(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2007-538054
(P2007-538054A)
(43)公表日　平成19年12月27日(2007.12.27)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/495	***(2006.01)***	A61K	31/495	4C022
A61K 31/496	***(2006.01)***	A61K	31/496	4C031
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/506	4C050
A61K 31/519	***(2006.01)***	A61K	31/519	4C055
C07D 213/74	***(2006.01)***	C07D	213/74	4C071

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2007-517257 (P2007-517257)
(86)(22)出願日　平成17年5月18日 (2005.5.18)
(85)翻訳文提出日　平成18年12月18日 (2006.12.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/052281
(87)国際公開番号　WO2005/110413
(87)国際公開日　平成17年11月24日 (2005.11.24)
(31)優先権主張番号　60/572,236
(32)優先日　平成16年5月19日 (2004.5.19)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　04102210.4
(32)優先日　平成16年5月19日 (2004.5.19)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

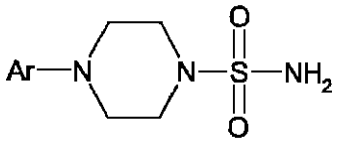
(71)出願人　391027619
ゾルファイ　ファーマスーティカルズ　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
Ｓｏｌｖａｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　ＧｍｂＨ
ドイツ連邦共和国　ハノーヴァー　ハンス－ベックラー－アレー　２０
Ｈａｎｓ－Ｂｏｅｃｋｌｅｒ－Ａｌｌｅｅ　２０，　Ｄ－３０１７３　Ｈａｎｎｏｖｅｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100061815
弁理士　矢野　敏雄
(74)代理人　100094798
弁理士　山崎　利臣

最終頁に続く

(54)【発明の名称】肥満および関係する病気の予防または治療のためのＮ－スルファモイル－Ｎ'－アリールピペラジンを含有する薬剤

(57)【要約】
本発明は、肥満および関係する症状を予防または治療するための公知および新規のＮ－スルファモイル－Ｎ'アリールピペラジンおよびその生理的に認容される塩の使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式Ｉ：
【化１】



Ｉ

（式中、
Ａｒは単環または双環のＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリールであり、
その環炭素原子は窒素、酸素および／または硫黄により１～３箇所で置換されていてもよく、および／または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環は３～５個の二重結合を有してもよく、および／または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環は１、２または３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_0$～Ｃ$_4$－アルコキシフェニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルチオ、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$－アルカノイル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニルおよび２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよく、前記酸素原子はＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環の２個の隣接する炭素原子に結合され、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$－アルキレンにより架橋されているか、または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環は１または２個の置換基により置換され、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルチオ、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$－アルカノイル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニルおよび２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよく、前記酸素原子はＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環の２個の隣接する炭素原子に結合され、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$－アルキレンにより架橋されているか、または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環はチエニル、ナフチル、ピリジル、フェニルまたはベンジルにより置換され、前記フェニルまたはベンジルのそれぞれはフェニル環中で１、２または３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニルから選択されていてもよい）の化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の、哺乳動物および人間の肥満の予防および／または治療のための薬剤の製造への使用。
【請求項２】
Ａｒは１，２または３個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_0$～Ｃ$_4$－アルコキシフェニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルチオ、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$－アルカノイル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニル、およびＣ$_1$～Ｃ$_2$－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
フェニルまたはベンジルにより置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環中で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルおよびＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシから選択されていてもよいか、または
ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリ

ニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニルまたはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－アルキルオキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい請求項１記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。

【請求項３】

Ａｒは１または２個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルオキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニル、およびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または

ピリジル、ピリミジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリルまたはイソインドリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－アルキルオキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい、請求項１または２記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。

【請求項４】

Ａｒは１または２個の置換基により置換されたフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルスルホニル、およびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または

ピリジル、ピリミジニルまたはキノリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシからなる群から選択されていてもよい、請求項１から３までのいずれか１項記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。

【請求項５】

哺乳動物および人間でのメタボリック症候群および／またはＸ症候群の予防または治療のための薬剤の製造における請求項１記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。

【請求項６】

メタボリック症候群および／またはＸ症候群が高血圧症、特に動脈高血圧症、インシュリン抵抗性、特に糖尿病タイプＩＩ、グルコース不耐症、異常リポタンパク血症、特に低下したＨＤＬコレステロールで発生する高リポタンパク血症に伴われる高トリグリセリド血症、および過剰尿酸血症を含む群から選択される疾患および病気からなる請求項５記載の一般式Ｉの化合物の使用。

【請求項７】

哺乳動物および人間での心臓血管の病気を予防または治療する薬剤の製造における請求項１記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。

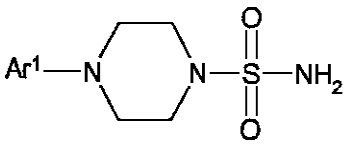
【請求項８】

心臓血管の病気が冠状動脈心臓病、脳血管の病気および末梢閉塞動脈の病気を含む請求項７記載の一般式Ｉの化合物の使用。

【請求項９】

肥満に関係しない糖尿病の症状または病気を予防または治療するための薬剤の製造にお

ける請求項１記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。
【請求項１０】
てんかんを予防または治療するための薬剤の製造における請求項１記載の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩の使用。
【請求項１１】
哺乳動物および人間のための薬剤として使用するための、一般式Ｉａ：
【化２】



Ia

（式中、
Ar^1は、１，２または３個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_0～C_4－アルコキシフェニル、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルオキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
フェニルまたはベンジルにより置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびトリフルオロメチルから選択されていてもよいか、または
ナフチル、ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、およびC_1～C_4－アルキルオキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい）の化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。
【請求項１２】
Ar^1は、１，２または３個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_0～C_4－アルコキシフェニル、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルオキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
フェニルまたはベンジルにより置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびトリフルオロメチルから選択されていてもよいか、または
ナフチル、ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシ

カルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、およびC_1～C_4－アルキルオキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい、請求項１１記載の哺乳動物および人間のための薬剤として使用するための、一般式Ｉａの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項１３】

Ar^1は、１または２個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または

ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニルまたはキノリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシからなる群から選択されていてもよい、請求項１１または１２記載の哺乳動物および人間のための薬剤として使用するための、一般式Ｉａの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項１４】

Ar^1は、１または２個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－アルキルスルホニルからなる群から選択されていてもよいか、または

ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニルまたはキノリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシからなる群から選択されていてもよい、請求項１１から１３までのいずれか１項記載の哺乳動物および人間のための薬剤として使用するための、一般式Ｉａの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項１５】

４－フェニル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、

４－（２－クロロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドおよび

４－（２－メトキシフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド

からなる群から選択される請求項１１から１４までのいずれか１項記載の哺乳動物および人間のための薬剤として使用するための、一般式Ｉａの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

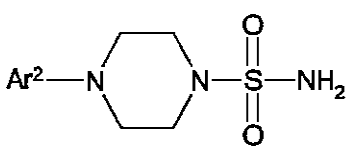
【請求項１６】

薬理的に有効な量の請求項１１記載の一般式Ｉａの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩および一般的な製薬的に認容される助剤および／または担体を含有する製薬組成物。

【請求項１７】

一般式Ｉｂ：

【化３】



Ib

（式中、

Ar^2は、フルオロ、３－クロロ、４－クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、C_1～C

$_4$－アルキル、C_2～C_4－アルコキシ、C_0～C_4－アルコキシフェニル、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－オキシカルボニル、ヒドロキシカルバモイル、カルボキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_2－アルキレンにより架橋した隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子およびC_1～C_4－アルキルスルホニルにより１箇所置換されたフェニルであるか、または
２または３個の置換基により置換されたフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－オキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
フェニルまたはベンジルにより１箇所置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから選択されてもよいか、または
ナフチル、ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－オキシカルボニルからなる群から選択されていてもよいか、または
１または２個の置換基により置換された１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－オキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい）の化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項１８】

Ar^2は、フルオロ、３－クロロ、４－クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_2～C_4－アルコキシ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋した隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子により１箇所置換されたフェニルであるか、または
２個の置換基により置換されたフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、インドリルまたはイソインドリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシからなる群から選択されていてもよいか、または
１または２個の置換基により置換された１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシからなる群から選択されていてもよい、
請求項１７記載の一般式Ｉｂの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項１９】

Ar^2は、フルオロ、３－クロロ、４－クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、トリフ

ルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ１～Ｃ４－アルキル、Ｃ２～Ｃ４－アルコキシ、Ｃ２～Ｃ４－アルカノイル、Ｃ１～Ｃ４－アルキルスルホニルおよびＣ１～Ｃ２－アルキレンにより架橋した隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子により１箇所置換されたフェニルであるか、または
２個の置換基により置換されたフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ１～Ｃ４－アルキル、Ｃ１～Ｃ４－アルコキシ、Ｃ２～Ｃ４－アルカノイル、Ｃ１～Ｃ４－アルキルスルホニルおよびＣ１～Ｃ２－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、キノリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ１～Ｃ４－アルキルおよびＣ１～Ｃ４－アルコキシからなる群から選択されていてもよい、請求項１７または１８記載の一般式Ｉｂの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項２０】

Ａｒ^{2}は、フルオロ、３－クロロ、４－クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチル、Ｃ１～Ｃ４－アルキル、Ｃ２～Ｃ４－アルコキシおよびＣ１～Ｃ４－アルキルスルホニルにより１箇所置換されたフェニルであるか、または
２個の置換基により置換されたフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、Ｃ１～Ｃ４－アルキル、Ｃ１～Ｃ４－アルコキシおよびＣ１～Ｃ４－アルキルスルホニルからなる群から選択されていてもよいか、または
ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、キノリニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ１～Ｃ４－アルキルおよびＣ１～Ｃ４－アルコキシからなる群から選択されていてもよい、請求項１７から１９までのいずれか１項記載の一般式Ｉｂの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

【請求項２１】

４－ピリジン－４－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－ピリジン－２－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－（４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドおよび
４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド
からなる群から選択される請求項１７から２０までのいずれか１項記載の一般式Ｉｂの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩。

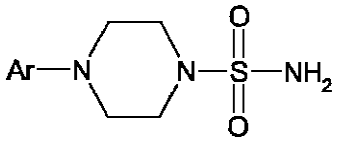
【請求項２２】

治療に有効な量の請求項１記載の一般式Ｉの化合物または生理的に認容される酸付加塩をこれが必要な対象に投与することからなる哺乳動物および人間でのメタボリック症候群および／またはＸ症候群および／または心臓血管の病気および／または肥満に関係しない糖尿病の症状または病気および／またはてんかんを治療または予防する方法。

【請求項２３】

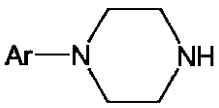
一般式Ｉ：

【化４】



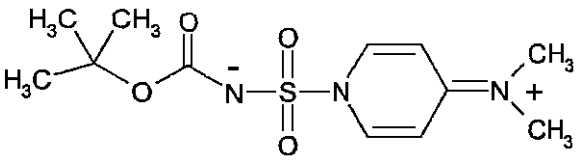
I

（式中、
Ａｒは単環または双環のＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリールであり、
その環炭素原子は窒素、酸素および／または硫黄により１～３箇所で置換されていてもよく、および／または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環は３～５個の二重結合を有してもよく、および／または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環は１、２または３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_0$～Ｃ$_4$－アルコキシフェニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルチオ、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$－アルカノイル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニルおよび２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよく、前記酸素原子はＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環の２個の隣接する炭素原子に結合され、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$－アルキレンにより架橋されているか、または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環は１または２個の置換基により置換され、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルチオ、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$－アルカノイル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニルおよび２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよく、前記酸素原子はＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環の２個の隣接する炭素原子に結合され、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$－アルキレンにより架橋されているか、または
そのＣ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリール環はチエニル、ナフチル、ピリジル、フェニルまたはベンジルにより置換され、前記フェニルまたはベンジルのそれぞれはフェニル環中で１、２または３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$－アルコキシまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルスルホニルから選択されていてもよい）の化合物またはその生理的に認容される酸付加塩を製造する方法であり、
ａ）一般式ＩＩ：
【化５】



II

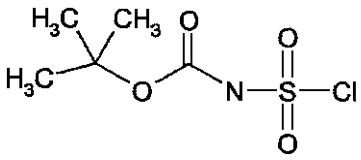
（式中、Ａｒは前記の意味を表す）のアリールピペラジン化合物をスルファミドと反応させるか、または
ｂ）一般式ＩＩのアリールピペラジンを、一般式ＩＩＩ：
【化６】



