

(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2008-509100

(P2008-509100A)

(43) 公表日 平成20年3月27日 (2008.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-524219 (P2007-524219)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月22日 (2005.7.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年3月30日 (2007.3.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/008005
 (87) 国際公開番号 W02006/015701
 (87) 国際公開日 平成18年2月16日 (2006.2.16)
 (31) 優先権主張番号 102004038270.0
 (32) 優先日 平成16年8月6日 (2004.8.6)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 397056695
 サノフィー・アベンティス・ドイチュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー65929フラン
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
 ユトラーセ50
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

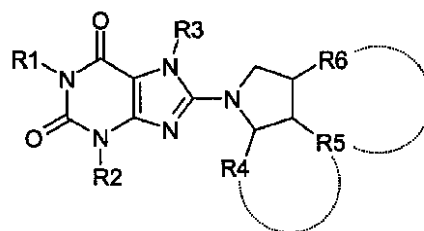
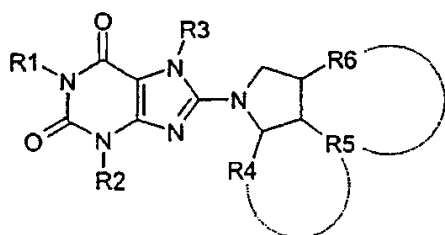
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換された二環式8-ピロリジノキサンチン、その製造方法及び医薬としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、置換された二環式8-アミノキサンチン、その生理学的に適合性の塩及びその生理学的に機能的な誘導体に関する。本発明は、ラジカルが、言及された意味を有する式 (I) の化合物、及びその生理学的に適合性の塩に関する。この化合物は、例えば2型糖尿病を予防及び処置するための医薬としての使用に適している。

【化1】

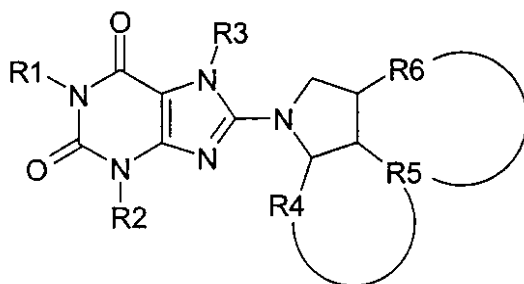


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

の化合物及びその生理学的に許容される塩。

式中、

R 1、R 2、R 3は、互いに独立してH、(C₁–C₁₀)–アルキル、(C₃–C₁₀)–シクロアルキル、(C₂–C₁₀)–アルケニル、(C₂–C₁₀)–アルキニル、(C₆–C₁₀)–アリーール、ヘテロシクリルで、ここでこのアルキルラジカル、シクロアルキルラジカル、アルケニルラジカル、アルキニルラジカル、アリーールラジカル及びヘテロシクリルラジカルは、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、OH、(C₁–C₆)–アルキル、–CF₃、–OCF₃、–SCF₃、(C₂–C₆)–アルケニル、(C₂–C₆)–アルキニル、OR₇、OP(O)(OR₇)₂、NR₇R₈、NR₇CONR₇R₈、COR₇、OCOR₇、OCOOR₇、COOR₇、CONR₇R₈、OCONR₇R₈、(C₁–C₆)–アルキレン–OR₇、(C₁–C₆)–アルキレン–NR₇R₈、(C₁–C₆)–アルキレン–NR₇SO₂R₇、(C₁–C₆)–アルキレン–SR₇、アルキレン–S(O)R₇、アルキレン–S(O)₂R₇、アルキレン–S(O)₂NR₇R₈、(C₁–C₆)–アルキレン–COR₇、(C₁–C₆)–アルキレン–COOR₇、(C₁–C₆)–アルキレン–CONR₇R₈、SR₇、SOR₇、SO₂R₇、SO₂NR₇R₈、NR₇SO₂R₇、(C₁–C₆)–アルキレン–(C₃–C₁₀)–シクロアルキル、(C₁–C₆)–アルキレン–(C₆–C₁₀)–アリーール、(C₁–C₆)–アルキレン–ヘテロシクリル、(C₃–C₁₀)–シクロアルキル、(C₆–C₁₀)–アリーール又はヘテロシクリルで1回又はそれ以上置換され得、

20

30

R 7、R 8は、互いに独立してH、(C₁–C₆)–アルキル、–CF₃、(C₃–C₁₀)–シクロアルキル、(C₆–C₁₀)–アリーール、ヘテロシクリル、(C₁–C₆)–アルキレン–CONR₉R₁₀、CONR₉R₁₀、(C₁–C₆)–アルキレン–COOR₉、COOR₉、COR₉、(C₁–C₆)–アルキレン–COR₉、(C₁–C₆)–アルキレン–OR₉、(C₁–C₆)–アルキレン–NR₉R₁₀、(C₁–C₆)–アルキレン–SR₉、(C₁–C₆)–アルキレン–S(O)R₉、(C₁–C₆)–アルキレン–S(O)₂R₉、S(O)R₉、S(O)₂R₉、(C₁–C₄)–アルキレン–(C₆–C₁₀)–アリーール又は(C₁–C₄)–アルキレン–ヘテロシクリルであり、

40

R 9、R 10は、互いに独立してH、(C₁–C₆)–アルキル、(C₁–C₆)–アルキレン–(C₆–C₁₀)–アリーール、–(C₆–C₁₀)–アリーール、ヘテロシクリル、(C₁–C₆)–アルキレン–ヘテロシクリルであり、

R 4及びR 5は、一緒になって基–CH₂–CH₂–NH–を形成し、ここでR 6はHであるか、又は

R 5及びR 6は、一緒になって基–CH₂–NH–CH₂–を形成し、ここでR 4はHである。

【請求項 2】

式 I 中、

50

R 1、R 2、R 3は、互いに独立してH、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₃-C₁₀)-シクロアルキル、(C₂-C₁₀)-アルケニル、(C₂-C₁₀)-アルキニル、(C₆-C₁₀)-アリール、ヘテロシクリルで、ここでこのアルキルラジカル、シクロアルキルラジカル、アルケニルラジカル、アルキニルラジカル、アリールラジカル及びヘテロシクリルラジカルは、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、OH、(C₁-C₆)-アルキル、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、OR 7、OP(O)(OR 7)₂、NR 7R 8、NR 7CONR 7R 8、COR 7、OCOR 7、OCOOR 7、COOR 7、CONR 7R 8、OCONR 7R 8、(C₁-C₆)-アルキレン-OR 7、(C₁-C₆)-アルキレン-NR 7R 8、(C₁-C₆)-アルキレン-NR 7SO₂R 7、(C₁-C₆)-アルキレン-SR 7、アルキレン-S(O)R 7、アルキレン-S(O)₂R 7、アルキレン-S(O)₂NR 7R 8、(C₁-C₆)-アルキレン-COR 7、(C₁-C₆)-アルキレン-COOR 7、(C₁-C₆)-アルキレン-CONR 7R 8、SR 7、SOR 7、SO₂R 7、SO₂NR 7R 8、NR 7SO₂R 7、(C₁-C₆)-アルキレン-(C₃-C₁₀)-シクロアルキル、(C₁-C₆)-アルキレン-(C₆-C₁₀)-アリール、(C₁-C₆)-アルキレン-ヘテロシクリル、(C₃-C₁₀)-シクロアルキル、(C₆-C₁₀)-アリール又はヘテロシクリルで1回又はそれ以上置換され得、

10

R 7、R 8は、互いに独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、-CF₃、(C₃-C₁₀)-シクロアルキル、(C₆-C₁₀)-アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆)-アルキレン-CONR 9R 10、CONR 9R 10、(C₁-C₆)-アルキレン-COOR 9、COOR 9、COR 9、(C₁-C₆)-アルキレン-COR 9、(C₁-C₆)-アルキレン-OR 9、(C₁-C₆)-アルキレン-NR 9R 10、(C₁-C₆)-アルキレン-SR 9、(C₁-C₆)-アルキレン-S(O)R 9、(C₁-C₆)-アルキレン-S(O)₂R 9、S(O)R 9、S(O)₂R 9、(C₁-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₀)-アリール又は(C₁-C₄)-アルキレン-ヘテロシクリルであり、

20

R 9、R 10は、互いに独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキレン-(C₆-C₁₀)-アリール、-(C₆-C₁₀)-アリール、ヘテロシクリル、(C₁-C₆)-アルキレン-ヘテロシクリルであり、

R 4及びR 5は、一緒になって基-CH₂-CH₂-NH-を形成し、

R 6はHである、

30

請求項 1 に記載の式 I の化合物及びその生理学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I 中、

