

(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2008-517976

(P2008-517976A)

(43) 公表日 平成20年5月29日(2008.5.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-538405 (P2007-538405)	(71) 出願人	391027619
(86) (22) 出願日	平成17年10月25日 (2005.10.25)		ゾルファイ ファーマスーティカルズ ゲ
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月25日 (2007.6.25)		ゼルシャフト ミット ペシュレンクテル
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/055534		ハフツング
(87) 国際公開番号	W02006/045799		Solvay Pharmaceutic
(87) 国際公開日	平成18年5月4日 (2006.5.4)		als GmbH
(31) 優先権主張番号	60/621,077		ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス
(32) 優先日	平成16年10月25日 (2004.10.25)		ーベックラー-アレー 20
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Hans-Boeckler-Allee
(31) 優先権主張番号	04105265.5		20, D-30173 Hannov
(32) 優先日	平成16年10月25日 (2004.10.25)		er, Germany
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100061815
(31) 優先権主張番号	60/651,625		弁理士 矢野 敏雄
(32) 優先日	平成17年2月11日 (2005.2.11)	(74) 代理人	100094798
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C B₁ カンナビノイド受容体拮抗薬及びカリウムチャンネルオープナーから成る、真性糖尿病 1 型、肥満及び関連症状の治療用の医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、第 1 活性薬剤として少なくとも 1 種の K_{A T P} チャンネルオープナー及び第 2 活性薬剤として少なくとも 1 種の C B₁ カンナビノイド受容体拮抗薬の組合せを投与することによる、真性糖尿病 1 型及び/又は肥満及びその付随及び/又は続発疾患又は症状、特にメタボリックシンドローム及び/又はシンドローム X 及び/又は真性糖尿病 2 型用の新規複合療法に関する。本発明は更に、K_{A T P} チャンネル開放及び C B₁ 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、このような新規複合療法に関する。本発明は、K_{A T P} チャンネルオープナー及び C B₁ 拮抗薬から成る新規医薬組成物及びこの医薬組成物を哺乳類及びヒトにおける真性糖尿病 1 型の治療、進行の遅延、発症の遅延及び/又は抑制及び肥満の予防及び治療並びに付随及び/又は続発疾患又は症状、特にメタボリックシ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 第 1 活性薬剤として少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナー及び (b) 第 2 活性薬剤として少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬の各々の薬理的有効量を含む医薬組成物。

【請求項 2】

更に慣用の製薬的に認容性の佐剤及び / 又は基剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

経口投与に好適である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

活性薬剤が、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、シロップ、エリキシル又は懸濁液から成る群から選択した経口投与に好適な 1 種以上の剤形で存在する、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

K_{ATP} チャンネルオープナーが、 $K_{ir6.2/SUR1}$ K_{ATP} チャンネル、 $K_{ir6.2/SUR2B}$ K_{ATP} チャンネル及び / 又は $K_{ir6.1/SUR2B}$ K_{ATP} チャンネルでのオープナーである、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

K_{ATP} チャンネルオープナーが、 $K_{ir6.2/SUR1}$ K_{ATP} チャンネルでのオープナーである、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

K_{ATP} チャンネルオープナーが、 $K_{ir6.2/SUR1}$ K_{ATP} チャンネルでの選択的なオープナーである、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

K_{ATP} チャンネルオープナーをピナシジル、クロマカリム、ジアゾキサイド、BPDZ44、BPDZ49、BPDZ62、BPDZ73、BPDZ79、BPDZ83、BPDZ109、BPDZ154、BPDZ216 (= NNC55-9216)、NN414、NNC55-0118、NNC55-0462、MCC-134、ロシメンダン、SR47063 及び WAY135201 から成る群から選択する、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 9】

K_{ATP} チャンネルオープナーをジアゾキサイド、BPDZ44、BPDZ62、BPDZ73、BPDZ154、BPDZ216 (= NNC55-9216)、NN414、NNC55-0118、NNC55-0462 及び MCC-134 から成る群から選択する、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

CB_1 拮抗薬が SR147778 であるか又は CB_1 拮抗薬を、US5624941、US6344474、US6509367、WO01/032663、WO01/070700、WO03/007887、WO03/015700、WO03/026647、WO03/026648、WO03/027076、WO03/040107、WO03/051850、WO03/051851、WO03/063781、WO03/077847、WO03/078413、WO03/082190、WO03/082191、WO03/082256、WO03/082833、WO03/08930、WO03/084943、WO03/086288、WO03/087037、WO03/088968、WO04/012671、WO04/013120、WO04/026301、WO04/052864、WO04/060888、WO04/060870、WO058727、WO04/058255 又は WO05/007628 の文献に記載されるものから選択する、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

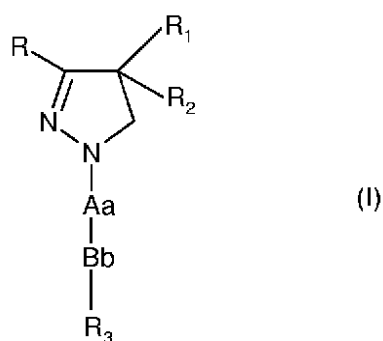
40

【請求項 11】

50

C B₁拮抗薬が一般式 I

【化 1】

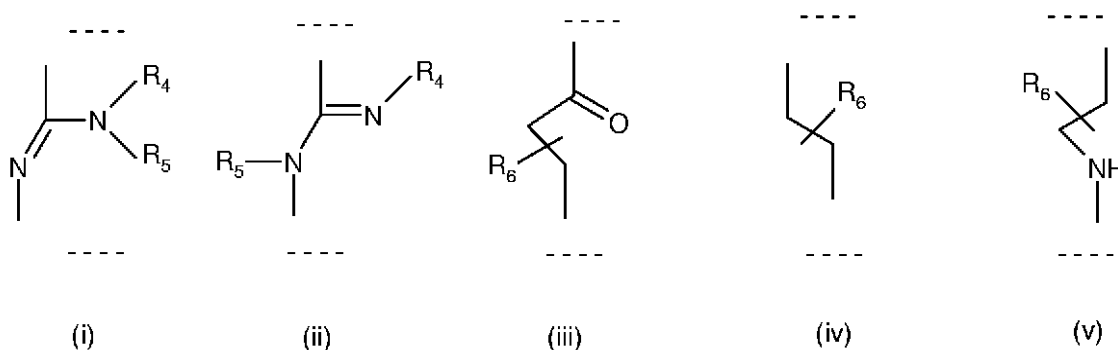


10

{ 式中、R 及び R¹ は同一又は異なるもので、同一又は異なるものであってよい置換基 Y 1、2 又は 3 個で置換されていてよいフェニル、チエニル又はピリジルであるか又は R 及び / 又は R¹ はナフチルを表し、R² は水素、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アセチルオキシ又はプロピオニルオキシを表し、Y は C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、モノ-又はジアルキル(C₁₋₂)-アミノ、モノ-又はジアルキル(C₁₋₂)-アミド、(C₁₋₃)-アルキルスルホニル、ジメチルスルファミド、C₁₋₃-アルコキシカルボニル、カルボキシル、トリフルオロメチルスルホニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル又はアセチルを表し、Aa は基 (i)、(ii)、(iii)、(iv) 又は (v)

20

【化 2】



30

[式中、R⁴ はアセトアミド又はジメチルアミノ又は 2, 2, 2-トリフルオロエチル又はフェニル又はピリジルを表し、R⁵ は水素を表すか又は R⁴ 及び R⁵ は相互に無関係に水素又は C₁₋₈ 分枝鎖状又は非分枝鎖状アルキル又は C₃₋₈ シクロアルキルを表し、R⁶ は、水素又は C₁₋₃ 非分枝鎖状アルキルを表し、Bb はスルホニル又はカルボニルを表し、R³ は、同一又は異なるものであってよい置換基 Y 1、2 又は 3 個で置換されていてよいベンジル、フェニル、チエニル又はピリジルを表すか又は R³ は C₁₋₈ 分枝鎖状又は非分枝鎖状アルキル又は C₃₋₈ シクロアルキルを表すか又は R³ はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル又はナフチルを表す] の 1 つである } の化合物、そのプロドラッグ、その互変異性体又はその製薬的に認容性の塩である、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 2】

式 I の化合物及びその塩中で、R が基 4-クロロフェニルであり、R¹ がフェニルであり、R² が水素であり、Aa が基 (i) であり、その際 R⁴ が水素であり、R⁵ がメチルであり、Bb がスルホニルでありかつ R³ が 4-クロロフェニルを表す、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

50

式 I の化合物が左旋性エナンチオマーである、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

式 I の化合物を、(S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4, 5 - ジヒドロ - N' - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、(-) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - N - メチル - 4 - フェニル - N' - (1 - ピペリジニルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド及び(-) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 4 - フェニル - N - メチル - N' - [[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミドから成る群から選択する、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 5】

K_{A T P} チャンネル開放及び C B₁ 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を含む、前記請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

K_{A T P} チャンネル開放及び C B₁ 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を、(4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2 - [(1R, 2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル] - フェノール、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、N' - (アゼパン - 1 - イルスルホニル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、(2S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - オキサプロパン - 2 - アミン、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - フェニル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、(2S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 1 - オキサプロパン - 2 - アミン、2 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 5 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール、3 - (4 - クロロフェニル) - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - N' - [(ジエチルアミノ)スルホニル] - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N' - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジ - メチルプロピル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 4 - フェニル - N' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - [(1 - メチルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - {[イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル} - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボチオアミド、5 - (4 - プロモフェニル) - N - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル、8 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロベンゾ[6, 7]シクロ - ヘプタ[1, 2 - c]ピラゾール - 3 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' -

20

30

40

50

[(ジエチルアミノ)スルホニル] - 4 - ヒドロキシ - N - メチル - 4 - フェニル - 4 ,
5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、メチル 3 - (4 - クロ
ロフェニル) - N - [(ジエチルアミノ)スルホニル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒド
ロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボイミドチオエート、1 - [ビス (4 - クロロフェニル
)メチル] - 3 - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン] ア
ゼチジン、5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [(
Z) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) - ビニル] - 4
- メチル - 1 H - ピラゾール、4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフ
ェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、2 -
{ 1 - [ビス (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル } - 1 , 2 - ベンズ 10
イソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1 , 1 - ジオキシド、5 - (4 - クロロフェニル) -
4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 3 - チアゾール -
2 - カルボキサミド、1 - (4 - プロモフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - (2 , 4
- ジクロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4
- プロモフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ペンチル
- 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 ,
4 - ジクロロフェニル) - N - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール
- 3 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - ヒドロキシピペリ
ジン - 1 - イル)スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H -
ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(ジ 20
メチルアミノ)スルホニル] - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジ
ヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル)
- 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - 1 , 2 , 4 -
トリアゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジク
ロロフェニル) - N - モルホリン - 4 - イル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カ
ルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N - メチ
ル - N ' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール
- 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - N ' - (モ
ルホリン - 4 - イルスルホニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール
- 1 - カルボキシイミドアミド、4 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 5 30
- (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミ
ド、5 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニ
ル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニ
ル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N , N - ジエチル - 1 H - イミダゾール - 4
- カルボキサミド、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) -
N - ピペリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミ
ド、3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - メ
チル - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシ
イミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フェニル - N - ピペリジン - 1 - イル 40
- 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニ
ル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシイミドアミ
ド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (4 - ヒド
ロキシシクロヘキシル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、N -
アゼパン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル)
- 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、2 - (2 , 5 - ジクロロフェ
ニル) - 5 - エチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1
- (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 5 - フェニル - N ' - (ピペリジン - 1 - イル
スルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシイミドアミド、1 50

- (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 5 - エチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - N - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - N' - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) - 5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (フルオロメチル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メチルスルフィニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - N' - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 5 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド、2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、N - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル]ベンズアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、(4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、N - [5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]ピペリジン - 1 - カルボキサミド、1 - (4 - プロモフェニル) - 5 - クロロ - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、2 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ヘキサン - 2 - オール、(4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 4 - フェニル - N' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド

10

20

30

40

50

、N - 1 - アダマンチル - 5 - ペンチル - 4 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、N - 1 - アダマンチル - 4 - ペンチル - 5 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 4 - ペンチル - 1 H - イミダゾール、3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (エチルチオ) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、(4 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシミドアミド及びその混合物から成る群から選択する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