III

のｔ－ブチルオキシカルボニル（＝ｂｏｃ）基で保護された４－ジメチルアミノピリジン

（＝ＤＭＡＰ）試薬と反応させ、引き続き得られた中間生成物から酸性条件下でｂｏｃ基を分離するか、または
ｃ）一般式ＩＩのアリールピペラジンを、一般式ＩＶ：
【化７】



IV

の有利にｂｏｃ基で保護されたスルファモイルクロリドと反応させ、引き続き得られた中間生成物から酸性条件下でｂｏｃ基を分離し、
所望の場合は得られた一般式Ｉの遊離塩基をその生理的に認容される塩に変換するかまたは一般式Ｉの化合物の塩を一般式Ｉの遊離塩基に変換することにより一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩を製造する方法。
【請求項２４】
ａ）第１活性剤として一般式Ｉの少なくとも１種の化合物、および
ｂ）第２活性剤としてビグアニド、フィブリル酸、ＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤およびインシュリン感作薬からなる群から選択される少なくとも１種の活性剤
のそれぞれ薬理的に有効な量を含有する製薬組成物。
【請求項２５】
更に一般的な製薬的に認容される助剤および／または担体を含有する請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項２６】
経口投与に適した請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項２７】
活性剤が錠剤、被覆錠剤、カプセル、シロップ、エリキシル剤または懸濁液からなる群から選択される１個以上の投与形で存在する請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項２８】
一般式Ｉの化合物が、
４－フェニル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－（２－クロロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド
４－（２－メトキシフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド
４－ピリジン－４－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－ピリジン－２－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、
４－（４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドおよび／または
４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド
からなる群から選択される請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項２９】
一般式Ｉの化合物が４－フェニル－ピペラジン－１－スルホン酸アミドである請求項２８記載の製薬組成物。
【請求項３０】
第２活性剤ｂ）がビグアニドまたはその任意の生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステルである請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項３１】
第２活性剤ｂ）がメトホルミンである請求項３０記載の製薬組成物。
【請求項３２】

第２活性剤ｂ）がフィブリル酸またはその生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステルである請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項３３】
第２活性剤ｂ）がフェノフィブブラートである請求項３２記載の製薬組成物。
【請求項３４】
第２活性剤ｂ）がＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤または任意の生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステルである請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項３５】
第２活性剤ｂ）がシンバスタチンである請求項３４記載の製薬組成物。
【請求項３６】
第２活性剤ｂ）がインシュリン感作薬または任意の生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステルである請求項２４記載の製薬組成物。
【請求項３７】
第２活性剤ｂ）がロシグリタゾンである請求項３６記載の製薬組成物。
【請求項３８】
第１活性剤として一般式Ｉの少なくとも１種の化合物および第２活性剤としてビグアミド、フィブリル酸、ＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤およびインシュリン感作薬からなる群から選択される少なくとも１種の活性剤の組合せの有効な量をこれが必要な対象に投与することからなる、哺乳動物および人間での肥満、メタボリック症候群および／またはＸ症候群および／または心臓血管の病気および／または肥満に関係しない糖尿病の症状または病気および／またはてんかんを治療または予防する方法。
【請求項３９】
ｉ）一方の分かれた容器に一般式Ｉの少なくとも１種の化合物を含有する製薬的投与形を含有し、および
ｉｉ）別の分かれた容器にビグアニド、フィブリル酸、ＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤およびインシュリン感作薬からなる群から選択される少なくとも１種の活性剤を含有する製薬的投与形を含有する
組み合わせて使用するための１つの包みの製薬的投与形で別々の容器に含有するキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は公知および新規のＮ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンおよびその生理的に認容される酸付加塩および肥満および関係する病気を予防または治療するためのこれらの化合物を含有する製薬的組成物または薬剤に関する。
【０００２】
一部のＮ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンおよび除草剤としてのその使用はドイツ特許（ＤＥ－ＯＳ）第１９６４４４１号（米国特許第３７０９６７７号に相当）に記載されている。類似の化合物および殺虫剤およびダニ駆除剤としてのその使用も刊行物ＷＯ９５／０９１５１号に記載されている。
【０００３】
刊行物ＷＯ９４／０７８６７号は哺乳動物での糖尿病合併症を治療または予防するために有用であるソルビトール脱水酵素の阻害剤としての置換された４－ピリミジン誘導体を記載する。
【０００４】
欧州特許（ＥＰ－Ａ２）第０４７０６１６号はアルドース還元酵素阻害剤の検査試薬として有用である置換された４－ピリミジン誘導体を記載する。
【０００５】
国際特許ＷＯ０３／０７５９２９号は例えばガンおよび乾癬の治療に有用であるヒストンデアセチラーゼの阻害剤を提供し、前記阻害剤はある種のＮ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンを含有することができる。前記化合物を製造するための中間生成物も

開示されている。

【０００６】

米国特許第２７４８１２５号は抗けいれん活性を有する１－置換－４－スルファモイルピペラジンを記載する。

【０００７】

Ｊ.Ｍ.ＭｃＭａｎｕｓ等（Ｊ.ＭｅｄＣｈｅｍ８（１９６５）７６６－７７６）はスルファミル尿素低血糖剤を記載する。

【０００８】

哺乳動物および人間での炭酸脱水酵素の阻害による脂質生成の抑制により肥満の治療および／または予防に適した化合物を見出す方法が刊行物ＷＯ０２／０７８２１号から知られている。

【０００９】

本発明の課題は、きわめて有効であり、簡単な方法で得られる、肥満およびその付随するおよび／または二次的な病気または症状の治療および／または予防のための新規薬剤を提供することである。

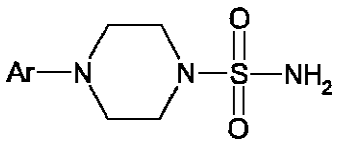
【００１０】

意想外にも、ある種の新規および公知のＮ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンまたはその生理的に認容される酸付加塩が肥満およびその付随するおよび／または二次的な病気または症状の治療および／または予防に適していることが見出された。

【００１１】

本発明により、一般式Ｉ：

【化１】



Ｉ

（式中、
Ａｒは単環または双環のＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリールであり、
その環炭素原子は窒素、酸素および／または硫黄により１～３箇所で置換されていてもよく、および／または
そのＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリール環は３～５個の二重結合を有してもよく、および／または
そのＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリール環は１、２または３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{0}$～Ｃ$_{4}$－アルコキシフェニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルチオ、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$－アルカノイル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルスルホニルおよび２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよく、前記酸素原子はＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリール環の２個の隣接する炭素原子に結合され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$－アルキレンにより架橋されているか、または
そのＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリール環は１または２個の置換基により置換され、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルチオ、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$－アルカノイル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルオキシカルボニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルスルホニルおよび２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよく、前記酸素原子はＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリール環の２個の隣接する炭素原子に結合され、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$－アルキレンにより架橋されているか、または
そのＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$－アリール環はチエニル、ナフチル、ピリジル、フェニルまたはベンジルにより置換され、前記フェニルまたはベンジルのそれぞれはフェニル環中で１、２また

は３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_4－アルコキシまたはC_1～C_4－アルキルスルホニルから選択されていてもよい）のＮ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンまたはその生理的に認容される酸付加塩を肥満およびその付随するおよび／または二次的な病気または症状の治療および／または予防のために使用できる。

【００１２】

より具体的には、式Ｉの化合物において、

Ａｒは１，２または３個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_0～C_4－アルコキシフェニル、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルオキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニル、およびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または

フェニルまたはベンジルにより置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環中で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから選択されていてもよいか、または

ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニルまたはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－アルキルオキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい。

【００１３】

式Ｉ、Ｉａおよび／またはＩｂの化合物において、または本発明の範囲で記載された他の化合物において、置換基がC_1～C_4－アルキルまたはC_1～C_6－アルキルであるかまたはこれらを含有する場合は、これらは直鎖状、または分枝状であってもよく、有利にメチルである。式Ｉの化合物中の置換基がハロゲンを表す場合は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が適している。フッ素および塩素が有利である。置換基がC_2～C_4－アルカノイルを含有する場合は、これは直鎖状または分枝状であってもよい。C_2～C_4－アルカノイルとしてアセチルが有利である。

【００１４】

Ａｒは有利に置換されていてもよいフェニル、ピリジル、特に２－ピリジルまたは４－ピリジル、ピリミジニル、特に２－ピリミジニル、または５－ピリミジニル、ナフチル、またはキノリニルを表す。フェニル、ピリジルおよびピリミジニルがより有利である。

【００１５】

Ａｒが置換されていてもよいフェニルを表す場合は、ハロゲン、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロおよびC_1～C_4－アルキルスルホニルが有利な置換基である。より有利にはハロゲン、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびトリフルオロメチルである。置換されていないフェニルが１つの有利な代案である。

【００１６】

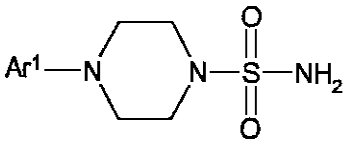
Ａｒが置換されていてもよいピリジル、ピリミジニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリルまたはイソインドリニルである場合は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシが有利な置換基である。

【００１７】
本発明により使用することができる、部分的に新規である特に有利な化合物は、４－フェニル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド（＝Ｎ－スルファモイル－Ｎ′－フェニルピペラジン）、４－（２－クロロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（２－メトキシフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－ピリジン－４－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－ピリミジン－２－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドおよび４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドからなる群から選択される。

【００１８】
式Ｉの化合物の生理的に認容される酸付加塩は無機酸、例えば硫酸、燐酸またはハロゲン水素酸、有利に塩酸または有機酸、例えば低級脂肪族モノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸、例えばマレイン酸、フマル酸、酪酸、酒石酸、クエン酸、またはスルホン酸、例えば低級アルカンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、またはトリフルオロメタンスルホン酸、またはベンゼン環でハロゲンまたは低級アルキルにより置換されていてもよいベンゼンスルホン酸、例えばｐ－トルエンスルホン酸とのその一般的な塩である。式Ｉの化合物の塩酸塩が有利である。

【００１９】
他の構成において、本発明は、一般式Ｉａ：

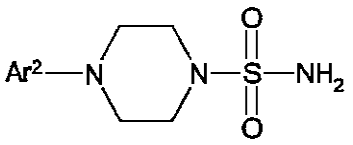
【化２】



Ia

（式中、
Ar^1は、１，２または３個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_0～C_4－アルコキシフェニル、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－アルキルオキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
フェニルまたはベンジルにより置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびトリフルオロメチルから選択されていてもよいか、または
ナフチル、ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－アルキルオキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい）の化合物および哺乳動物および人間のための薬剤として使用するためのその生理的に認容される酸付加塩および／または薬理的に有効な量の式Ｉａの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩および一般的な製薬として認容される助剤および／または担体を含有する製薬組成物に関する。

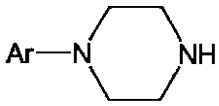
【００２０】
他の構成において、本発明は、一般式Ｉｂ：
【化３】



Ib

（式中、
Ar^2は、フルオロ、３－クロロ、４－クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、C_1～C_4－アルキル、C_2～C_4－アルコキシ、C_0～C_4－アルコキシフェニル、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－オキシカルボニル、ヒドロキシカルバモイル、カルボキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_2－アルキレンにより架橋した隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子およびC_1～C_4－アルキルスルホニルにより１箇所置換されたフェニルであるか、または
２または３個の置換基により置換されたフェニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、カルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、C_1～C_4－アルキルチオ、C_2～C_4－アルカノイル、C_1～C_4－オキシカルボニル、C_1～C_4－アルキルスルホニルおよびC_1～C_2－アルキレンにより架橋された隣接する炭素原子に結合された２個の酸素原子からなる群から選択されていてもよいか、または
フェニルまたはベンジルにより１箇所置換されたフェニルであり、これらのそれぞれはフェニル環で１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、C_1～C_4－アルキルおよびC_1～C_4－アルコキシから選択されてもよいか、または
ナフチル、ピリジル、２－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニルであり、それぞれ１または２個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－オキシカルボニルからなる群から選択されていてもよいか、または
１または２個の置換基により置換された１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルであり、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、ヒドロキシカルバモイル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ピロリジニル、C_1～C_4－アルキル、C_1～C_4－アルコキシおよびC_1～C_4－オキシカルボニルからなる群から選択されていてもよい）の新規Ｎ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンおよびその生理的に認容される酸付加塩に関する。
【００２１】
本発明により一般式Ｉの範囲で生じる一部のＮ－スルファモイル－Ｎ′－アリールピペラジンは、例えばドイツ特許（ＤＥ－ＯＳ）第１９６４４４１号（米国特許第３７０９６７７号）、ＷＯ９４／０７８６７号および／またはＷＯ９５／０９１５１号からすでに知られており、これらの明細書に記載された方法によりまたは類似の方法により製造できる。
【００２２】
一般に式Ｉの化合物（式ＩａおよびＩｂの化合物を含めて）は、公知方法で、
ａ）一般式ＩＩ：

