアリアル環である場合、好ましい例はジベンゾフリルである。ヘテロアリアル環は、あらゆる適切な炭素原子、もしくは窒素原子が存在する場合は窒素原子を介して分子の残りの部分と結合していてもよい。

20

## 【0022】

好ましくは、Pはフェニル、ナフチル、ベンゾフリルもしくはベンゾチエニルである。

30

## 【0023】

好ましくは、Aは単結合、メチレンもしくはエチレン基あるいは $-CH=CH$ 基である。最も好ましくは、Aは単結合である。

## 【0024】

nが1より大きい場合、 $R^1$ 基は同じものでも異なるものでもよい。好ましくは、 $R^1$ はハロゲン（特にクロロもしくはプロモ）、または1つもしくはそれ以上のハロゲン原子によって置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、例えばメチル、エチル、イソプロピル、t-ブチルもしくはトリフルオロメチルである。

## 【0025】

好ましくは、1は0、1、2もしくは3であり、特に好ましくは1もしくは2である。

40

## 【0026】

$R^3$ 基とともに $R^2$ がさらなる基 $-(CR^6R^7)_p$ を形成する場合、好ましくは $R^6$ および $R^7$ 基はいずれも水素であり、pは好ましくは2である。

## 【0027】

$R^2$ は好ましくは水素である。

## 【0028】

置換基 $R^3$ は、縮合環中のあらゆる未置換炭素原子に結合していてもよい。mが1より大きい場合、 $R^3$ 基は同じものでも異なるものでもよい。 $R^2/R^3$ 基が一緒になって結合している場合、 $R^3$ 基は縮合環の炭素原子の一つとスルホアミド結合に対してオルソ位

50

で結合すべきであることが好ましい。

【0029】

好ましくは、 $m$ は0である。

【0030】

$R^4$  基は、環Q内のあらゆる未置換炭素原子に結合していてもよい。

【0031】

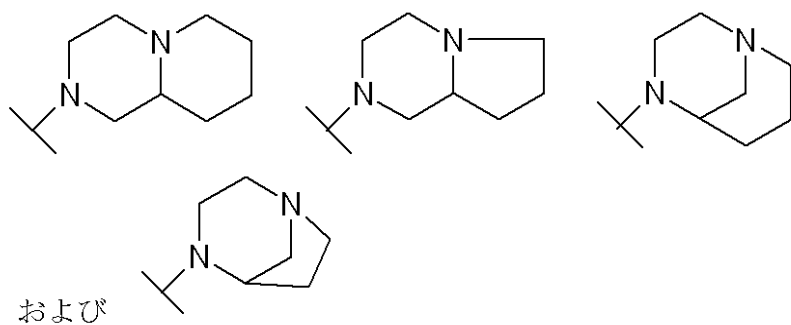
$R^5$  が5～7員の複素環の場合、適切な例はピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニルおよびモルホリニルを含む。該5～7員複素環は、炭素原子、もしくは窒素原子が存在するときは窒素原子を介して、分子の残りの部分と結合していてもよい。しかし当然のことながら、 $X$ がO、NHもしくは $N-C_{1-6}$ アルキルである場合、5～7員複素環は炭素原子を介して分子の残りの部分と結合していなければならない。 $X$ は単結合（すなわち、 $R^4 = R^5$ ）であって、5～7員複素環は適当な窒素原子を介して分子の残りの部分に結合しているのが好ましい。

10

【0032】

$R^5$  が二環式複素環である場合、 $X$ は好ましくは単結合（すなわち、 $R^4 = R^5$ ）であり、このような基の適当な例は、

【化2】



20

である。

【0033】

炭素および/または窒素原子上に存在することのできる $R^5$ の定義内の環の任意の置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、特にメチルを含む。

30

【0034】

最も好ましくは、 $R^4$ は、適当な窒素原子を介して分子の残りの部分に結合した置換されていないピペラジンもしくはN-メチルピペラジンである。

【0035】

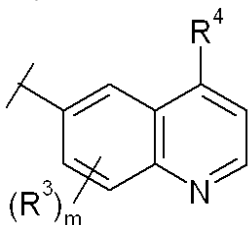
適当には、 $Q$ はフェニル環、または1つもしくは2つの窒素原子を含む6員のヘテロアリアル環である。好ましくは、 $Q$ は、それが縮合しているフェニル環とともに、キノリン、イソキノリンもしくはキナゾリン環を形成する。