10

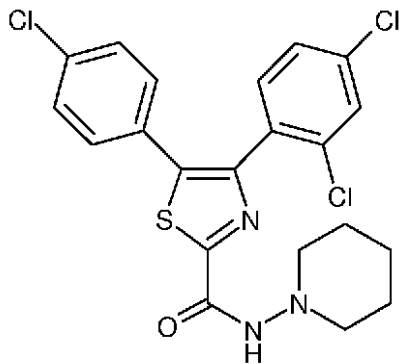
【請求項 17】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物が (4 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシミドアミドである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物が、式 I I 【化 3】

20



II

30

の化合物である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーの、肥満の予防、治療及び / 又は抑制用の薬剤の製造用の使用。

【請求項 20】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーの、真性糖尿病の予防、治療、進行の遅延、発症の遅延及び / 又は抑制用の薬剤の製造用の使用。

40

【請求項 22】

更に第 3 の添加成分としてのインスリンの使用を含む、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

糖尿病 1 型の減量と無関係な予防、治療、進行の遅延、発症の遅延及び / 又は抑制用の請求項 21 又は 22 のいずれかに記載の使用。

【請求項 24】

糖尿病 2 型の減量と無関係な予防、治療、進行の遅延、発症の遅延及び / 又は抑制用の請求項 21 又は 22 のいずれかに記載の使用。

50

【請求項 25】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、請求項 21 から 24 までのいずれかに記載の使用。

【請求項 26】

少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーの、哺乳類及びヒトにおけるメタボリックシンドローム及び / 又はシンドローム X の予防又は治療又は進行の遅延又は発症の遅延用の薬剤の製造用の使用。

【請求項 27】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、請求項 26 に記載の使用。

10

【請求項 28】

メタボリックシンドローム及び / 又はシンドローム X が、高血圧症、特に動脈性高血圧、インスリン抵抗性、特に 2 型糖尿病、グルコース不耐性、リポ蛋白異常、特に HDL コレステロール低下で起こるリポ蛋白異常を伴う高トリグリセリド血症及び高尿酸症から成る群から選択される障害又は疾患を含む、請求項 26 又は 27 のいずれかに記載の使用。

【請求項 29】

治療が必要な患者に有効量の少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーを少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬と組み合わせて投与することから成る、哺乳類及びヒトにおける肥満、シンドローム X 及び / 又はメタボリックシンドロームの治療、予防及び / 又は抑制の方法。

20

【請求項 30】

肥満が確定された患者を治療してシンドローム X 及び / 又はメタボリックシンドロームの発症又は悪化を遅延又は抑制する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

肥満が確定された患者を治療して 2 型糖尿病及び / 又はインスリン抵抗性の発症又は悪化を遅延又は抑制する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬を同時に、段階的に (別々に) 又は物理的組合せで投与する、請求項 29 から 31 のいずれかに記載の方法。

【請求項 33】

K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬を同時に固定組合せで投与する、請求項 29 から 32 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 34】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、請求項 29 から 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 35】

治療が必要な患者に有効量の少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーを少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬と組み合わせて投与することから成る、哺乳類及びヒトにおける 2 型糖尿病及び / 又はインスリン抵抗性の治療法。

【請求項 36】

付随する肥満のない患者を治療する、請求項 35 に記載の方法。

40

【請求項 37】

更に患者に必要なインスリン置換を投与することから成る、請求項 35 及び / 又は 36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬を同時に、段階的に (別々に) 又は物理的組合せで投与する、請求項 35 から 37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 39】

K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬を同時に固定組合せで投与する、請求項 35 から 38 のいずれかに記載の方法。

50

【請求項 4 0】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、請求項 3 5 から 3 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 1】

治療が必要な患者に有効量の少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーを少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬を組み合わせて投与することを含む、真性糖尿病の治療、予防、進行の遅延、発症の遅延及び / 又は抑制の方法。

【請求項 4 2】

患者を更に第 3 の添加成分としてインスリンで治療する、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 3】

糖尿病 1 型の肥満又は非肥満の患者を減量と無関係に治療する、請求項 4 1 及び / 又は 4 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 4】

糖尿病 2 型の肥満又は非肥満の患者を減量と無関係に治療する、請求項 4 1 及び / 又は 4 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 5】

K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬を同時に、段階的に (別々に) 又は物理的組合せで投与する、請求項 4 1 から 4 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 6】

K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬を同時に固定組合せで投与する、請求項 4 1 から 4 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 7】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、請求項 4 1 から 4 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4 8】

各々別の容器が少なくとも 1 種の製剤形を含み、この製剤形が、組み合わせて使用するためのものであり、(i) 第 1 の別の容器中の少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーを含む製剤形及び (i i) 第 2 の別の容器中の少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬を含む製剤形を含む、少なくとも 2 個の別々の容器から成るキット。

【請求項 4 9】

製剤形が組み合わせて使用するためのものであり、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を含む、1 つの単一容器中の少なくとも 1 個の製剤形を含むキット。

【請求項 5 0】

少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーと組み合わせた少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬、有利には請求項 1 0 に記載の式 (I) を有する CB_1 拮抗薬又はプロドラッグ、互変異性体又はその塩を含む、同時、別々又は段階的投与用に好適な、請求項 4 8 に記載のキット。

【請求項 5 1】

更に、少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬を少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーと組み合わせて同時に、段階的に (別々に) 又は物理的組合せで投与することができることを指示する薬を含む、請求項 4 8 及び / 又は 5 0 のいずれかに記載のキット。

【請求項 5 2】

候補化合物を並行してか又は任意の順序で、 K_{ATP} チャンネル開放活性を有する化合物の確認用に好適な試験モデル及び CB_1 拮抗特性を有する化合物の確認に好適な試験モデルで試験し、二つの試験モデルで活性であると判明した化合物を選択することを含む、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ化合物を単離するためのスクリーニング法。

【請求項 5 3】

K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を併せて発揮する化合物を確認し、肥満、シンドローム X 及び / 又はメタボリックシンドローム及び / 又は真性糖尿病の治療又は抑

10

20

30

40

50

制用に有効な量を哺乳類又はヒトに投与することから成る、哺乳類及びヒトにおける肥満、シンドローム X 及び / 又はメタボリックシンドローム及び / 又は真性糖尿病の治療、予防、進行の遅延、発症の遅延又は抑制の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、第 1 活性薬剤として少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナー及び第 2 活性薬剤として少なくとも 1 種の CB_1 カンナビノイド受容体拮抗薬の組合せを投与することによる、真性糖尿病 1 型及び / 又は肥満及びその付随及び / 又は続発疾患又は症状、特にメタボリックシンドローム及び / 又はシンドローム X 及び / 又は真性糖尿病 2 型用の新規複合療法に関する。本発明は更に、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用する、このような新規複合療法に関する。従って本発明は、 K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬から成る新規医薬組成物及びこの医薬組成物を哺乳類及びヒトで真性糖尿病 1 型の治療、進行遅延、発症遅延及び / 又は抑制及び肥満の予防及び治療並びに付随及び / 又は続発疾患又は症状、特にメタボリックシンドローム及び / 又はシンドローム X 及び / 又は真性糖尿病 2 型の予防、治療、発症遅延及び / 又は抑制に使用することにも関する。本発明の特別な態様は、新規複合療法における K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物の使用に関する。従って本発明は更に、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物から成る新規医薬組成物に関する。本発明のもう一つの特別な態様は、肥満に関連した付随及び / 又は続発疾患又は症状、例えばメタボリックシンドローム及び / 又はシンドローム X、特に真性糖尿病 2 型（以下では"2 型糖尿病"と称する）及び / 又はインスリン抵抗性の発症又は悪化を遅らせるか又は抑制する、肥満と確定された患者用の新規療法に関する。本発明のもう一つの特別な態様は、このような患者に K_{ATP} チャンネルオープナー及び CB_1 拮抗薬から成る組合せ又は K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を投与することによって、糖尿病 1 型及び糖尿病 2 型患者の減量と無関係な療法に関する。本発明は、組み合わせて使用するための単一包装製剤形中の別々の容器のキットにも関するが、このキットは 1 つの別の容器中の少なくとも 1 種の K_{ATP} チャンネルオープナーを含む製剤形及び第 2 の別の容器中の少なくとも 1 種の CB_1 拮抗薬を含む製剤形から成るか又は 1 つの別の容器中に K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を含む製剤形から成る。

【0002】

本発明による肥満は、体重増加をもたらす体脂肪の増加を意味するが、有利には肥満の医学的定義から成るが、これに制限されるものでない。従って本発明によれば、肥満には非医学的、例えば美容上の過体重も含まれる。従って本発明は、非医学的減量、例えば美容上の減量にも関し、一般に体の外見の改善も含む。更に狭義では肥満は通常体重が理想体重を 20% 以上超えることを意味する。この更に狭い意味でも肥満は西洋社会で重大な健康問題である。合衆国で成人約 9700 万人が過体重又は肥満であると推定される。肥満は大抵は、カロリー摂取対エネルギー消費の増加した比による正のエネルギーバランスの結果である。食物摂取と体重を調整する分子因子はまだ完全には解明されていないが、幾つかの遺伝因子は確認されている。

【0003】

疫学研究から、過体重及び肥満の程度の増加が平均寿命の減少の重要な予兆であると判明した。肥満は、単独で及びその他の病気と一緒に、多くの健康問題を引き起こすか又は悪化させる。肥満と関連した、重大かつ命に関わる恐れのある医学的問題には、高血圧、2 型糖尿病、血漿インスリン濃度上昇、インスリン抵抗性、異脂肪血症、高脂血症、子宮内膜、乳、前立腺及び結腸の癌、変形性関節炎、呼吸合併症、例えば閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、動脈硬化、心臓疾患、心律動異常及び心不整脈が含まれる。肥満は更に早死及び卒中、心筋梗塞、鬱血性心不全、冠状動脈性心疾患及び突然死による死亡率及び罹患率の有意な増加と関連している。

10

20

30

40

50

【0004】

肥満は患者が食物摂取を減少するか又は運動量を増やし、従ってエネルギー出力を増やすことによって体重を減らすよう指導することによって治療することが多い。体重の5～10%の持続的体重減少が、肥満に関連する共存症、例えば糖尿病及び高血圧を改善すると判明し、肥満関連症状、例えば変形性関節炎、睡眠時無呼吸及び肺性及び心性機能不全が改善される。

【0005】

肥満の治療用に現在単独療法で使用される減量薬は、効果が限定的であり、副作用が著しい。6ヶ月より長い慢性治療期間中、大抵の薬剤の効力は減少して、対照に比して僅か10%の体重減少となる。肥満のヒトの体重は150kgを易々と超えるので、従って

10

【0006】

真性糖尿病1型は通常小児及び若い成人で診断され、以前は若年性糖尿病として知られていた。1型糖尿病では体はインスリンを産出しない。インスリンは、体が体の細胞の基礎燃料である糖を使用できるようにするために必要である。インスリンは糖を血液から細胞中へ取り入れる。1型糖尿病は、多くの重い合併症の危険性を増すので、深刻である。インスリン欠乏は高血糖を起こし、これは治療しない場合には、時が経つと神経障害及び血管損傷を引き起こし、その他の合併症、例えば眼の障害、最悪の場合には失明（網膜症）、腎臓障害（腎症）、皮膚合併症、足疾患及び/又は軽症胃アトニーの危険性を増す。更に、体はエネルギー供給を得ようとするので、高血糖及びインスリンの欠乏を調整する

20

【0007】

従って本発明の目的は、真性糖尿病1型及び/又は肥満及びその付随及び/又は続発疾患又は症状、特にメタボリックシンドローム及び/又はシンドロームX及び/又は真性糖尿病2型用のより有効かつ/又はより選択的な療法を提供することであった。

30

【0008】

さて、意外にも、第1活性薬剤として少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナー及び第2活性薬剤として少なくとも1種の CB_1 拮抗薬の組合せを治療が必要な患者に投与することから成る新規複合療法が、真性糖尿病1型及び/又は肥満及びその付随及び/又は続発疾患又は症状、特にメタボリックシンドローム及び/又はシンドロームX及び/又は真性糖尿病2型用の有効かつ/又は選択的な療法を提供することができることを見出した。更に特に、 K_{ATP} チャンネルオープナーを用いる長期効果により、この新規複合療法は、肥満と確定された患者のようにメタボリックシンドローム及び/又はシンドロームXのような病気に罹る高いリスクに曝されている患者で、メタボリックシンドローム及び/又はシンドロームXの予防に特に好適である。しかしグルコース代謝に対するその直接