【化４】

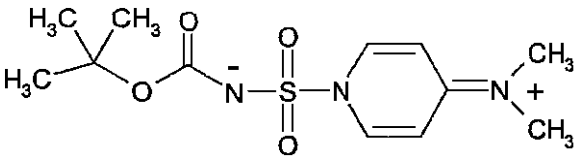


II

（式中、Ａｒは前記の意味を表す）のアリールピペラジン化合物をスルファミドと反応させるか、または

ｂ）式ＩＩのアリールピペラジンを、式ＩＩＩ：

【化５】

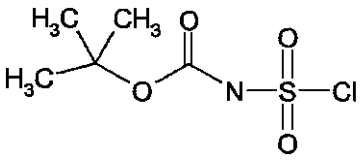


III

のｔ－ブチルオキシカルボニル（＝ｂｏｃ）基で保護された４－ジメチルアミノピリジン（＝ＤＭＡＰ）試薬と反応させ、引き続き得られた中間生成物から酸性条件下でｂｏｃ基を分離するか、または

ｃ）式ＩＩのアリールピペラジンを、式ＩＶ：

【化６】



IV

の有利にｂｏｃ基で保護されたスルファモイルクロリドと反応させ、引き続き得られた中間生成物から酸性条件下でｂｏｃ基を分離し、

所望の場合は得られた式Ｉの遊離塩基をその生理的に認容される塩に変換するかまたは式Ｉの化合物の塩を式Ｉの遊離塩基に変換することにより製造することができる。

【００２３】

変法ａ）において、反応を反応条件下で不活性の有機溶剤中で、特に非プロトン性溶剤、例えばトルエンまたはキシレン中でまたはこれらの溶剤の混合物中で実施することができる。適当な反応温度は室温と溶剤または溶剤混合物の沸点の間であり、有利に６０～１００℃である。

【００２４】

変法ｂ）において、反応を反応条件下で不活性の有機溶剤中で、特に二極性非プロトン性溶剤、例えばクロロホルム、ジクロロメタンまたはジオキサン中でまたはこれらの溶剤の混合物中で実施することができる。適当な反応温度は１０～５０℃、有利に室温である。引き続きｂｏｃ保護基を公知方法で、酸性媒体中で、例えば塩酸のエタノール溶液中で分離することができる。

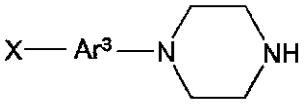
【００２５】

変法ｃ）において、反応を反応条件下で不活性の有機溶剤中で、特に二極性非プロトン性溶剤、例えばクロロホルム、ジクロロメタン中でまたはこれらの溶剤の混合物中で実施することができる。適当な反応温度は１０～５０℃、有利に室温である。引き続きｂｏｃ保護基を公知方法で、酸性媒体中で、例えば塩酸のエタノール溶液中で分離することができる。ｂｏｃ保護されたスルファモイルクロリドを使用することが有利である。しかし当業者に知られた適当な反応条件下で、塩基の存在で保護されないスルファモイルクロリドを使用することもできる。

【００２６】

式ＩＩの化合物は一般に知られた化合物であるかまたはこれらの化合物は公知方法により公知の出発物質から当業者により決まったやり方で製造することができる。例えばＡｒが置換されていてもよいビアリールである式ＩＩの化合物は、一般式Ｖ：

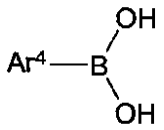
【化７】



Ｖ

（式中、Ar^3は単環または双環のC_6～C_{10}－アリールを表し、その環炭素原子が窒素、酸素および／または硫黄により１～３箇所置換されていてもよくおよび／またはそのC_6～C_{10}－アリール環が３～５個の二重結合を有してもよく、Ｘはハロゲン、有利に臭素のような分離可能な脱離基である）の化合物を、式ＶＩ：

【化８】



ＶＩ

（式中、Ar^4はチエニル、ナフチル、ピリジル、フェニル、またはベンジルを表し、前記フェニルまたはベンジルのそれぞれはフェニル環で１、２または３個の置換基により置換されていてもよく、前記置換基は同じかまたは異なっていてもよく、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、C_1～C_6－アルキル、C_1～C_4－アルコキシ、またはC_1～C_4－アルキルスルホニルから選択されていてもよい）の化合物とパラジウム触媒の存在で反応させることにより製造することができる。

【００２７】

反応はスズキカップリング反応として知られた方法で、反応条件下で不活性の有機溶剤中で、特に二極性プロトン性溶剤、例えばメタノールまたはエタノールのような低級アルカノール、またはエチレングリコールジメチルエーテルのような低級二価アルカノールのエーテル中で、またはこれらの溶剤の混合物中でまたはこれらの溶剤と水の混合物中で実施することができる。適当な反応温度は１００～２００℃、有利に１２０～１８０℃である。反応は有利にマイクロ波反応器を使用することにより実施することができる。一般に反応をアルカリ金属炭酸塩、有利に炭酸カリウムのような塩基の存在で実施する。適当なパラジウム触媒は酢酸パラジウム（ＩＩ）のようなパラジウム（ＩＩ）の塩である。

【００２８】

式ＩＩＩおよびＩＶの化合物は一般に知られた化合物でありおよび／または公知方法により、公知の出発物質から当業者により決まったやり方で製造することができる。式ＶおよびＶＩの化合物は一般に知られた化合物でありおよび／または公知方法により、公知の出発物質から当業者により決まったやり方で製造することができる。

【００２９】

他の構成において、本発明は、治療に有効な量の式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩をこれが必要な対象に投与することからなる哺乳動物および人間の肥満、メタボリック症候群および／またはＸ症候群および／または心臓血管の病気を治療または予防する方法に関する。

【００３０】

本発明により肥満は有利な選択案として含まれる体重の増加を生じるすべての体脂肪の増加を含むと理解され、医学的定義の肥満に限定されない。従って本発明は美容による体重の損失のような非医学的体重の損失にも関し、一般に身体の外観の改良を含む。更に肥満の用語は薬物誘発性肥満および／または若年性肥満も含むと理解される。

【００３１】

本発明による化合物を使用してそれぞれ処理できる肥満の付随する病気またはその二次

的病気は特にメタボリック症候群および／またはＸ症候群および心臓血管の病気を含む。

【００３２】

本明細書で使用されるメタボリック症候群の用語は中心的な肥満のほかに主に高血圧症、特に動脈高血圧症、インシュリン抵抗性、特に糖尿病タイプＩＩ、グルコース不耐症、異常リポタンパク血症、特に低下したＨＤＬコレステロールで発生する高リポタンパク血症に伴われる高トリグリセリド血症、および痛風を生じることがある過剰尿酸血症を含む複雑な臨床的特徴を含むと理解される。アメリカ心臓学会からの情報により、メタボリック症候群はインシュリン抵抗性と密接に結びついている。一部の人々は遺伝子的にインシュリン抵抗性になりやすい。過剰体脂肪および身体の不活動のような獲得した要因がインシュリン抵抗性を誘発し、これらの人々にメタボリック症候群を誘発することがある。インシュリン抵抗性を有する多くの人々は中心的肥満である。インシュリン抵抗性とメタボリック危険因子との分子レベルの生物的メカニズムは完全に理解されてなく、複雑であると思われる。メタボリック症候群を生じる危険のある一群の人々はインシュリンの作用に欠陥があり、血液中に適当なレベルのグルコースを維持できない糖尿病の人々である。他の群は主に糖尿病でなく、インシュリン抵抗性でないが、多くの量のインシュリンを分泌することにより補償される高血圧の人々である。この症状は高インシュリン血症として知られている。第３の群は心臓発作生存者であり、高血圧と異なり異常なグルコース濃度を有しない高インシュリン血症である人々である。メタボリック症候群は米国のような高度に発達した国々でますます一般的になり、米国では成人の約２０～２５％がこの病気であることが推定される。メタボリック症候群を診断する十分に許容される基準は存在しない。

【００３３】

国際コレステロール教育プログラム（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ Ｐｒｏｇｒａｍ）、成人の高い血液コレステロールの検出、評価および治療に関するエキスパートパネル（Ｅｘｐｅｒｔ Ｐａｎｅｌ ｏｎ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ、Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｉｇｈ Ｂｌｏｏｄ Ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ ｉｎ Ａｄｕｌｔ）（Ａｄｕｌｔ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ Ｐａｎｅｌ ＩＩＩ）により提案された基準は最も知られ、広く使用されている。ＡＴＰＩＩＩの基準によりメタボリック症候群はこれらの要素の３個以上の存在により確認される。

・ウエストの長さにより測定される中心的肥満（男性４０インチより大きい、女性３５インチより大きい）
・絶食時の血中トリグリセリド、１５０ｍｇ／ｄＬより高いかまたは等しい
・血中ＨＤＬコレステロール（男性４０ｍｇ／ｄＬ未満、女性５０ｍｇ／ｄＬ未満）
・血圧、１３０／８５ｍｍＨｇより高いかまたは等しい、
・絶食時グルコース、１１０ｍｇ／ｄＬより高いかまたは等しい。

【００３４】

Ｘ症候群はメタボリック症候群の用語に密接に関係し、一般に同じ病気または症状を呼ぶものと思われている。しかしアメリカ心臓学会からの情報によりＸ症候群は更に、虚血性心臓病を示唆する胸の痛みおよび心電図の変化があるが、血管造影法で冠状動脈の病気を発見できない心臓の病気に関する。Ｘ心臓病症候群の患者も時折脂質の異常を有する。

【００３５】

肥満と結びついた心臓血管の病気の用語は一般に心不全を引き起こすことがある冠状動脈の心臓病、例えば増加した発作の危険に伴われる脳血管の病気および末梢閉鎖性動脈疾患を意味すると理解される。

【００３６】

一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩は、その固有の特性により、肥満に関係しない糖尿病の症状または病気の治療に有効であることが期待されている。これらの糖尿病の症状または病気は例えば糖尿病タイプＩＩ、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性微小血管症、糖尿病性巨大血管症を含む。

【００３７】
他の肥満の付随するおよび／または二次的な病気は胆石の形成のような胆嚢の病気、睡眠時無呼吸症候群、骨関節症のような整形外科の障害および社会心理学の病気であってもよい。
【００３８】
式Ｉの化合物は更に哺乳動物および人間でのてんかんの予防または治療のための抗けいれん剤として有用であると思われる。
【００３９】
本発明による式Ｉの化合物は哺乳類の炭酸脱水酵素、特にサブタイプＩＩおよび／またはＶの人間の炭酸脱水酵素アイソザイム（＝ｈＣＡＩＩおよび／またはｈＣＡＶ）の阻害剤である。
【００４０】
薬理的試験法
薬理的試験法で引用される例の番号は以下に記載される製造例に関する。
【００４１】
１．ヒト炭酸脱水酵素アイソザイムＩＩ（ｈＣＡＩＩ）の生体外阻害
９６ウェルマイクロプレート中の式Ｉの試験化合物を自動ピペッター（ＣｙＢｉＷｅｌｌ（登録商標））を使用してアクアビデストで希釈した。異なる希釈プレートからアリコート２０μｌをピペットステーション（ＴｅｃａｎＧｅｎｅｓｉｓ（登録商標））を使用して黒い９６ウェルアッセイプレートに移した。第２工程で燐酸カリウム緩衝液１４８μｌ（２０ミリモル、ｐＨ７．４）を添加し、第３工程として、酵素溶液２０μｌ（エリスロサイトからのヒト炭酸脱水酵素アイソエンザイムＩＩ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）１μモル、燐酸カリウム緩衝液に溶解した）を室温で６０分間インキュベートし、プレインキュベーション時間の終了時に蛍光信号（ＴｅｃａｎＵｌｔｒａ（登録商標）ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ　ｒｅａｄｅｒ、励起波長２８０ｎｍ、発光波長４６５ｎｍ）を読み取った（ＦＬＵ－１）。プレインキュベーション後に水性ダンシルアミド溶液２０μｌ（ダンシルアミド（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）１ミリモル、塩酸に溶解した）を添加し、３７℃で６０分の時間にわたり１０分ごとに蛍光信号を読み取った。計算のために６０分の時間の蛍光データ（ＦＬＵ－２）を使用した。アッセイ混合物の全体積は２０８μｌであった。炭酸脱水酵素ＩＩの最終濃度は10^{-7}Ｍ／Ｌであり、ダンシルアミドの濃度は2.25×10^{-6}Ｍ／Ｌであり、化合物の濃度は10^{-8}Ｍ／Ｌから10^{-5}Ｍ／Ｌまでであった。化合物溶剤としてのＤＭＳＯの最終濃度は０．１ミリモルであった。それぞれのマイクロプレートは化合物および酵素を有しないブランクおよび化合物およびエトキシゾルアミドを有しない対照群を有した（最終濃度5×10^{-8}Ｍ／Ｌ）。すべてのデータは１つの測定値を示す。データは以下の式による計算後に阻害％として表現した。
【００４２】
【数１】

$$\text{阻害 \%} = 100((1-(FLU\text{-}2_{cpd}-FLU\text{-}2_{blank}-FLU\text{-}1_{cpd}+FLU\text{-}1_{blank})/(FLU\text{-}2_{control}-FLU\text{-}2_{blank}-FLU\text{-}1_{control}-FLU\text{-}1_{blank}))$$