R 1は、(C₁-C₁₀)-アルキルで、ここでアルキルラジカルは、COR 7で置換され得、

R 2は、(C₁-C₁₀)-アルキルであり、

R 3は、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₂-C₁₀)-アルケニルであり、

R 7は、(C₆-C₁₀)-アリールであり、

R 4及びR 5は、一緒になって基-CH₂-CH₂-NH-を形成し、

R 6はHである、

40

請求項 1 又は 2 に記載の式 I の化合物及びその生理学的に許容される塩。

【請求項 4】

医薬として使用するための請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の 1 つ又はそれ以上の化合物を包含する医薬。

【請求項 6】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の 1 つ又はそれ以上の化合物及び少なくとも 1 つの他の活性成分を包含する医薬。

【請求項 7】

他の活性成分として、1 つ又はそれ以上の抗糖尿病剤、血糖降下活性成分、HMGCo

50

A還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPAR γ アゴニスト、PPAR α アゴニスト、PPAR α/γ アゴニスト、フィブラート、MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP阻害剤、ポリマー胆汁酸吸着剤、LDL受容体インデューサー、ACAT阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン類、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分、CARTアゴニスト、NPYアゴニスト、CB-1受容体アンタゴニスト、MCHアンタゴニスト、MC4アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3アゴニスト、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、 β 3アゴニスト、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)アゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、混合性のセロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物、5HTアゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、脱共役タンパク質2若しくは3モジュレーター、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドプレキシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPARモジュレーター、RXRモジュレーター又はTR- β アゴニスト又はアンフェタミンを包含する、請求項6に記載の医薬。

10

【請求項8】

血糖を低下させる医薬を製造するための請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

20

【請求項9】

II型糖尿病を処置する医薬を製造するための請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項10】

脂質代謝障害及び糖質代謝障害を処置する医薬を製造するための請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項11】

動脈硬化障害を処置する医薬を製造するための請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項12】

インスリン抵抗性を処置する医薬を製造するための請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

30

【請求項13】

活性成分を薬学的に好適なキャリアと混合する工程、そしてこの混合物を投与に好適な形態に転換する工程を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の1つ又はそれ以上の化合物を包含する医薬の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、置換された二環式8-アミノキサンチン並びにその生理学的に許容される塩及び生理学的に機能的な誘導体に関する。

40

【背景技術】**【0002】**

類似の構造の化合物が、従来技術に記載されている(EP 1338595を参照のこと)。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

本発明は、治療上利用可能な血糖低下効果を示す化合物を提供する目的に基づいた。特に、本発明の化合物が、EP 1338595の二環式キサンチンと比較して改善された効果を有することが意図された。

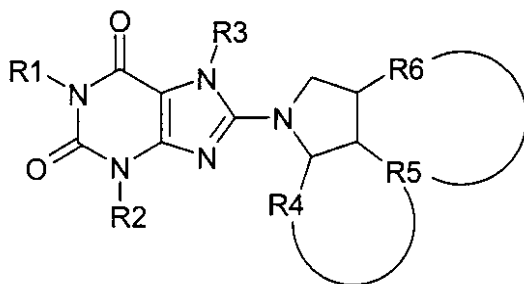
50

【課題を解決するための手段】

【0004】

従って本発明は、次の式 I :

【化 1】



I

10

の化合物及びその生理学的に許容される塩に関する。

式中、

R 1、R 2、R 3 は、互いに独立して H、(C₁ - C₁₀) - アルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₂ - C₁₀) - アルケニル、(C₂ - C₁₀) - アルキニル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリルで、ここでこのアルキルラジカル、シクロアルキルラジカル、アルケニルラジカル、アルキニルラジカル、アリールラジカル及びヘテロシクリルラジカルは、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、-OCF₃、-SCF₃、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、OR₇、OP(O)(OR₇)₂、NR₇R₈、NR₇CONR₇R₈、COR₇、OCOR₇、OCOOR₇、COOR₇、CONR₇R₈、OCONR₇R₈、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR₇、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR₇R₈、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR₇SO₂R₇、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR₇、アルキレン - S(O)R₇、アルキレン - S(O)₂R₇、アルキレン - S(O)₂NR₇R₈、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR₇、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOR₇、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR₇R₈、SR₇、SOR₇、SO₂R₇、SO₂NR₇R₈、NR₇SO₂R₇、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール又はヘテロシクリルで 1 回又はそれ以上置換され得、

20

30

【0005】

R 7、R 8 は、互いに独立して H、(C₁ - C₆) - アルキル、-CF₃、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - CONR₉R₁₀、CONR₉R₁₀、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOR₉、COOR₉、COR₉、(C₁ - C₆) - アルキレン - COR₉、(C₁ - C₆) - アルキレン - OR₉、(C₁ - C₆) - アルキレン - NR₉R₁₀、(C₁ - C₆) - アルキレン - SR₉、(C₁ - C₆) - アルキレン - S(O)R₉、(C₁ - C₆) - アルキレン - S(O)₂R₉、S(O)R₉、S(O)₂R₉、(C₁ - C₄) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール又は (C₁ - C₄) - アルキレン - ヘテロシクリルであり、

40

R 9、R 10 は、互いに独立して H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₆ - C₁₀) - アリール、-(C₆ - C₁₀) - アリール、ヘテロシクリル、(C₁ - C₆) - アルキレン - ヘテロシクリルであり、

R 4 及び R 5 は、一緒になって基 -CH₂-CH₂-NH- を形成し、ここで R 6 は H であるか、又は

R 5 及び R 6 は、一緒になって基 -CH₂-NH-CH₂- を形成し、ここで R 4 は H である。

【0006】

50

1つ又はそれ以上のラジカルが、次の意味：

R 1、R 2、R 3は、互いに独立してH、 (C_1-C_{10}) －アルキル、 (C_3-C_{10}) －シクロアルキル、 (C_2-C_{10}) －アルケニル、 (C_2-C_{10}) －アルキニル、 (C_6-C_{10}) －アリール、ヘテロシクリルで、ここでこのアルキルラジカル、シクロアルキルラジカル、アルケニルラジカル、アルキニルラジカル、アリールラジカル及びヘテロシクリルラジカルは、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、SH、OH、 (C_1-C_6) －アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 (C_2-C_6) －アルケニル、 (C_2-C_6) －アルキニル、OR 7、OP(O)(OR 7)₂、NR 7R 8、NR 7CONR 7R 8、COR 7、OCOR 7、OCOOR 7、COOR 7、CONR 7R 8、OCONR 7R 8、 (C_1-C_6) －アルキレン－OR 7、 (C_1-C_6) －アルキレン－NR 7R 8、 (C_1-C_6) －アルキレン－NR 7SO₂R 7、 (C_1-C_6) －アルキレン－SR 7、アルキレン－S(O)R 7、アルキレン－S(O)₂R 7、アルキレン－S(O)₂NR 7R 8、 (C_1-C_6) －アルキレン－COR 7、 (C_1-C_6) －アルキレン－COOR 7、 (C_1-C_6) －アルキレン－CONR 7R 8、SR 7、SOR 7、SO₂R 7、SO₂NR 7R 8、NR 7SO₂R 7、 (C_1-C_6) －アルキレン－ (C_3-C_{10}) －シクロアルキル、 (C_1-C_6) －アルキレン－ (C_6-C_{10}) －アリール、 (C_1-C_6) －アルキレン－ヘテロシクリル、 (C_3-C_{10}) －シクロアルキル、 (C_6-C_{10}) －アリール又はヘテロシクリルで1回又はそれ以上置換され得、

10

【0007】

R 7、R 8は、互いに独立してH、 (C_1-C_6) －アルキル、 $-CF_3$ 、 (C_3-C_{10}) －シクロアルキル、 (C_6-C_{10}) －アリール、ヘテロシクリル、 (C_1-C_6) －アルキレン－CONR 9R 10、CONR 9R 10、 (C_1-C_6) －アルキレン－COOR 9、COOR 9、COR 9、 (C_1-C_6) －アルキレン－COR 9、 (C_1-C_6) －アルキレン－OR 9、 (C_1-C_6) －アルキレン－NR 9R 10、 (C_1-C_6) －アルキレン－SR 9、 (C_1-C_6) －アルキレン－S(O)R 9、 (C_1-C_6) －アルキレン－S(O)₂R 9、S(O)R 9、S(O)₂R 9、 (C_1-C_4) －アルキレン－ (C_6-C_{10}) －アリール又は (C_1-C_4) －アルキレン－ヘテロシクリルであり、