40

【0009】

カリウムチャンネルは、膜電圧に重要な役割を演じる。異なる種類のカリウムチャンネル中にはATP感受性(K_{ATP} -)チャンネルがあり、これはヌクレオチドの細胞内濃度の変化によって調整される。 K_{ATP} -チャンネルは種々の組織からの細胞、例えば心臓の細胞、膵臓細胞、骨格筋、平滑筋、中枢ニューロン、脂肪細胞及び腺下垂体細胞中で見出された。このチャンネルは多様な細胞機能、例えばホルモン分泌（膵臓ベータ細胞からのインスリン、腺下垂体細胞からの成長ホルモン及びプロラクチン）、血管拡張（平滑筋細胞）、心活動電位持続時間、中枢神経系の神経伝達物質放出及び脂肪代謝と関連があ

50

った。K_{ATP}-チャンネルは、4 + 4 化学量論のスルホニル尿素受容体 (SUR) 及び孔形成性内向き整流カリウムチャンネル (Kir) の八量体の複合体として存在する。チャンネルの活性は細胞内ヌクレオチド及び異なる薬剤によって調整される。例えば MgADP 及びカリウムチャンネルオープナーはカリウム電流を刺激する。二つの非常に類似したスルホニル尿素受容体である SUR1 及び SUR2 の遺伝子はクローニングされた。SUR2 の二つの異なるスプライス変異体、即ち SUR2A 及び SUR2B が報告された。SUR1 は Kir6.2 と結合して膵臓ベータ細胞及びニューロンの K_{ATP}-チャンネルを形成し、他方心臓タイプは SUR2A 及び Kir6.2 から成り、平滑筋タイプは SUR2B 及び Kir6.1 又は Kir6.2 から成る。

【0010】

K_{ATP}-チャンネルオープナー及びそのインスリン分泌抑制及び / 又は代謝障害の治療における使用可能性は、例えば文書 US 6 4 9 2 1 3 0 ; WO 0 2 / 0 0 2 2 3 ; WO 0 2 / 0 0 6 6 5 又は R . D . Carr その他著 Diabetes 52 (2003) 2513 ~ 2518 (= "Carr その他") 又は J . B . Hansen その他著 Current Medicinal Chemistry 11 (2004) 1595 ~ 1615 (= "Hansen その他") から公知である。

10

【0011】

メタボリックシンドロームの治療における特異的な K_{ATP}-チャンネルオープナーアゾキサイドの有益な役割は例えば文書 US 5 2 8 4 8 4 5 又は US 6 1 9 7 7 6 5 又は R . Alemzadeh その他著、Endocrinology 133 (2) (1993) 705 ~ 712 又は R . Alemzadeh その他著、Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 83 (6) (1998) 1911 ~ 1915 から公知である。

20

【0012】

CB₁拮抗薬及びその肥満の治療又は抑制における使用可能性は、例えば文書 US 5 6 2 4 9 4 1 ; US 6 3 4 4 4 7 4 ; WO 0 1 / 0 7 0 7 0 0 ; WO 0 2 / 0 7 6 9 4 9 ; WO 0 3 / 0 2 6 6 4 7 ; WO 0 3 / 0 2 6 6 4 8 ; WO 0 3 / 0 2 7 0 7 6 ; WO 0 3 / 0 7 8 4 1 3 及び WO 0 4 / 0 2 6 3 0 1 から公知である。J . H . M . Lange 及び C . G . Kruse、Current Opinion in Drug Discovery & Development 7 (4) (2004) 498 ~ 506 に検討がなされている。

30

【0013】

肥満及び関連症状の複合療法は幾つか例えば文書 WO 0 4 / 0 3 4 9 6 8 又は US 2 0 0 4 / 0 1 2 2 0 3 3 から既に公知である。

【0014】

更に、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (= AccompliaTM) が肥満に対する有益な作用を有する CB₁拮抗薬であることは既に公知である (例えば US 6 3 4 4 4 7 4 参照)。臨床試験 (例えばドイツ、ミュンヘンの 2004 年 8 月 28 日から 9 月 1 日の欧州心臓学会 2004 年会議の "RIO Europe study" のプレゼンテーション参照) から、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを用いる慢性療法 (例えば 1 年の期間) が肥満患者でグルコース耐性及びインスリン抵抗性を改善することができることも公知である。しかし、これらの観察された効果が体重減少後の代謝リバランスによるものであったかの又は直接及び / 又は急性効果であったのかは分からなかった。

40

【0015】

肥満 Zucker ラットにおいて及び本発明で行った経口グルコース耐性試験 (= OGTT) で意外にも、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの急性

50

投与（即ち1日の期間）によりグルコース血漿濃度の強力な増加及びインスリン放出抑制の有意な減少が生じることが判明した。これらの発見は、純粋なCB₁拮抗作用を有する化合物に関しては予期されないことであった。従って結果としてかつ意外にも、5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-ピペリジン-1-イル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドがまたKir6.2/SUR1K_AT_P-チャンネルで有力なオープナーであると判明した。5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-ピペリジン-1-イル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドのこれらのK_AT_P-チャンネル開放特性は急性OGTTの結果と一致する(Carrその他、Hansenその他も参照)。従って前記から、肥満、慢性グルコース耐性及び慢性インスリン抵抗性に対する5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-ピペリジン-1-イル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの極めて有益な作用がCB₁拮抗薬としてのその特性によるものであるだけでなく、K_AT_Pチャンネルのオープナーとしてのその付加的な特性がその高度な治療的価値に著しく貢献すると結論することができる。更に前記からK_AT_P-チャンネル開放及びCB₁拮抗特性の組合せから成る作用の治療プロフィールが、美味な高カロリー食摂取の減少による体重減少及び例えば体重減少のため並びにベータ細胞残による膵臓ベータ細胞機能の改善によるインスリン感受性の増加によってグルコース耐性の改善をもたらすと結論することができる。

10

【0016】

従って本発明の目的は第1の態様で、(a)第1活性薬剤として少なくとも1種のK_AT_Pチャンネルオープナー及び(b)第2活性薬剤として少なくとも1種のCB₁拮抗薬の各々の薬理的有効量から成る医薬組成物である。

20

【0017】

通常このような医薬組成物は更に慣用の製薬的に認容性の佐剤及び/又は基剤を含む。

【0018】

好適なK_AT_Pチャンネルオープナーは有利には、Kir6.2/SUR1 K_AT_Pチャンネル、Kir6.2/SUR2B K_AT_Pチャンネル及び/又はKir6.1/SUR2B K_AT_Pチャンネルでオープナーとしての作用を有する化合物である。例えば下記に試験モデルを記載したが、SUR1及び/又はSUR2Bのラット及び/又はヒトのイソフォームのスルホニル尿素(=SUR)及びカリウムチャンネルオープナー部(=KCO)に対する結合の化合物の親和性試験で、50より少ないIC₅₀値[μモル]を生じるような化合物が有効である。Kir6.2/SUR1 K_AT_Pチャンネルでのオープナーとして、特にKir6.2/SUR1 K_AT_Pチャンネルでの選択的オープナーとしての作用を有する化合物が有利である。Kir6.2/SUR1 K_AT_Pチャンネルでの選択的オープナーとしての作用を有する化合物は、Kir6.2/SUR1 K_AT_PチャンネルでのそのIC₅₀値が、前記した結合試験で測定して、同じ化合物のKir6.2/SUR2B K_AT_Pチャンネル及び/又はKir6.1/SUR2B K_AT_PチャンネルでのIC₅₀値の多くとも半分、更に有利には四分の一に過ぎない場合には、選択的であると解される。本発明によるK_AT_P-チャンネルオープナーとして好適な詳細な化合物は、ピナシジル、クロマカリム、ジアゾキサイド、BPDZ44、BPDZ49、BPDZ62、BPDZ73、BPDZ79、BPDZ83、BPDZ109、BPDZ154、BPDZ216(=NNC55-9216)、NN414(全て例えばHansenその他参照)、NNC55-0118(例えばT.M.Tagmoseその他、J.Med.Chem.47(2004)3202-3211参照)、NNC55-0462(例えばHansenその他参照)、MCC-134(例えばM.J.Coghlanその他、J.Med.Chem.44(2001)1627-1653参照)、ロシメンダン(Losimendan)、SR47063及びWAY135201から成る群から選択することができる。ジアゾキサイド、BPDZ44、BPDZ62、BPDZ73、BPDZ154、BPDZ216(=NNC55-9216)、NN414、NNC55-0118、NNC55-0462及びMCC-134が有利である。

30

40

50

【0019】

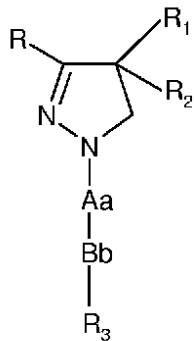
好適なCB₁拮抗薬は、例えば食欲障害及び/又は肥満を治療するために有効であるようなもの、例えばSR147778である。このような化合物の他の例は、文書US5624941、US6344474、US6509367、WO01/032663、WO01/070700、WO03/007887、WO03/015700、WO03/026647、WO03/026648、WO03/027076、WO03/040107、WO03/051850、WO03/051851、WO03/063781、WO03/077847、WO03/078413、WO03/082190、WO03/082191、WO03/082256、WO03/082833、WO03/08930、WO03/084943、WO03/086288、WO03/087037、WO03/088968、WO04/012671、WO04/013120、WO04/026301、WO04/052864、WO04/060888、WO04/060870、WO058727及びWO04/058255、WO05/0076288に記載されており、これらの内容は参照までに含む。

10

【0020】

一般式 I

【化1】



(I)

20

[式中、R⁴はアセトアミド又はジメイルアミノ又は2,2,2-トリフルオロエチル又はフェニル又はピリジルを表し、R⁵は水素を表すか又はR⁴及びR⁵は相互に無関係に水素又はC₁-₈分枝鎖状又は非分枝鎖状アルキル又はC₃-₈シクロアルキルを表し、R⁶は水素又はC₁-₃非分枝鎖状アルキルを表し、Bbはスルホニル又はカルボニルを表し、R³は、同一又は異なるものであってよい置換基Y₁,₂又は3個で置換されていてよいベンジル、フェニル、チエニル又はピリジルを表すか又はR₃はC₁-₈分枝鎖状又は非分枝鎖状アルキル又はC₃-₈シクロアルキルを表し又はR₃はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3,4-ジヒドロ-2H[1,4]オキサジニル又はナフチルを表す]のCB₁拮抗薬、そのプロドラッグ、その互変異性体又はその製薬的に認容性の塩が有利である。

30

【0021】

Rが基4-クロロフェニルであり、R¹がフェニルであり、R²が水素であり、Aaが基(i)であり、その際R⁴が水素であり、R⁵がメチルであり、BbがスルホニルでありかつR³が4-クロロフェニルを表す式Iの化合物及びその塩が更に有利である。式Iの化合物の左旋性エナンチオマーが極めて有利である。(S)-3-(4-クロロフェニル)-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4,5-ジヒドロ-N'-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド、(-)-3-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-N-メチル-4-フェニル-N'-(1-ピペリジニルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド及び(-)-3-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-4-フェニル-N-メチル-N'-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドから成る群から選択した化合物が特に有利である。前記化合物はそれ自体例え