【００４３】
それぞれの化合物の阻害％データおよび相当する最終濃度はプリズム４ソフトウェアーを使用することによりIC_{50}の計算に使用した。濃度作用特性を非線形回帰のためのプリズムアルゴリズム（曲線フィット）；変動するスロープおよび頭部１００および底部０の抑制を有するＳ字形の用量の応答を適用することにより計算した。
【００４４】
この試験モデルで以下の表１に記載される式Ｉの試験物質は以下に示されるIC_{50}値を示した。
【００４５】

表１：生体外での試験物質のｈＣＡＩＩ阻害作用
【表１】

例 No.	IC_{50} [μM]
2	5.1
3	7.8
4	3.7
7	1.8
8	1.7
9	7.3
10	4.0
11	0.5
12	1.2
13	0.9
14	0.2
15	0.4
16	0.3
17	1.9
18	1.6
19	0.08
20	0.3
21	0.2

【００４６】
２．ラットでの生体内経口グルコース耐性試験
約２５０～５００ｇの体重を有する個々に収容したオス肥満ツッカーラット（群当たりｎ＝１０）で研究を行った。ラットを標準的な１２／１２時間の明／暗サイクル（光、７：００）に保持し、試験中を除いて任意に食物（実験用食事）および水を与えたが、試験中はグルコース投与の前に夜通し断食した。
【００４７】
一般式Ｉの試験物質を、２％ポリエチレングリコール（＝ＰＥＧ）、１％カルボキシメチルセルロース中で懸濁させ、１００ｍｇ／ｋｇ／日の用量で、チューブで経口投与し、１／３の用量（１ｍｌ／ｋｇ、３３ｍｇ／ｍｌ）を８：３０～９：３０に投与し、残りの２／３の用量（２ｍｌ／ｋｇ、３３ｍｇ／ｍｌ）を１６：００～１７；００に投与し、最後の１／３の用量を次の朝与えた。対照動物は賦形剤のみを摂取した。試験の日に試験物質／賦形剤の最終投与の４５分後に血液サンプル（０分）を採取し（しっぽの血管）、その後直ちにラットにグルコースを経口投与した（１.２５ｇ／ｋｇ、１１８ｍｇ／ｍｌ）。他の血液サンプルをグルコース投与の３０分後、６０分後、９０分後、１２０分後に採取した。それぞれのサンプルの第２の少量の血液をグルコース試験ストリップに配置し、その前にこの血液を血液グルコース濃度を測定するグルコースメーターに配置した（Ｌｉｆｅ Ｓｃａｎ Ｏｎｅ Ｔｏｕｃｈ Ｕｌｔｒａ Ｂｌｏｏｄ（登録商標）Ｇｌｕｃｏｓｅ Ｍｅｔｅｒ ａｎｄ Ｌｉｆｅ Ｓｃａｎ Ｏｎｅ Ｔｏｕｃｈ Ｕｌｔｒａ（登録商標） Ｔｅｓｔ Ｓｔｒｉｐｓ；Ｌｉｆｅ Ｓｃａｎ Ｉｎｃ；Ｍｕｌｐｉｔａｓ，ＣＡ９５０３５）。それぞれの試料の残りの血液を回転させ、インシュリンの分析の前に－８０℃で血漿を凍結した（１－２－３ＲａｔＩｎｓｕｌｉｎＥＬＩＳＡｋｉｔ、ＡｌｐｃｏＤｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）。
【００４８】
得られた値をプロットし、試験化合物および賦形剤に関する（グルコースおよびインシ

ュリンに関する）ＡＵＣを決定し、その後％調節ＡＵＣ、％調節最大値および％調節ベースラインを評価し、グルコース耐性に関する試験化合物の影響を決定した。

【００４９】

前記試験モデルにおいて試験物質は以下の結果を示した（調節の％として示される）。

【００５０】

表２：グルコースおよびインシュリン濃度への試験物質の影響

【表２】

例 No.	グルコース			インシュリン		
	AUC	最大効果	ベースライン	AUC	最大効果	ベースライン
2	84	78	82	95	95	85
6	89	84	91	104	123	109
14	102	94	88	107	92	97

【００５１】

３．マウスでの生体内食物摂取試験

個々に収容されたオスＣ５７Ｂｌ／６マウス（群当たりｎ＝８）で試験を行った。マウスを逆転１２／１２時間の明／暗サイクル（光、２２：００）に保持した。マウスに食物（高カロリーダイエット）および水を任意に与えた。食物の摂取および水の消費を毎日測定した。一般式Ｉの試験化合物を、水中のｌ％メチルセルロースおよび２％（ｖ／ｖ）Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ１８８（ＬｕｔｒｏｌＦ６８（登録商標））中で懸濁させ、１００ｍｇ／ｋｇ／日の用量で経口投与した。７：００～９：００に半分の用量を投与し、残りの半分の用量を１５：００～１５：３０に投与した。

【００５２】

前記の試験モデルにおいて、試験物質は以下の表３に示される対照群と比較した場合の食物摂取の％への動物の２４時間の食物摂取の減少を生じた。

【００５３】

表３：食物摂取に関する試験物質の影響

【表３】

例 No.	食物摂取 [対照群 %]
2	68
7	78
12	53
15	79
21	76

【００５４】

４．生体内での食物および水の摂取および体重増加の慢性的影響

メスウィスタールラット（体重範囲２５０～３００ｇ、ＣｈａｒｌｅｓＲｉｖｅｒ、Ｍａｒｇａｔｅ、Ｋｅｎｔ）を、２つ一組で、温度２１±４℃および湿度５５±２０％で、堅い床およびおがくずの敷物を有するポリプロピレンケージに収容した。動物を逆転相明／暗サイクル（１０：００～１８：００で８時間にわたり光を消した）に維持し、この時間の間部屋を赤い光線で照らした。動物は粉末の高脂肪ダイエット（ＶＲＦ１、ラード２０％プラス）、粉砕チョコレート、粉砕ピーナッツおよび水道水にいつでも自由に接近できた。３つの異なるダイエットがアルミニウムの蓋を有する別々のガラス供給瓶（Ｓｏｌｍｅｄｉａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｓｕｐｐｌｉｅｒｓ、Ｒｏｍｆｏｒｄ、Ｅｓｓｅｘ

）に収容されていた。それぞれの蓋は食物に接近するために切り抜かれた３～４ｃｍの穴を有した。動物を２つ一組で１２週間収容した。ベースラインの読み取り開始前の少なくとも２週間、動物を個々にワイヤ格子の床を有するポリプロピレンケージに収容し、それぞれのラットの食物摂取の記録を可能にした。食物のこぼれを検出するために、ケージパッドを有するポリプロピレントレーをそれぞれのケージの下に配置した。

【００５５】

検査の開始時に、動物の体重を計量し（約０．１ｇまで、電子式トップパンはかりを使用して）、６個の体重を調節した処理群に配分し、この群はそれぞれ１０個の動物を有した。７日のベースライン運転時間に、すべての動物に賦形剤（１％チロースＭＨ５０、ｐｏｌｏｘａｍｅｒ１８８、０．１％）を１日１回経口投与し、これに続いて、以下の表４に記載されるように２８日間ラットに賦形剤または一般式Ｉの試験化合物を与えた。

【００５６】

表４：一般式Ｉ、例２の化合物でのラットの処理

【表４】

	処理 1 (0 h)	処理 2 (4 h)	n
A	賦形剤 po	賦形剤 po	10
B	例 2, 30 mg/kg po	例 2, 30 mg/kg po	10
C	例 2, 50 mg/kg po	例 2, 50 mg/kg po	10

【００５７】

例２の試験物質を１％チロースＭＨ５０、０．１％ｐｏｌｏｘａｍｅｒ１８８中で懸濁させ、チューブで経口投与した（２ｍｌ／ｋｇ）。すべての投与が８時間の暗い時間（光を消す直前および直後の時間にわたる）の開始時に行われた。二回目の処理は一回目の処理の４時間後に行った。毎日、賦形剤および試験物質の投与時にラット、供給瓶および水の瓶を計量した（約０．１ｇまで）。それぞれの読み取り時にそれぞれのケージの下のトレーのこぼれた食物を検査し、食物を計量の前に適当な瓶に返送した。しかし供給瓶からの食物のこぼれは無視できた。体重の変化および異なる種類の食物のエネルギーレベルはラット体重１ｋｇ当たりのｋＪで表現された食物摂取結果で表現することにより説明される。

【００５８】

動物を検査の終了時に、２９日に殺し（体液の損失を最小にするためにCO_2により）、血液試料（５ｍｌ全血液／動物）を心臓穿刺により集めた。遠心分離により血漿を分離し、分析まで－７５℃で保存した。血液収集に続いて死体を計量し、凍結し、身体組成分析のために－７５℃で保存した。死体の体脂肪、タンパク質、水分および灰分を、標準的化学分析技術を使用して決定した。脂肪、水分および灰分が測定され、他の成分（主に炭水化物）は全身体組成の２％未満を形成する。

【００５９】

死体を液体窒素の温度で個々に粉砕し、混合し、２つの代表的サンプルを取り出した。サンプルを一定の重さに凍結乾燥することにより死体の水分を決定した。凍結乾燥したサンプルで、ＦｏｓｓＳｏｘｔｅｃ（登録商標）ＨＴ２装置（ＦｏｓｓＵＫＬｔｄ.Ｗｈｅｌｄｒａｋｅ、ＵＫ）を使用して、変性ソックスレー抽出プロトコール（石油エーテル、４０～６０℃）を使用して、製造者に推奨されたプロトコールにより、死体の脂肪を決定した。死体のタンパク質をマイクロケルダール（Ｋｊｅｌｄａｈｌ）法を使用して、凍結乾燥した試料で、Ｆｏｓｓ２０１２（登録商標）蒸解ブロックおよびＦｏｓｓ２２００（登録商標）蒸留装置（ＦｏｓｓＵＫ　Ｌｔｄ）を使用して決定した。マッフル灰化炉を使用して高温で凍結乾燥したサンプルを燃焼することにより残留死体灰分を決定した。化学

分析パラメーターの繰り返しの測定は必要により（例えば２つの試料が１％より大きく相違する場合）行った。

【００６０】

表５：死体の水分、脂肪、タンパク質および灰分への例２の試験化合物の影響：ラット当たりの平均質量

【表５】

群	水分 (g)	脂肪 (g)	タンパク (g)	灰分 (g)	死体 (g)
賦形剤	210.9 ± 2.7	144.5 ± 11.6	67.5 ± 1.2	12.52 ± 0.45	438.4 ± 12.1
例 2 (30 mg/kg)	205.8 ± 3.1	87.9 ± 3.8**	64.8 ± 1.2	12.13 ± 0.48	375.4 ± 4.8 **
例 2 (50 mg/kg)	202.2 ± 3.6	83.6 ± 6.9**	62.8 ± 1.3	11.38 ± 0.29*	365.6 ± 3.8**

【００６１】

結果を処理群の平均（すべてｎ＝９～１０、ベースラインで群の体重の相違を調節した）および平均の標準的誤差（＝ＳＥＭ、統計的モデルの残りから計算した）として表現する。統計的比較はＡＮＣＯＶＡ（同時確率変数としてベースライン体重）およびウィリアムズテストにより行った。