20

R 9、R 10は、互いに独立してH、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキレン－ (C_6-C_{10}) －アリール、 $-(C_6-C_{10})$ －アリール、ヘテロシクリル、 (C_1-C_6) －アルキレン－ヘテロシクリルであり、

30

R 4及びR 5は、一緒になって基 $-CH_2-CH_2-NH-$ を形成し、

R 6はHである、

を有する式 I の化合物及びその生理学的に許容される塩が好ましい。

【0008】

特に、1つ又はそれ以上のラジカルが次の意味：

R 1は、 (C_1-C_{10}) －アルキルで、ここでこのアルキルラジカルは、COR 7で置換され得、

R 2は、 (C_1-C_{10}) －アルキルであり、

R 3は、 (C_1-C_{10}) －アルキル、 (C_2-C_{10}) －アルケニルであり、

R 7は、 (C_6-C_{10}) －アリールであり、

40

R 4及びR 5は、一緒になって基 $-CH_2-CH_2-NH-$ を形成し、

R 6はHである、

を有する式 I の化合物及びその生理学的に許容される塩が好ましい。

【0009】

本発明は、ラセミ化合物、ラセミ混合物及び純粋なエナンチオマーの形態の式 I の化合物、並びにそれらのジアステレオマー並びにそれらの混合物に関する。

ラジカル又は置換基が、式 I の化合物において1回を超えて存在する場合、これらは、互いに独立して、上記した意味をすべて有することができ、そして同一でも又は異なってもよい。

【0010】

50

薬学的に受容可能な塩は、水への溶解度が最初のすなわち基本的な化合物よりも大きいために、医薬的適用に特に好適である。これらの塩は、薬学的に受容可能なアニオン又はカチオンを有さなければならない。本発明の化合物の好適な薬学的に受容可能な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸のような無機酸の塩、並びに例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及び酒石酸のような有機酸の塩である。好適な薬学的に受容可能な塩基の塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩及びカルシウム塩）、トロメタモール（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）、ジエタノールアミン、リシン又はエチレンジアミンである。

10

【0011】

薬学的に受容されないアニオンを含む塩、例えばトリフルオロ酢酸塩は同様に、薬学的に受容可能な塩の製造若しくは精製のための有用な中間体として、及び／又は非治療的適用、例えばインビトロ適用での使用のために本発明の構成の範囲内に属する。

【0012】

本明細書中で使用される用語「生理学的に機能的な誘導体」は、本発明の式 I の化合物の任意の生理学的に許容される誘導体、例えばエステルをいい、これは、哺乳動物、例えばヒトに投与して、式 I の化合物又はその活性な代謝産物を直接的又は間接的に形成し得る。

20

生理学的に機能的な誘導体は、本発明の化合物のプロドラッグを含む。このようなプロドラッグは、生体内で本発明の化合物に代謝され得る。これらのプロドラッグは、それ自体が活性であっても、活性でなくてもよい。

【0013】

本発明の化合物はまた、種々の多形形態、例えばアモルファス及び結晶性の多形形態として存在し得る。本発明の化合物のすべての多形形態は、本発明の構成の範囲内に属し、そして本発明のさらなる局面である。

【0014】

以下の「式 I の化合物」へのすべての言及は、上記の式 I の化合物、並びにそれらの塩、溶媒和物及び本明細書中に記載される生理学的に機能的な誘導体をいう。

30

アルキルラジカルは、1つ又はそれ以上の炭素を有する直鎖又は分枝した炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ヘキシルを意味する。

【0015】

アルキルラジカルは、例えば F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆) アルキル、CON[(C₁-C₆) アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル、(CH₂)_n-アリール、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル、(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(複素環))₂（ここでnは0~6であり得、そしてアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂で2回まで置換され得る）；

40

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アル

50

キル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N(アリール)₂、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N(複素環)₂、N(アリール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N(複素環)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N(アリール)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N(複素環)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N(アリール)-CO-N(アリール)₂、N(複素環)-CO-N(アリール)₂、アリール、O-(CH₂)_n-アリール、O-(CH₂)_n-複素環(ここでnは0~6であり得、アリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂で1~3回置換され得る)のような好適な基で1回又はそれ以上置換され得る。

10

20

30

【0016】

アルケニルラジカルは、2つ又はそれ以上の炭素、及び1つ又はそれ以上の二重結合を有する直鎖又は分枝した炭化水素鎖、例えばビニル、アリル、ペンテニル、2-メチルブタ-2-エン-4-イルを意味する。

【0017】

アルケニルラジカルは、好適な基、例えばF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、シクロアルキル、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-アリール、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(複素環))₂(ここでnは0~6であり得、そしてアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂で2回まで置換され得る)；

40

50

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)_2$ 、 $NH(C_1-C_7)-アシル$ 、 $NH-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH-CO-アリール$ 、 $NH-CO-複素環$ 、 $NH-COO-アリール$ 、 $NH-COO-複素環$ 、 $NH-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH-CO-NH-アリール$ 、 $NH-CO-NH-複素環$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-アリール$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-複素環$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-COO-アリール$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-COO-複素環$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-NH-アリール$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-NH-複素環$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N-(C_1-C_6)-アルキル_2$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-アリール$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-複素環$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N(アリール)_2$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N(複素環)_2$ 、 $N(アリール)-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(複素環)-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(アリール)-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(複素環)-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(アリール)-CO-アリール$ 、 $N(複素環)-CO-アリール$ 、 $N(アリール)-COO-アリール$ 、 $N(複素環)-COO-アリール$ 、 $N(アリール)-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(複素環)-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(アリール)-CO-NH-アリール$ 、 $N(複素環)-CO-NH-アリール$ 、 $N(アリール)-CO-N-(C_1-C_6)-アルキル_2$ 、 $N(複素環)-CO-N-(C_1-C_6)-アルキル_2$ 、 $N(アリール)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-アリール$ 、 $N(複素環)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-アリール$ 、 $N(アリール)-CO-N(アリール)_2$ 、 $N(複素環)-CO-N(アリール)_2$ 、 $アリール-O-(CH_2)_n-アリール$ 、 $O-(CH_2)_n-複素環$ （ここでnは0～6であり得、アリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂で1～3回置換され得る）で1回又はそれ以上置換され得る。

10

20

30

アルキニルラジカルは、2つ又はそれ以上の炭素、及び1つ又はそれ以上の三重結合を有する直鎖又は分枝した炭化水素鎖、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ヘキシニルを意味する。

【0018】

アルキニルラジカルは、好適な基、例えばF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₁-C₁₀)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル(CH₂)_n-アリール、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-(複素環))₂（ここでnは0～6であり得、そしてアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂で2回まで置換され得る）；

40

50

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)_2$ 、 $NH(C_1-C_7)-アシル$ 、 $NH-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH-CO-アリール$ 、 $NH-CO-複素環$ 、 $NH-COO-アリール$ 、 $NH-COO-複素環$ 、 $NH-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH-CO-NH-アリール$ 、 $NH-CO-NH-複素環$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-アリール$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-複素環$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-COO-アリール$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-COO-複素環$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-NH-アリール$ 、 $N(C_1-C_6)-アルキル-CO-NH-複素環$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N-(C_1-C_6)-アルキル_2$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-アリール$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-複素環$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N(アリール)_2$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)-CO-N(複素環)_2$ 、 $N(アリール)-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(複素環)-CO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(アリール)-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(複素環)-COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(アリール)-CO-アリール$ 、 $N(複素環)-CO-アリール$ 、 $N(アリール)-COO-アリール$ 、 $N(複素環)-COO-アリール$ 、 $N(アリール)-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(複素環)-CO-NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N(アリール)-CO-NH-アリール$ 、 $N(複素環)-CO-NH-アリール$ 、 $N(アリール)-CO-N-(C_1-C_6)-アルキル_2$ 、 $N(複素環)-CO-N-(C_1-C_6)-アルキル_2$ 、 $N(アリール)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-アリール$ 、 $N(複素環)-CO-N((C_1-C_6)-アルキル)-アリール$ 、 $N(アリール)-CO-N(アリール)_2$ 、 $N(複素環)-CO-N(アリール)_2$ 、 $アリール-O-(CH_2)_n-アリール$ 、 $O-(CH_2)_n-複素環$ （ここでnは0～6であり得、アリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂で1～3回置換され得る）で1回又はそれ以上置換され得る。

10

20

30

アリールラジカルは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、α-若しくはβ-テトラロン、インダニル又はインダン-1-オン-イルラジカルを意味する。

【0019】

アリールラジカルは、好適な基、例えばF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)アルキル、CON[(C₁-C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；

40

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル(CH₂)_n-アリール、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-複素環)₂（ここでnは0～6であり得、そしてアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂で2回まで置換され得る