40

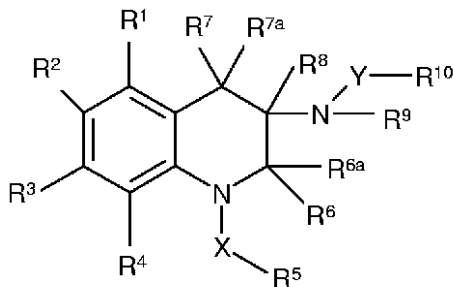
50

ば文書 WO 01 / 70700、WO 02 / 076949 及び / 又は WO 03 / 026648 から公知である。

【 0022 】

本発明による好適な CB1 拮抗薬は、全ての製薬的認容性塩及び立体異性体を含めて、例えば一般式 III

【 化 2 】



III

10

[式中、 R^1 は、水素、アルキル、ハロゲン及び CN から成る群から選択し、 R^2 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、ハロゲン、 CF_3 、CN、ニトロ、 OR^{11} 、 NR^{12} 、 R^{12a} 、 $COOR^{12}$ 及び $COONR^{12}R^{12a}$ から成る群から選択し、 R^3 は水素、アルキル、ハロゲン及び CN から成る群から選択し、 R^4 は水素、アルキル、ハロゲン及び CN から成る群から選択し、 R^5 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $COOR^{13}$ 及び $CONR^{13}R^{13a}$ 、ハロゲン及び CN から成る群から選択し、 R^6 及び R^{6a} は各々無関係に水素、アルキル及びシクロアルキルから成る群から選択し、 R^7 及び R^{7a} は各々無関係に水素、アルキル及びシクロアルキルから成る群から選択し、 R^8 は水素及びアルキルから成る群から選択し、 R^9 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから成る群から選択し、 R^{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから成る群から選択し、 R^{11} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 CHF_2 及び CF_3 から成る群から選択し、 R^{12} 及び R^{12a} は各々無関係に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから成る群から選択するか又は R^{12} 及び R^{12a} は一緒になってシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成してよく、 R^{13} 及び R^{13a} は各々無関係に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから成る群から選択するか又は R^{13} 及び R^{13a} は一緒になってシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成してよく、 X は $(CR_{14}R_{14a})_n$ 、 CO 、 COO 、 $S(O)_2$ 、 $SO_2N(R_{12})$ 及び $CON(R_{12})$ から成る群から選択するか又は R^5 及び R^{12} は一緒になってシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成してよく、 Y は $S(O)_2$ 、 $SO_2N(R_{15})$ 及び $C(O)C(O)$ から成る群から選択し、 R^{14} 及び R^{14a} は各々無関係に、水素及びアルキルから成る群から選択し、 R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルから成る群から選択するか又は R^{10} 及び R^{15} は

20

30

40

50

一緒になってシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成してよく、 n は0、1又は2の整数であるが、その際、 R^5 はイミダゾール又は置換されたイミダゾールではなく、 X が $(CR_{14}R_{14a})_n$ であり、 n が1であり、 R^{14} がHでありかつ R^{14a} がアルキルである場合には、 R^5 はシクロアルキル、アリアル又はヘテロアリアルではなく、 Y が $S(O)_2$ である場合には R^{10} は7員ラクタムではなく、 Y が $SO_2N(R^{15})$ である場合には R^{10} も R^{15} もどちらも7員ラクタムではないという条件である]の化合物であってよい。

【0023】

式IIIの化合物は国際特許出願WO2005/007628から公知であり、そこに記載の方法により製造することができ、その開示は全て参照までに本明細書に組み入れる。式IIIの化合物の置換基及び有利な態様は、文書WO2005/007628に記載されているようなものである。

10

【0024】

通常化合物は、下記の CB_1 受容体拮抗作用に関する試験管内試験で少なくとも7.0の pA_2 値を示す場合に CB_1 拮抗薬と称することができる。

【0025】

各々本発明による複合剤又は化合物で治療することができる肥満の付随した疾患又はその続発症には、特にメタボリックシンドローム及び/又シンドロームX及び心血管疾患が含まれる。

20

【0026】

用語"メタボリックシンドローム"は、中心性肥満の他に主として高血圧症、特に動脈性高血圧、インスリン抵抗性、特に2型糖尿病、グルコース不耐性、リポ蛋白異常、特にHDLコレステロール低下で起こるリポ蛋白異常を伴う高トリグリセリド血症及び痛風を起こす恐れのある高尿酸症から成る複合臨床像を含むものである。

【0027】

American Heart Associationの情報によれば、メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性と緊密な関係がある。インスリン抵抗性の遺伝的素因のあるヒトがいる。後天的要因、例えば体脂肪過剰及び運動不足はこれらのヒトでインスリン抵抗性及びメタボリックシンドロームを誘発する恐れがある。インスリン抵抗性のヒトは大抵中心性肥満である。インスリン抵抗性と代謝危険因子との分子レベルでの生物学的機序は十分には解明されておらず、複雑であると考えられる。メタボリックシンドロームを発症する危険性のある人のグループの一つは、インスリン作用に欠陥があり、血液中のグルコースの適切な濃度を維持できない糖尿病の人達である。もう一つは、主として高血圧の人達であり、非糖尿病及びインスリン抵抗性であるが、多量のインスリンを分泌することによって相殺される。この症状は高インスリン血症として公知である。三番目のグループは、高血圧とは異なり、異常なグルコース値は有さない高インスリン血症の心臓発作生存者である。メタボリックシンドロームは合衆国のような文明国でますます一般的になってきており、US成人の約20~25%がメタボリックシンドロームであると推定される。メタボリックシンドロームの診断用の確立された基準はない。The Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)により提案された基準が最も新しく、広く用いられている。ATP IIIの基準によれば、メタボリックシンドロームは下記要因の三つ以上の存在により確認される：

30

40

- 腹囲により測定される中心性肥満(男性40インチより多い;女性35インチより多い)。
- 空腹時血液トリグリセリド150mg/dL以上。
- 血液HDLコレステロール(男性40mg/dLより少ない;女性50mg/dLより

50

り少ない)。

d . 血圧 130 / 85 mmHg 以上。

e . 空腹時グルコース 110 mg / dL 以上。

【0028】

用語"シンドローム X"は用語"メタボリックシンドローム"と緊密な関係があり、通常同じ疾患又は症状を表すものとされている。しかし American Heart Association の情報によれば、用語"シンドローム X"は、更に胸痛及び虚血性心疾患を示す心電図変化はあるが、冠疾患の血管造影所見はない心臓病も含む。カルディアックシンドローム X の患者は脂質異常もある場合が時々みられる。

【0029】

肥満と関連した用語"心血管病"は通常、心不全を引き起こす恐れのある冠状心臓病、例えば卒中の危険性増加を伴う脳血管病及び末梢閉塞性動脈性疾患を意味すると解される。

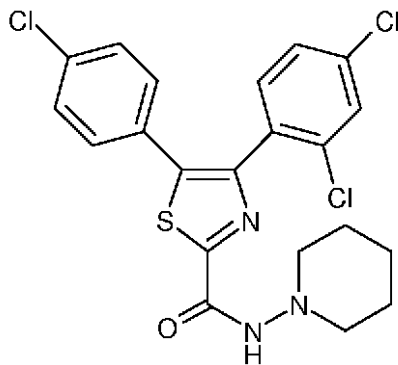
【0030】

肥満のその他の付随及び / 又は続発症は、例えば胆石形成のような胆嚢疾患、睡眠時無呼吸症候群、整形外科的合併症、例えば変形性関節炎及び心理社会的疾患である。

【0031】

本発明の第 1 の態様の詳細な有利な態様では、医薬組成物は、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物から成ってよい。これらの二元作用化合物の例は、例えば文書 US 5 6 2 4 9 4 1 及び US 6 3 4 4 7 4 7 から公知である 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド又は例えば文書 WO 0 3 / 0 7 8 4 1 3 から公知であり、化合物コード "S 2 0 2 2 0 0 9 5" を有する、式 I I

【化 3】



II

の 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - (1 - ピペリジニル) - チアゾール - 2 - カルボキサミドである。これらの二元作用化合物のその他の例は、(4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2 - [(1R, 2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル] - フェノール、5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、N' - (アゼパン - 1 - イルスルホニル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシ - イミドアミド、(2S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - オキサプロパン - 2 - アミン、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - フェニル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、(2S) -

10

20

30

40

50

1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン、 2 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 5 - エチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - N ' - [(ジエチルアミノ) スルホニル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシ - イミドアミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - N ' - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジ - メチルプロピル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - フェニル - N ' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキイミドアミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - N - [(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - メチル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - { [イソプロピル (メチル) アミノ] スルホニル } - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボチアミド、 5 - (4 - ブロモフェニル) - N - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、 5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル、 8 - クロロ - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロベンゾ [6 , 7] シクロ - ヘプタ - [1 , 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(ジエチルアミノ) スルホニル] - 4 - ヒドロキシ - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 メチル 3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [(ジエチルアミノ) スルホニル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボイミドチオエート、 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン] - アゼチジン、 5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [(Z) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) - ビニル] - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール、 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、 2 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル] - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 (2 H) - オン 1 , 1 - ジオキシド、 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、 1 - (4 - ブロモフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピロリジン - 1 - イル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - モルホリン - 4 - イル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - N ' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - N ' - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) - 4 - フェニル - 4 , 5

10

20

30

40

50

- ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 4 - (4 - クロロフェニ
 ル) - N - シクロヘキシル - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イ
 ミダゾール - 2 - カルボキサミド、 5 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル -
 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサ
 ミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N , N - ジエ
 チル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 -
 ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピ
 ラゾール - 3 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフ
 エニル) スルホニル] - N - メチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H
 - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フェニ
 ル - N - ピペリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサ
 ミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - カルボキシイミドアミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジク
 ロロフェニル) - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - カルボキサミド、 N - アゼパン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2
 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミ
 ド、 2 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - 1 - フェニル - N - ピリジン - 1
 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 N - シクロヘキシル - 2 - (1 , 5
 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 5 - エチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 5 - フェニル -
 N ' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3
 - カルボキサミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 5 - エチル - 2
 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 -
 (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - ピ
 ペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4 - クロロフェ
 ニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - N - [4 - (トリフルオロメ
 チル) ベンジル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 2 - (2 , 4 - ジクロ
 ロフェニル) - 5 - メチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H -
 イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジク
 ロロフェニル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カ
 ルボキサミド、 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - N ' - (モルホリン -
 4 - イルスルホニル) - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カル
 ボキシイミドアミド、 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル)
 - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (フルオロメチ
 ル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4
 - クロロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) -
 N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロ
 ロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - N - (2 - フルオロエチ
 ル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミ
 ド、 1 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニ
 ル) - 5 - (メチルチオ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4 - クロ
 ロフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - N - ピ
 ペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - (4 - クロロフェ
 ニル) - 2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - N - ピペリジ
 ン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロフェニル)
 - N - メチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - N ' - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ル] スルホニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド
 、 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 - メチル - N -
 ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド、 2 - (2 - クロロフ

10

20

30

40

50

エニル) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 -
 イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2,
 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 5 - (2, 2, 2 - トリフル
 オロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (5 - クロロピリジン -
 2 - イル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イ
 ル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、N - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2
 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] ベンズ
 アミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 4 -
 (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カ
 ルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) 10
) - N - ピペリジン - 1 - イル - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾ
 ール - 4 - カルボキサミド、(4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - ク
 ロ
 ロ - フェニル) - スルホニル] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - 4, 5
 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、N - [5 - (4 - クロロ
 フェニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 -
 イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド、1 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - クロロ - 2
 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4
 - カルボキサミド、2 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニ
 ル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ヘキサ - 2 - オール、(4S) 20
 - 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 4 - フェニル - N' - (ピペリジン - 1 -
 イルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド
 、N - 1 - アダマンチル - 5 - ペンチル - 4 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - カル
 ボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピ
 ペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、N - 1 - アダマンチル
 - 4 - ペンチル - 5 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキサミド、1 - (4 -
 クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 4 - ペンチル - 1
 H - イミダゾール、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スル
 ホニル] - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシ - イミ
 ドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (エ
 チルチオ) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、(30
 4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] -
 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 カルボキシイミドアミド及びそ
 の混合物である。

【0032】

前記化合物及びその合成は例えばUS2005-0171179-A1(2005年8
 月04日公布)及びUS2005-0187259-A1(2005年8月25日公布)
 に記載されている。

【0033】

本発明による特異的な活性薬剤又は活性薬剤の組合せの正確な活性プロフィールに応じ
 て、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物と CB_1 拮抗
 薬及び/又は K_{ATP} チャンネルオープナーとの組合せも好適である。 K_{ATP} チャンネル
 開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を本発明による第1活性薬剤(a)
 として使用することもできる。 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二
 元作用化合物を本発明による第2活性薬剤(b)として使用することもできる。 40

【0034】

第2の態様で本発明は、少なくとも1種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも1種
 の K_{ATP} チャンネルオープナーの、肥満の予防、治療及び/又は抑制用の薬剤の製造用
 の使用に関する。

【0035】

この本発明の第2の態様の詳細かつ有利な態様で、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用することができる。

【0036】

第3の態様で、本発明は、少なくとも1種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーの、真性糖尿病の予防、治療、進行の遅延、発症の遅延及び/又は抑制用の薬剤の製造用の使用に関する。