【００６２】

著しい相違は＊＊ｐ＜０．００１、＊◦ｐ＜０．０１、＊ｐ＜０．０５ｖｓ賦形剤により示される。

【００６３】

表６：死体の水分、脂肪、タンパク質、および灰分への例２の試験化合物の影響：平均％最終体重

【表６】

群	水分 (%)	脂肪 (%)	タンパク (%)	灰分 (%)	合計 (%)
賦形剤	48.8 ± 1.0	31.9 ± 1.4	15.7 ± 0.4	2.91 ± 0.12	99.3
例 2 (30 mg/kg)	55.2 ± 0.8**	22.8 ± 1.0**	17.4 ± 0.3*°	3.24 ± 0.12	98.6
例 2 (50 mg/kg)	55.7 ± 1.2**	22.3 ± 1.8**	17.3 ± 0.4*°	3.14 ± 0.1	98.4

結果および統計値は上記に表現されている。

【００６４】

表７：食物の過度に肥満のメスウィスタールラットでの血漿パラメーターへの例２の試験化合物の影響

【表７】

群	グルコース (mM)	インスリン (ng/ml)	レプチン (ng/ml)
賦形剤	8.2 ± 0.7	2.33 ± 0.53	144.6 ± 22.7
例 2 (30 mg/kg)	8.6 ± 0.5	1.53 ± 0.33	68.8 ± 9.4**
例 2 (50 mg/kg)	7.9 ± 0.5	1.40 ± 0.41	58.8 ± 11.6**

結果および統計値は上記に表現されている。

【００６５】

本発明は更に薬理的に有効な量の一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される酸付加塩を含有し、および有利に更に一般的な製薬的に認容される助剤および／または担体を含有する製薬組成物または薬剤に関する。

【００６６】
適当な製薬的に認容される助剤および／または担体は当業者に周知であり、製薬的グレードの澱粉、マンニトール、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース（または他の糖）、炭酸マグネシウム、ゼラチン、油、アルコール、洗剤、乳化剤または水（有利に滅菌された水）を含む。前記組成物は組成物の混合した製剤であってもよく、または同時使用、別々の使用または逐次的使用（投与を含む）のための組み合わせた製剤であってもよい。前記適用に使用するための本発明による化合物またはその生理的に認容される酸付加塩は一般的な任意の方法により、例えば経口投与（注入を含む）により、非経口投与により、粘膜（例えばほお、舌下、鼻）の投与により、直腸または経皮投与により投与することができ、それにより組成物を適合することができる。経口投与のために、化合物を液体または固体として、例えば溶液、シロップ、懸濁液またはエマルジョン、錠剤、カプセルおよび薬用ドロップとして製剤にすることができる。液体組成物は一般に適当な水性または非水性液体担体、例えば水、エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコールまたは油中の化合物または生理的に認容される塩の懸濁液または溶液からなる。

【００６７】
前記組成物は更に懸濁剤、保存剤、香味剤または着色剤を含有することができる。錠剤の形の組成物は、固体の組成物を製造するために、決められたやり方で使用される任意の適当な製薬的担体を使用して製造できる。これらの担体の例はステアリン酸マグネシウム、澱粉、ラクトース、スクロース、および微細結晶質セルロースを含む。カプセルの形の組成物は決められた封入法を使用して製造できる。例えば活性成分を有する粉末、顆粒またはペレットを、標準的担体を使用して製造し、引き続き硬いゼラチンカプセルに充填することができる。選択的に分散液または懸濁液を、適当な製薬的担体、例えば水性ガム、セルロース、珪酸塩または油を使用して製造し、引き続き分散液または懸濁液を軟らかいゼラチンカプセルに充填することができる。経口投与のための組成物は錠剤またはカプセルでの組成物の外側の被膜により、食物の領域を通過する分解に対して活性成分を保護するように形成することができる。典型的な非経口組成物は無菌の水性または非水性担体または非経口的に認容される油、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはゴマ油中の化合物または生理的に認容される酸付加塩の溶液または懸濁液からなる。選択的に溶液を凍結乾燥し、引き続き投与の直前に適当な溶剤を用いて再形成することができる。鼻の投与または経口投与のための組成物は有利にエーロゾル、ドロップ、ジェルおよび粉末として製剤にすることができる。

【００６８】
エーロゾル組成物は典型的に生理的に認容される水性または非水性溶剤中の活性物質の溶液または微細な懸濁液からなり、一般的に密閉された容器中で無菌の形で１回または複数回の投与量で存在し、前記容器は粉砕装置と一緒に使用するためにカートリッジまたは充填装置の形を取ることができる。選択的に密閉された容器は１つの分散装置、例えば１回の用量の鼻用吸入器または容器の内容物が排出された場合に排出する目的の配量弁が備えられたエーロゾルディスペンサーであってもよい。投与形がエーロゾルディスペンサーからなる場合は、製薬的に認容される噴射剤を含有する。エーロゾル投与形はポンプ噴霧器の形を取ることもできる。ほおまたは舌下の投与に適した組成物は錠剤、薬用ドロップおよびトローチを含み、この場合に活性成分が糖およびアカシア、トラガントガム、またはゼラチンおよびグリセリンのような担体と一緒に製剤にされる。直腸または膣用投与のための組成物は有利に座薬（ココアバターのような通常の座薬ベースを有する）、ペッサリー、膣用タブ、フォームまたは浣腸液の形で存在する。経皮投与に適した組成物は軟膏、ジェル、パッチ、および粉末の注射を含む注射を含む。有利に組成物は錠剤、カプセル、またはアンプルのような１つの投与形で存在する。本発明による製薬組成物は肥満、肥満の付随するおよび／または二次的な病気、他の医学的体重の損失および非医学的な関係する体重の損失および／または糖尿病の症状または病気の予防および／または治療に有用である。

【００６９】
本発明の化合物およびその生理的に認容される酸付加塩は一般に製薬組成物として投与され、前記組成物はここに開示されている化合物の存在により本発明の重要な、新しい実施態様である。本発明の実施態様において、本発明の製薬組成物の１種以上の成分が充填された１個以上の容器を有する製薬的パックまたはキットが用意される。これらの容器と関係して、製薬組成物の製造、使用または販売を規定する政府機関により規定された形の使用の指示または通知のような種々の文書が存在することができ、前記通知は人間または獣医の投与のための製造、使用または販売に関する前記機関による承認を表す。
【００７０】
本発明のもう１つの構成はすでに記載された製薬組成物の製造方法を提供する。前記製造は当業者に知られた標準的技術により実施することができ、本発明による化合物と製薬的に認容される助剤および／または担体を組み合わせることを含む。前記組成物は錠剤、液体、カプセル、粉末を含む任意の形で、または食品生成物、例えば機能性食品の形で存在することができる。後者の場合は食品生成物自体が製薬的に認容される担体として作用する。
【００７１】
前記化合物または組成物は有利にこれが必要な患者に、病気、異常または障害の症状を予防および／または治療するために十分な量で投与する。本発明のすべての構成、特に医学的構成において、化合物または組成物の投与は世話をする医師により最終的に決定され、化合物が使用される要因、動物の種類、年齢、体重、症状の激しさ、投与法、不利な反応および／または他の禁忌症のような要因を考慮する投与形式を有する。患者の進歩および回復を完全に監視する標準的な構成の臨床的試験により特定の投与範囲を決定することができる。これらの試験は人間での出発用量と同様に動物での低い％の許容される最大用量を使用する段階的に増減する用量構成を使用することができる。本発明の生理的に認容される化合物は一般に、遊離塩基として計算して一般式Ｉの化合物またはその生理的に認容される塩を、例えば１～２０００ｍｇ、有利に３０～１０００ｍｇ、例えば１０～２５０ｍｇの経口投与または０．１～１００ｍｇ、有利に０．１～５０ｍｇ、例えば１～２５ｍｇの静脈内、皮下または筋肉内投与の毎日の投与形式（成人の患者のために）で投与し、化合物を１日当たり１～４回投与する。本発明により使用される化合物は子供または年少者ことができるが、これらの場合の個々の投与形式は医者により特に完全に調節することが必要であり、一般に成人に投与するより低い用量を有する。
【００７２】
前記化合物は適当に、連続的治療の期間、例えば少なくとも１週間、しかし一般には数週間から数ヶ月の長い期間、投与する。本発明は更に所定の体重を維持するためのまたは美容による体重損失のための（治療によらない）美容の方法を提供し、前記方法は本発明の他の構成による化合物を、有利に製薬的に認容される担体または希釈剤と組み合わせて投与することからなる。
【００７３】
前記化合物または組成物は有利にこれが必要な対象にまたはその必要な物に、所定の体重を維持するためにまたは美容による体重損失に十分な量で投与する。
【００７４】
更に他の構成において、一般式Ｉの化合物およびその生理的に認容される酸付加塩は有利に（製薬的組合せ組成物として）抗糖尿病薬、抗肥満薬、または食欲調節剤、心臓血管活性剤、特に抗高血圧薬、利尿剤、脂質濃度を変動する活性剤、特に脂質低下剤から選択される１個以上の活性物質および糖尿病により生じたまたは糖尿病と関係した症状を治療および／または予防するための活性成分と組み合わせて投与することができる。
【００７５】
適当な抗糖尿病薬は例えばインシュリン、アミリン、ＧＬＰ－１およびＧＬＰ－２、例えばＷＯ９８／０８８７１号に記載されるもの、および経口活性低血糖活性成分を含有する。経口活性低血糖活性成分は有利にスルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンク

ラミド、グリメピリド、」グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリボムリド、またはグリクラジド、ビグアミド、例えばメトホルミン、メグリチニド、例えばレパグリニド、β３－アドレナリン作用性アゴニスト、オキサジアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、例えばα－グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトールまたはアカルボース、グルカゴンレセプターアンタゴニスト、ＧＬＰ－１アゴニスト、カリウムチャンネルオープナー、例えばジアゾキシドまたはＷＯ９７／２６２６５号またはＷＯ９９／０３８６１号に記載されるもの、ＣＢ－１（カンナビノイド－１レセプター）アンタゴニスト／転化アゴニスト、インシュリン感作薬、例えばチアゾリジンジオン、例えばトリグリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、またはＷＯ９７／４１０９７号に記載される化合物、特に５－［［４－［（３，４－ジヒドロ）－３－メチル－４－オキソ－２－キナゾリニルメトキシ］フェニル－１］メチル］－２，４－チアゾリジンジオン、インシュリンレセプターキナーゼの活性剤、糖新生および／または糖原貯蔵症の刺激に伴われる肝臓酵素の阻害剤、例えばグリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤およびグルコース吸収および排出の調節剤を含有する。

【００７６】

適当な抗肥満薬または食欲調節剤は１種以上の５－ＨＴ（セロトニン）輸送体阻害剤、ＮＥ（ノルエピネフリン）輸送体阻害剤、ＣＢ－１（カンナビノイド－１－レセプター）アンタゴニスト／転化アゴニスト、グレリンアンタゴニスト、Ｈ３（ヒスタミンＨ３）アンタゴニスト／転化アゴニスト、ＭＣＨ１Ｒ（メラニン濃縮ホルモン１Ｒ）アンタゴニスト、ＭＣＨ２Ｒ（メラミン濃縮ホルモン２Ｒ）アゴニスト／アンタゴニスト、ＮＰＹ１（ニューロペプチドＹＹ１）アンタゴニスト、ＮＰＹ２（ニューロペプチドＹＹ２）アゴニスト、ＮＰＹ５（ニューロペプチドＹＹ５）アンタゴニスト、レプチン、レプチン誘導体、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、ＢＲＳ３（ボンベシンレセプターサブタイプ３）アゴニスト、ＣＣＫ－Ａ（コレシストキニン－Ａ）アゴニスト、ＣＮＴＦ（繊毛神経親和性因子）、ＣＮＴＦ誘導体、ＧＨＳ（成長ホルモン分泌促進レセプター）アゴニスト、ＳＨＴ２ｃ（セロトニンレセプター２ｃ）アゴニスト、Ｍｃ３ｒ（メラノコルチン３レセプター）アゴニスト、Ｍｃ４ｒ（メラノコルチン４レセプター）アゴニスト、モノアミン再吸収阻害剤、セロトニン再吸収阻害剤、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド１）アゴニスト、トピラメート、ファイトファーム化合物５７、ＡＣＣ２（アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ－２）阻害剤、β３アドレナリン作用性アゴニスト、ＤＧＡＴ１（ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１）阻害剤、ＤＧＡＴ２（ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１）阻害剤、ＤＧＡＴ２（ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ２）阻害剤、ＦＡＳ（脂肪酸シンターゼ）阻害剤、ＰＤＥ（ホスホジエステラーゼ）阻害剤、チロイドホルモンＢアゴニスト、ＵＣＰ－１（非結合プロテイン１）、２または３活性剤、アシルエストロゲン、グルココルチコイドアンタゴニスト、１１ＨＳＤ－１（１１－βヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ１）阻害剤、ＳＣＤ－１（ステアロイル－ＣｏＡ脱飽和酵素－１）阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰ－ＩＶ）阻害剤、リパーゼ阻害剤、脂肪酸輸送体阻害剤、ジカルボキシレート輸送体阻害剤、グルコース輸送体阻害剤、燐酸塩輸送体阻害剤および製薬的に認容される塩およびそのエステルを含む。