【0036】

最も好ましくは、 $Q$ は、それが縮合しているフェニル環とともに、キノリン環を形成し、置換基 $R^4$ は4位において、すなわち化学式(A)：

40

【化3】



50

式 ( A )

で示される基である。

【 0 0 3 7 】

本発明の特に好ましい化合物は以下のものである：

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - [ 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル - ) アミド、

5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 ( 4 - [ 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル - ) アミド、

4 - ブロモ - N - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル - ] ベンゼンスルホンアミド、

3 , 5 - ジクロロ - N - [ 4 - ( メチルピペラジン - 1 - イル ) - キノリン - 6 - イル ] ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] アミド、

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル - ] アミド、

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

3 , 5 - ジクロロ - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

5 , 7 - ジクロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

5 - クロロ - ナフタレン - 1 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

5 - クロロ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

2 - ジベンゾフラン - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

5 - クロロ - 3 , 7 - ジメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

7 - クロロ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

5 , 7 - ジクロロ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

ビフェニル - 4 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

4 - tert - ブチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミド、

5 - ブロモ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、

4 - n - ブチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - クロロ - 2 , 5 - ジメチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミド、

10

20

30

40

50

- 5 - クロロ - 3 - エチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 5 - クロロ - 3 - イソプロピル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 4 - ヨード - ( N - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミド、
- 1 - ( 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホニル ) - 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - g ] キノリン
- 5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 ( 2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、 10
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - スルホン酸 ( 2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 5 - クロロ - ナフタレン - 2 - スルホン酸 ( 3 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 3 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 5 , 7 - ジクロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 3 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、 20
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - スルホン酸 ( 3 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) アミド、
- 4 - tert - ブチル - N - [ 4 - ( s - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - キノリン - 6 - イル - ベンゼンスルホンアミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( S - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 2 - イル ) - キノリン - 6 - イル ] アミド、
- 5 - クロロ - 2 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - スルホン酸 [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) - キノリン - 6 - イル ] アミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( ( S ) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - キノリン - 6 - イル ] アミド、 30
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( ( R ) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - キノリン - 6 - イル ] アミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( ( R ) - 3 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル ) - キノリン - 6 - イル ] アミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 4 - ( トランス - 2 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] アミド、
- 5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 [ 8 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) ナフタレン - 2 - イル ] アミド、
- もしくは医薬上許容されるこれらの塩を含む 40

## 【 0 0 3 8 】

薬用のためには、式 I の化合物の塩は医薬上許容される塩である。しかし、他の塩は、式 I の化合物もしくはそれらの医薬上許容される塩の調製において有用である。適当な式 I の医薬上許容される塩は酸付加塩を含み、該酸付加塩は、例えば、本発明に従って該化合物の溶液を医薬上許容される酸、例えば、マレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸およびメタンカルボン酸と混合することにより得てもよい。

## 【 0 0 3 9 】

式 ( I ) の化合物も、水和物のような溶媒和物を形成してもよく、本発明もこれらの形態に拡大される。本明細書に関して、「式 ( I ) の化合物」という語もこれらの形態を

含むと解釈される。

【0040】

式(I)のある化合物は、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む立体異性体が存在可能であり、本発明は、各これらの立体異性体、およびラセミ化合物を含むこれらの混合物に拡大される。異なる立体異性体は、通常の方法により、一方を他方から分離されてもよく、またはあらゆる所定の異性体は、立体特異的合成もしくは不斉合成によって得られてもよい。本発明は、あらゆる互変体およびそれらの混合物にも拡大される。

【0041】

本発明は、その範囲内に、前記式Iの化合物のプロドラッグの使用を含む。通常、かかるプロドラッグは、*in vivo*において式Iの所要の化合物に容易に変換可能である式Iの化合物の機能的誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体の選択と調製のための手順は、例えばDesign of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