【0037】

この本発明の第3の態様の詳細かつ有利な態様で、インスリンを第3成分として添加する。少なくとも1種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーの、場合により第3成分としてインスリンを添加した使用が、糖尿病1型及び/又は糖尿病2型の減量と無関係な予防、治療、進行遅延、発症遅延及び/又は抑制に好適であることは、本発明のこの第3の態様の範囲内である。

【0038】

本発明のこの第3の態様のもう一つの詳細かつ有利な態様で、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用することができる。

【0039】

第4の態様で、本発明は、少なくとも1種の CB_1 拮抗薬と組み合わせた少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーの、哺乳類及びヒトにおけるメタボリックシンドローム及び/又はシンドロームXの予防又は治療用の薬剤の製造用の使用に関する。これに関してメタボリックシンドローム及び/又はシンドロームXには、特に高血圧症、特に動脈性高血圧、インスリン抵抗性、特に2型糖尿病、グルコース不耐性、リポ蛋白異常、特にHDLコレステロール低下で起こるリポ蛋白異常を伴う高トリグリセリド血症及び高尿酸症から成る群から選択される障害又は疾患が含まれる。2型糖尿病は付随した肥満のある又はそれのない哺乳類及びヒトで治療することができる。薬剤は有利には、少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナー及び少なくとも1種の CB_1 拮抗薬の物理的組合せ(固定組合せ)であってよい。本発明のこの第4の態様の詳細かつ有利な態様で、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用することができる。

【0040】

第5の態様で、本発明は、治療が必要な患者に有効量の少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーを少なくとも1種の CB_1 拮抗薬と組み合わせて投与することから成る、哺乳類及びヒトにおける肥満、シンドロームX及び/又はメタボリックシンドロームの治療、予防又は抑制法に関する。

【0041】

この第5の態様の詳細かつ有利な態様で、肥満が確定された患者を治療してシンドロームX及び/又はメタボリックシンドロームの発症又は悪化を遅延又は抑制することができる。2型糖尿病及び/又はインスリン耐性はこれに関して極めて有利な作用を及ぼすことができる疾患又は症状である。

【0042】

本発明のこの第5の態様のもう一つの詳細な態様で、肥満を伴わないインスリン抵抗性及び2型糖尿病の患者を治療することができる。

【0043】

付随する肥満を伴う又はそれのない2型糖尿病と確定された患者を治療する場合に、治療開始後少なくとも一定期間の間インスリン置換を行うのが有利である。

【0044】

本発明のこの第5の詳細かつ有利な態様で、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用することができる。

【0045】

少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナー及び少なくとも1種の CB_1 拮抗薬を同時に、段階的に(別々に)又は物理的組合せで投与することができる。物理的組合せ(固定組合せ)が有利である。

10

20

30

40

50

【0046】

第6の態様で、本発明は、治療が必要な患者に有効量の少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーを少なくとも1種の CB_1 拮抗薬と組み合わせて投与することから成る真性糖尿病の治療、進行の遅延、発症の遅延及び/又は抑制法に関する。

【0047】

この第6の態様の詳細かつ有利な態様では、インスリンを第3成分として添加する。

【0048】

1型糖尿病及び/又は2型糖尿病の肥満及び非肥満患者を減量と無関係に治療することは本発明のこの第3の態様の範囲内である。

【0049】

本発明のこの第6の態様の詳細かつ有利な態様で、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を使用することができる。

【0050】

少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナー及び少なくとも1種の CB_1 拮抗薬を同時に、段階的に(別々に)又は物理的組合せで投与することができる。物理的組合せ(固定組合せ)が有利である。

【0051】

第7の態様で、本発明は、組み合わせて使用するための単一包装製剤形中の別々の容器から成るキットに関するが、これは(i)1つの別の容器中の少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーから成る製剤形及び第2の別の容器中の少なくとも1種の CB_1 拮抗薬から成る製剤形から成る。

【0052】

特にこのキットは、同時、別々又は段階的投与用に好適である、少なくとも1種の CB_1 拮抗薬、有利には前記した式Iの CB_1 拮抗薬又はプロドラッグ、互変異性体又はその塩を少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーと組み合わせて含むことができる。更にこのようなキットは、少なくとも1種の CB_1 拮抗薬を少なくとも1種の K_{ATP} チャンネルオープナーと組み合わせて、同時に、段階的に(別々に)又は物理的組合せで投与することができることを指示する葉を含んでよい。

【0053】

従って、1つの態様で活性薬は別々に得られかつ投与され、2個以上の別々の単位剤形、例えば2個以上の錠剤又はカプセルに配合されていてよく、この錠剤又はカプセルは物理的に相互に別々に分かれていている。もう一つの態様では、活性剤は別々に得られるが、1つの単一剤形で、例えば1つの錠剤又はカプセルで、投与することができ、その際、異なる活性薬が例えばこの様なカプセル中の異なる区画又はこの様な錠剤の異なる層中に相互に隔離されており、この隔離は後者では例えば内部中間層の使用により達成される。

【0054】

この第7の態様の有利な態様では、本発明は、1つの単一容器中の少なくとも1つの製剤形から成るキットに関するが、この製剤形は組み合わせて使用するためのものであり、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ二元作用化合物を含む。

【0055】

第8の態様で本発明は、 K_{ATP} チャンネル開放及び CB_1 拮抗特性を合わせ持つ化合物を単離するためのスクリーニング法に関するが、これは候補化合物を並行してか又は任意の順序で、 K_{ATP} チャンネル開放活性を有する化合物の確認用に好適な試験モデル及び CB_1 拮抗特性を有する化合物の確認に好適な試験モデルで試験し、両方の試験モデルで活性であると判明した化合物を選択することから成る。この方法は、特にシンドロームX、メタボリックシンドローム又は2型糖尿病の発症に対する予防用に特に有効である CB_1 拮抗薬に関しスクリーニングすることができ、又は反対に肥満に対する治療及び予防にも好適である K_{ATP} チャンネルオープナーをスクリーニングすることができる。 CB_1 拮抗特性を有する化合物を確認するために好適な試験方法は、当業者に公知であり、例えば本出願に記載したような試験方法を含む。 K_{ATP} チャンネル開放特性を有する化合物を確認するために

10

20

30

40

50

好適な試験方法は、当業者に公知であり、例えば本出願に記載したような試験方法を含む。CB₁拮抗特性を有する化合物の確認及びK_AT_Pチャンネル開放特性を有する化合物の確認用の試験方法は、自体公知方法で、通常連続してかつ任意の順序で行うことができる。

【0056】

第9の態様で本発明は、哺乳類及びヒトにおける肥満、シンドロームX及び/又はメタボリックシンドローム及び/又は真性糖尿病の治療、予防及び/又は抑制用の方法に関し、これはK_AT_Pチャンネル開放及びCB₁拮抗特性を有する化合物の確認及びこの化合物の肥満、シンドロームX及び/又はメタボリックシンドローム及び/又は真性糖尿病の治療又は抑制用に有効な量をこの哺乳類又はヒトに投与することから成る。

薬理的試験方法の説明

1. 齧歯類K_AT_Pチャンネルに対する試験化合物の試験管内結合親和性

ハムスターSUR1に対するスルホニル尿素及びK_AT_Pチャンネルオープナー(=KCOs)の結合部位に関する試験化合物の親和性を特徴付けるために、競合的結合試験を行った。スルホニル尿素部位の親和性を評価するために、COS細胞一過性発現ハムスターSUR1からの膜を試験化合物の濃度を増加させて[³H]グリベンクラミドの存在で培養した。KCO部位に対する結合親和性を、付加的なMgATP100μMの存在で培養により評価した(Schwansstecher M.その他、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 343 (1991) 83-89及びSchwansstecher M.その他、EMBO J. 17 (1998) 5529-5535 (= Schwansstecherその他1998)参照)。各試験化合物に関して4個の置換曲線を測定した(ヒト及びハムスターisofomからの+/-MgATP)。曲線当たり9~15の明白な濃度を適切な範囲に渡って試験した。測定は全て別々の試験で少なくとも5回繰り返した。

【0057】

SUR1と同様に(前記参照)、ラットSUR2Aに対するスルホニル尿素及びKCOsの結合部位に関する試験化合物の親和性を特徴付けるために、競合的結合試験を行った。SUR2AのKCO部位に関する親和性を、[³H]P1075の置換により評価した(Schwansstecher M.その他、1998; Doerschner H.その他Mol. Pharmacol. 55 (1999) 1060-1066 (= Doerschner H.その他1999)参照)。しかし、ヒトSUR2isofomの[³H]グリベンクラミドの親和性は弱すぎるので、filtration assayを用いて結合の直接検出はできない。従って、SUR2Aのスルホニル尿素部位の結合を検出するために2種類の方法が使用可能である。まず、[³H]P1075のアロステリック置換によって間接的に結合を検出することができる(Doerschner H.その他1999)。第2に、このトレーサーの直接置換を可能にする[³H]グリベンクラミドの増加した親和性を有する突然変異SUR2A(SUR2A_{Y1205S}、前記参照)を使用することができる。KCO部位とのアロステリックかつ競合的な相互作用間の区別を可能にし、アロステリック置換を誘発しないリガンドの結合が失われないことを確認するために、この第2の方法を選択した。

【0058】

COS細胞一過性発現ラットSUR2Aからの膜を、放射性リガンドの存在で試験化合物の濃度を増加させて前記したように培養した。KCO部位に対する結合親和性を、付加的なMgATP100μMの存在で培養により評価した(Schwansstecher M.その他、1991及び1998)。各試験化合物に関して4つの置換曲線を測定した(野生型受容体のラットisofomからの[³H]P1075の置換及びSUR2A_{Y1205S}のラットisofomからの[³H]グリベンクラミドの置換)。曲線当たり9~15の明白な濃度を適切な範囲に渡って試験した。測定は全て別々の試験で少なくとも5回繰り返した。

【0059】

[³H]P1075 (比活性116 Ciミリモル⁻¹)はAmersham Buchler (Braunschweig、ドイツ)から購入した。 [³H]グリベンクラミド (比活性51 Ciミリモル⁻¹)はNEN (Dreieich、ドイツ)から入手した。 好適な場合には、ストック溶液を1%より下の媒体中の最終溶剤濃度でジメチルスルホキシド中で調製した。

【0060】

SUR-又はKir6.2 isoformは、pcDNA (ハムスターSUR1、マウスKir6.2)又はpCMVベクター (ラットSUR2A、SUR2B)にサブクローニングした。

【0061】

齧歯類SUR-isoform及びK_{ATP}チャンネルは前記したようなCOS-1細胞中で一過性に発現された (Schwanstecher その他1998; Doerschner H. その他1999; Uhde I. その他、J Biol Chem 274 (1999) 28079-28082; Gross I. その他、Mol. Pharmacol. 56 (1999) 1370-1373; Markworth E., Diabetes 49 (2000) 1413-1418参照)。1205位でセリンで置換されたフェニルアラニン残基を有するSur2 isoformの突然変異形 (SUR2A_{Y1205S})を使用して、 [³H]グリベンクラミドの置換によりこれら isoformのスルホニル尿素部位への結合を検出することができた (Uhde I., Dissertation 2001)。要約すれば、10%胎児仔牛血清 (FCS) を添加したDMEM HG (10 mM グルコース) 中で培養したCOS-1細胞を皿 (94 mm) 当たり細胞5 × 10⁵ 個の濃度で培養し、一夜付着させた。トランスフェクション用に細胞をDNA (5 - 10 μg/ml) + DEAE-デキストリン (1 mg/ml) を含有するトリス緩衝塩溶液中で4時間、HEPES緩衝塩溶液 + ジメチルスルホキシド (10%) 中で2分間及びDMEM-HG + クロロキン (100 μM) 中で4時間培養した。次いで細胞をDMEM-HG + 10% FCSに戻した。膜を記載したようにトランスフェクション後60~72時間調製した (Schwanstecher M. その他、Br. J. Pharmacol. 106 (1992) 295-301 (Schwanstecher その他、1992))。結合試験用に再懸濁膜 (最終蛋白質濃度5~50 μg/ml) を、 [³H]グリベンクラミド (最終濃度0.3 nM又は3 nM及び各々SUR1又はSUR2A_{Y1205S}-isoformに関してグリベンクラミド100 nM又は1 μMにより定められた非特異的結合) 又は [³H]P1075 (最終濃度3 nM、ピナシジル100 μMにより定められた非特異的結合) を含有し、試験化合物の濃度を増加させた、"トリス緩衝剤" (50 mM、pH 7.4) 中で培養した。遊離Mg²⁺濃度を0.7 mM近くに保った。ATP (0.1 mM) を培養媒体に加えて、KCO (例えばジアゾキシド、 [³H]P1075) 結合を可能にした (Schwanstecher その他、1998参照)。培養は室温で1時間行い、Whatman GF/Bフィルターを通して急速濾過により終了させた。