50

);

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル)、
 N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、
 N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N-(アリール)₂、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N-(複素環)₂、N(アリール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、
 N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-COO-アリール、N(複素環)-COO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル)、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル)、
 N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N(複素環)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N(アリール)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N(複素環)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N(アリール)-CO-N-(アリール)₂、N(複素環)-CO-N-(アリール)₂、アリール、O-(CH₂)_n-アリール、O-(CH₂)_n-複素環
 (ここでnは0~6であり得、アリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、
 SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂で1~3回置換され得る)で1回又はそれ以上置換され得る。

10

20

30

【0020】

シクロアルキルラジカルは、飽和又は部分的に不飽和(1つ又は2つの二重結合を含む)の形態にあり、そして炭素原子だけから構成される1つ又はそれ以上の環を含む環系、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル又はアダマンチルを意味する。

【0021】

シクロアルキルラジカルは、好適な基、例えばF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)アルキル、CON[(C₁-C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₁-C₁₀)-アルキル、
 (C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル
 O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環;

40

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-アリール、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、

50

$\text{SO}_2-\text{N}((\text{CH}_2)_n-(\text{複素環})_2$ (ここで n は 0～6 であり得、そしてアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル、 (C_1-C_6) -アルキル、 NH_2 で 2 回まで置換され得る) ;

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N(アリール)₂、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N(複素環)₂、N(アリール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N(複素環)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N(アリール)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N(複素環)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N(アリール)-CO-N(アリール)₂、N(複素環)-CO-N(アリール)₂、アリール、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -複素環 (ここで n は 0～6 であり得、アリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル、 (C_1-C_6) -アルキル、 NH_2 、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、 SO_2-CH_3 、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂ で 1～3 回置換され得る) で 1 回又はそれ以上置換され得る。

【0022】

複素環又は複素環式ラジカルは、炭素以外にヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄をも含む環及び環系を意味する。またこの定義には、複素環又は複素環式ラジカルが、ベンゼン核に縮合した環系が含まれる。この複素環又は複素環式ラジカルは、芳香族、飽和脂肪族又は部分不飽和脂肪族であり得る。

【0023】

好適な「複素環式環」又は「複素環式ラジカル」は、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]-テトラヒドロフラン、フリル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イ

ソキノリニル（ベンゾイミダゾリル）、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロアゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアダジニル、チアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル及びキサンテニルである。

10

【0024】

ピリジルは、2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジルを表す。チエニルは、2-チエニル及び3-チエニルの両方を表す。フリルは、2-フリル及び3-フリルの両方を表す。

また、これらの化合物の対応するN-オキシド、つまり例えば1-オキシ-2-ピリジル、1-オキシ-3-ピリジル又は1-オキシ-4-ピリジルも含まれる。

また、1回又はそれ以上ベンゾ縮合したこれらの複素環の誘導体も含まれる。

20

【0025】

複素環式環又は複素環式ラジカルは、好適な基、例えばF、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)アルキル、CON[(C₁-C₆)アルキル]₂、シクロアルキル、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-N(CH₂)_n-アリール、SO₂-N(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-N(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-複素環)₂（ここでnは0~6であり得、そしてアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂で2回まで置換され得る）；

30

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-アリール、N(C₁-C₆)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N-(C₁-C₆)-アルキル)₂、N((C₁-C₆)-アルキル)-CO-N((C₁-C₆)-アルキル)-アリール、N

40

50

((C_1-C_6) - アルキル) - CO - N ((C_1-C_6) - アルキル) - 複素環、N ((C_1-C_6) - アルキル) - CO - N - (アリール)₂、N ((C_1-C_6) - アルキル) - CO - N - (複素環)₂、N (アリール) - CO - ((C_1-C_6) - アルキル)、N (複素環) - CO - ((C_1-C_6) - アルキル)、N (アリール) - COO - ((C_1-C_6) - アルキル)、N (複素環) - COO - ((C_1-C_6) - アルキル)、N (アリール) - CO - アリール、N (複素環) - CO - アリール、N (アリール) - COO - アリール、N (複素環) - COO - アリール、N (アリール) - CO - NH - ((C_1-C_6) - アルキル)、N (複素環) - CO - NH - ((C_1-C_6) - アルキル)、N (アリール) - CO - NH - アリール、N (複素環) - CO - NH - アリール、N (アリール) - CO - N - ((C_1-C_6) - アルキル)₂、N (複素環) - CO - N - ((C_1-C_6) - アルキル)₂、N (アリール) - CO - N ((C_1-C_6) - アルキル) - アリール、N (複素環) - CO - N ((C_1-C_6) - アルキル) - アリール、N (アリール) - CO - N - (アリール)₂、N (複素環) - CO - N - (アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - 複素環 (ここで n は 0 ~ 6 であり得、ここでアリールラジカル又は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - ((C_1-C_6) - アルキル)、((C_1-C_6) - アルキル、NH₂、NH ((C_1-C_6) - アルキル)、N ((C_1-C_6) - アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO - ((C_1-C_6) - アルキル)、CONH₂で 1 ~ 3 回置換され得る) で 1 回又はそれ以上置換され得る。

10

【0026】

式 (I) の化合物はまた、さらなる活性成分と併用投与され得る。

20

所望の生物学的効果を達成するのに必要な式 I の化合物の量は、多くの因子、例えば選択される具体的な化合物、使用目的、投与の様式及び患者の臨床状態に左右される。日用量は一般的に、1 日当たりそして体重 1 キログラム当たり 0.3 mg ~ 100 mg (典型的には 3 mg ~ 50 mg) の範囲内、例えば 3 ~ 10 mg / kg / 日である。静注用量は、例えば 0.3 mg ~ 1.0 mg / kg の範囲内であり得、これは、1 キログラム当たり、そして 1 分間当たり 10 ng ~ 100 ng の注入として適切に投与され得る。これらの目的に適した注入液剤は、1 ミリリットル当たり例えば 0.1 ng ~ 10 mg、典型的には 1 ng ~ 10 mg 含み得る。単一用量は、活性成分を例えば 1 mg ~ 10 g 含み得る。従って注射用アンプルは、例えば 1 mg ~ 100 mg 含み得、そして経口投与され得る単一用量の製剤形態、例えばカプセル剤又は錠剤は、例えば 1.0 mg ~ 1000 mg、典型的には 10 mg ~ 600 mg 含み得る。上記の状態の治療のために、式 I の化合物は、化合物それ自体として使用することもできるが、これらの化合物は、好ましくは受容可能なキャリアとの薬学的組成物の形態にある。このキャリアはもちろん、この組成物の他の成分と適合し、そして患者の健康に有害ではないという意味で受容可能でなければならない。キャリアは、固体又は液体又はそれらの両方であってもよく、そして好ましくは、単一用量、例えば錠剤として化合物とともに処方され、単一用量は活性成分を 0.05 質量% ~ 95 質量% 含み得る。式 I の他の化合物を含む他の薬学的に活性な物質が同様に存在し得る。本発明の薬学的組成物は、薬理学的に受容可能なキャリア及び/又は賦形剤と成分を混合することから本質的になる公知の製薬方法のうちの 1 つによって製造され得る。

30

【0027】

本発明の薬学的組成物は、経口投与、直腸投与、局所投与、口腔投与 (peroral administration) (例えば舌下投与) 及び非経口投与 (例えば皮下投与、筋肉内投与、皮内投与又は静脈内投与) に好適なものであるが、最も好適な投与様式は、各々の個々の場合において、処置しようとする状態の性質及び重症度、並びに各場合に使用される式 I の化合物の性質如何による。コーティングされた製剤形態及びコーティングされた徐放性製剤形態もまた、本発明の構成の範囲内に属する。好ましくは、酸耐性、及び胃液耐性の製剤形態である。胃液に耐性の好適なコーティング剤は、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸とメチルメタクリレートのアニオン性ポリマーを含む。

40

【0028】

50

経口投与に好適な薬学的化合物は、別個の単位、例えばカプセル剤、カシェ剤、吸引（suckable）錠剤又は錠剤の形態にあり得、これらの各々は、式 I の化合物の規定量を、粉末若しくは顆粒として、水性液若しくは非水性液の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油型乳剤若しくは油中水型乳剤として含む。これらの組成物は、すでに述べたように、活性成分及びキャリア（これは1つ又はそれ以上のさらなる成分からなっている）を接触させる工程を含む任意の好適な製薬方法によって製造され得る。組成物は一般に、活性成分を液体キャリア及び／又は微粉固体のキャリアと一様かつ均一に混合することによって製造され、その後必要ならばこの製造物を成形する。従って、例えば錠剤は、この化合物の粉末又は顆粒を、適切な場合には1つ又はそれ以上のさらなる成分とともに圧縮又は成形することによって製造され得る。圧縮錠剤は、自由流動性形態、例えば粉末又は顆粒の化合物を、適切な場合には結合剤、流動促進剤（glidant）、不活性希釈剤及び／又は1つ若しくはそれ以上の界面活性剤／分散剤と好適な機械で混合して錠剤化することによって製造され得る。湿製錠剤は、粉末形態にあり、不活性液体希釈剤で湿らせた化合物を好適な機械で成形することによって製造され得る。