【００７７】

適当な食欲調節剤（食欲抑制剤）はシブトラミンまたはシブトラミンのモノおよびジ－脱メチル化活性代謝物産物、フェンフルラミンまたはデキスフェンフルラミン、マジンドール、ジエチルプロピオン、またはフェンテルミン、レプチンまたは変性レプチン、デキスアンフェタミンおよびアンフェタミンを含む。

【００７８】

適当なリパーゼ阻害剤はオルリステート、パンクリシン、微生物から単離されたリパーゼ阻害剤、例えばリプスタチン（ストレプトミセス　トキシトリキニからの）、エベラクトンＢ（ストレプトミセス　アブラビエンシスからの）、これらの化合物の合成誘導体、アリザイムＡＴＬ－９６２のような２－オキシ－４Ｈ－３，１－ベンズオキサジン－４－

オン誘導体または構造的に関係する化合物、２－アミノ－４Ｈ－３，１－ベンズオキサジン－４－オン誘導体またはリパーゼ阻害活性を有する公知の植物の抽出物、例えばアルピニアオフィシナルム（Ａｌｐｉｎｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｒｕｍ）の抽出物または３－メチルエーテルガランギン（アルピニア　オフィシナルムからの）のような抽出物から単離された化合物を含む。

【００７９】

適当なＣＢ$_1$－カンナビノイドアンタゴニストはリモナバント、ＳＬＶ３１９、ＳＲ１４７７７８およびＣＰ－９４５５９８を含む。

【００８０】

適当な心臓血管活性剤はアンギオテンシンＩＩレセプターアンタゴニスト、例えばアビテサルタン、ベンジロサルタン、カンデサルタン、エリサルタン、エンバサルタン、エノルタソサルタン、エプロサルタン、フォンサルタン、フォラサルタン、グリシロサルタン、イルベサルタン、イソテオリン、ロサルタン、ミルファサルタン、オルメサルタン、オポミサルタン、プラトサルタン、リピサルタン、サプリサルタン、サララシン、サルメシン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、ゾラサルタン、ＫｉｓｓｅｉＫＲＨ－９４、ＬｕｓｏｆａｒｍａｃｏＬＲ－Ｂ／０５７、ＬｕｓｏｆａｒｍａｃｏＬＲ－Ｂ／０８１、ＬｕｓｏｆａｒｍａｃｏＬＲ－Ｂ／０８７、ＳｅａｒｌｅＳＣ－５２４５８、三共ＣＳ８６６、武田ＴＡＫ５３６、ＵｒｉａｃｈＵＲ－７２４７、Ａ－８１２８２、Ａ－８１９８８、ＢＩＢＲ－３６３、ＢＩＢＳ３９，ＢＩＢＳ２２２、ＢＭＳ１８０５６０、ＢＭＳ１８４６９８、ＣＧＰ－３８５６０Ａ、ＣＧＰ４８３６９、ＣＧＰ－４９８７０、ＣＧＰ６３１７０、Ｃｌ９９６、ＣＶ－１１１９４、ＤＡ－２０７９、ＤＥ－３４８９、ＤＭＰ－８１１、ＤｕＰ－１６７、ＤｕＰ－５３２、ＧＡ－００５６、Ｅ－４１７７、ＥＭＤ６６３９７、ＥＭＤ－７３４９５、ＥＸＰ－０６３、ＥＸＰ－９２９、ＥＸＰ－３１７４、ＥＸＰ－６１５５、ＥＸＰ－６８０３、ＥＸＰ－７７１１、ＥＸＰ－９２７０、ＦＫ－７３９、ＨＮ－６５０２１、ＨＲ－７２０、ＩＣＩ－Ｄ６８８８、ＩＣＩ－Ｄ７１５５、ＩＣＩ－Ｄ８７３１、ＫＲＩ－１１７７、ＫＴ３－６７１、ＫＷ－３４３３、Ｌ－１５８８０９、Ｌ－１５８９７８、Ｌ－１５９２８２，Ｌ－１５９６８９、Ｌ－１５９８７４、Ｌ－１６１１７７、Ｌ－１６２１５４、Ｌ－１６２２３４、Ｌ－１６２４４１、Ｌ－１６３００７、Ｌ－１６３０１７、ＬＹ－２３５６５６、ＬＹ－２８５４３４、ＬＹ－３０１８７５、ＬＹ－３０２２８９、ＬＹ－３１５９９５、ＭＥ－３２２１、ＰＤ－１２３１７７、ＰＤ－１２３１９、ＰＤ－１５０３０４、ＲＧ－１３６４７、ＲＷＪ－３８９７０、ＲＷＪ－４６４５８、Ｓ－８３０７、Ｓ－８３０８、ＳＬ－９１．０１０２，Ｕ－９６８４９、Ｕ－９７０１８、ＵＰ－２６９－６、ＵＰ－２７５－２２、ＷＡＹ－１２６２２７、ＷＫ－１４９２．２Ｋ、ＷＫ－１３６０、Ｘ－６８０３、ＸＨ－１４８、ＸＲ－５１０、ＹＭ－３５８、ＹＭ－３１４７２、ＺＤ－６８８８、ＺＤ－７１５５およびＺＤ－８７３１またはその生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステル、ダグルトリル、非選択的α－アドレノセプターアンタゴニスト、例えばドキサゾシン、プラゾシン、テトラゾシン、またはウラピジル、β－アドレノセプターアンタゴニスト、例えばアセブトロール、アルプレノロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、ブプラノロール、カラゾロール、カルテオロール、セリプロロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、ナドロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、チモロール、α－およびβ－アドレノセプターの混合アンタゴニスト、例えばカルベジロール、またはラベトロール、ガングリオンブロッカー、例えばレセルピンまたはグアネチジン、α２－アドレノセプターアゴニスト（中心的に作用するα２－アドレノセプターアゴニストを含む）、例えばクロニジン、グアンファシン、グアナベンズメチルドーパ、モキソニジン、レニン阻害剤、例えばアルスキレン、ＡＣＥ阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、スピラプリル、トランドラプリル、混合または選択的エンソセリンレセプターアンタゴニスト、例えばアトラセンタン、ボセンタン、クラゾセンタン

、ダルセンタン、シタクスセンタン、テゾセンタン、ＢＭＳ－１９３８８４、またはＪ－１０４１３２、直接的血管拡張薬、例えばジアゾキシド、ジヒドララジン、ヒドララジン、ミノキシジル、混合ＡＣＥ／ＮＥＰ阻害剤、例えばオマパトリラート、ＥＣＥ阻害剤、例えばＦＲ－９０１５３３、ＰＤ－０６９１８５、ＣＧＳ－２６３０３、ＣＧＳ－３４０４３、ＣＧＳ－３５０６６、ＣＧＳ－３００８４、ＣＧＳ－３５０６６、ＳＭ－１９７１２、Ｒｏ０６７７４４７、選択的ＮＥＰ阻害剤、バソプレシンアンタゴニスト、アルドステロンレセプターアンタゴニスト、例えばエプレレノン、またはスピロノラクトン、アンギオテンシンワクチン、ウロテンシンＩＩレセプターアンタゴニストを含む。

【００８１】

適当な利尿剤はチアジド利尿薬、例えばアルチアジド、ベメチジド、ベンドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンズチアジド、ブチアジド、クロロチアジド、シクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチルクロチアジド、パラフルチジド、ポリチアジド、テクロチアジド、トリクロロメチアジド、チアジド類似利尿薬、例えばクロラミノフェナミド、クロロタリドン、クロフェナミド、クロパミド、クロレキソロン、フェンキゾン、インダマミド、メフルシド、メトラゾン、キネタゾン、トリパミド、キシパミド、ループ利尿薬、例えばアゾセミド、ブメタニド、フロセミド、ピレタニド、トルセミド、カリウム節約利尿薬、例えばアミロリド、カリウムカンレノエート、スピロノラクトン、トリアムテレンまたは任意の生理的に認容される互変異性体、前記利尿薬の塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステルを含む。

【００８２】

脂質濃度を変動する適当な活性剤は脂質代謝を変動する化合物、例えば抗脂肪過剰活性成分および抗脂質活性成分、例えばＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤、例えばアトロバスタチン、ベリバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン、フルバスタチン、グレンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、またはその生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステル、コレステロール運搬／コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸再吸収阻害剤、またはミクロソームトリグリセリド運搬タンパク質阻害剤（ＭＴＰ）、食物摂取を減少する化合物、ＰＰＡＲ（＝ペルオキシソーム増殖体活性レセプター）、β細胞のＡＴＰ依存性カリウムチャンネルに作用するＲＸＲアゴニストおよび活性剤、フィブリル酸、例えばベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、コレスチラミン、コレスチポール、プロブコール、エゼチミド、デキストロチロキシン、ＨＭＧＣｏＡシンターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、アシルコエンザイムＡコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害剤、コレステリルエステル運搬タンパク質（ＣＥＴＰ）阻害剤、スクアレンシンセターゼ阻害剤、抗酸化剤、ＰＰＡＲαアゴニスト、ＦＸＲレセプター調節剤、ＬＸＲレセプターアゴニスト、リポタンパク合成阻害剤、レニンアンギオテンシンシステム阻害剤、ミクロソームトリグリセリド運搬阻害剤、胆汁酸再吸収阻害剤、ＰＥＡＲ８アゴニスト、トリグリセリド合成阻害剤、転写モジュレーター、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、低密度リポタンパクレセプター誘導物質、血小板凝固阻害剤、５－ＬＯまたはＦＬＡＰ阻害剤、ＰＰＡＲ８部分的アゴニスト、ナイアシンまたはナイアシンレセプターアゴニスト、および」その製薬的に認容される塩およびエステルを含む。

【００８３】

本発明による一般式Ｉの化合物と組み合わせて使用するために適した他の活性剤はＧＡＲＴアゴニスト、Ｈ３アンタゴニスト、ＴＮＦアゴニスト、ＣＲＦアゴニスト、ＣＲＦＢＰアンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、β３－アゴニスト、ＭＳＨ（メラノサイト刺激ホルモン）アゴニスト、セロトニン再吸収阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン再吸収阻害剤、５ＨＴモジュレーター、ＭＡＯ阻害剤、ガラニンアンタゴニスト、非結合プロテイン２または３のモジュレーター、レプチンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト（ブロモクリプチン、ドプレキシン）、ＲＸＲモジュレーター、ｈＣＮＴＦアゴニストおよびＴＲ－βアゴニストからなる群から選択することができる。