【0062】

試験物質の阻害常数 (K_i値) を各IC₅₀値から算出し、それらの負対数值 (pK_i) として示した。

【0063】

所定化合物のSUR1及びSUR2に対する結合親和性及び選択性を、K-ATPチャンネルの調節を表す基準として使用することができる (例えばpK_i6.2を有するNN-414は、pK_i3.8を有するジアゾキシドより100倍強力にグルコース刺激インスリン放出を抑制する)。結合データは所定化合物のベータ細胞機能を保存し、糖尿病の進行を遅らせる力の第1推定値として使用することができる。

【0064】

この試験モデルで請求項16に列記した試験物質は、ラットSUR1で4.0~7.0の間のpK_i値を示した。この試験モデルで、請求項16に列記した試験物質はラットS

10

20

30

40

50

UR 2で4.0 ~ 6.3の間のpK_i値を示した。

【0065】

p_k_i(SUR 2)より大きいp_k_i(SUR 1)を有する化合物が本発明の目的に特に有利である。これは特に、(4S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、5 - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2 - [(1R, 2R, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル] - フェノール、(2S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - フェニル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、(2S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン、2 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 5 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - [(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - メチル] - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、5 - (4 - プロモフェニル) - N - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、8 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - ピペリジン - 1 - イル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - c]ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、2 - {1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3(2H) - オン1, 1 - ジオキシド、1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ペンチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - N' - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N, N - ジエチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - N - メチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 5 - フェニル - N' - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - N - ピペリジン - 1 - イル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - N - メチル - N' - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) - 5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシイミドアミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - シクロヘキシル - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メチルチオ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 4 - ピリジン - 3 - イル - N' - {[4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - スルホニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - カルボキシイミドアミド、N - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル]ベンズアミド、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(ジメチルアミノ)スルホニル] - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド、2 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - ヘキ

サン - 2 - オール、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 4 - ペンチル - 1 H - イミダゾール、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシ - イミドアミド、(4 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N' - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド及び前記化合物の任意の混合物に言える。

【0066】

2. 齧歯類 CB₁ 受容体に対する試験化合物の試験管内結合親和性 (放射性リガンド: 拮抗薬 [3H] - SR141716A)

カンナビノイド CB₁ 受容体に関する本発明の化合物の親和性を、ヒトカンナビノイド CB₁ 受容体が放射性リガンドとして [3H] - SR141716A と結合してしっかりとトランスフェクトされるチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の膜プレパラートを使用して測定することができる。本発明の化合物を添加したか又は添加なしで、[3H] - リガンドを有する新たに調製した膜プレパラートの培養後、結合及び遊離リガンドの分離をガラス繊維フィルターを用いる濾過によって行う。フィルター上の放射能を液体シンチレーション測定法により測定する。

【0067】

この試験モデルで請求項 16 に列記した試験物質は、放射性拮抗薬 [3H] - SR141716A で 6.9 ~ 9.4 の pK₁ 値を示した。

【0068】

3. 齧歯類 CB₁ 受容体に対する試験化合物の試験管内結合親和性 (放射性リガンド: 作用薬 CP - 55940)

カンナビノイド CB₁ 受容体に関する本発明の化合物の親和性を、ヒトカンナビノイド CB₁ 受容体が放射性リガンドとして [3H] CP - 55940 と結合してしっかりとトランスフェクトされるチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の膜プレパラートを使用して測定することができる。本発明の化合物を添加したか又は添加なしで、[3H] - リガンドを有する新たに調製した膜プレパラートの培養後、結合及び遊離リガンドの分離をガラス繊維フィルターを用いる濾過によって行う。フィルター上の放射能を液体シンチレーション測定法により測定する。

【0069】

この試験モデルで請求項 16 に列記した試験物質は、放射性作用薬 CP - 55940 で 6.0 ~ 8.6 の pK₁ 値を示した。

【0070】

4. ヒトカンナビノイド CB₁ 受容体における試験化合物の機能的活性

試験管内 CB₁ 受容体拮抗作用を CHO 細胞中でクローニングしたヒト CB₁ 受容体を用いて評価することができる。CHO 細胞は Dulbecco's Modified Eagle's 培地 (= DMEM) で培養し、熱不活性化した 10% 胎児仔牛血清を添加した。培地を吸引し、胎児血清不含であるが [3H] - アラキドン酸を含有する DMEM で置換し、細胞培養室で一夜培養した (CO₂ 5% / 空気 95%; 37 °C; 水飽和気)。この期間中 [3H] - アラキドン酸を膜燐脂質中に組み入れた。試験日に培地を吸引し、細胞を 0.2% 仔牛血清アルブミン (BSA) を含有する DMEM 0.5 ml を用いて 3 回洗浄した。CB₁ 受容体の WIN55212 - 2 による刺激によって、PLA2 を活性化し、次いで [3H] - アラキドン酸を培地中に放出させた。この WIN55212 - 2 誘発放出は濃度依存性に CB₁ 受容体拮抗薬によって拮抗された。試験化合物の CB₁ 拮抗作用力を pA₂ 値として表す。

【0071】

所定化合物による CB₁ 受容体からの放射標識付けした拮抗薬又は作用薬のリガンド置換及びその CB₁ 媒体アラキドン酸放出に対する機能的作用を CB₁ 受容体の調整を表す基準として使用することができる。これらの試験管内データを減量を生じる所定の化合物の能力の第 1 推定値として使用することができる。

10

20

30

40

50

【0072】

この試験モデルで請求項16に列記した試験物質は、7.2～9.9のpA₂値を示した。

【0073】

5. ラット灌流膵島におけるインスリン分泌に対する化合物の拮抗作用の測定 - 拮抗薬活性の簡単なスクリーニング

動物：体重範囲175～200gの雄ウィスターラットを標準動物檻中で温度21±2及び湿度55±10%でグループ飼育した。動物は12時間の明暗サイクル（明06.00～18.00h）で標準齧歯類食餌（B&K Universal Ltd standard rat and mouse diet (BK001P)、Beekay Feeds、B&K Universal Ltd、Hull、East Riding of Yorkshire）及び水道水を自由に与えて飼育した。ラットは試験前の少なくとも1週間これらの条件に慣らした。

10

【0074】

試験方法：ラットを殺した後、肝臓に繋がる胆管枝及び膵臓中の管の十二指腸端部をクランプし、胆管中へ氷冷コラゲナーゼ溶液0.9mg/mlを注射することによって膵臓を広げた。次いで膵臓を除去し、37℃で10～12分間静置培養した。培養の後で冷緩衝剤10mlを加え、懸濁液を手で1分間激しく振った。島を氷上で5分間沈殿させ、氷冷緩衝剤を用いて3回洗浄した。ラット3匹からの良好な形及び良好な大きさの島をハンドピックし（ローパワー顕微鏡下で）、プールし、島の最終セレクションを灌流装置に移した。他に記載のない限り、牛血清アルブミン1mg/ml及びグルコース4mMを含有する酸素飽和（O₂95%/CO₂5%）Gey & Gey緩衝剤を全試験中使用した（更に詳細はDickinsonその他Eur J Pharmacol 1997; 339: 69-76参照）。

20

【0075】

化合物を推奨濃度で試験するか又は溶解度を実験条件で測定し、最高溶解薬剤濃度を実験に使用した（DMSO又はエタノールを溶剤としてアッセイバッファー中の最高0.1%で使用する）。

【0076】

1日当たりに2つの実験を、各々十分な数の室から成る2個の同一の別々のセットの灌流装置で並行して行った。各室に20個のハンドピックした島を入れた。島を最初の30分間グルコース4mMを含有する媒体中で灌流した。次いで灌流液を残りの試験の間2分間隔で集めた。試験の最初の10分後（基準インスリン値を集めるために）、各室の媒体をグルコース1.1mM及び適切な薬剤濃度/ビヒクル/ジアゾキサイド濃度を含有するものと換え、灌流液を更に62分間集めて各室当たり全部で36のフラクションを作った。

30

【0077】

次いで灌流液試料をプールして下記のように1室当たり試料3つを作った：基準（4mM）：試料1～5（最初の10分間）；0～30分間（グルコース1.1mM）：試料6～21；30～60分間（グルコース1.1mM）：試料22～36。

【0078】

試験1 - グルコース1.1mMにおけるインスリン分泌に対する化合物の作用

40

【表 1】

室	グルコース濃度 mM	処置/用量
1	4 mM	ビヒクル
2	11 mM	ジオキサイド [®]
3	11 mM	ビヒクル
4	11 mM	化合物1
5	11 mM	化合物2
6	11mM	化合物3
7	11mM	化合物4

10

20

【0079】

試験 2 及び 3 は試験 1 と全く同じに繰り返した。

【0080】

灌流液フラクションをインスリン検定に使用するまで - 75 °C で保存した。フラクションのインスリン含有量を 96 ウェル ELISA 検定 (Merco dia) を用いて検定した。最初のインスリン検定は各室からの 3 つのプールしたフラクションで 3 回行った (1 試験当たり 18 個の試料、6 回の試験で合計 108 個の試料)。

【0081】

薬剤：化学薬品は全て S i g m a (又はその他の適切な市販供給元) から入手した。

【0082】

結果：3 個の島プレパレートは、一貫した程度のグルコース依存インスリン分泌を示した。グルコース 11 mM での平均インスリン分泌は、0 ~ 30 及び 30 ~ 60 分で各々 98.3 ± 12.6 pg / 島 / 分及び 130.4 ± 22.0 pg / 島 / 分であった。グルコース 4 mM の存在で、これは有意に低く、0 ~ 30 及び 30 ~ 60 分で各々 3.8 ± 0.6 pg / 島 / 分及び 3.4 ± 0.1 pg / 島 / 分であった。従って、インスリン分泌は 0 ~ 30 及び 30 ~ 60 分でグルコース 11 mM によって各々 2.6 倍及び 3.8 倍増加した。データは最初インスリン分泌に関して 3 回の試験の単純平均 (pg / 島 / 分) として表し、治療の潜在的有意な効果を調べるために多重 t - 検定 (相応するビヒクル時間に対して) を使用した。代わりにデータは各試験日に関する % ビヒクル効果としても算出した。この後者方法は島からのインスリン放出の日々変動を補正するので、より有力な分析と思われた。ジアゾキサイドは平均 55.3 % (0 ~ 30 分) 及び 58.9 % (30 ~ 60 分) によって有意にインスリン分泌を抑制した。

30

40

【0083】

化合物 3 及び 4 は 0 ~ 30 及び 30 ~ 60 分の両方であつ 30 ~ 60 分ではジアゾキサイドより著しく多い量によって、有意に抑制した。化合物 1 及び 2 の両方は、量はジアゾキサイドと同じであるか又は若干少なかったが、インスリン分泌を有意に抑制した (化合物 2 に関しては 0 ~ 30 分においてのみ)。

【0084】

この試験は、K - A T P チャンネルに関するそれらの親和性に基づいて選択された候補化合物がグルコース刺激インスリン分泌を抑制する証拠を提供する。

50

【0085】

6. ラット灌流膵島におけるインスリン分泌に対する化合物の拮抗薬作用の詳細な測定 - 化合物活性の徹底的研究

動物：体重範囲175～200gの雄ウイスターラットを標準動物檻中で温度 21 ± 2 及び湿度 $55 \pm 10\%$ でグループ飼育した。動物は12時間の明暗サイクル(明06.00～18.00h)で標準齧歯類食餌(B&K Universal Ltd standard rat and mouse diet (BK001P)、Beekay Feeds、B&K Universal Ltd、Hull、East Riding of Yorkshire)及び水道水を自由に与えて飼育した。ラットは試験前の少なくとも1週間これらの条件に慣らした。