10

【0029】

口腔（舌下）投与に好適な薬学的組成物は、式 I の化合物を、着香剤、通常ショ糖、及びアラビアゴム又はトラガントゴムとともに含む吸引錠剤、並びにこの化合物を不活性基剤中、例えばゼラチン及びグリセロール又はショ糖及びアラビアゴム中に含むパステル剤（pastilles）を含む。

【0030】

非経口投与に好適な薬学的組成物は、好ましくは式 I の化合物の滅菌水性製剤を含み、これは好ましくは、対象のレシピエントの血液と等張である。これらの製剤は、好ましくは静脈内投与されるが、投与はまた、皮下注射、筋肉内注射又は皮内注射によって行われ得る。これらの製剤は、好ましくはこの化合物を水と混合し、そして得られる溶液を滅菌し、そして血液と等張にすることによって製造され得る。本発明の注射可能組成物は一般に、活性化合物を0.1質量%～5質量%含む。

20

【0031】

直腸投与に好適な薬学的組成物は、好ましくは単一用量の坐剤の形態にある。これらは、式 I の化合物を1つ又はそれ以上の慣用の固体キャリア、例えばカカオ脂と混合し、そして得られる混合物を成形することによって製造され得る。

30

【0032】

皮膚への局所使用に好適な薬学的組成物は、好ましくは軟膏、クリーム、ローション、パスタ（paste）、スプレー、エアゾール又はオイルの形態にある。使用され得るキャリアは、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール類、アルコール類、及びこれらの物質の2つ又はそれ以上の組み合わせである。活性成分は一般に、組成物の中で0.1質量%～15質量%の濃度、例えば0.5%～2%の濃度で存在する。

【0033】

経皮投与がまた可能である。経皮使用に好適な薬学的組成物は、患者の表皮と長期間密着して接触するのに好適な単一のパッチの形態にあり得る。このようなパッチは、好適には活性成分を水溶液中に含み、これは適切な場合には緩衝化され、接着剤に溶解及び／若しくは分散されるか、又はポリマーに分散される。好適な活性成分の濃度は、約1%～35%、好ましくは約3%～15%である。際立った可能性は、活性成分を、例えばPharmaceutical Research, 2 (6) :318 (1986) に記載されているエレクトロトランスポート（electrotransport）又はイオントフォーシスによって放出させることである。

40

【0034】

併用製品に好適なさらなる活性成分は、Rote Liste 2004、第12章に記載されたすべての抗糖尿病剤である。これらは、特に効果を相乗的に改善させるために、本発明の式 I の化合物と組み合わせることができる。活性成分の併用投与は、患者に活性成分を別々に投与するか、又は複数の活性成分が1つの製剤中に存在する併用製品の形態のいずれかで行われ得る。以下に列挙される活性成分の大半は、USP Dictionary of USAN and Internati

50

onal Drug Names、米国薬局方、Rockville 2001に開示される。

【0035】

抗糖尿病剤としては、インスリン及びインスリン誘導体、例えばLantus^(R) (www.lantus.comを参照のこと) 若しくはHMR 1964、速効性インスリン (US 6,221,633を参照のこと)、GLP-1誘導体、例えばNovo Nordisk A/SのWO 98/08871に開示されるもの、並びに経口的に有効な血糖降下活性成分が挙げられる。

【0036】

経口的に有効な血糖降下活性成分としては、好ましくはスルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害薬、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネルオープナー、例えばNovo Nordisk A/SのWO 97/26265及びWO 99/03861に開示されるもの、インスリン抵抗性改善薬、糖新生及び／又はグリコーゲン分解の刺激に関与する肝臓酵素の阻害剤、グルコース摂取のモジュレーター、脂質代謝を変化させる化合物、例えば抗高脂血症活性成分及び抗脂肪血症活性成分、食物摂取を減少させる化合物、PPARアゴニスト及びPXRアゴニスト、並びにβ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分が挙げられる。

【0037】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、HMG Co A還元酵素阻害剤、例えばシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンと併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ (ezetimibe)、チケシド (tiqueside)、パマケシド (pamaqueside)、又はPCT/EP 2004/00269、PCT/EP 2003/05815、PCT/EP 2003/05814、PCT/EP 2003/05816、EP 0114531、US 6,498,156に記載される化合物と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、PPAR γ アゴニスト、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI 262570と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、PPAR α アゴニスト、例えばGW 9578、GW 7647と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、混合性PPAR α ／ γ アゴニスト、例えばGW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847と、又はPCT/US 11833、PCT/US 11490、DE1 0142734.4に記載された様なものと併用投与される。

【0038】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、フィブラート、例えばフェノフィブラート、クロフィブラート、ベザフィブラートと併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、MTP阻害剤、例えばインプリタピド (implitapide)、BMS-201038、R-103757と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、胆汁酸吸収阻害剤 (例えば、US 6,245,744又はUS 6,221,897を参照のこと)、例えばHMR 1741と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、CETP阻害剤、例えばJTT-705と併用投与される。

【0039】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、ポリマー胆汁酸吸着剤、例えばコレステラミン、コレセベラム (colesevelam) と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、LDL受容体インデューサー (US 6,342,512を参照のこと)、例えばHMR 1171、HMR 1586と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、ACAT阻害剤、例えばアバシミブ (avasimibe) と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、抗酸化剤、例えばOPC-14117と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、リボタンパク質リパーゼ阻害剤、例え

10

20

30

40

50

ばNO-1886と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、ATP-クエン酸リアーゼ阻害剤、例えばSB-204990と併用投与される。

【0040】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、スクアレンシンテターゼ阻害剤、例えば、BMS-188494と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、例えばCI-1027又はニコチン酸と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタット(orlistat)と併用投与される。

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、インスリンと併用投与される。

一実施態様において、式Iの化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド又はグリメピリドと併用投与される。

一実施態様において、式Iの化合物は、ビグアナイド、例えばメトホルミンと併用投与される。

【0041】

一つのさらなる実施態様において、式Iの化合物は、メグリチニド、例えばレバグリニドと併用投与される。

一実施態様において、式Iの化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン(troglitazone)、シグリタゾン(ciglitazone)、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン又はD r.Reddy's Research FoundationのWO 97/41097に開示される化合物、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]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと併用投与される。

【0042】

一実施態様において、式Iの化合物は、α-グルコシダーゼ阻害薬、例えばミグリトール又はアカルボースと併用投与される。

一実施態様において、式Iの化合物は、アデノシンA1アゴニスト、例えばEP 0912520又はPCT/EP06749に記載されるアゴニストと併用投与される。

一実施態様において、式Iの化合物は、β細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド又はレバグリニドと併用投与される。

一実施態様において、式Iの化合物は、1を超える上記の化合物と併用して、例えばスルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レバグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトホルミン、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチンなどと併用投与される。

【0043】

さらなる実施態様において、式Iの化合物は、CARTモジュレーター(「Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice」、Asakawa,Aら、M.: Hormone and Metabolic Research (2001)、33(9)、554-558を参照のこと)、NPYアンタゴニスト、例えばナフタレン-1-スルホン酸{4-[(4-アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル}アミド塩酸塩(CGP 71683A)、MC4アゴニスト(例えば1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]アミド;(WO 01/91752))、オレキシンアンタゴニスト(例えば1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素、塩酸塩(SB-334867-A))、H3アゴニスト(3-シクロヘキシル-1-(4,4-ジメチル-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンシュウ酸塩(WO 00/63208); TNFアゴニスト、CRFアンタゴニスト(例えば[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチル

10

20

30

40

50

フェニル) - 9 H - 1, 3, 9 - トリアザフルオレン - 4 - イル] ジプロピルアミン (WO 00/66585))、C R F B P アнтаゴニスト (例えばウロコルチン)、ウロコルチンアゴニスト、 β 3 アゴニスト (例えば 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニルメチルフェニル) - 2 - [2 - (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] エタノール塩酸塩 (WO 01/83451))、C B 1 (カンナビノイド受容体 1) 受容体アンタゴニスト (例えばリモナバン (rimonabant) 若しくは WO 02/28346 中で言及された活性成分)、M S H (メラノサイト刺激ホルモン) アゴニスト、C C K - A アゴニスト (例えば {2 - [4 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシルエチル) チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5, 7 - ジメチルインドール - 1 - イル} 酢酸トリフルオロ酢酸塩 (WO 99/15525))、セロトニン再取り込み阻害剤 (例えばデクスフェンフルアミン (dexfenfluramine))、混合性のセロトニン作動性 (serotonergic) 及びノルアドレナリン作動性化合物 (例えば WO 00/71549))、5 H T アゴニスト、例えば 1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル) ピペラジンシュウ酸塩 (WO 01/09111))、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン (例えばヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物 (6 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸第三級ブチルエステル (WO 01/85695))、T R H アゴニスト (例えば EP 0 462 884 を参照のこと)、脱共役タンパク質 2 若しくは 3 モジュレーター、レプチンアゴニスト (例えば Lee, Daniel W. ; Leinung, Matthew C. ; Rozhavskaya-Arena, Marina ; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001) 、26 (9) 、873-881 を参照のこと)、D A アゴニスト (プロモクリプチン、ドプレキシン (Doprexin))、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤 (例えば WO 00/40569))、P P A R モジュレーター (例えば WO 00/78312))、R X R モジュレーター又は T R - β アゴニストと併用投与される。

【0044】

本発明の一実施態様において、他の活性成分はレプチンである (例えば「Perspectives in the therapeutic use of leptin」、Salvador, Javier ; Gomez-Ambrosi, Javier ; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001) 、2 (10) 、1615-1622 を参照のこと)。

一実施態様において、他の活性成分は、デクスアンフェタミン (dexamphatamine) 又はアンフェタミンである。

一実施態様において、他の活性成分は、フェンフルアミン又はデクスフェンフルアミンである。

別の実施態様において、他の活性成分はシブトラミン (sibutramine) である。

一実施態様において、他の活性成分はオルリスタットである。

一実施態様において、他の活性成分は、マジンドール又はフェンテルミンである。

【0045】

さらなる実施態様において、他の活性成分はリモナバンである。

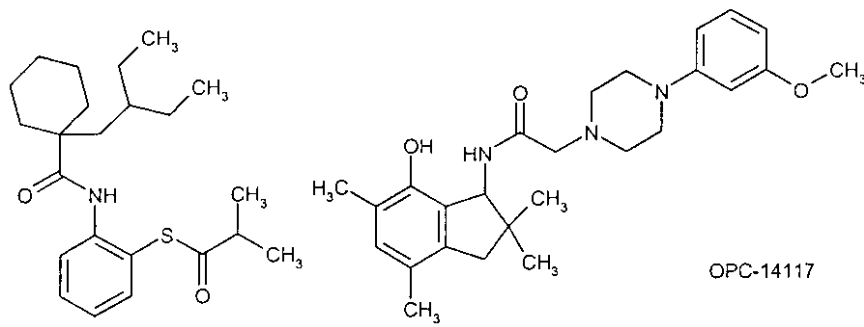
一実施態様において、式 I の化合物は、膨張性薬剤、好ましくは不溶性膨張性薬剤 (例えば、イナゴマメ / C a r o m a x ^(R) (Zunft H J ら、Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 9月~10月) 、18 (5) 、230~6) (Caromax は、Nutrinova、Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH、Industriepark Hoechst、65926 Frankfurt/Main からのイナゴマメ含有製品である) を参照のこと) と併用投与される。C a r o m a x ^(R) との併用は、式 I の化合物及び C a r o m a x ^(R) を 1 つの製剤中に含むか、又はこれらを別々に投与することによって可能である。C a r o m a x ^(R) はまたこれに関して、食品、例えばパン製品又はミューズリーバーの形態で投与され得る。

【0046】

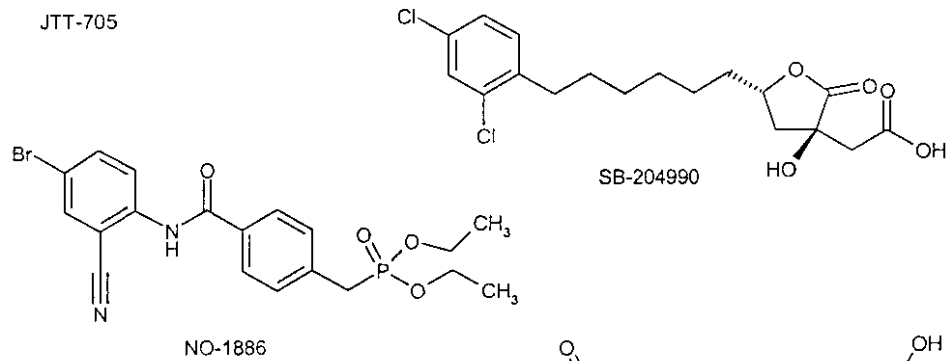
1 つ又はそれ以上の上記の化合物及び場合により 1 つ又はそれ以上の他の薬理的に活性な物質との本発明の化合物のすべての好適な併用が、本発明によって与えられる保護範