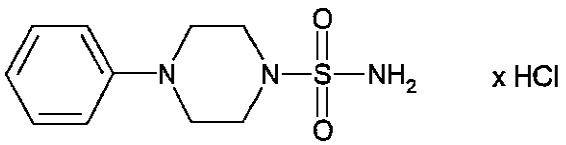
【００８４】
本発明による有利な製薬的組合せ組成物は少なくとも１種の一般式Ｉの化合物と少なくとも１種のビグアニドの組合せ、少なくとも１種の一般式Ｉの化合物と少なくとも１種のフィブリル酸の組合せ、少なくとも１種の一般式Ｉの化合物と少なくとも１種のＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤の組合せ、少なくとも１種の一般式Ｉの化合物と少なくとも１種のインシュリン感作薬の組合せからなる。
【００８５】
前記活性剤の１種以上と組み合わせるための一般式Ｉの有利な化合物は４－フェニル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（２－クロロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（２－メトキシフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－ピリジン－４－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－ピリミジン－２－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（４－フルオロフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド、４－（４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドおよび／または４－（３－クロロ－５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミドである。
【００８６】
メトホルミンが一般式Ｉの少なくとも１種の化合物と組み合わせるための有利なビグアニドである。
【００８７】
少なくとも１種の一般式Ｉの化合物と組み合わせるための有利なフィブリル酸はベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラートおよび／またはゲムフィブロジルである。フェノフィブラートが最も有利である。
【００８８】
一般式Ｉの少なくとも１種の化合物と組み合わせるための有利なＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤はアトロバスタチン、ベリバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン、フルバスタチン、グレンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよび／またはシンバスタチンまたはその任意の生理的に認容される塩、溶媒和物、プロドラッグまたはエステルである。シンバスタチン、ロバスタチンおよび／またはプラバスタチンが最も有利である。
【００８９】
少なくとも１種の一般式Ｉの化合物と組み合わせるための有利なインシュリン感作薬はチアゾリジンジオン、特にトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンおよび／またはロシグリタゾンである。ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンが最も有利である。
【００９０】
本発明によるより有利な組合せは４－フェニルピペラジン－１－スルホン酸アミドとメトホルミンの組合せ、４－フェニルピペラジン－１－スルホン酸アミドとフェノフィブラートの組合せ、４－フェニルピペラジン－１－スルホン酸アミドとシンバスタチンの組合せ、および４－フェニルピペラジン－１－スルホン酸アミドとロシグリタゾンの組合せである。
【００９１】
前記のおよび本発明による製薬的組合せ組成物の１つの構成において、一般式Ｉの化合物は、種々の活性剤と一緒に、例えば１つの錠剤またはカプセルでの同様の１つの組み合わせた単位投与形の形で、すなわち物理的組合せで取得し、投与することができる。この組み合わせた単位投与形において、一般式Ｉの化合物および種々の活性剤を、例えば前記錠剤に種々の層を使用して、例えば当業者に知られた不活性中間層を使用して、または前記カプセルに種々の隔室を使用して互いに分離することができる。相当する活性剤またはその生理的に認容される塩はその水和物の形で使用することができるかまたは他の結晶化に使用される他の溶剤を含むことができる。単位投与形は固定した組合せであってもよい。単位投与形、特に一般式Ｉの化合物と１種以上の種々の活性剤の固定した組合せがこの構成の１つの有利な選択案である。

【００９２】
他の構成において、一般式Ｉの化合物および種々の活性剤を２個以上の分離した単位投与形で、例えば２個以上の錠剤またはカプセルで取得し、投与することができ、錠剤またはカプセルは互いに物理的に分離する。２個以上の分離した単位投与形を同時にまたは段階的に（分けて）、例えば逐次的に、他方の後に一方を選択的に投与することができる。従って一般式Ｉの化合物および種々の活性剤を、選択的に、医者の処方により、同時にまたは１日にわたり拡大した異なる回数で投与することができる。

【００９３】
本発明を以下の実施例により説明するが、本発明の範囲は実施例に限定されない。

【００９４】
例１
Ｎ－スルファモイル－Ｎ－フェニルピペラジン（＝４－フェニル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド）
トルエン７７.０ｍｌ中のフェニルピペラジン２５.０ｇおよびスルファミド１７.８ｇの混合物を８時間還流した。混合物を週末に室温で放置した。得られた固形物をメタノール２００ｍｌ中で懸濁させ、９０℃で６０分間維持した。減圧下の蒸発により懸濁液を濃縮し（メタノール－１４０ｍｌ）、冷却および濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、最後に乾燥した。粗製生成物を回収し、メタノール２００ｍｌから再結晶した（濃縮しない前記方法）。

【００９５】
例２
Ｎ－スルファモイル－Ｎ′－フェニルピペラジン塩酸塩
【化９】



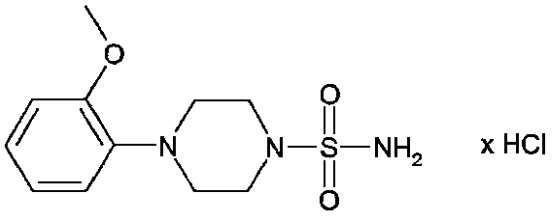
【００９６】
前記例１で得られた結晶フラクションをエタノール塩酸で処理し、蒸発し、最後に６５℃でメタノール１００ｍｌに溶解した。イソプロピルアルコール１５０ｍｌをこの得られた溶液に添加し、減圧下でメタノールを除去した。夜通し結晶化し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧（オイルポンプ）下で乾燥して表題化合物２９.１ｇが得られた。融点１８４℃。

【００９７】
表８：例２の化合物の元素分析（ＭＷ２７７.７７）
【表８】

	計算値	測定値
C %	43.24	43.32
H %	5.81	5.86
N %	15.13	15.31
Cl⁻ %	12.76	12.77

【００９８】
例３
４－（２－メトキシフェニル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド塩酸塩

【化１０】



【００９９】

Ａ）クロロスルホニルイソシアネート１２ｍｌをジクロロメタン１００ｍｌ中のｔ－ブチルアルコール１３ｍｌの氷冷溶液に滴加した。３０分後、４－ジメチルアミノピリジン（３４．５ｇ）を添加した。得られた混合物を室温で１時間攪拌し、透明な溶液が得られるまでジクロロメタンで希釈した。この溶液を水で数回洗浄し、有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、大部分蒸発した。残留物をアセトニトリルから再結晶し、ＢＯＣ保護されたＤＭＡＰ反応物質３０．４ｇが得られた。融点１５６℃。

【０１００】

Ｂ）２－メトキシフェニル－ピペラジン（１５２ｍｇ）をジクロロメタン１０ｍｌに溶解した。この得られた溶液に、前記で得られたＢＯＣ保護されたＤＭＡＰ反応物質（２３８ｍｇ）を添加し、得られた混合物を室温で夜通し放置した。引き続き混合物を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（固定相、シリカゲル、移動相、テトラヒドロフラン＋５％メタノール）により精製し、ｂｏｃ保護された中間生成物１９２ｍｇが得られた。

【０１０１】

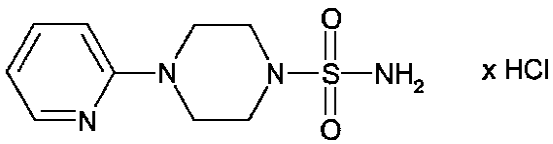
Ｃ）無水エタノール１００ｍｌを氷浴中で０℃に冷却し、塩化アセチル２０ｍｌを滴加し、得られた混合物を２０分攪拌した。こうして製造したエタノール塩酸溶液から５ｍｌを分離し、前記で得られたｂｏｃ保護された化合物（１９２ｍｇ）をこれに溶解し、室温で３時間攪拌した。引き続き混合物をエタノールで数回蒸発し、最後に乾燥するまで蒸発し、表題化合物２２５ｍｇが得られた。融点１９１℃。

【０１０２】

例４

４－ピリジン－２－イル－ピペラジン－１－スルホン酸アミド

【化１１】



【０１０３】

Ａ）ｔ－ブチルアルコール（６．５ｍｌ）をジクロロメタン３０ｍｌに溶解した。得られた溶液を、ジクロロメタン４０ｍｌ中のクロロスルホニルイソシアネート（６．０ｍｌ）の氷冷溶液に滴加した。反応時間３０分後、得られた混合物をジクロロメタンで１００ｍｌまで希釈し、０．８５４モルストック溶液を取得し、更に精製せずに次の工程に使用した。

【０１０４】

Ｂ）ｔ－ブチルスルファモイルクロリドの新たに製造したストック溶液（１．６７ｍｌ、ジクロロメタン中０．８５４モル、製造は前記参照）を、ジクロロメタン４ｍｌ中の２－ピリジル－ピペラジン（２３２ｍｇ）の溶液に添加し、得られた混合物を室温で２４時間攪拌した。エタノールＨＣｌ溶液（製造は例３Ｃ参照）３ｍｌを引き続き添加し、得ら

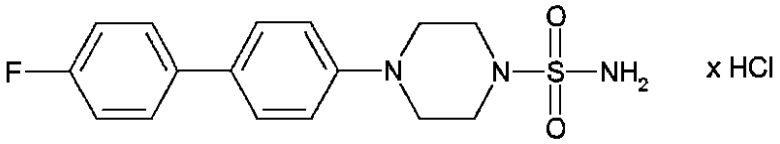
れた混合物を室温で夜通し放置した。減圧下で溶剤を蒸発した後に粗製固形物を単離した。引き続きこの固形物をフラッシュクロマトグラフィー（固定相、シリカゲル、移動相、テトラヒドロフラン／メタノール／アンモニア７０：３０：１ｖ／ｖ／ｖ）により処理し、生成物フラクションを乾燥し、表題化合物２００ｍｇを得た。液体クロマトグラフィー質量スペクトル分析（＝ＬＣ－ＭＳ）：Ｍ＋Ｈ２４３（ＥＬＳＤ９９％）。

【０１０５】

例５

４－（４′－フルオロビフェニル－４－イル）－ピペラジン－１－スルホン酸アミド

【化１２】



【０１０６】

Ａ）１－（４－ブロモフェニル）－ピペラジン（２５０ｍｇ）、４－フルオロベンゼンホウ酸（２５４ｍｇ）、炭酸カリウム（３７２ｍｇ、乾燥および粉砕した）およびパラジウム（ＩＩ）アセテート（２３.３ｍｇ）を、エチレングリコールジメチルエーテル／水／エタノール（７：３：２ｖ／ｖ／ｖ）の混合物２０ｍｌに溶解し、マイクロ波反応器（Ｅｍｒｙｓ　Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ（登録商標））に入れた。１５０℃で５分の反応時間の後にメチル－ｔ－ブチルエーテルを今や透明な溶液に添加し、有機相を水および塩水で連続して洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。有機相を減圧下で大部分蒸発した。他の同じバッチを製造し、両方のバッチの粗製生成物をジクロロメタンに一緒に溶解した。有機相を薄めたソーダ溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で溶剤を大部分蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（固定相、シリカゲル、移動相、ジクロロメタン／メタノール９：１ｖ／ｖ）により精製し、１－（４′－フルオロビフェニル－４－イル）－ピペラジン０.６ｇが得られた。

【０１０７】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ）、δ［ｐｐｍ］、７.６２ｄ（１Ｈ）、７.６１ｄ（１Ｈ）、７.２２ｔ（２Ｈ）、７.４９ｄ（２Ｈ）、６.９８ｄ（２Ｈ）、３.１７ｍ（４Ｈ）、３.０９ｍ（４Ｈ）。

【０１０８】

Ｂ）前記で得られた１－（４′－フルオロビフェニル－４－イル）－ピペラジン（０.６ｇ）およびスルファミド（０.３ｇ）をジオキサン３０ｍｌに溶解し、引き続き還流冷却下で３時間加熱した。室温に冷却後、溶剤を減圧下で大部分除去した。得られた固形物をメチルｔ－ブチルエーテルから結晶化し、表題化合物０.４ｇが得られた。融点２４３.５～２４５.２℃。

【０１０９】

以下の表９に記載された一般式Ｉの化合物は前記実施例に記載された方法によりまたはこれと同様の方法により製造することができる。

【０１１０】

表９：一般式Ｉの他の化合物

【表９】

例 No.	Ar	塩	m.p.
6	４－ピリジニル	HCl	243°C
7	２－ピリミジニル		
8	２，３－ジメチルフェニル	HCl	202°C
9	４－フルオロフェニル	HCl	125°C
10	３－クロロフェニル		
11	２－メチル－５－クロロフェニル	HCl	190°C
12	３－トリフルオロメチル－４－クロロフェニル	HCl	180°C
13	３－シアノ－２－ピリジニル	HCl	190°C
14	３－クロロ－５－トリフルオロ－２－ピリジニル	HCl	159°C
15	４－アセチルフェニル	HCl	156°C
16	３，５－ジクロロ－４－ピリジニル	HCl	206°C
17	２－トリフルオロメチル －４－キノリル	HCl	191°C
18	４－トリフルオロ－２－ピリミジニル	HCl	156°C
19	５－トリフルオロ－２－ピリジニル	HCl	169°C
20	２－ニトロ－４－トリフルオロフェニル	HCl	134°C
21	２－フルオロ－４－メチルスルホニルフェニル	HCl	184°C
22	ベンゾ[1,3]ジオキソール－５－イルメチル	HCl	233°C
23	１－ナフタレニル	HCl	193°C
24	４－エトキシフェニル		
25	５，６－ジメチル－チエノ［２，３－ｄ］－４－ピリミジニル		
26	２－メチルメルカプトフェニル		
27	２－（ｔ－ブチル）－５－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］－７－ピリミジニル		
28	ベンジルオキシフェニル		
29	５－シアノ－６－メチル－２－ニコチン酸エチルエステル		
30	３，５－ジクロロフェニル	HCl	185°C
31	３，４－ジクロロフェニル	HCl	176°C
32	２，４－ジフルオロフェニル	HCl	165°C
33	４－トリフルオロフェニル	HCl	159°C