10

【0086】

試験方法：3匹のラット(1日当たり2回灌流試験することができるような島の単離に十分な)を殺した後、肝臓に繋がる胆管枝及び膵臓中の管の十二指腸端部をクランプし、胆管中へ氷冷コラゲナーゼ溶液 0.9 mg/ml を注射することによって膵臓を広げた。次いで膵臓を除去し、 37°C で10～12分間静置培養した。培養の後で冷緩衝剤 10 ml を加え、懸濁液を手で1分間激しく振った。島を氷上で5分間沈殿させ、氷冷緩衝剤を用いて3回洗浄した。ラット3匹からの良好な形及び良好な大きさの島をハンドピックし(ローパワー顕微鏡下で)、プールし、島の最終セレクションを灌流装置に移した。他に記載のない限り、牛血清アルブミン 1 mg/ml 及びグルコース 4 mM を含有する酸素飽和(O_2 95% / CO_2 5%) Gey & Gey 緩衝剤を全試験を通して使用した(更に詳細はDickinsonその他Eur J Pharmacol 1997; 339: 69-76参照)。

20

【0087】

1日当たり2つの実験を、各々十分な数の室から成る2個の同一の別々のセットの灌流装置で並行して行った。各室に20個のハンドピックした島を入れた。島を最初の30分間グルコース 4 mM を含有する媒体中で灌流した。次いで灌流液を残りの試験の間2分間隔で集めた。試験の最初の10分後(基準インスリン値を集めるために)、各室の媒体を適切な薬剤濃度/ピヒクル/ジアゾキサイド濃度を含有するものと換え、灌流液を更に6分間集めて各室当たり全部で36フラクションを作った。

【0088】

試験は、先ず(相1)グルコース刺激インスリン分泌へ単一濃度での化合物の効果(2セットの別個の試験)及び第2に(相2)グルコース 11 mM でのインスリン分泌を抑制するためのこれらの化合物の用量依存性効果の測定(3セットの別個の試験)を評価するように組み立てた。

30

【0089】

相1：グルコース刺激インスリン分泌に対する単一濃度で評価した化合物Aの効果。

【0090】

Day 1 - 試験1 - グルコース濃度を変えたインスリン分泌に対する化合物Aの効果。

【0091】

【表 2】

室	グルコース濃度 mM	処置/用量
1	4 mM	ビヒクル
2	4 mM	化合物A
3	8 mM	ビヒクル
4	8 mM	化合物A
5	16 mM	ビヒクル
6	16 mM	化合物A

10

【0092】

Day 2 - 試験 2 - 試験 1 の反復

相 2 : 単一グルコース濃度でのインスリン分泌に対する化合物 A の用量依存性の評価

Day 3 - 試験 3 - グルコース濃度を変えたインスリン分泌に対する化合物 A の効果

20

【表 3】

室	グルコース濃度 mM	化合物
1	11mM	ビヒクル
2	11mM	化合物A 用量1
3	11mM	化合物A 用量2
4	11mM	化合物A 用量3
5	11mM	化合物A 用量4
6	11mM	ジアゾキサイド

30

40

【0093】

Day 4 - 試験 4、試験 3 の反復：インスリン分泌に対する化合物 A の効果

Day 5 - 試験 5、試験 4 の反復：インスリン分泌に対する化合物 A の効果

灌流液フラクションをインシュリン検定に使用するまで - 75 で保存した。フラクションのインスリン含有量を 96 ウェル ELISA アッセイ (Merco dia) を用いて検定した。最初のインスリン検定は 3 つ毎のフラクションでのみ行った (1 試験当たり 7 2 回の検定)。

【0094】

薬剤：化学薬品は全て S i g m a (又はその他の適切な市販供給元) から入手した。

【0095】

50

結果：

ラット膵島のインスリン分泌のグルコース依存性（相1及び相2）。島のグルコース反応性は試験間で極めて一貫していたので、相1及び相2試験からのデータを一緒にした。6回の灌流試験は、前に公開されたデータと一致してグルコース依存性インスリン分泌を示した（Dickinsonその他 1997 Eur J Pharmacol; 339: 69-76）。10 mMのグルコース刺激インスリン分泌に関する測定したEC50値は前に測定した値（11 mM）と近似しており、平均インスリン分泌はグルコースを4 mMから16 mMに増やした場合に4.1倍だけ増加した。

【0096】

相1：ラット膵島のグルコース依存性インスリン分泌に対する10 μMでの化合物Aの効果：2つの試験でグルコース4 mMでのインスリン分泌に対する化合物Aの効果はなく、1つの試験でインスリン分泌を刺激する僅かな効果が見られた。化合物Aは2つの試験でグルコース8 mMでインスリン分泌を完全に抑制し、3番目の試験でインスリン分泌を中程度抑制した。グルコース16 mMで、化合物Aは1つの試験でインスリン分泌に対する中程度の効果を生じたが、その他の試験では僅かな効果しか生じなかった。

10

【0097】

相2：ラット膵島のグルコース11 mMでの時間依存性インスリン分泌に対する化合物A及びジアゾキサイドの用量依存性効果：ビヒクル（グルコース11 mM）は時間依存性インスリン分泌で予期された増加と関連があった。ジアゾキサイドは100 μMでグルコース11 mMの刺激効果をほぼ完全に抑制したが、10 μMのジアゾキサイドは部分的な抑制しか生じなかった。化合物Aはインスリン分泌を抑制する用量依存性効果を生じた。各化合物の最高（10 μM）用量はジアゾキサイドの同じ（10 μM）用量より明らかに効果的であった。

20

【0098】

相2：ラット膵島のグルコース11 mMでの平均インスリン分泌に対する化合物A及びジアゾキサイドの用量依存性効果：ビヒクル（グルコース11 mM）は162.3 ± 18.2 pg/島/分の平均インスリン分泌を生じた。ジアゾキサイドは10 μM及び100 μMの両方で、用量依存性でインスリン分泌を有意に減少させた（各々50%及び94%）。化合物Aは平均インスリン分泌を抑制する用量依存性効果も生じ、これにより各々の2つの最高（3 μM及び10 μM）用量に関して統計学的有意性が得られた。化合物Aの最高（10 μM）用量はジアゾキサイドの同じ（10 μM）用量より明らかに効果的であった（各々74%抑制）

30

試験から、作用薬効果の欠如及び候補化合物のグルコース刺激インスリン放出の抑制、従って膵臓細胞機能の保持及び糖尿病の進行の抑制又は遅延を可能にすることが確認される。

【0099】

化合物1：(2S)-1-[3-(4-クロロフェニル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(1H-インドール-3-イル)-N-メチル-1-オキソプロパン-2-アミン

化合物2：3-(4-クロロフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-フェニル-N'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド

40

化合物3：(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-フェニル-N'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド

化合物4：3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-ピリジン-3-イル-N'-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド

化合物A：(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N'-[(4-クロロフェニル)スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 -

50

カルボキシイミドアミド

【0100】

7. 雄 sugar ラットにおける慢性薬剤投与 (4週間) の血漿インスリン及びグルコース及び経口グルコース耐性試験に対する影響

試験は、最初の体重が約 250 g の雄 fa / fa sugar ラットを個別に飼育して行った。ラットは 12 / 12 h の明暗サイクル (明 07 : 00) で飼育し、グルコース投与前 1 夜絶食させた試験の間は除いて、食餌 (lab chow) 及び水は随意に与えた。

【0101】

試験物質を 1 % カルボキシメチルセルロース中の 2 % PEG 中に懸濁させ、経口胃管栄養により 10 mg / kg / 日の用量 (1 ml / kg、10 mg / ml) で 08 : 30 ~ 09 : 30 h で 4 週間毎日投与した。対照動物の 2 つの群にはビヒクルのみ与え、1 つの群は食餌を自由に与えた (血液採取の前日は除く) が、2 番目の群の対照動物には試験群と次いで飼育した。

10

【0102】

経口グルコース耐性試験 (OGTT) の日に、試験物質 / ビヒクルの最終用量の 45 分後に血液試料 (0 分) をラットが経口グルコース投与 (1.25 g / kg ; 118 mg / ml) を受けた直後に採取した (尾静脈)。更にグルコース投与後 30、60、90、120 分に血液試料を採取した。

20

【0103】

血液グルコース濃度の測定用にグルコースメーターに載せる前に、各試料の第 2 滴をグルコース試験ストリップ上に載せた (Life Scan One Touch Ultra Blood Glucose Meter 及び Life Scan One Touch Ultra Test Strip ; Life Scan Inc. ; Milpitas, CA 95035)。各試料の残りの血液を分離し、血漿をインスリンに関して分析する前に -80 で凍結した (1-2-3 Rat Insulin ELISA kit, Alpco Diagnostics)。

20

【0104】

得た値をプロットし、試験化合物及びビヒクルの AUC (グルコース及びインスリンに関する) を測定し、その後 %コントロール AUC、%コントロール最高値及び %コントロール基準値を概算して、試験化合物のグルコース耐性に対する影響を測定した。

30

【0105】

0 日目、試験化合物投与前、及び 15 日目に、血液試料を絶食ラットで次のグルコース投与なしに採取し、OGTT を 29 日目に行った。

【0106】

この試験から、候補化合物の生体内効果が実証され、その慢性経口投与が、血糖コントロールを改善し (低インスリン濃度での血糖コントロール)、即ちインスリン感受性を改善し、糖尿病の発症を遅らせる、ベータ細胞残を生じる (抑制) ことが実証された。

【0107】

8. 雄 sugar ラットにおける体重増加に対する 2 週間の慢性薬剤投与の影響

試験は、最初の体重が 400 ~ 490 g の雄 sugar ラット [Ico : ZUCKER - fa / fa (肥満) (Orl)] (Charles River France) で行った。動物を温度 (20 ~ 24)、相対湿度 (45 ~ 65%) 及び 12 h の明暗サイクル (明 7 : 00 a.m. ~ 7 : 00 p.m.) 調整室中のプラスチック檻で 2 匹又は 3 匹で使用する前の 6 日間飼育した。動物には全て濾過した水道水及び標準ペレット実験用餌 (U.A.R.、Villemoisson-sur-Orge, France) を自由に与えた。動物は尾に個別に標識付けした。

40

【0108】

試験プロトコール

順応期間終了時に動物を個別に頂上がワイヤのプラスチック檻に入れた。前以て秤量し

50

た食餌及び水を天井格子に置いた。各ラットは処置開始前3日間ハンドリング及び投与処置に慣れさせた。水及び食餌摂取を投与処理の後24時間測定し、各動物に関して基準食餌及び水摂取を確定した。その後ラットを無作為にビヒクル又は薬剤治療群に分けた。

【0109】

9:00~10:00 a.m.の間に、試験日に動物にビヒクル又は異なる用量の試験化合物を1日当たり2ml/kgの容量で連続14日間経口注入した。治療期間後の5日間、ビヒクルを全群に与えた。

【0110】

毎日の食餌及び水摂取量を14日間の治療期間中及び治療期間後5日間毎に測定した。個々の体重を次の処置及び処置期間後毎日調べた。各投与処理前にデータを集めた。

10

【0111】

(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N'-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-N-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミド(3,10及び30mg/kg経口)は、投与した全用量で体重の持続性の非用量依存性減少を生じ、最大減少は10mg/kg経口で生じた。処置期間終了時(14日)に体重は各々(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N'-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-N-メチル-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミド(3,10及び30mg/kg経口)処置後にビヒクル処置ラットに比して5.3、6.7及び5.9%減少した。薬剤治療中断後、体重は徐々に対照レベルに戻った。

20

【0112】

本発明による医薬組成物は、自体公知の方法で製造することができ、従って、治療有効量の薬理的活性薬剤を単独でか又は一種以上の製薬的に認容性の、特に経腸又は腸管外適用に好適な佐剤及び/又は基剤と一緒に含有する、哺乳類又はヒトで経腸、例えば経口又は直腸投与又は腸管外、例えば注射又は経皮投与用に好適な処方物として得ることができる。経腸又は腸管外投与用の医薬組成物、特に経口投与に好適な組成物が有利であり、例えば単位剤形、例えばコーティング錠剤、錠剤、カプセル又は坐薬及びアンプルから成る。これらは自体公知の方法で、例えば慣用の混合、造粒、コーティング、溶解化又は凍結乾燥法を用いて製造する。代表的な経口処方物には、コーティング錠剤、錠剤、カプセル、シロップ、エリキシル及び懸濁液が含まれる。カプセルは活性薬剤を例えば粉末、顆粒、ペレット、ビーズ又はマイクロタブレットの形で含有することができる。例えば本発明による医薬組成物は、約0.1~90%、有利には約1~約80%の活性薬剤及び残りは製薬的に認容性の佐剤及び/又は基剤から成ってよい。従って経口使用のための医薬組成物は、活性化合物を固体の賦形剤と混合し、所望により得られた混合物を造粒し、所望によりかつ必要に応じて、混合物又は顆粒を好適な佐剤物質を添加した後に錠剤又はコーティング錠剤に加工することによって得られる。代表的な注入可能な処方物は溶液及び懸濁液を含む。代表的な経皮投与形には、例えばパッチ、ジェル、軟膏などが含まれる。