10

【0042】

本発明により用いられる、式Iの化合物は、WO 01/32646に記載の方法によって調製できる。

【実施例】

【0043】

実施例：ob/obマウスにおける摂食に対する化合物の効果

【0044】

動物

肥満(ob/ob)マウスは、この変異マウスが多量の食物を消費することによって高い信号対雑音比を生じることから、スクリーニングのための第1動物モデルとして選択される。さらなる有効性データの実証および比較のために、食物の消費に対する化合物の効果は、野生型(C57BL/6J)マウスにおいても調査される。15時間の化合物の注入中の食物消費量を記録する。

20

【0045】

平均体重が50g(肥満)および25g(やせ)の8~9週の雄のマウス(肥満のC57BL/6JBom-Lep<sup>o</sup>およびやせの野生型C57B1/6JBom; Bomholtsgaard, Denmark)を全ての調査に用いる。動物を、 $23 \pm 1$ 、湿度40~60%にてケージ中で1匹ずつ飼育し、自由に水および通常の実験食を摂取できるようにさせる。12/12時間の明/暗周期は午後5時に消灯するようにセットする。調査開始前に少なくとも1週間、動物を馴化させる。

30

【0046】

化合物

試験化合物は、シクロデキストリン、シクロデキストリン/メタンスルホン酸、ポリエチレングリコール/メタンスルホン酸もしくは塩水のような、特定の化合物それぞれに適切な溶媒に溶解する。それぞれの調査のために新鮮な溶液を作成する。用量30、50および100mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>day<sup>-1</sup>を用いる。試験化合物の純度は分析グレードである。

【0047】

ミニポンプの埋め込み

動物を調査開始時に体重測定し、体重に基づいて無作為化する。アルゼット浸透圧ミニポンプ(Model 2001D; infusion rate 8  $\mu$ l/h)を用いて、Alzet technical information manual (Alza Scientific Products, 1997; Teeuwes and Yam, 1976)によって推奨されたとおりに本質的に負荷を与える。24時間継続の連続的な皮下注射を用いる。ミニポンプを異なる濃度の溶媒に溶解した試験化合物、もしくは溶媒溶液のみのいずれかで満たし、37にあらかじめ暖めておいた溶媒中で維持する(約1時間)。短時間の麻酔(メトファン/エンフルラン)のもとで、ミニポンプを、首/背中領域の皮下に埋め込む。この外科的処置を約5分間継続する。化合物の定常状態のデリバリーになるまでに約3時間かかる。

40

50

## 【0048】

## 摂食量の計測

食物のペレット量を、浸透圧ミニポンプ埋め込みの2日前（ベースライン）および1日後に午後5時および午後8時に計測する。計測はコンピューター支援Mettler Toledo PR 5002 balanceで行う。時々こぼした量は修正する。調査の終了時に、動物を首の脱臼により屠殺し、後の血漿薬物濃度の解析のために脈幹血の本を採取する。

## 【0049】

## 血漿濃度の測定

血漿標本のタンパク質をメタノール、遠心で沈降させ、上清をHPLCバイアルに移し、液体クロマトグラフィー/質量分析計システムへ注入する。該質量分析計はエレクトロスプレー陽イオンモードおよび多重反応モニタリング（Multiple Reaction Monitoring）のために設定されている。

## 【0050】

原点を通り引いた標準の線形回帰分析を未知の試料の濃度測定に用いる。

## 【0051】

## 統計的評価

15時間の食物の消費を連続した3日間測定し、基礎レベル値のパーセントを、各動物に対して、1日前および処置後から得る。値は、各投薬群8匹の動物からのmean±SDおよびmean±SEMとして示される。統計的評価は、基礎値のパーセントを用いてクラスカル・ワリス（Kruskal-Wallis）一元配置分散分析法（One-way ANOVA）によって行う。統計的有意性が $p < 0.05$ の水準に近づいた場合、対照と処置群間の統計的比較のためのマン・ホイットニ（Mann-Whitney）のU検定を行う。

## 【0052】

## 処方

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - [ 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル ) アミドを計量し、PEG 4000および1.0% Tween 80のストック溶液で、最終体積の半分になるように溶解した。100mM酢酸ナトリウムを加え、終濃度10mMとした。純水を加えほぼ最終体積とした。溶液のpHを計測し、1M HClで合わせた。Qs to calculated weight with purified water. 溶液を0.45µmのシリンジフィルター（Millex HV）でろ過した。