【０１１１】

例Ｉ
Ｎ－スルファモイル－Ｎ′－フェニルピペラジン塩酸塩を含有するカプセル：
カプセル当たり以下の組成を有するカプセルを製造した。

Ｎ－スルファモイル－Ｎ′－フェニルピペラジン塩酸塩	７０ｍｇ
トウモロコシ澱粉	６０ｍｇ
ラクトース	２５０ｍｇ
酢酸エチル（＝ＥＡ）	十分量。

【０１１２】
活性物質、トウモロコシ澱粉およびラクトースをＥＡを使用して均一なペースト状混合物に処理する。このペーストを粉砕し、得られた粒状物を適当なトレーに配置し、溶剤を除去するために４５℃で乾燥する。乾燥した粒状物を粉砕器を通過させ、混合機中で他の以下の助剤：

タルク	５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	５ｍｇ
トウモロコシ澱粉	１０ｍｇ

と一緒に混合し、引き続きカプセル４００ｍｇ（カプセルサイズ０）に注入する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/052281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/495 A61P3/04 A61P3/00 A61P3/10 A61P3/06
A61P9/12 A61P9/00 A61P9/10 C07D295/22 A61K45/06

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 A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/005382 A (CYTOKINETICS, INC; MORGANS, DAVID, J., JR; MORGAN, BRADLEY, P; TOMASI,) 20 January 2005 (2005-01-20) page 46, paragraph 122; claims 20,33	11-14, 16-20
X	WO 03/075929 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; VAN EMELEN, KRISTOF; VERDONCK, MARC, GUSTAA) 18 September 2003 (2003-09-18) cited in the application	5-9,11, 12,16, 17,22,23
Y	page 12, line 20 - page 13, line 17; example B5	24-27, 30,31, 36-39

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 document 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
20 March 2006	30/03/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Hoff, P

6

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/052281

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/07867 A (PFIZER INC) 14 April 1994 (1994-04-14) cited in the application	6,7,9,22
Y	page 1, line 1 - line 14 page 15, line 4 - page 16, line 14; example 3; table I	24-27, 30,31, 36-39
Y	"MARTINDALE, The complete drug reference" 2003, PHARMACEUTICAL PRESS , XP002372618 page 315 - page 318	24-27, 30,31, 36-39
X	WO 95/09151 A (CIBA GEIGY AG ; BOEGER MANFRED (DE); MAIENFISCH PETER (CH); PITTERNA T) 6 April 1995 (1995-04-06) cited in the application * page 36, table 3: compound 3.27 * page 36 - page 37; table 3	17-21,23
X	EP 0 958 287 B (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 11 September 2002 (2002-09-11) example 7	17-20,23
A	US 2 748 125 A (HOFMANN CORRIS M) 29 May 1956 (1956-05-29) cited in the application the whole document	1-23
A	US 3 709 677 A (HOULIHAN W) 9 January 1973 (1973-01-09) cited in the application column 1, line 1 - column 2, line 18 example 3	1-39
A	WO 03/103661 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 18 December 2003 (2003-12-18) page 38, second compound page 59, line 11 - line 27	1-39

6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/052281

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 22 and 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. [X] 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

[X] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2005/052281

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8,11-21,22(partially)

Use of a compound of formula I, in the absence of biguanides, fibric acids, HMGCoA reductase inhibitors, or insulin sensitizers, in the preparation of a medicament for treating obesity and related conditions (metabolic syndrome, syndrome X, cardiovascular diseases).
Compounds of formula Ia for use in therapy.
Compounds of formula Ib.

---

2. claims: 9,22(partially)

Use of a compound of formula I, in the absence of biguanides, fibric acids, HMGCoA reductase inhibitors, or insulin sensitizers, in the preparation of a medicament for treating diabetic conditions or diseases which are unrelated to obesity

---

3. claims: 10,22(partially)

Use of a compound of formula I, in the absence of biguanides, fibric acids, HMGCoA reductase inhibitors, or insulin sensitizers, in the preparation of a medicament for treating epilepsy

---

4. claim: 23

Method of producing a compound of formula I

---

5. claims: 24-39

Combination of a compound of formula I with biguanides, fibric acids, HMGCoA reductase inhibitors, or insulin sensitizers

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/052281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005005382 A	20-01-2005	NONE	
WO 03075929 A	18-09-2003	AU 2003212335 A1	22-09-2003
		AU 2003212337 A1	22-09-2003
		AU 2003218736 A1	22-09-2003
		AU 2003218737 A1	22-09-2003
		BR 0307599 A	01-02-2005
		BR 0307606 A	21-12-2004
		BR 0307607 A	21-12-2004
		BR 0307624 A	11-01-2005
		BR 0308081 A	21-12-2004
		CA 2475764 A1	18-09-2003
		CA 2476065 A1	18-09-2003
		CA 2476296 A1	18-09-2003
		CA 2476583 A1	18-09-2003
		CN 1639125 A	13-07-2005
		CN 1642551 A	20-07-2005
		CN 1642907 A	20-07-2005
		CN 1642948 A	20-07-2005
		CN 1642912 A	20-07-2005
		WO 03076438 A1	18-09-2003
		WO 03076421 A1	18-09-2003
		WO 03076430 A1	18-09-2003
		WO 03076400 A1	18-09-2003
		EP 1485364 A1	15-12-2004
		EP 1485370 A1	15-12-2004
		EP 1485353 A1	15-12-2004
		EP 1485099 A1	15-12-2004
		HR 20040799 A2	30-04-2005
		HR 20040803 A2	28-02-2005
		HR 20040804 A2	28-02-2005
		JP 2005525379 T	25-08-2005
		JP 2005526067 T	02-09-2005
		JP 2005523907 T	11-08-2005
		JP 2005525381 T	25-08-2005
		MX PA04008796 A	26-11-2004
		MX PA04008797 A	26-11-2004
		MX PA04008806 A	26-11-2004
		NZ 534832 A	30-09-2005
		NZ 534834 A	29-07-2005
		ZA 200407232 A	06-10-2005
		ZA 200407233 A	06-10-2005
		ZA 200407234 A	06-10-2005
		ZA 200407235 A	04-10-2005
		ZA 200407236 A	06-10-2005
		ZA 200407237 A	28-09-2005
WO 9407867 A	14-04-1994	AU 683620 B2	20-11-1997
		AU 4669793 A	26-04-1994
		CA 2145640 A1	14-04-1994
		EP 0662962 A1	19-07-1995
		FI 934224 A	29-03-1994
		HU 65531 A2	28-06-1994
		IL 107085 A	11-01-2001
		JP 2789134 B2	20-08-1998
		JP 7507072 T	03-08-1995
		NO 951155 A	26-05-1995
		NZ 254550 A	22-08-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/052281

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9407867	A		US	5728704 A	17-03-1998
			ZA	9307142 A	23-03-1995
WO 9509151	A	06-04-1995	AU	7782694 A	18-04-1995
			EP	0721451 A1	17-07-1996
			JP	9504508 T	06-05-1997
			TR	28509 A	02-09-1996
			ZA	9407518 A	28-03-1995
EP 0958287	B	11-09-2002	AT	223909 T	15-09-2002
			AU	730127 B2	22-02-2001
			AU	6614098 A	18-08-1998
			BG	103586 A	31-03-2000
			BR	9807508 A	21-03-2000
			CA	2278694 A1	30-07-1998
			CN	1093125 C	23-10-2002
			DE	19802350 A1	30-07-1998
			DE	69807845 D1	17-10-2002
			DE	69807845 T2	05-06-2003
			DK	958287 T3	20-01-2003
			EA	2810 B1	31-10-2002
			WO	9832748 A1	30-07-1998
			EP	0958287 A1	24-11-1999
			ES	2136037 A1	01-11-1999
			ES	2183331 T3	16-03-2003
			FR	2758559 A1	24-07-1998
			GB	2321641 A	05-08-1998
			HR	980036 A1	31-12-1998
			HU	0000941 A2	28-04-2001
			ID	22849 A	09-12-1999
			IT	MI980091 A1	23-07-1998
			JP	3563411 B2	08-09-2004
			JP	2001523222 T	20-11-2001
			MA	26467 A1	20-12-2004
			NO	993587 A	22-09-1999
			NZ	336625 A	27-04-2001
			OA	11078 A	17-03-2003
			PL	334846 A1	27-03-2000
			PT	958287 T	31-12-2002
			TR	9901765 T2	21-10-1999
US 2748125	A	29-05-1956	NONE		
US 3709677	A	09-01-1973	NONE		
WO 03103661	A	18-12-2003	AU	2003237330 A1	22-12-2003
			BR	0311605 A	22-02-2005
			CA	2483890 A1	18-12-2003
			CN	1649581 A	03-08-2005
			EP	1513516 A1	16-03-2005
			HR	20041154 A2	30-06-2005
			JP	2005530816 T	13-10-2005
			MX	PA04011246 A	03-06-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０７６
A61K 31/155	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/155		４Ｃ０８４
A61K 31/216	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/216		４Ｃ０８６
A61K 31/366	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/366		４Ｃ２０６
A61K 31/4439	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4439		
A61K 9/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	9/08		
A61K 9/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	9/10		
A61K 9/14	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	9/14		
A61K 9/20	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	9/20		
A61K 9/48	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	9/48		
A61P 3/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/04		
A61P 3/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/06		
A61P 3/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/10		
A61P 9/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10		
A61P 9/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/08		
A61P 9/12	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
A61P 19/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10	１０３	
A61P 25/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/12		
A61P 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	19/06		
Ｃ０７Ｄ 295/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ｃ０７Ｄ 213/85	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ｃ０７Ｄ 239/42	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	295/22	Ａ	
Ｃ０７Ｄ 215/46	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/85		
Ｃ０７Ｄ 317/58	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	239/42	Ｚ	
Ｃ０７Ｄ 495/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	215/46		
Ｃ０７Ｄ 487/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	317/58		
		Ｃ０７Ｄ	495/04	１０５Ｚ	
		Ｃ０７Ｄ	487/04	１４２	

(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,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,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 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(72)発明者 ヨヘン アンテル
ドイツ連邦共和国 バート ミュンダー ラウエナウアーシュトラーセ ６３
(72)発明者 ペーター－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ーセ １３
(72)発明者 ウーヴェ ライネッカー

ドイツ連邦共和国　ロネンベルク　ブライテ　シュトラーセ　１２
(72)発明者　ミヒャエル　ヴアル
ドイツ連邦共和国　ガルプセン　ブローザンクシュトラーセ　７
(72)発明者　ウーヴェ　シェーン
ドイツ連邦共和国　ブルクドルフ　フェーレンカンプ　１２
(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　ホーエンホルスター　バウアーシャフト　オーカーヴェーク　４デー
(72)発明者　ミヒャエル　フィルンゲス
ドイツ連邦共和国　バルジングハウゼン　ミッテルヴェーク　８
(72)発明者　ダニア　ライヒェ
ドイツ連邦共和国　アーデルハイツドルフ　ハノーファーシェ　シュトラーセ　２０５

Ｆターム(参考) 4C022 CA01
4C031 LA03
4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF10 GG04 HH04
4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA05 BA06 BA52 BB02 BB10 CA01
CA02 CA03 CA06 CA13 CA39 CA57 CA59 CB01 CB02 DA01
DA52 DB02 DB10
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05
4C076 AA11 AA16 AA22 AA37 AA53 BB01 CC01 CC11 CC16 CC21
DD28C DD41C DD67A EE38A FF68 GG03 GG11 GG14
4C084 AA02 AA03 AA19 BA32 BA44 BA50 MA02 MA17 MA22 MA23
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 NA14 ZA062 ZA392 ZA402 ZA422
ZA452 ZA702 ZC202 ZC312 ZC332 ZC352
4C086 AA01 AA02 BA17 BC50 BC82 CB06 CB29 GA02 GA07 GA08
GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 MA17 MA22 MA23 MA35 MA37
MA41 MA43 MA52 NA14 ZA06 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70
ZC20 ZC31 ZC33 ZC35
4C206 AA01 AA02 DB25 DB43 MA02 MA04 MA14 MA17 MA37 MA42
MA43 MA55 MA57 MA61 MA63 MA72 NA14 ZA06 ZA39 ZA40
ZA42 ZA45 ZA70 ZC20 ZC31 ZC33 ZC35