30

【0113】

前記の処方物で使用するための代表的な製薬的に認容性の佐剤及び/又は基剤は例えば下記である：糖、例えば乳糖、蔗糖、マンニット及びソルビット；澱粉、例えばコーンスターチ、タピオカ澱粉及び馬鈴薯澱粉；セルロース及び誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及びメチルセルロース；燐酸カルシウム、例えば第二燐酸カルシウム及び第三燐酸カルシウム；硫酸ナトリウム；硫酸カルシウム；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ステアリン酸；アルカリ土類金属ステアリン酸塩、例えばステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム；ステアリン酸；植物油、例えばピーナツ油、綿実油、胡麻油、オリーブ油及びコーン油；非イオン性、カチオン及びアニオン界面活性剤；エチレングリコールポリマー；シクロデキストリン；脂肪アルコール；及び加水分解シリアルソリッド並びにその他の非毒性類似充填剤、結合剤、崩壊剤、薬剤、例えば滑石；緩衝剤、保存剤、酸化防止剤、潤滑剤、風味矯正剤及びその他医薬組成物で常用の類似のもの。

40

50

【 0 1 1 4 】

例 1

5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (1 - ピペリジニル) - チアゾール - 2 - カルボキサミドを含有するカプセル :

カプセル当たり下記組成を有するカプセルを製造した :

5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N - (1 - ピペリジニル) - チアゾール - 2 - カルボキサミド	5 0 m g	
コーンスターチ	1 5 0 m g	
乳糖	1 5 0 m g	
酢酸エチル	適量	10

活性薬剤、コーンスターチ及び乳糖を酢酸エチルを用いて均質なペースト状混合物にした。ペーストを磨砕し、生じた顆粒を好適な皿上に置き、溶剤を除去するために 4 5 で乾燥させた。乾燥させた顆粒をクラッシャーを通し、ミキサーで下記のその他の佐剤 :

滑石	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g
コーンスターチ	2 0 m g

と混合し、次いで 4 0 0 m g カプセル (= カプセルサイズ 0) に入れた。

【 0 1 1 5 】

例 2

(4 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミドを含有するカプセル :

カプセル当たり下記組成を有するカプセルを製造した :

(4 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - N ' - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - N - メチル - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド	5 0 m g	
コーンスターチ	1 5 0 m g	
乳糖	1 5 0 m g	
酢酸エチル	適量	20

活性薬剤、コーンスターチ及び乳糖を酢酸エチルを用いて均質なペースト状混合物にした。ペーストを磨砕し、生じた顆粒を好適な皿上に置き、溶剤を除去するために 4 5 で乾燥させた。乾燥させた顆粒をクラッシャーを通し、ミキサーで下記のその他の佐剤 :

滑石	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g
コーンスターチ	2 0 m g

と混合し、次いで 4 0 0 m g カプセル (= カプセルサイズ 0) に入れた。

【 0 1 1 6 】

例 3

(2 S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - アミンを含有するカプセル :

カプセル当たり下記組成を有するカプセルを製造した :

(2 S) - 1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン	5 0 m g	
コーンスターチ	1 5 0 m g	
乳糖	1 5 0 m g	
酢酸エチル	適量	40

活性薬剤、コーンスターチ及び乳糖を酢酸エチルを用いて均質なペースト状混合物にした。ペーストを磨砕し、生じた顆粒を好適な皿上に置き、溶剤を除去するために 4 5 で

乾燥させた。乾燥させた顆粒をクラッシャーを通し、ミキサーで下記のその他の佐剤：

滑石	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g
コーンスターチ	2 0 m g

と混合し、次いで400mgカプセル(=カプセルサイズ0)に入れた。

【0117】

例4

(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-フェニル-N'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドを含有するカプセル：

カプセル当たり下記組成を有するカプセルを製造した：

(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-フェニル-N'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド	5 0 m g
コーンスターチ	1 5 0 m g
乳糖	1 5 0 m g
酢酸エチル	適量

活性薬剤、コーンスターチ及び乳糖を酢酸エチルを用いて均質なペースト状混合物にした。ペーストを磨砕し、生じた顆粒を好適な皿上に置き、溶剤を除去するために45で乾燥させた。乾燥させた顆粒をクラッシャーを通し、ミキサーで下記のその他の佐剤：

滑石	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g
コーンスターチ	2 0 m g

と混合し、次いで400mgカプセル(=カプセルサイズ0)に入れた。

【0118】

例5

(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-フェニル-N'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドを含有するカプセル：

カプセル当たり下記組成を有するカプセルを製造した：

(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-フェニル-N'-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド	5 0 m g
コーンスターチ	1 5 0 m g
乳糖	1 5 0 m g
酢酸エチル	適量

活性薬剤、コーンスターチ及び乳糖を酢酸エチルを用いて均質なペースト状混合物にした。ペーストを磨砕し、生じた顆粒を好適な皿上に置き、溶剤を除去するために45で乾燥させた。乾燥させた顆粒をクラッシャーを通し、ミキサーで下記のその他の佐剤：

滑石	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g
コーンスターチ	2 0 m g

と混合し、次いで400mgカプセル(=カプセルサイズ0)に入れた。

【0119】

例6

3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-ピリジン-3-イル-N'-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドを含有するカプセル：

カプセル当たり下記組成を有するカプセルを製造した：

3-(4-クロロフェニル)-N-メチル-4-ピリジン-3-イル-N'-{[4-(
--	--

トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-	
1-カルボキシイミドアミド	50 mg
コーンスターチ	150 mg
乳糖	150 mg
酢酸エチル	適量

活性薬剤、コーンスターチ及び乳糖を酢酸エチルを用いて均質なペースト状混合物にした。ペーストを磨砕し、生じた顆粒を好適な皿上に置き、溶剤を除去するために45℃で乾燥させた。乾燥させた顆粒をクラッシャーを通し、ミキサーで下記のその他の佐剤：

滑石	15 mg
ステアリン酸マグネシウム	15 mg
コーンスターチ	20 mg

と混合し、次いで400 mgカプセル (=カプセルサイズ0)に入れた。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/055534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/00 A61K31/427	A61K31/54 C12Q1/68	
A61K31/40 A61P3/04	A61K31/44 G01N33/00	
A61K31/415		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"RIMONABANT SR 141716, SR 141716A" DRUGS IN R & D, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 3, no. 1, 2002, pages 65-66, XP001191038 ISSN: 1174-5886	1-10, 15, 16, 18, 19, 29-34, 49, 53
Y	the whole document	21-28, 35-48, 50-52
----- -/-		
<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		"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 12 April 2006		Date of mailing of the international search report 24/04/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Greif, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2005/055534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ALEMZADEH R ET AL: "Modification of insulin resistance by diazoxide in obese Zucker rats." ENDOCRINOLOGY. AUG 1993, vol. 133, no. 2, August 1993 (1993-08), pages 705-712, XP002321268 ISSN: 0013-7227 cited in the application the whole document	1-14,19, 21-24, 26-33, 35-39, 41-46, 48,50,51
Y	US 2001/053788 A1 (LANGE JOSEPHUS H. M ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application the whole document	1-9, 11-14, 21-24, 26, 28-33, 35-39, 41-46, 48,50,51
Y	GOMEZ RAQUEL ET AL: "A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 22, no. 21, 1 November 2002 (2002-11-01), pages 9612-9617, XP002321269 ISSN: 0270-6474 abstract	1-51 21-28, 35-48, 50-52
X	WO 03/078413 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V; LANGE, JOSEPHUS, H., M; KRUSE, CORNELIS, G) 25 September 2003 (2003-09-25) cited in the application the whole document	1-4,10, 15-20, 29-34, 49,53
Y		5-9, 21-28, 35-48, 50-52
Y	US 6 197 765 B1 (VARDI PNINA ET AL) 6 March 2001 (2001-03-06) cited in the application the whole document	1-14,19, 21-24, 26, 28-33, 35-39, 41-46, 48,50,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2005/055534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 02/076949 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V; LANGE, JOSEPHUS, H.M; KRUSE, CORNELIS, G;) 3 October 2002 (2002-10-03) cited in the application</p> <p>the whole document</p>	<p>1-9, 11-14, 21-24, 26, 28-33, 35-39, 41-46, 48,50,51</p>
Y	<p>HALFORD J C G: "CLINICAL PHARMACOTHERAPY FOR OBESITY: CURRENT DRUGS AND THOSE IN ADVANCED DEVELOPMENT" CURRENT DRUG TARGETS, BENTHAM SCIENCE PUBLISHER,, US, vol. 5, no. 7, August 2004 (2004-08), pages 637-646, XP008054512 ISSN: 1389-4501 the whole document</p>	<p>1-51</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/055534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 2001053788	A1	20-12-2001	AU 4250101 A	03-10-2001		
			BR 0109457 A	03-06-2003		
			CA 2401832 A1	27-09-2001		
			CN 1419546 A	21-05-2003		
			WO 0170700 A1	27-09-2001		
			HK 1052349 A1	23-09-2005		
			HU 0204519 A2	28-05-2003		
			JP 2004500401 T	08-01-2004		
			MX PA02009258 A	19-04-2005		
			NO 20024531 A	19-11-2002		
			PL 358101 A1	09-08-2004		
			SK 13522002 A3	04-03-2003		
			WO 03078413	A	25-09-2003	AU 2003219164 A1
BR 0306150 A	19-10-2004					
CA 2462692 A1	25-09-2003					
CN 1592744 A	09-03-2005					
HR 20040274 A2	30-04-2005					
JP 2005529855 T	06-10-2005					
MX PA04004741 A	02-08-2004					
US 2004266841 A1	30-12-2004					
ZA 200404742 A	29-08-2005					
US 6197765	B1	06-03-2001				NONE
WO 02076949	A	03-10-2002				AT 284872 T
			BR 0205602 A	08-07-2003		
			CA 2422708 A1	03-10-2002		
			CN 1486301 A	31-03-2004		
			CZ 20030698 A3	18-06-2003		
			DE 60202270 D1	20-01-2005		
			DE 60202270 T2	19-05-2005		
			ES 2229132 T3	16-04-2005		
			HU 0303148 A2	28-01-2004		
			JP 2004518763 T	24-06-2004		
			MX PA03003534 A	25-01-2005		
			NO 20032892 A	18-11-2003		
			NZ 524633 A	25-02-2005		
			PL 363751 A1	29-11-2004		
			PT 1373216 T	31-05-2005		
			SK 3082003 A3	07-10-2003		
			UA 74066 C2	17-11-2003		
ZA 200307322 A	20-12-2004					

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 37/26	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74) 代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74) 代理人 100114890

弁理士 アイゼル・フェリックス＝ラインハルト

(72) 発明者 ミヒャエル フィルンゲス

ドイツ連邦共和国 バルジnkハウゼン ミッテルフェルトヴェーク 8

(72) 発明者 ベーター - コリン グレゴリー

ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー シュタインベルクシュトラッセ 1 3

(72) 発明者 ヨヘン アンテル

ドイツ連邦共和国 パート ミュンダー ラウエナウアー シュトラッセ 6 3

(72) 発明者 ヨセフス フーベルトゥス マリア ランゲ

オランダ国 アルメーレ マルレーネ ディートリッヒ ストラート 8

(72) 発明者 ハラルト ヴァルトエック

ドイツ連邦共和国 イーザンハーゲン オーカーヴェーク 4 デー

F ターム(参考) 4C033 AD16 AD20

4C084 AA02 AA03 AA20 AA23 BA44 DB34 MA02 NA05 ZA361 ZA421

ZA451 ZA661 ZA701 ZC311 ZC331 ZC351 ZC352 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC82 GA07 GA10 GA12 MA01 MA02 MA03 MA04

NA05 ZA36 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZC31 ZC33 ZC35