囲内にあるとされることはよく理解されるであろう。

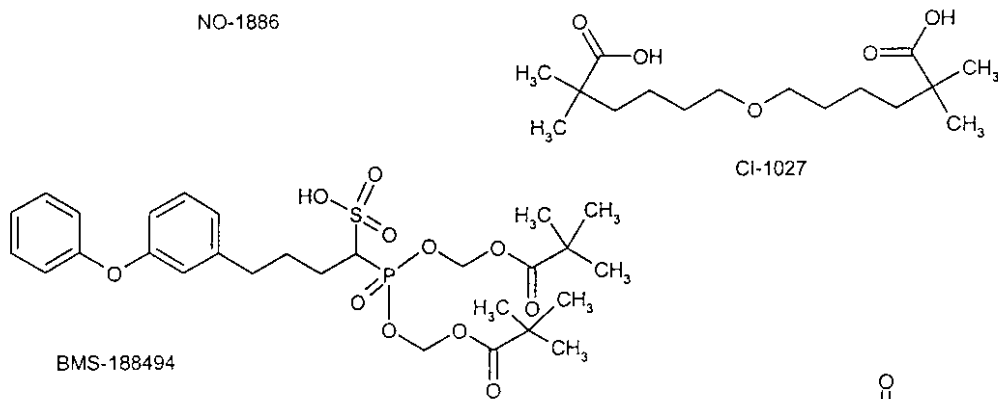
【化 2】



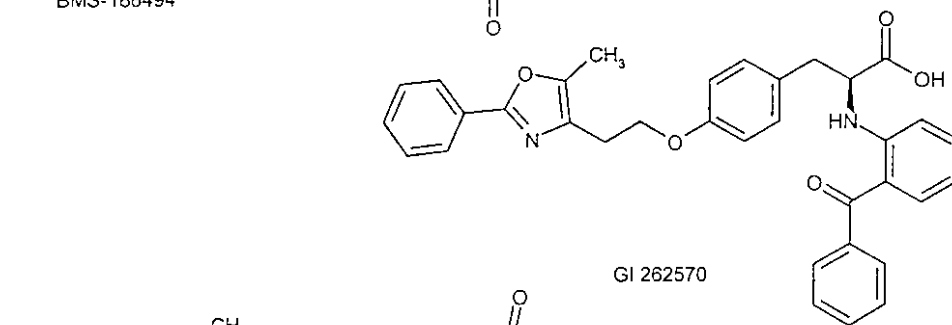
10



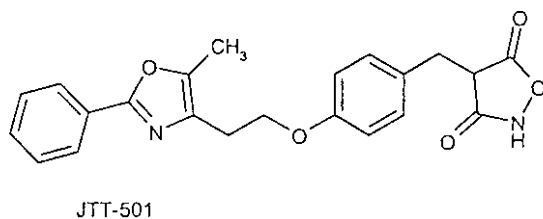
20



30



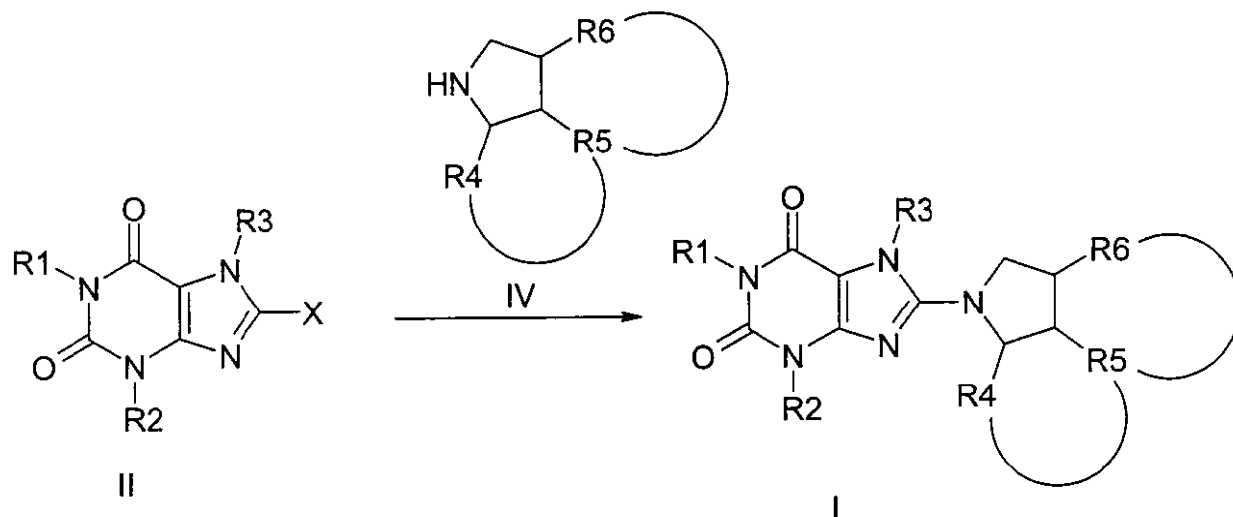
40



【0047】

式 I の化合物は、X が脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、スルホニルオキシ、スルフィニル、スルホキシルである式 II の好適な出発物質を式 IV の化合物と、適切な場合には好適な塩基の存在下及び好適な溶媒混合物中で反応させることによって製造し得る。

【化 3】



10

残基IVを、窒素官能基上で保護された形態で利用し、そしてIIとの反応を行った後に再びこの保護基を脱離することが適切であり得る。

【0048】

このような好適な保護基並びに導入方法及び脱離方法は公知である（Theodora W. Greene及びPeter G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons, Inc.、New York、1999を参照のこと）。式IIのハロゲン化合物は、公知の方法、例えば対応するH又はヒドロキシ化合物（式II、X=H）のハロゲン化によって得られ得る。好適なハロゲン化剤は、例えば塩素及び臭素のようなハロゲン、N-ブロモスクシンイミド、五塩化リン又はオキシ塩化リンであり得る。

20

【0049】

式IIの化合物の合成は、文献に記載されている（Houben Weyl E9b/2、331頁以下及びそこに引用される文献を参照のこと）。これらは、好適な試薬との反応によって、例えばジアミノピリジン誘導体又はアミノイミダゾールカルボキサミドから出発して得られ得、そして標的化された化学修飾、例えば加水分解、アルキル化、ハロゲン化又はアシル化によって、式IIの所望の出発化合物に転換され得る。

30

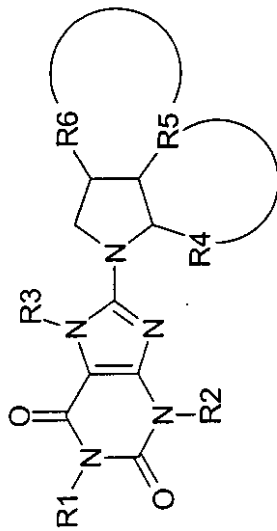
【0050】

ラジカルR1～R3は、適切な公知の前駆物質をアルキル化することによる自体公知の方法によって製造され得、これは順序を変更し得る。しかし、キサンチン構造を合成するために、好適な前駆物質を適切に選択することによってこれらを導入することもできる。

二環式（bicyclic）アミンIVの合成は、文献に開示される方法又は実施例で言及される方法によって可能である。

以下に詳述される実施例は、本発明を例示するのに資するが、本発明を制限するものではない。

【表 1】



I

実施例	R1	R2	R3	R4-R5	R5-R6	
le						
1	-CH ₂ -CO- フェニル	-CH ₃	-CH ₂ -CH=C-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -NH-	R6 = H	
1a	-CH ₂ -CO- フェニル	-CH ₃	-CH ₂ -CH=C-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -NH-	R6 = H	ジアステレオマー 1
1b	-CH ₂ -CO- フェニル	-CH ₃	-CH ₂ -CH=C-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -NH-	R6 = H	ジアステレオマー 2
2	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -CH=C-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -NH-	R6 = H	
3b	-CH ₂ -CO- フェニル	-CH ₃	-CH ₂ -CH=C-(CH ₃) ₂	R4 = H	CH ₂ -NH-CH ₂ -	

表 1 :

【発明の効果】

【0051】

式 I の化合物は、脂質代謝及び糖質代謝に対する有益な効果が顕著であり、特にこれら

10

20

30

40

50

は血糖レベルを低下させ、そして2型糖尿病、インスリン抵抗性、異脂肪血症及び代謝症候群／シンドロームXの処置に好適である。この化合物はまた、動脈硬化症発現の予防及び処置に好適である。この化合物は、単独で又は他の血糖低下性の活性成分と併用して使用され得る。この化合物は、DPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼIV）阻害剤として作用し、そしてまた、ウェルビーイングの障害（disorder or wellbeing）及び他の精神医学適応症、例えば鬱病、不安状態、不安神経症、統合失調症の処置、及び概日リズムに関連した障害の処置、哺乳動物の体重減少のため免疫学的障害の処置、並びに薬物乱用の処置に好適である。

【0052】

これらはまた、癌、関節炎、変形性関節症、骨粗しょう症、睡眠障害、睡眠時無呼吸、女性及び男性の性障害、炎症、ざ瘡、皮膚の色素沈着、ステロイド代謝の障害、皮膚疾患、乾癬、真菌症、神経変性疾患、多発性硬化症及びアルツハイマー病の処置に好適である。

【0053】

化合物の活性を、次の通りにアッセイした。

DPP-IV活性の測定：

材料：

ブタ腎臓由来のDPP-IV（Sigma、Munich）

H-Ala-Pro-AFC（Bachem、Weil am Rhein）

アッセイ条件：

DPP-IV（1mU/ml、最終濃度）

H-Ala-Pro-AFC（15μM、最終濃度）

Tris/HCl（40mM、pH7.4）中、総量0.2ml

反応を、室温で種々の時間（代表的には10分間）行い、そして反応の最後にZnCl₂（1M）20μlを添加することによって、この反応を停止させた。H-Ala-Pro-AFC転換を、405nmでの励起後に535nmでの発光を測定することにより、蛍光光度法的に測定した。阻害剤を添加したとき、アッセイ混合物の総量が200μlに維持されるように、添加する緩衝液容量を合わせた。

【0054】

阻害剤のIC₅₀値を、一定の基質濃度15μMを用いて阻害剤濃度を変化させることによって測定した。K_i値及びK_m値を、記載されるように（Dixon,M.及びWebb,E.C.（1979）Enzymes、第3版、47～206頁、Academic Press）、基質濃度及び阻害剤濃度を適切に変化させることによって見出した。K_m値、IC₅₀値及びK_i値を、市販のソフトウェアパッケージを用いて計算した（Leatherbarrow,R.J.（1992）GraFit Version 3.0、Eritacus Software Ltd. Staines、U.K.）。

【表2】

表2：代表的な実施態様の生物学的活性：

代表的な実施態様の番号	IC-50	所見
1	34 nM	
1a	160 nM	
1b	18 nM	

【0055】

この表から、式Iの化合物がDPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼIV）の活性を阻害し、従って血糖レベルを低下させるのに極めて好適であると判断され得る。

いくつかの代表的な実施態様の製造を以下に詳細に記載し、そして式Iの他の化合物も

同様に得た。

【実施例】

【0056】

実施例 1

8-(シス-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン塩酸塩

8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 400 mg を、N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、そして炭酸カリウム 130 mg 及びシス-オクタヒドロピロロ[3,2-b]ピロール 200 mg の添加後、80℃で6時間攪拌した。次いでこの混合物を、水 20 ml で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。油状残留物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、移動相：塩化メチレン：メタノール=95：5）によって精製した。得られる油状生成物を、酢酸エチル中の飽和塩化水素溶液 0.3 ml で処理し、酢酸エチル 5 ml で希釈し、攪拌し、そして固体塩酸塩として吸引しながら濾別し、そして真空中で乾燥させた。

収量：85 mg m.p. : 257℃ MS : M+1 = 463

2つのジアステレオマーのシス化合物の混合物を、キラルカラム（Chiralpak AD 10×40 cm, Merck製；溶離剤：メタノール+0.1%ジエチルアミン）上で分離し、それによって、以下の2つの生成物を得た。