## 【表1】

組成：				
実施例 1	2.3 mg/ml	6.9 mg/ml	23.0 mg/ml	
PEG 400	50% w/v	50% w/v	50% w/v	
Tween 80	0.5 %w/v	0.5%w/v	0.5% w/v	
酢酸ナトリウム	10mM	10mM	10mM	
特性：				
pH	5,3	5,2	5,2	

## 【0053】

## 実施例 1

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - [ 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル ) アミドの摂食に対する効果。

## 【表2】

化合物	mg/kg/day		Css, tot		n	基底レベルの%		P	阻害 (%)
	名目	修正後	µM	標準誤差		平均	標準誤差		
担体	0				8	65,7	2,8		
実施例 1	10	10.4	1,00	0,04	8	62,5	6,4	P<0.7	4,9
実施例 1	30	32.2	1,62	0,13	6	49,3	8,0	P<0.04	25,0
実施例 1	100	99.1	1,81	0,15	7	49,9	6,7	P<0.02	24,1
mCCP	10	10.9	0,61	0,04	8	31,2	4,7	P<0.003	52,5

10

20

30

40

50

mCPP : m - クロロフェニルピペラジン ( 基準化合物 )

Css, tot : 定常状態における試験化合物およびmCPP各々の全血漿曝露

【0054】

5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - [ 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル ) アミドは、図 1 に示すように、30 および 100 mg / kg / 日にて、ob / ob マウスにおける摂食量をそれぞれ 25 % および 24 % 減少させる。

【0055】

実施例 2

4 - n - ブチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミドの摂食に対する効果。 10

【表 3】

化合物	mg/kg/day		Css, tot		n	基底レベルの%		P vs. 対照	阻害 (%) 基底値に基づく
	名目	修正後	μM	標準誤差		平均	標準誤差		
担体	0				8	65,2	4,9		
実施例 2	10	10,9	0,37	0,05	8	61,0	3,0	P<0.40	6,5
実施例 2	30	36,1	0,94	0,05	8	45,5	4,2	P<0.005	30,2
実施例 2	100	117,0	1,29	0,09	8	43,6	5,1	P<0.002	33,2
mCCP	10	11,3	0,78	0,03	8	39,4	2,9	P<0.002	39,6

【0056】

4 - n - ブチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - イル ) ベンゼンスルホンアミドは、図 2 に示すように、30 および 100 mg / kg / 日にて、ob / ob マウスにおける摂食量をそれぞれ 30 % および 33 % 減少させる。 20

【図面の簡単な説明】

【0057】

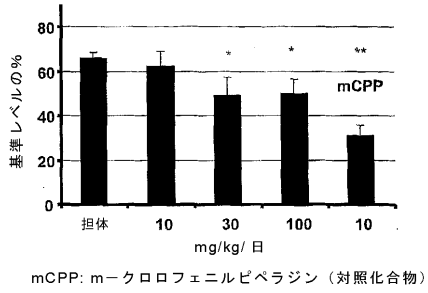
【図 1】図 1 は、5 - クロロ - 3 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - スルホン酸 ( 4 - [ 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル ) アミドの投与による肥満マウスにおける摂食量に対する効果を示すグラフである。

【図 2】図 2 は、4 - n - ブチル - N - ( 4 - ピペラジン - 1 - イル - キノリン - 6 - yl ) ベンゼンスルホンアミドの投与による肥満マウスにおける摂食量に対する効果を示すグラフである。 30

【 図 1 】

Figure 1

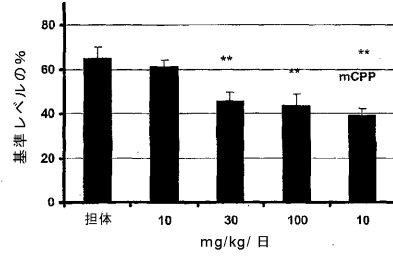
ob/ob マウスにおける実施例 1 の摂食に対する効果  
(平均±標準誤差)



【 図 2 】

Figure 2

ob/ob マウスにおける実施例 2 の摂食に対する効果  
(平均±標準誤差)