【0057】

実施例 1 a

8-(シス-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

保持時間：9.3分（流速：1 ml / 分、MeOH + 0.1% DEA）

m.p. : 油状 MS : M+1 = 463

【0058】

実施例 1 b

8-(シス-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロール-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

保持時間：7.3分（流速：1 ml / 分、MeOH + 0.1% DEA）

m.p. : 油状 MS : M+1 = 463

出発物質として使用されるシス-オクタヒドロ-ピロロ[3,2-b]ピロールを、中間体 1.1)、1.2) 及び 1.3) を介した次の経路によって製造した。

1.1) ヘキサ-1,3,4,6-テトラオール

水中の4-メチルモルホリン4-オキシド（50%）を、ヘキサ-3-エン-1,6-ジオール（7.2 g）、アセトン（77 mL）、水（150 mL）、tert-ブタノール（77 mL）、メタンスルホンアミド（5.9 g）及びオスミウム酸カリウム（228 mg）の混合物に徐々に添加した。12時間後、この混合物を濃縮し、そしてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（移動相：酢酸エチル/メタノール 3：1）によって精製した。分子量 150.18 の生成物（C₆H₁₄O₄）を、このようにして得た；MS（ESI）：151（M+H⁺）。

【0059】

1.2) 1,3,4,6-テトラメタンスルホニルオキシヘキサン

メタンスルホニルクロリド（30.4 mL）を、ピリジン（150 mL）中のヘキサ-1,3,4,6-テトラオール（8.3 g）の溶液に-45℃で添加した。氷浴温度で3時間の反応時間後、この混合物を、塩酸（4 N）に注いだ。得られる沈殿物を、吸引しながら

10

20

30

40

50

ら濾別した。分子量 462.54 の生成物 (C₁₀H₂₂O₁₂S₄) を、このようにして得た; MS (ESI): 463 (M+H⁺)。

【0060】

1.3) 1,4-ジベンジル-オクタヒドロ-ピロロ [3,2-b] ピロール

1,3,4,6-テトラメタンスルホニルオキシヘキサン (20.6 g)、ベンジルアミン (39.6 mL) 及びジオキサン (550 mL) の混合物を、還流下で 3 時間沸騰させた。この反応溶液を冷却し、そしてトリエチルアミン (60.5 mL) 及び塩化アセチル (25.9 mL) を添加した。40 分後、この反応混合物を濃縮し、そして残留物を、塩酸 (6 N) と酢酸エチルとの間で分配した。水相を、水酸化ナトリウム溶液 (10 N) で塩基性にし、そして酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして濃縮した。分子量 292.43 の生成物 (C₂₀H₂₄N₂) を、このようにして得た; MS (ESI): 293 (M+H⁺)。

10

【0061】

シス-オクタヒドロ-ピロロ [3,2-b] ピロール

メタノール (60 mL) 中の 1,4-ジベンジル-オクタヒドロ-ピロロ [3,2-b] ピロール (2.4 g) の溶液を、ギ酸アンモニウム (2.1 g) 及び炭素上の水酸化パラジウム (20%、0.12 g) と混合し、そして混合物を、還流下で 8 時間沸騰させた。冷却後、この反応溶液を濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、実施例 1) のように直ちにさらに反応させた。

以下を、代表的な実施態様 1 と同様に製造した:

20

【0062】

実施例 2

1-エチル-8-(シス-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,2-b] ピロール-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

m.p.: 樹脂状 MS: M+1 = 373

【0063】

実施例 3

a) 5-[3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-シス-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,4-c] ピロール-2-カルボン酸 tert-ブチル

30

8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 52 mg を、DMF 1 mL に溶解し、そしてシス-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,4-c] ピロール-2-カルボン酸 tert-ブチル 56 mg 及び炭酸カリウム 36.5 mg を添加した。この混合物を、90℃で 5 時間攪拌し、冷却し、そして真空中で蒸発させた。油状残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 移動相: 塩化メチレン: メタノール = 98:2) によって精製した。

収量: 55 mg m.p.: 樹脂状 MS: M+1 = 563

40

【0064】

b) 8-(シス-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,4-c] ピロール-2-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン塩酸塩

この化合物を、5-[3-メチル-7-(3-メチル-ブタ-2-エニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ヘキサヒドロ-ピロロ [3,4-c] ピロール-2-カルボン酸 tert-ブチル 50 mg を酢酸エチル 5 mL に溶解し、この溶液を酢酸エチル中の過剰な塩化水素溶液で処理し、回転蒸発器で濃縮し、そしてジイソプロピルエーテルとともに攪拌することによって得た。

50

収量：45 mg m.p.：樹脂状 MS：M + 1 = 463

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D519/00 A61K31/522		
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) IPC 7 C07D		
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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	EP 1 338 595 A (EISAI CO., LTD) 27 August 2003 (2003-08-27) cited in the application page 2, line 56 - page 5, line 13 Seite 19, Formel (Ig)	1-13
A	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6 September 2002 (2002-09-06) das ganze Dokument; im besonderen, Seite 184, Beispiel 1(1) the whole document	1-13
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 September 2005		Date of mailing of the international search report 04/10/2005
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 Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008005

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1338595	A	27-08-2003	US 2004082570 A1	29-04-2004
WO 02068420	A	06-09-2002	BG 108093 A	31-08-2004
			BR 0207767 A	30-03-2004
			CA 2435730 A1	06-09-2002
			CN 1492870 A	28-04-2004
			CZ 20032296 A3	12-11-2003
			EE 200300409 A	15-12-2003
			EP 1368349 A1	10-12-2003
			HU 0303614 A2	01-03-2004
			JP 2004522786 T	29-07-2004
			MX PA03007349 A	04-12-2003
			NO 20033726 A	21-08-2003
			PL 362737 A1	02-11-2004
			SK 10532003 A3	02-03-2004
			US 2004077645 A1	22-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/008005

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D519/00 A61K31/522		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 1 338 595 A (EISAI CO., LTD) 27. August 2003 (2003-08-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 56 - Seite 5, Zeile 13 Seite 19, Formel (Ig)	1-13
A	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6. September 2002 (2002-09-06) das ganze Dokument; im besonderen, Seite 184, Beispiel 1(1) das ganze Dokument	1-13
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen. ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgedr.) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 26. September 2005		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 04/10/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo.nl Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Fink, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008005

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1338595 A	27-08-2003	US 2004082570 A1	29-04-2004
WO 02068420 A	06-09-2002	BG 108093 A	31-08-2004
		BR 0207767 A	30-03-2004
		CA 2435730 A1	06-09-2002
		CN 1492870 A	28-04-2004
		CZ 20032296 A3	12-11-2003
		EE 200300409 A	15-12-2003
		EP 1368349 A1	10-12-2003
		HU 0303614 A2	01-03-2004
		JP 2004522786 T	29-07-2004
		MX PA03007349 A	04-12-2003
		NO 20033726 A	21-08-2003
		PL 362737 A1	02-11-2004
		SK 10532003 A3	02-03-2004
		US 2004077645 A1	22-04-2004

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 3/06 (2006.01)	A 6 1 P	5/50		
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1	
	A 6 1 P	43/00	1 1 1	

(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, 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 100106769

弁理士 新井 信輔

(74)代理人 100128543

弁理士 犬山 広樹

(72)発明者 カール・シェーナフィンガー

ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ. ホルンダーヴェーク 8

(72)発明者 ゲーアハルト・イエーネ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト. ゼーバッハシュトラッセ 2 2

(72)発明者 エリーザベト・デフォサ

ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン. シャイトグラーベン 1 0

(72)発明者 ロータール・シュヴィンク

ドイツ連邦共和国 3 5 2 6 0 シュタットアレンドルフ. アム・ヒンタートーア 2

(72)発明者 ホルガー・ヴァーグナー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビーベラッハ/メテンベルク. アムリスヴィルシュトラッセ 7

(72)発明者 クリスチアン・ブニング

ドイツ連邦共和国 5 3 1 7 5 ボン. マティーアスーギュネヴァルトーシュトラッセ 1 7

(72)発明者 ゲーオルク・チャンク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 エッセンハイム. アンデアクリンゲルプフォルテ 9 a

(72)発明者 ウルリッヒ・ヴェルナー

ドイツ連邦共和国 5 6 3 5 7 ミーレン. ハウプトシュトラッセ 8 4

Fターム(参考) 4C072 MM03 UU01

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA45 ZC03 ZC20 ZC33 ZC35 ZC41 ZC42
ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA45 ZC03
ZC20 ZC33 ZC35 ZC41 ZC42 ZC75