## 【 国際調査報告 】

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/02019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 31/496, A61P 3/04 // C07D 403/04, C07D 409/14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K, C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM.ABS.DATA, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, EPO-INTERNAL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9421619 A1 (PFIZER INC.), 29 Sept 1994 (29.09.94), see example 18, page 33, and the claims --	1-16
X	WO 9944609 A1 (MERCK & CO. INC.), 10 Sept 1999 (10.09.99), see claims --	1-16
Y	WO 0132646 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.), 10 May 2001 (10.05.01) --	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
5 February 2003		07-02-2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer NEBIL GECER/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/02019

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	British Journal of Pharmacology, Volume 126, 1999, Suppl., 66P, J.C. Bentley et al: "Effect of the 5-HT6 antagonist, Ro 04-6790 on food consumption in rats trained to a fixed feeding regime" --	1-16
A	Obesity Research, Volume 3, suppl. 4, Nov, 1995, Colin T. Dourish: "Multiple Serotonin Receptors: Opportunities for New Treatment for Obesity", pages 449S-461S --	1-16
A	WO 9827081 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC.), 25 June 1998 (25.06.98) --	1-16
A	WO 9942465 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 26 August 1999 (26.08.99) -- -----	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE02/02019**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **1-7**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see next sheet**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE02/02019
---

Claims 1-7 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

30/12/02

International application No.

PCT/SE 02/02019

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9421619 A1	29/09/94	AT 201403 T	15/06/01
		AU 6391894 A	11/10/94
		CA 2158457 A	29/09/94
		DE 69427289 D,T	06/09/01
		DK 689536 T	30/07/01
		EP 0689536 A,B	03/01/96
		SE 0689536 T3	
		ES 2157256 T	16/08/01
		FI 941213 A	17/09/94
		GR 3036394 T	30/11/01
		HU 67312 A	28/03/95
		HU 9400760 D	00/00/00
		IL 108923 D	00/00/00
		JP 2810236 B	15/10/98
		JP 8503228 T	09/04/96
		PT 689536 T	30/11/01
		US 2001004669 A	21/06/01
		US 2002058811 A	16/05/02
		ZA 9401806 A	15/09/95
		WO 9944609 A1	10/09/99
GB 9812214 D	00/00/00		
US 6043253 A	28/03/00		
WO 0132646 A2	10/05/01	AU 1278701 A	14/05/01
		EP 1228066 A	07/08/02
		GB 9926302 D	00/00/00
WO 9827081 A1	25/06/98	AP 9901556 D	00/00/00
		AU 729056 B	25/01/01
		AU 6090498 A	15/07/98
		BG 103530 A	31/01/00
		BR 9713734 A	28/03/00
		CN 1246116 A	01/03/00
		CZ 9902203 A	17/11/99
		EA 2351 B	00/00/00
		EP 0946539 A	06/10/99
		GB 9626377 D	00/00/00
		HU 0000658 A	28/02/01
		IL 130297 D	00/00/00
		JP 2001506646 T	22/05/01
		NO 993003 A	18/06/99
		NZ 335970 A	26/10/01
		PL 334337 A	28/02/00
		SK 80899 A	14/02/00
		TR 9901361 T	00/00/00
		TW 418205 B	00/00/00
		US 6423717 B	23/07/02
		ZA 9711319 A	17/06/99
		AU 711629 B	21/10/99
		AU 2172797 A	29/10/97
		GB 9700901 D	00/00/00
		JP 3204673 B	04/09/01
		JP 2000507705 T	20/06/00
		GB 9722757 D	00/00/00

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

30/12/02

International application No.  
PCT/SE 02/02019

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9942465 A2	26/08/99	AU 1047899 A	15/06/99
		CA 2321278 A	26/08/99
		EP 1066288 A	10/01/01
		GB 9803411 D	00/00/00
		JP 2002504484 T	12/02/02

---

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 409/12

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 パトリツィア・カルディロラ

スウェーデン、エスエー - 7 5 6 4 6 ウプサラ、ケルボヴェーゲン 1 2 番

Fターム(参考) 4C031 LA03

4C063 AA01 BB07 CC94 DD14 EE01 EE10

4C083 AC851 CC01 CC50 EE50

4C086 AA01 AA02 BC50 GA04 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA70